

ANNEE 2014

2014 TOU3 1589

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aurélie LE BORGNE KRAMS

Le 13 octobre 2014

**Effet de la stimulation transcrânienne par courant électrique continu (tDCS) du cortex
préfrontal dorsolatéral gauche sur la consommation tabagique**

Directrice de thèse : Dr Rose-Marie ROUQUET

JURY

Monsieur le Professeur Alain DIDIER	Président
Monsieur le Professeur Daniel RIVIERE	Assesseur
Monsieur le Professeur Julien MAZIERES	Assesseur
Madame le Docteur Rose-Marie ROUQUET	Assesseur
Madame le Docteur Marion SIMONETTA-MOREAU	Suppléant

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophtalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.

Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A.	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N.	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U.
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
			Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

Septembre 2013

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

A Monsieur le Professeur Alain DIDIER,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Pneumologie-Allergologie

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien avec la plus grande bienveillance tout au long de cette expérience et au cours de mon internat.

Soyez assuré de ma plus profonde considération.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Daniel RIVIERE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier aux Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Et Médecine du sport

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger ce travail.

Je vous remercie de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre service durant ce semestre, le dernier de mon internat.

J'espère que vous apprécierez ma prose qui, comme vous me l'avez dit, vous rappellera vos débuts en tant que tabacologue.

A Monsieur le Professeur Julien MAZIERES,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Pneumologie et Oncologie Thoracique

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

Je te suis reconnaissante de l'enseignement prodigué durant ces quatre années. Tu nous encourages à donner toujours le meilleur de nous-même dans les travaux que nous entreprenons et je t'en remercie. Il me paraissait donc indispensable que tu sièges à ce jury.

A Madame le Docteur Rose-Marie ROUQUET,

Praticien Hospitalier en pneumologie

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je vous remercie de m'avoir impliquée dans votre projet.

Vous m'avez offert l'opportunité de découvrir le monde de la Recherche Clinique.

A Madame le Docteur Marion SIMONETTA-MOREAU,

Praticien Hospitalier en Neurologie

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Vous avez toujours été disponible durant ce travail. Vous m'avez initiée aux joies des analyses statistiques.

La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections sont pour moi un exemple de rigueur et je vous en remercie.

A ma famille,

A Thomas, mon époux,

Mon cœur, après mes vœux de mariage, voici déjà venu le temps de te remercier pour tout l'amour que tu me donnes et ton soutien sans faille. J'espère aussi t'apporter autant de bonheur à chaque heure des 615 456 heures avec toi (en comptant les années bissextiles cette fois !).

A mes parents, Béatrice et Michel,

Vous m'avez fait confiance et m'avez suivie dans ce long chemin des études de médecine. Je vous remercie d'avoir fait en sorte que nous ne manquions de rien avec Stéphane.

Maman, je n'oublierai pas les nuits blanches où tu restais éveillée tant que je continuais à réviser ma P1. Merci. A papa, merci pour tes précieux conseils.

A mon frère, Stéphane,

Tu as choisi de partir à un bout de la France et moi à l'autre, ce n'est pas malin. En tout cas, je pense fort à toi en ce jour ainsi qu'à Sabel, Léane, Miguel et...le petit dernier qui ne demande qu'à nous rejoindre très prochainement.

A mamie Madeleine,

Quelle année je te fais vivre entre le mariage en juillet et la thèse en octobre. Merci d'être toujours présente dans les grands moments.

A mes grands-parents partis trop tôt. A Tonton Jeannot.

A mes tantes et oncles (je ne vais pas tous vous citer sinon ma thèse serait beaucoup trop longue !), **à mes cousines et cousins et les enfants.**

A ma chère Sophie, ma cousine. Merci de m'avoir protégée des « tortures » de mes cousins (les chameaux !).

A ma belle-famille,

A Benjamin et David,

Merci de nous avoir choyés quand nous sommes arrivés à Toulouse.

A Anne et Martin,

Merci de m'avoir accueillie aussi gentiment dans votre famille. Martin, il te faut vraiment arrêter de fumer !

A mes amis,

Mes amis de Saint-Antoine : Mélissa, Magali, Emilie, Lydie, Antonin, Nurcan (et Izel) et Guillaume. Même si la distance nous éloigne, c'est toujours un immense plaisir de vous retrouver.

Mes amis et collègues de Toulouse : A Marine et Aurélien, Johanna, Sarah (alors cette robe ?) avec qui je partage les étapes importantes de mon cursus professionnel. A Tatiana, j'espère assurer dignement ta relève; à MCP (cela a été un plaisir de partager avec toi mes angoisses du début d'internat et tes angoisses du début de clinicat), à Emilie B, Audrey, Elodie, Marion, Sihem, Anne-Laure, Pauline, Faïza, Chloé, Myriam, Alexandra, Christine, Clémence, Damien G, Antoine, Damien R, Florian, Fabien, Sylvain...

A mes seniors,

A Monsieur le Professeur Charles MAYAUD,

Je vous remercie de m'avoir transmis la passion de la pneumologie. Vos cours de sémiologie sont inoubliables. Beaucoup d'externes passés dans votre service ont choisi de faire de la pneumologie grâce à vous.

A Monsieur le Professeur Daniel ADOUE,

Vous m'avez accueillie dans votre service alors que j'étais en 3ème semestre. J'y ai passé 6 mois enrichissants professionnellement et personnellement. Vous m'avez dit que j'étais brillante parce que je trouvais toujours les réponses à vos cas cliniques et j'en suis honorée.

Au Docteur Marlène MURRIS,

Tu as été ma première chef et tu m'as appris beaucoup de choses. Je reste depuis très attachée à ton unité qu'est la 3B. C'est avec grand plaisir que je vais travailler à tes côtés pendant ces deux années à venir.

Au Docteur Grégoire PREVOT et au Docteur Laurent TETU,

Vous avez été vous aussi mes premiers chefs en 3B. Merci pour tout le savoir que vous nous transmettez avec passion et bonne humeur (Laurent, merci pour tes cours de météorologie sur Windguru à quelques jours de mon mariage).

A l'ensemble de l'équipe de pneumologie de Larrey,

Aux infirmières de 3B et à celles parties avec qui j'ai passé de bons moments en 1^{er} semestre (Géraldine, Claire, Marion), aux infirmières d'endoscopie,...

A l'équipe de pneumologie du CH d'Albi (Nadège, Mr BAREL, Mr BORREL, Jean-Marie MERAULT, les infirmières Karine, Clémence, Corinne,...)

Au Service de Chirurgie Thoracique de l'Hôpital Larrey

Aux anesthésistes de la CVR et aux infirmières des soins (Chacha, Laureen, Aurore, Emilie(s)...))

A l'équipe du service de Médecine interne, de Monsieur le Professeur ADOUE,
Sylvie OLLIER, Odile BEYNE-RAUZY, Pierre COUGOUL (et son groupe de JAZZ).

A l'équipe du service de Réanimation du CH de Montauban,

A l'équipe des explorations fonctionnelles respiratoires,

Vous m'avez supportée avec courage pendant la préparation de ma thèse.

Et enfin merci au Docteur LAENNEC d'avoir inventé le stéthoscope.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	16
INTRODUCTION	17
I.1. EPIDEMIOLOGIE	20
I.1.1. Consommation de tabac en France	20
I.1.2. Mortalité liée au tabagisme	24
I.1.3. Morbidité liée au tabagisme	25
I.1.4. Bénéfices au sevrage tabagique	29
I.2. DEPENDANCES LIEES AU TABAC	30
I.2.1. Définitions de la dépendance	30
I.2.2. Dépendance physique et nicotine : bases pharmacologiques	33
I.2.3. <i>Craving</i>	38
I.3. EVALUATION DU PATIENT TABAGIQUE	39
I.3.1. Evaluation de la dépendance	40
I.3.2. Evaluation des comorbidités anxieuses et dépressives	41
I.3.3. Evaluation des coaddictions	42
I.3.4. Evaluation de la motivation à l'arrêt du tabac	42
I.3.5. Mesure du monoxyde de carbone expiré	43
I.4. TRAITEMENTS RECOMMANDES D'AIDE AU SEVRAGE TABAGIQUE	45
I.4.1. Stratégies médicamenteuses recommandées	45
I.4.2. Thérapeutiques non médicamenteuses recommandées	50
II. MODULATION DE L'EXCITABILITE CEREbraLE EN TABACOLOGIE	52
II.1. REGIONS CEREbraLES IMPLIQUEES DANS LA DEPENDANCE	52
II.1.1. Système de récompense	52
II.1.2. Neuroimagerie fonctionnelle dans la compréhension du <i>craving</i>	55
II.1.3. Plasticité du cortex préfrontal dorsolatéral et tabagisme	58
II.2. NEUROSTIMULATION NON INVASIVE : rTMS ET tDCS	62
II.2.1. Principes	62
II.2.2. Champs d'application	64
II.2.3. Neurostimulation non invasive en tabacologie	66
III. HYPOTHESE DE TRAVAIL	69
IV. MATERIEL ET METHODES	70
IV.1. OBJECTIFS	70
IV.1.1. Objectif principal	70
IV.1.2. Objectifs secondaires	70
IV.2. PATIENTS	71
IV.3. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	73
IV.3.1. Visite de pré-inclusion: V0	73
IV.3.2. Première visite d'inclusion: V1	74
IV.3.3. Visites J2, J3 et J4	75

IV.3.4. Visite à J5	75
IV.3.5. Visite de fin de la recherche entre J15 et J20	75
IV.4. PROCEDURE DE tDCS.....	76
IV.4.1. Procédure de stimulation tDCS anodale vraie	76
IV.4.2. Procédure de comparaison tDCS sham	78
IV.5. OUTILS D’EVALUATION	78
IV.5.1. Cotinine salivaire	78
IV.5.2. Autres outils de mesure de la consommation tabagique.....	79
IV.5.3. Outils de mesure du <i>craving</i> signaux-induit.....	80
IV.6. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES	81
IV.6.1. Recueil des données.....	81
IV.6.2. Caractéristiques des patients.....	81
IV.6.3. Consommation tabagique et <i>craving</i> signaux-induit	82
IV.6.4. Analyses en sous-groupes.....	82
IV.6.5. Recherche de corrélations.....	82
IV.6.6. Faisabilité et tolérance	83
V. RESULTATS.....	83
V.1. PATIENTS	83
V.1.1. Données générales	83
V.1.2. Etat anxio-dépressif et motivation des patients au cours de l’étude	84
V.2. ANALYSE DES RESULTATS à J1.....	86
V.2.1. Paramètres évoluant la consommation tabagique	86
V.2.2. Paramètres évaluant le <i>craving</i> signaux-induit à J1	89
V.3. ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	89
V.4. ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	92
V.4.1. Cotinine salivaire entre J5 et J15-20	92
V.4.2. Nombre de cigarettes fumées par jour	93
V.4.3. Evolution du CO expiré	95
V.4.4. Evolution du <i>craving</i> signaux-induit	96
V.5. ANALYSE DU SOUS-GROUPE « GROS FUMEURS »	100
V.5.1. Caractéristiques des patients	100
V.5.2. Evolution de la consommation tabagique et du <i>craving</i> signaux-induit.....	100
V.6.TOLERANCE	102
V.7. FAISABILITE DE LA TECHNIQUE EN AMBULATOIRE.....	103
VI. DISCUSSION	105
VI.1. HOMOGENEITE DES GROUPES.....	105
VI.2. PRINCIPAUX RESULTATS DE L’ETUDE.....	105
VI.2.1. Effets de la tDCS sur la cotinine salivaire.....	105
VI.2.2. Effets de la tDCS sur les critères de jugement secondaires.....	107
VI.2.3. Amélioration du score HAD.....	110
VI.2.4. Recherche d’un effet rémanent de la tDCS	111
VI.3. AVANTAGES ET LIMITES DE LA tDCS	112

VI.3.1. Avantages	112
VI.3.2. Limites	114
VI.4. CHOIX DE LA ZONE CEREBRALE STIMULEE	115
VI.4.1. Choix du cortex préfrontal dorsolatéral	115
VI.4.2. Choix de la latéralité.....	115
VI.5.PERSPECTIVES	116
VI.5.1 Etudes tDCS en cours dans le sevrage tabagique	117
VI.5.2 Autres pistes de travail	118
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE.....	120
ANNEXES.....	137

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

tDCS <i>transcranial Direct Current Stimulation</i>	TDCF Test de Dépendance à la Cigarette de Fagerström
rTMS Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive	HAD auto-questionnaire <i>Hospital Anxiety-Depression Scale</i>
INPES Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé	Q-MAT Questionnaire de Motivation à l'Arrêt du Tabac
ESCAPAD Enquête sur la Santé et la Consommation lors de l'Appel de Préparation A la Défense	HbCO hémoglobine oxycarbonée
ESPAD <i>European School Survey Project on Alcohol and other Drugs</i>	p.p.m parties par million
OMS Organisation Mondiale de la Santé	ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPCO Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive	TCC Thérapies Cognitives et Comportementales
RR Risque relatif	TSN Traitements de Substitution Nicotinique
CO Monoxyde de Carbone	IRM-f Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique
SCA Syndrome Coronarien Aigu	BOLD <i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
AVC Accident vasculaire cérébral	CCA Cortex Cingulaire Antérieur
OR <i>Odds Ratio</i>	COF Cortex orbitofrontal
IC Intervalle de Confiance	TEP Tomographie par Emission de Positons
VEMS Volume Expiré Maximal à la 1 ^{ère} Seconde	EVA Echelle Visuelle Analogique
CIM-10 10 ^{ème} Révision de la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes	EEG Electroencéphalogramme
DSM Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux	FTCQ-12 <i>French Tobacco Craving Questionnaire-12 items</i>
HAS Haute Autorité de Santé	CIC Centre d'Investigation Clinique
nAchR Récepteur nicotinique à l'Acétylcholine	UCAST Unité de coordination et d'Aide au Sevrage Tabagique
ATV Aire Tegmentale Ventrale	ANOVA analyse de variance
FTCD Fagerström Test for Cigarette Dependence	

INTRODUCTION

On estime actuellement à 1,3 milliard le nombre de fumeurs dans le monde. En France, si le tabagisme est globalement en baisse depuis les années 1970, la consommation s'est légèrement accrue depuis 2005 (1). L'exploitation des données du Baromètre Santé 2010 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte en France métropolitaine, révèle une estimation du nombre d'usagers quotidiens à 13,4 millions (2).

Le tabagisme est un problème majeur de santé publique. Il est responsable de plus de 73 000 décès en France en 2004 (3). Il constitue un facteur de risque majeur de 6 des 8 premières causes de mortalité dans le monde (4). Il est la principale cause mondiale de décès évitable.

Le tabagisme est un comportement renforcé par une dépendance pharmacologique liée à la nicotine, et également non pharmacologique (sociale, comportementale, psychologique). Ces dépendances peuvent coexister chez un même fumeur. En l'absence d'aide, pharmacologique ou non, le taux de sevrage tabagique est de 3 à 5% à 6-12 mois. Ces taux faibles s'expliquent entre autres par la dépendance induite par la nicotine.

La nicotine agit au niveau du circuit de la récompense. Elle est responsable seulement d'une partie de la dépendance, la dépendance pharmacologique ou physique. Elle agit au niveau cérébral, via les récepteurs nicotiniques, sur l'activité dopaminergique du système mésolimbique. Les terminaisons axonales des neurones dopaminergiques se projettent dans le cortex préfrontal.

Les données de la littérature sont en faveur d'une aide au sevrage tabagique afin de lutter contre ce phénomène de dépendance pharmacologique (nicotinique), car cette aide est associée à une augmentation du nombre de tentatives d'arrêt du tabac et du taux d'abstinence (5,6). La prise en charge doit comprendre une éducation, des thérapies cognitives et comportementales, voire des traitements pharmacologiques par substitution nicotinique, varénicline, ou bupropion.

Malgré ces thérapeutiques, le processus de sevrage tabagique est souvent marqué par des rechutes. La moitié des consommateurs ayant arrêté de fumer après 3 mois de traitement rechute dans l'année. Le principal facteur de risque de rechute est le *craving* (7).

Le *craving* est une impulsion, un désir à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive. Au-delà de la dépendance physique liée à la substance, il est le reflet d'une

dépendance psychologique comprenant des dimensions émotionnelles, et également d'une dépendance comportementale. Il est un élément essentiel dans la prise de décision. Il est de deux types : d'une part le *craving* induit par des signaux évoquant le produit incriminé, des situations environnementales ou des affects, et d'autre part le *craving* général, ressenti en l'absence de contexte évocateur. Le *craving* induit par des signaux implique des structures superficielles dont le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), accessible à une neurostimulation, et des structures plus profondes.

La neurostimulation par voie transcrânienne est capable de moduler l'excitabilité cérébrale. Il s'agit du concept de plasticité neuronale. Deux techniques de stimulation non invasives émergent : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation électrique à courant continu (tDCS). La tDCS présente l'avantage d'être simple d'utilisation avec une tolérance excellente et un faible coût, même si cette technique a l'inconvénient de stimuler une zone cérébrale de façon moins focale que la rTMS.

La tDCS est une méthode qui utilise un courant électrique constant de faible intensité délivré par un stimulateur appliqué au moyen de 2 électrodes bipolaires (une anode et une cathode) posées sur le scalp en regard de la zone cérébrale que l'on souhaite moduler. Elle modifie l'excitabilité neuronale spontanée et l'activité cérébrale en induisant une dépolarisation (stimulation anodale) ou une hyperpolarisation (stimulation cathodale) du potentiel de repos de la membrane (8,9). Contrairement à la rTMS, elle présente l'avantage de générer également des post effets après la fin de la stimulation.

Une neurostimulation répétée et appliquée sur une zone cérébrale facilement accessible impliquée dans le processus de *craving* pourrait donc le moduler et ainsi réduire la consommation tabagique.

Dans le domaine de la tabacologie, les données de la littérature suggèrent que la tDCS répétée pendant plusieurs jours consécutifs induirait une diminution significative du *craving* chez des fumeurs réguliers (10,11).

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas d'étude qui évalue la tDCS à la fois sur le *craving* signaux-induit et sur la cotinine salivaire, outil objectif d'évaluation de la consommation tabagique.

Le but de ce travail est d'étudier l'effet à court terme de l'application répétée 5 jours consécutifs, d'une stimulation tDCS anodale en regard du CPFDL gauche sur la consommation tabagique, exprimée entre autres par le taux de cotinine salivaire, chez des

fumeurs réguliers en échec de sevrage tabagique, comparée à une stimulation tDCS placebo. Un effet rémanent sera recherché 10 à 15 jours après le dernier jour de tDCS.

I. TABAGISME

I.1. EPIDEMIOLOGIE

I.1.1. Consommation de tabac en France

Evolution des ventes de tabac en France et aspects législatifs

La consommation de tabac en France peut être connue à partir des données de ventes dans le réseau des buralistes et des revendeurs autorisés. Cependant, les achats transfrontaliers et en contrebande ne peuvent être évalués.

Le tabac destiné à la consommation en France se présente essentiellement sous forme de cigarettes manufacturées, ou de tabac à rouler. 88,5 % des consommateurs en 2010 fumaient des cigarettes manufacturées, et 24,3 % du tabac à rouler (1). Le tabac peut aussi être consommé sous forme de cigare, pipe, cigarillos. Il existe également d'autres présentations : le tabac à chiquer dont la nicotine est absorbée par la muqueuse buccale, le tabac à priser inhalé par les narines, le narghilé dénommé aussi pipe à eau, ou chicha, qui est très toxique car responsable d'une inhalation longue et profonde de la fumée produite. La consommation de chicha concerne 9 % des fumeurs actuels et est maximale chez les jeunes et les sujets sans emploi. Le *snus*, sachet de tabac placé entre la gencive et la lèvre supérieure, n'est normalement pas consommé en France car il est interdit depuis 1992 dans l'ensemble de l'Union Européenne sauf en Suède.

Les ventes de tabac ont augmenté en France dans les suites de la seconde guerre mondiale jusqu'en 1976, date de la loi Veil (*figure 1*) (12). La loi Veil (09 juillet 1976) fût le premier grand texte de lutte contre le tabagisme. Elle limitait la publicité en faveur du tabac à la seule presse écrite, imposait l'inscription de la mention « abus dangereux » sur les paquets de cigarettes et posait l'interdiction de fumer dans certains lieux à usage collectif. Un second infléchissement des ventes de tabac fût observé à partir de la publication en 1991 de la Loi Evin. Ce texte de loi a renforcé la législation d'interdiction de publicité et l'interdiction de fumer dans certains locaux à usage collectif dont les transports en commun et, surtout, a permis la hausse régulière du prix des cigarettes en excluant le tabac de la liste des produits entrant dans le calcul de l'indice des prix à la consommation.

La taxation du tabac a un impact conséquent sur la diminution des ventes de tabac mais seulement lorsque les hausses de prix sont fortes et brutales comme ce fût le cas de 2002 à 2004 lors du premier Plan Cancer : en 14 mois, le prix du paquet de cigarette a augmenté de 39%. Parallèlement, cette forte augmentation a provoqué une baisse des ventes officielles de tabac de 12 % en 2003 puis de 17 % en 2004 au sein du réseau buraliste français, mais les achats transfrontaliers se sont développés. Entre 2005 et 2010, les hausses de prix ont été modestes du fait d'un gel des taxes décidé par le gouvernement et n'ont pas eu d'impact sur les ventes de tabac. De même, les mesures d'interdiction de fumer dans tous les lieux fermés et couverts qui accueillent du public ou qui constituent des lieux de travail, entrées en vigueur en 2007 (décret Bertrand du 15 novembre 2006) n'ont pas permis de faire baisser la prévalence du tabagisme actif, qui a au contraire augmentée entre 2005 et 2010. Depuis 2010, les hausses de prix du tabac ont été régulières : le prix du paquet de 20 cigarettes le plus vendu est passé de 5,30 € en octobre 2009 à 7 € en janvier 2014 (soit + 32 %). Une partie de la consommation des fumeurs s'est reportée sur le tabac à rouler, moins onéreux. L'analyse des ventes de cigarettes auprès du réseau buraliste français a objectivé un recul de 9 % au premier trimestre 2013.

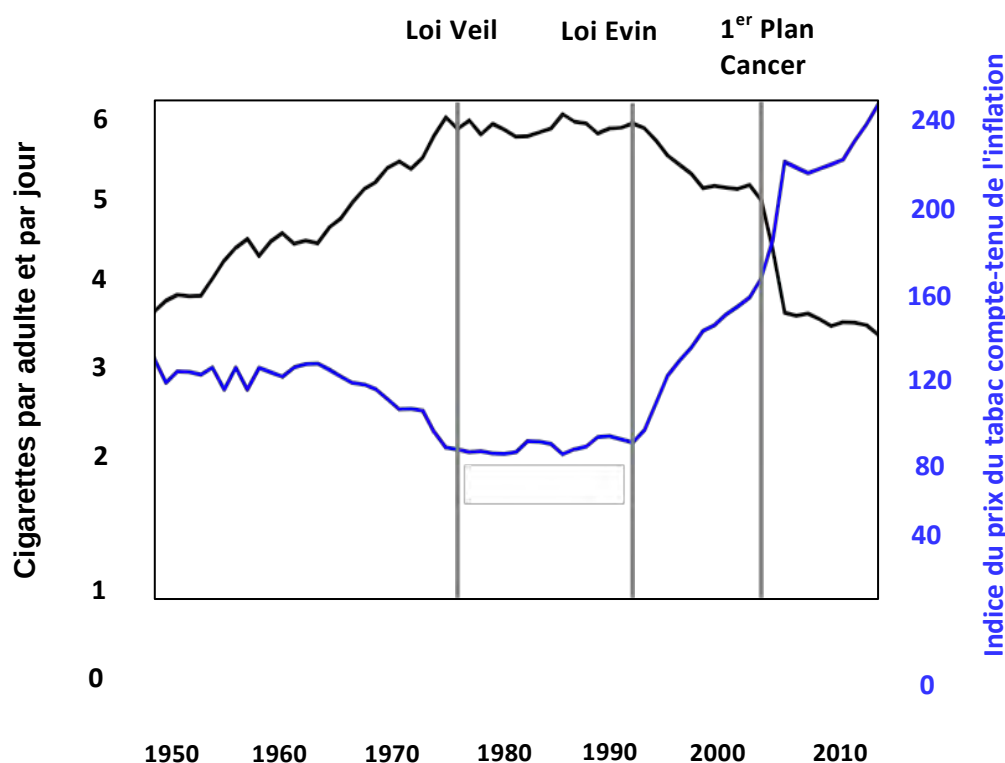


Figure 1. Evolution des ventes de cigarettes et du prix relatif du tabac (d'après Le Faou AL., Rev Mal Respir. 2005)

Prévalence d'usage du tabac en France

Le nombre de fumeurs réguliers, c'est-à-dire fumant quotidiennement, est estimé à 13,4 millions d'après l'exploitation des données du Baromètre Santé 2010 (2) relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte en France métropolitaine. D'après le test mini-Fagerström, 51,9 % des fumeurs réguliers âgés de 15 à 85 ans présentent une dépendance forte ou moyenne à la nicotine, avec une prédominance masculine (1).

Sur l'ensemble de la population des 15-75 ans, la proportion de fumeurs quotidiens a augmenté de 2 points entre 2005 et 2010, passant à 29,1 % ($p < 0,001$). Cela est principalement lié à l'augmentation du tabagisme quotidien chez les femmes (de 22,9 % à 26 %; $p < 0,001$), majoritairement dans la tranche d'âge 45-64 ans (augmentation de l'ordre de 7 points sur cette tranche d'âge). La génération née entre 1945 et 1965 est celle de l'émancipation féminine qui s'est accompagnée d'une entrée dans le tabagisme jusqu'alors stigmatisé pour les femmes, entrée accompagnée par les stratégies *marketing* de l'industrie du tabac. Donc, cette relative reprise du tabagisme observée en 2010 semble être davantage liée à la poursuite et à l'augmentation de consommation tabagique de fumeuses « anciennes » ayant commencé avant les lois Veil et Evin qu'à l'arrivée de nouvelles générations de fumeuses.

La France est le pays présentant la plus forte prévalence tabagique chez les femmes enceintes. Parmi les femmes enceintes, 27,5 % fument et 24,3 % quotidiennement. Ce pourcentage reste stable par rapport à 2005. Les femmes enceintes jeunes et celles à plus faibles revenus sont les plus concernées. Sur une enquête téléphonique réalisée auprès de 670 femmes qui fumaient avant leur grossesse, 40,2 % ont déclaré avoir arrêté de fumer lors de leur grossesse mais la majeure partie de celles-ci (82,2 %) ont repris par la suite.

La prévalence du tabagisme quotidien observé chez les chômeurs est nettement supérieure à celle dans la population générale. Ainsi, plus d'un chômeur sur deux fume tous les jours. Cette catégorie socioéconomique a subi la hausse la plus forte entre 2005 et 2010 (de 44 % à 51,1 % de fumeurs quotidiens, $p < 0,001$). Par ailleurs, le niveau de diplôme semble être également une variable sociodémographique influente sur le statut tabagique car si la prévalence du tabagisme est restée stable chez les personnes diplômées de niveau baccalauréat ou supérieur, elle a augmenté parmi les personnes sans diplômes entre 2005 et 2010 (de 30 % à 34 %, $p < 0,01$).

Certaines données évoluent cependant favorablement depuis 2005. Ainsi, le nombre moyen de cigarettes fumées par jour par les fumeurs réguliers a diminué entre 2005 et 2010 passant de 15,1 à 13,6.

Chez les adolescents, l'âge moyen d'initiation au tabac et d'entrée dans le tabagisme quotidien ont reculé en 2011 à 14,1 ans et 15 ans respectivement (résultats de l'Enquête sur la Santé et la Consommation lors de l'Appel de Préparation A la Défense : ESCAPAD) (13). A l'âge de 17 ans, il y a un tiers de fumeurs quotidiens contre 41 % en 2001. Cette forte diminution de la consommation chez les jeunes est la conséquence de la hausse des prix des cigarettes, de l'interdiction des paquets de moins de 20 cigarettes et de l'interdiction de vente de tabac aux mineurs de moins de 18 ans par la loi « Hôpital, patients, santé et territoires » de juillet 2009. Ces données sont à nuancer par l'importante consommation de cannabis puisque la France est le premier pays d'Europe en terme d'usage de cannabis chez les adolescents de 16 ans d'après l'enquête *European School Survey Project on Alcohol and other Drugs* (ESPAD) 2011 (14).

Les résultats de l'enquête Baromètre Santé 2014 de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) concernant l'actuelle prévalence du tabagisme sont attendus à la fin de l'année 2014

Prévalence de l'arrêt du tabac: données du Baromètre Santé 2010

D'après les données de l'INPES en 2010, parmi les individus de 15-85 ans interrogés de façon aléatoire par téléphone, 30 % étaient des ex-fumeurs. Parmi les fumeurs réguliers âgés de 15 à 75 ans, 57,6 % déclaraient avoir envie d'arrêter de fumer mais seulement 9,7 % avait le projet d'arrêter de fumer dans le mois à venir et 27,6 % dans un avenir non déterminé. Ces fumeurs envisageaient de s'arrêter seuls dans la majorité des cas, de façon radicale sans stratégie de réduction de consommation tabagique, et dans plus de 50 % des cas sans traitement médicamenteux. En revanche, 69,7 % des fumeurs réguliers interrogés avaient déjà essayé d'arrêter de fumer au moins une semaine, ce qui illustre bien le taux important d'échec de sevrage tabagique en l'absence de prise en charge. La durée du tabagisme régulier au-delà de 10 ans était associée négativement à la réussite du sevrage tabagique.

I.1.2. Mortalité liée au tabagisme

On considère que 100 millions de personnes sont décédées au 20^{ème} siècle du fait de leur consommation de tabac. Le tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année et reste, selon le rapport MPower 2008 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4), la principale cause mondiale de décès évitable. Il constitue un facteur de risque majeur de 6 des 8 premières causes de mortalité dans le monde: cardiopathies ischémiques, maladies cérébro-vasculaires, infections des voies respiratoires basses, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), tuberculose, cancers du poumon.

Un fumeur régulier sur deux mourra victime du tabac et la moitié de ces décès surviendra avant l'âge de 70 ans. Si les tendances actuelles se confirment, le tabac tuera d'ici 2030 plus de 8 millions de personnes dans le monde chaque année et un milliard au 21^{ème} siècle, 80 % de ces décès prématurés touchant des habitants de pays à revenu faible ou moyen.

En France, en 2004, le tabac a été responsable de 73 000 décès, soit 59 000 décès chez les hommes et 14 000 chez les femmes (3). Le tabac est ainsi mis en cause dans 1 décès sur 7. Dans la tranche d'âge des 30-69 ans, le tabagisme est en cause dans 34 % des décès chez les hommes et 11 % chez les femmes. Si la mortalité liée au tabac concerne encore une grande majorité d'hommes, elle progresse très rapidement chez les femmes depuis 1980, en lien avec le développement du tabagisme féminin au cours des quarante dernières années. Le nombre de décès chez les femmes françaises a doublé entre 1999 et 2004.

25 % des décès sont liées aux maladies cardiovasculaires.

On estime à partir du suivi de cohortes contemporaines américaines (15), le risque relatif (RR) de décès par cancer du poumon chez les femmes fumeuses à 25,66 par rapport à celles n'ayant jamais fumé et 24,97 chez les fumeurs de sexe masculin. Dans les cohortes contemporaines, les fumeurs de sexe masculin et de sexe féminin ont les mêmes risques relatifs de décès par BPCO : $RR = 25,61$ pour les hommes et 22,35 pour les femmes.

Les cancers représentent presque deux tiers des décès attribuables au tabagisme actif (*figure 2*): soit 44 000 morts en France en 2004 dont 26 000 en lien avec un cancer broncho-pulmonaire.

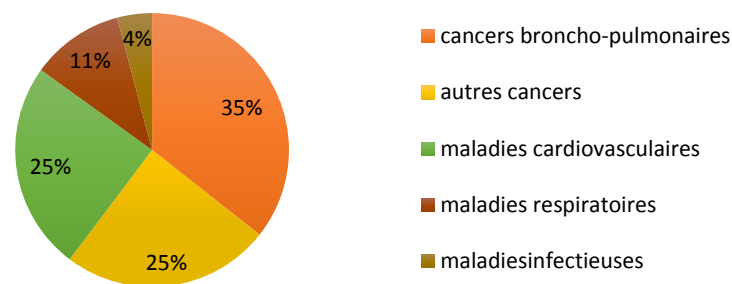


Figure 2. Mortalité attribuable au tabagisme actif en France en 2004, par cause de décès (d'après C.Hill Rev Prat 2012)

I.1.3. Morbidité liée au tabagisme

Cancers

Il existe environ 60 substances cancérigènes dans la fumée de tabac. Citons le formaldéhyde, le benzène, les goudrons dont le benzopyrène, les métaux lourds, les hydrocarbures aromatiques... La nicotine et son récepteur jouent également un rôle en induisant la prolifération du cycle cellulaire et l'angiogenèse (16). Ces composés cancérigènes ont une action locale aux points d'absorption dans l'organisme et aussi générale après absorption et lors de l'élimination.

Le lien causal entre la survenue du cancer du poumon et la consommation de tabac a été montré au début des années 1950 (17). Le risque de développer un cancer bronchique dépend de l'âge du début du tabagisme, de la consommation tabagique quotidienne et surtout de la durée du tabagisme. Ainsi, un doublement de la durée du tabagisme multiplie par 20 le risque de développer un cancer bronchique. L'*Odds Ratio* (OR) entre les décès par cancer du poumon entre les fumeurs et les individus n'ayant jamais fumé est de 21,4 (18).

Par ailleurs, le statut tabagique influence la tolérance et les complications des traitements du cancer, mais également leur efficacité.

- Il augmente les complications post-opératoires quel que soit le type de chirurgie. L'augmentation du RR porte sur le risque d'être transféré en réanimation (RR de 2,02 à 2,86), les complications infectieuses (RR de 2,0 à 3,5), les complications coronariennes (RR 3,0), les complications respiratoires immédiates (RR 1,71).

- Chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules diagnostiqué à un stade précoce I/II, les fumeurs non sevrés ont une survie médiane après radiothérapie moins bonne que les non-fumeurs (13,7 mois contre 27,9 mois, $p = 0,01$) (19). L'hypoxie tissulaire secondaire au tabagisme pourrait expliquer une efficacité moindre de la radiothérapie thoracique.
- Le tabagisme pourrait induire une chimiorésistance de la tumeur (20) par la résistance des cellules tumorales à l'apoptose induite par la nicotine (21). Par ailleurs, il modifie l'efficacité des thérapies ciblées. Par exemple, la pharmacocinétique de l'erlotinib est différente chez les fumeurs et les non-fumeurs avec une concentration plasmatique maximale plus faible chez les fumeurs après une même dose de 150 mg (22).

L'*International Agency for Research on Cancer* a établi en 1985 (23), à partir d'études épidémiologiques, la liste des cancers associés au tabagisme. Elle incluait, outre le cancer du poumon, les cancers des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale, pharynx, larynx, carcinome épidermoïde de l'œsophage) dont l'effet du tabac était en synergie avec celui de l'alcool, le cancer du pancréas, et de la vessie. En 2002, le tabac a été mis en cause dans d'autres cancers (RR entre 1,5 et 2,5) (24) : cavités nasales, sinus, nasopharynx, foie, estomac, rein, col utérin, adénocarcinome de l'œsophage et leucémie aigüe myéloïde. Plus récemment, de nouvelles études apportent des éléments pour ajouter à la liste le cancer colorectal, le cancer de l'ovaire de type mucineux (25) et le cancer du sein en pré-ménopause (RR 1,5), surtout lorsque la femme a fumé dans les 5 années suivant la puberté (RR 1,75). Enfin, un lien de causalité a été mis en évidence entre le tabagisme des parents et certains cancers chez les enfants, même avant la conception et/ou pendant la grossesse : hépatoblastome, leucémies de l'enfant.

Risques cardiovasculaires

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Il n'existe pas de seuil d'intoxication en-dessous duquel le risque n'existe pas. Ce risque ne dépend pas de la durée de consommation du tabac.

La nicotine favorise la thrombose coronarienne en augmentant l'aggrégation plaquettaire et la production de fibrinogène, modifie le bilan lipidique au profit du LDL-cholestérol peroxydé (26).

Par ailleurs, en stimulant les récepteurs nicotiniques du système nerveux sympathique, la nicotine augmente le travail cardiaque par son action chronotrope et inotrope positive,

augmente la pression artérielle systémique et donc la post-charge du ventricule gauche et enfin a un effet vasoconstricteur sur les coronaires. Cela aboutit à une augmentation de la consommation myocardique en oxygène d'une part et, d'autre part à une diminution de l'apport myocardique en oxygène. Le monoxyde de carbone (CO) favorise l'hypoxie myocardique en se fixant sur le l'hémoglobine et la myoglobine à la place de l'oxygène, et de façon plus chronique lèse l'endothélium vasculaire. Les hydrocarbures aromatiques entraînent une prolifération des cellules musculaires lisses. Le CO, les hydrocarbures aromatiques et le stress oxydatif médiée par les radicaux libres génèrent donc l'athérosclérose.

Par conséquent, les risques cardiovasculaires liés à l'inhalation de tabac sont à court et long terme :

- La thrombose coronarienne et le spasme coronarien responsables de syndromes coronariens aigus (SCA) et de morts subites
- Les troubles du rythme auriculaire et ventriculaire responsables d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de morts subites
- L'athérosclérose coronarienne source d'angor stable ou instable, de SCA, d'insuffisance cardiaque.

L'étude INTERHEART publiée en 2006 (27) a montré que le tabagisme régulier était associé au risque d'infarctus du myocarde non fatal avec un OR à 2,95 (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) [2,77-3,74]) par rapport à un non-fumeur. Ce risque augmentait proportionnellement avec la consommation quotidienne de cigarettes. Il n'y avait pas de seuil au-dessous duquel fumer soit sans risque significatif. Dans l'étude INTERSTROKE publiée en 2010 (28), le tabagisme régulier était le second facteur de risque cardiovasculaire, derrière l'hypertension artérielle, de premier épisode d'AVC (OR 2,09 IC 99 % [1,75-2,51]), avec une relation dose-effet. Cette corrélation était plus forte en cas d'AVC ischémique qu'en cas d'AVC hémorragique.

Le tabagisme actif est également un facteur de risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, de maladie de Buerger, d'anévrisme de l'aorte abdominale.

Maladies respiratoires

Le tabagisme actif est le principal facteur de risque de BPCO. La fumée de tabac inhalée accélère le déclin physiologique du Volume Expiré Maximal à la première Seconde (VEMS). La fumée de tabac altère le système de défense de l'appareil respiratoire en altérant

la qualité du mucus et du tapis muco-ciliaire et la barrière épithéliale bronchique, et en diminuant le réflexe de toux. Elle est responsable d'une réponse inflammatoire innée et adaptative. L'ensemble aboutit à des remaniements tissulaires à l'origine de la BPCO.

Par ailleurs, le tabagisme diminue le contrôle de l'asthme et augmente sa sévérité. Le risque d'hospitalisation pour exacerbation d'asthme est augmenté chez les fumeurs anciens ou actuels par rapport aux asthmatiques n'ayant jamais fumé (29).

Il existe une relation entre consommation de tabac et survenue d'infections respiratoires basses (pneumopathies à pneumocoque, grippe, légionellose, tuberculose). Le risque de survenue d'une pneumopathie aigüe communautaire est augmenté chez les fumeurs ou anciens fumeurs par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé (OR 2,0 IC95 % [1,24-3,24]) (30). Le sevrage tabagique est bénéfique puisque les anciens fumeurs avaient une diminution de 50 % du risque d'infections 5ans après l'arrêt du tabac. Chez les sujets sans antécédent de BPCO, la fraction attribuable au tabac dans la survenue d'une pneumopathie aigüe communautaire était de 23 % (IC 95 % [3,3- 42,7 %]).

La fumée de tabac est également impliquée dans le syndrome d'apnées obstructives du sommeil et la survenue de certaines pneumopathies interstitielles diffuses (31) (histiocytose langerhansienne, pneumopathie interstitielle avec bronchiolite respiratoire, pneumopathie interstitielle desquamative, pneumopathie aigüe à éosinophiles). Le tabac est par ailleurs suspecté d'être un facteur de risque indépendant de fibrose pulmonaire idiopathique (32) et du syndrome emphysème-fibrose (33).

Autres pathologies associées au tabagisme

La liste des pathologies associées au tabagisme ne cesse de s'étendre. Dans le domaine gynéco-obstétrical, le tabagisme est responsable d'une diminution de la fertilité et de complications obstétricales : grossesses extra-utérines, fausses-couches spontanées, *placenta prævia*, retard de croissance intra-utérin, hématome rétro-placentaire, accouchement prématuré, petit poids de naissance.

La consommation de tabac est également associée à la mort subite du nourrisson et aux pathologies fréquentes de la petite enfance en cas de tabagisme passif (reflux gastro-œsophagien, otite, rhinopharyngite, bronchite,...).

Le tabagisme est mis en cause aussi dans la genèse de l'ostéoporose, dans les problèmes buccodentaires, les dysfonctions érectiles, l'aggravation de la maladie de Crohn, l'ulcère

gastroduodénal, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la cataracte, les retards de cicatrisation...

1.1.4. Bénéfices au sevrage tabagique

Les bénéfices à l'arrêt du tabac surviennent dès les premières minutes. En 20 minutes, la pression artérielle et la fréquence cardiaque se normalisent. En 24 heures, les cils bronchiques qui avaient été altérés repoussent. En 72 heures, le CO présent dans l'organisme est évacué et les performances à l'effort physique s'améliorent. En 2 semaines, le goût et l'odorat s'améliorent. En 3 à 9 mois, la toux s'apaise, la voix s'éclaircit et sur le plan fonctionnel respiratoire, le VEMS reprend sa pente de déclin physiologique.

Sur le plan cardiovasculaire, le risque d'AVC diminue de 50 % en 1 an. Le bénéfice à l'arrêt du tabac est également démontré en diminuant de 50 % le risque de nouveau SCA, et de 15 à 61 % la mortalité (34). Le risque cardiovasculaire lié au tabac disparaît en moins de 5 ans. Il faut rappeler qu'il est possible de prescrire une substitution nicotinique chez les coronariens au décours immédiat d'un SCA ou d'un AVC (35). L'arrêt du tabac est aussi efficace que les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en prévention secondaire après un infarctus du myocarde (34). Cette démarche représente même le meilleur coût-efficacité.

Même si le risque de survenue d'un cancer du poumon ne rejoint jamais celui d'un individu n'ayant jamais fumé, ce surrisque tend à diminuer au fur-et-à-mesure que l'on s'éloigne de la date du sevrage tabagique. Une étude prospective publiée en 2013 (18) sur le suivi d'un million de femmes au Royaume-Uni a mis en évidence parmi les ex-fumeuses qui avaient arrêté de fumer de façon définitive entre 25-34 ans, entre 35-44 ans et entre 45-54 ans une réduction de mortalité par cancer du poumon: RR 1,84 IC 95% [1,45-2,34], 3,34 IC 95 % [2,76-4,03] et 5,91 IC 95 % [5,01-6,97] respectivement.

De grandes études observationnelles ont montré des bénéfices sur la survie globale selon l'âge auquel le sevrage tabagique a été initié (cohorte de Doll R.). L'étude observationnelle prospective d'une cohorte de 34 439 médecins britanniques masculins, publiée en 1954 (17), a démontré une association forte entre la mortalité globale prématurée de certains médecins et leurs habitudes tabagiques. Les dernières courbes de survie actuarielle ont été publiées en 2004 après 50 ans de suivi (36). Alors que la probabilité de survie jusqu'à 70-90 ans des fumeurs, comparée aux non-fumeurs, était de 10 % et 12 % respectivement dans les années 1950, la différence s'accroissait dans les années 1990 avec des taux de survie de 7 % et 33 %

respectivement. L'arrêt du tabac à 60, 50, 40 ou 30 ans, permettait d'observer un gain d'espérance de vie respectivement de 3, 6, 9 ou 10 ans (*figure 3*).

Une étude prospective plus récente, publiée en 2013 (37), a été réalisée aux Etats-Unis auprès de 113 752 femmes et 88 496 hommes : les données issues de l'*U.S. National Health Interview Survey* entre 1997 et 2004 ont été comparées à celles obtenues à partir du *National Death Index*. La probabilité de survie globale, entre 25 et 79 ans, était 2 fois plus importante chez les non-fumeurs que chez les fumeurs réguliers (70 % versus 38 % pour les femmes, 61 % versus 26 % pour les hommes). Les gains d'espérance de vie selon l'âge de survenue du sevrage tabagique étaient identiques à ceux observés dans la cohorte de Doll R. *et al.*

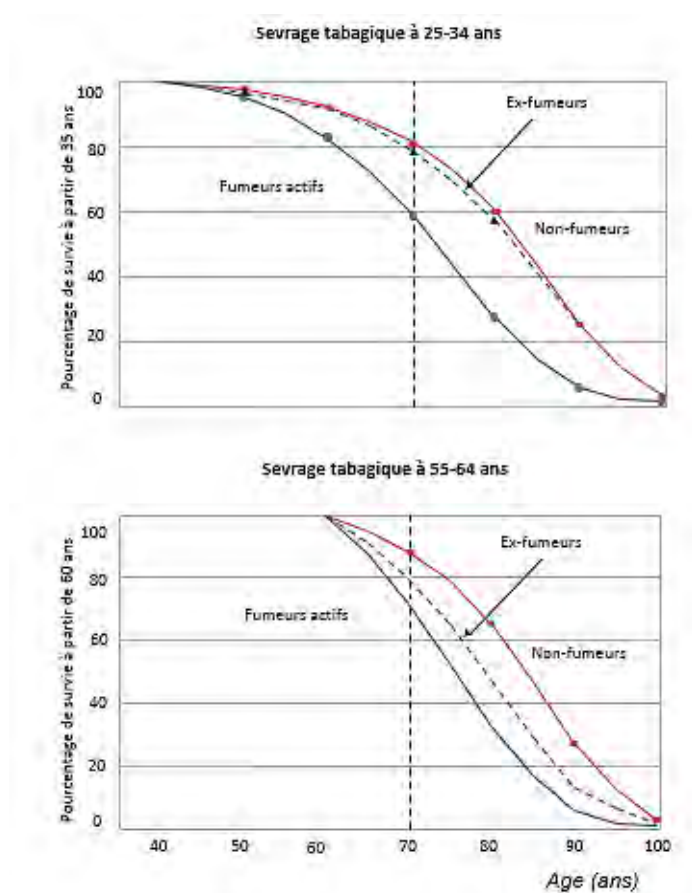


Figure 3. Effets sur la survie du sevrage tabagique entre 35-44 et 54-64 ans (D'après Doll R et al. BMJ 2004)

I.2. DEPENDANCES LIEES AU TABAC

I.2.1. Définitions de la dépendance

Définition de la dépendance tabagique selon l'OMS

La 10^{ème} Révision de la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS (CIM-10) (38) définit la dépendance comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir puissant, parfois compulsif de consommer la substance ». Le sujet doit augmenter progressivement sa consommation de la substance psychoactive pour obtenir l'effet désiré du fait d'un phénomène de tolérance. Un syndrome de sevrage physiologique apparaît quand le sujet diminue ou arrête sa consommation. Ce syndrome est limité dans le temps et les symptômes dépendent de la substance consommée. Ce renforcement négatif est à l'origine de la poursuite de la prise de la substance. Au cours d'une rechute, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.

Les termes « accoutumance » et « addiction » ont été remplacés par le terme « dépendance ». Le diagnostic de dépendance au tabac peut être posé lors de la présence simultanée d'au moins 3 des manifestations suivantes, pendant un mois continu :

- 1. Forte envie voire désir impérieux de consommer du tabac*
- 2. Perte de contrôle sur la consommation, tentatives infructueuses ou souhait permanent de réduire ou contrôler sa consommation tabagique*
- 3. Symptômes de manque physique lors de la réduction ou de l'arrêt de la consommation de tabac*
- 4. Développement d'une tolérance*
- 5. Abandon des centres d'intérêt ou de divertissements en faveur de la consommation de tabac*
- 6. Maintien de la consommation malgré les méfaits du tabagisme*

Le terme de dépendance tabagique fait référence à 3 dimensions: la dépendance physique ou pharmacologique liée à la nicotine, la dépendance psychologique et la dépendance comportementale. Ces dépendances peuvent coexister chez un même individu.

Pour poser le diagnostic de sevrage à la nicotine, la CIM-10 exige la présence d'au moins 2 des signes suivants :

- 1. Envie impérieuse de tabac (craving)*
- 6. Insomnie*

2. *Malaise / état de faiblesse*

3. *Anxiété*

4. *Humeur dysphorique*

5. *Irritabilité / agitation*

7. *Augmentation de l'appétit*

8. *Toux*

9. *Ulcérations buccales*

10. *Difficultés de concentration*

Définition de la dépendance d'après l'*American Psychiatric Association*

Les diagnostics distincts d'abus de substance et de dépendance à une substance introduits en 1987 dans la 3ème édition révisée du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-III-R) publiée par l'*American Psychiatric Association* ont été supprimés dans la 5ème édition (DSM-5).

Le DSM-5 introduit la notion d'un continuum entre l'abus de substance et la dépendance en créant un unique diagnostic de « *substance use disorders* » traduit en français sous le terme « troubles liés à l'utilisation d'une substance ». La présence au cours d'une période d'un an d'au moins 2 critères parmi 11 affirme le diagnostic. Le trouble lié à l'utilisation d'une substance peut ainsi être classé en degrés de sévérité (modéré ou sévère) selon le nombre de critères positifs. Auparavant, 3 critères positifs étaient nécessaires pour poser le diagnostic de dépendance à une substance. Les critères diagnostiques proposés par le DSM-5 abaissent donc le seuil d'entrée dans le diagnostic.

Par ailleurs, le *craving* est maintenant un critère qui peut être retenu pour le diagnostic d'un trouble lié à l'utilisation d'une substance. La dépendance pharmacologique ou physique, faisant référence aux notions de tolérance et de sevrage à la substance, elle, est facultative au diagnostic.

Ainsi, le DSM remplace le terme de « dépendance tabagique » par celui de « trouble lié à l'utilisation du tabac ». Cette terminologie remet en question la représentation négative et la potentielle irréversibilité de la dépendance tabagique. Cependant, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère l'addiction (ou la dépendance) comme une maladie chronique (6). Donc, pour la suite de l'exposé, nous avons choisi de garder l'utilisation du terme « dépendance » (ou « addiction ») telle que définie par l'OMS.

1.2.2. Dépendance physique et nicotine : bases pharmacologiques

Pharmacocinétique

La nicotine est le principal alcaloïde du tabac. Elle présente les caractéristiques pharmacologiques d'une substance de dépendance. Elle est la cause principale de la dépendance au tabac comme en témoigne l'efficacité des substituts nicotiniques dans le sevrage tabagique.

La nicotine de la fumée inhalée est en suspension dans des gouttes de goudrons et fait partie de la phase particulaire de la fumée de tabac. Le site d'absorption de la nicotine dépend de la façon dont le tabac est consommé et du pH. A pH alcalin, la nicotine traverse facilement les membranes cellulaires et est donc absorbée précocement au niveau des muqueuses buccales et nasales.

Les modalités de séchage des feuilles de tabac après la récolte influencent son pH. Ainsi, le tabac brun présente un pH alcalin contrairement au tabac blond qui a un pH acide. De ce fait, le tabac brun est absorbé essentiellement au niveau des muqueuses buccales ce qui explique qu'il puisse être consommé aussi sous forme orale (tabac à chiquer, tabac à priser). Le pic de nicotémie est atteint environ 30 minutes après le début de la consommation.

Sur le plan thérapeutique, les substituts oraux ont un pH alcalin pour favoriser l'absorption sublinguale. La nicotine qui n'a pas été absorbée au niveau des muqueuses buccales, et/ou nasales si le tabac brun est inhalé, est déglutie, absorbée au niveau de l'intestin grêle puis elle subit un effet de premier passage hépatique avant d'être présent dans la circulation systémique. Par voie orale, la biodisponibilité de la nicotine est donc faible. La voie sublinguale et la voie inhalée évitent l'effet de premier passage hépatique.

Le tabac blond est utilisé par voie inhalée. Du fait de son pH acide, la nicotine est absorbée profondément au niveau des alvéoles pulmonaires où elle rejoint la circulation veineuse pulmonaire puis le cerveau en 10 à 20 secondes (effet « shoot »), plus rapidement qu'après une injection intraveineuse et qu'avec les voies d'administration utilisées des traitements de substitution nicotinique (*figure 4*).

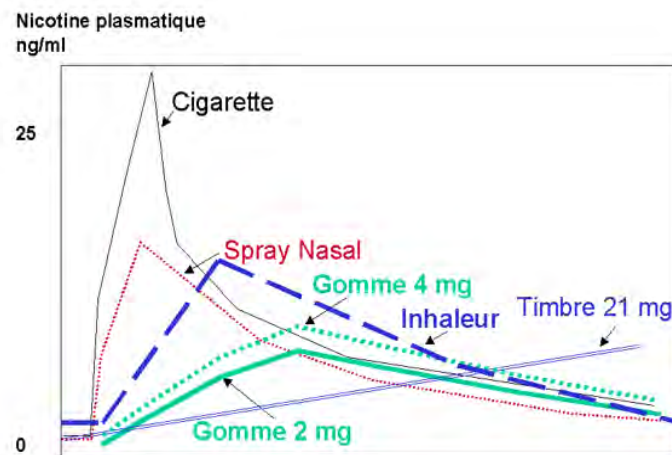


Figure 4. Cinétique de la nicotémie selon la voie d'administration

La nicotine est ensuite rapidement distribuée dans l'ensemble de l'organisme. Le pic de nicotémie est atteint en 5 à 8 minutes quand la cigarette est terminée (39). La dose de nicotine extraite de la cigarette par les fumeurs est d'environ 1 mg (40), mais elle dépend de la profondeur de l'inhalation de la fumée de tabac, du nombre et de la durée des bouffées. Il est donc difficile de prédire quelle dose est absorbée à partir du contenu en nicotine de la cigarette. Cette dose est entre 1,4 et 8 fois plus élevée que la dose de nicotine figurant sur les paquets de cigarette, établie à partir de machines-à-fumer (41). Du fait de la voie d'administration et des caractéristiques pharmacocinétiques de la nicotine, le consommateur peut donc « s'autotitrer » pour obtenir sa dose de nicotine. La demi-vie d'élimination est courte, d'environ 2 heures. Au cours d'une journée, la nicotémie augmente progressivement au fur-et-à-mesure de la consommation régulière de tabac pour atteindre un plateau en fin de journée, puis décroît au cours de la nuit. Lorsque le taux chute, cela est perçu par le fumeur comme un syndrome de manque, obligeant le fumeur à consommer de nouveau (renforcement négatif). Le tabac consommé sous forme de cigarettes est donc une substance addictive très puissante.

La nicotine est métabolisée au niveau hépatique en cotinine puis en d'autres métabolites dont la 3'-hydroxycotinine (3-HC), essentiellement par le cytochrome P450 CYP2A6. Il existe un polymorphisme génétique de l'enzyme CYP2A6 responsable de variations interindividuelles dans le métabolisme de la nicotine indiqué par le ratio 3-HC/cotinine issue de la fumée de cigarette. Ce ratio prédirait l'efficacité de la substitution nicotinique transdermique (42). En pratique clinique, cette notion est importante dans la compréhension de la dépendance physique puisque les métaboliseurs rapides fumeraient plus, et auraient besoin de doses

supérieures de substitution nicotinique transdermique. Les métaboliseurs lents seraient plutôt des fumeurs occasionnels.

5 à 10 % de la nicotine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. De plus sa demi-vie est courte (2-3 heures). Elle n'est donc pas un bon marqueur biologique de la consommation tabagique. Par contre, la cotinine peut être utilisée comme un marqueur biologique quantitatif de la consommation journalière tabagique car sa demi-vie est d'environ 17 heures. Les taux de cotinine reflètent les apports de nicotine des 2 à 3 jours précédents. Le facteur de conversion du taux de cotinine plasmatique à la consommation journalière de nicotine consommée est estimé à 0,08 mg/24h/ng/ml (43). Ainsi, un taux de cotinine plasmatique de 300 ng/ml correspond pour un fumeur à une prise de 24 mg nicotine. Les taux de cotinine salivaire et plasmatique sont hautement corrélés avec un ratio de 1,1 à 1,4. Le pic d'excrétion urinaire de la cotinine se produit 2 h après l'inhalation de la fumée de tabac. La concentration de la cotinine urinaire, ou cotininurie, est 5 à 6 fois plus élevée que le taux sérique. Elle s'exprime en ng/mg de créatinine. Le taux de cotininurie est d'interprétation plus délicate du fait de variations dans la clairance rénale et du pH urinaire et des difficultés du recueil des urines de 24 heures.

Effets neurologiques centraux

Le tabagisme est le comportement adéquat pour induire une dépendance nicotinique. Une fois la fumée du tabac inhalée, la nicotine arrive en quelques secondes au cerveau où elle se lie aux récepteurs nicotiniques cholinergiques (nAChR).

Les récepteurs nicotiniques sont des récepteurs transmembranaires cholinergiques et font partie de la famille des récepteurs-canaux dont l'ouverture est activée par des neuromédiateurs. Ils sont composés de 5 sous-unités protéiques transmembranaires. Ils sont soit centraux, soit périphériques (ganglions parasympathiques, synapses de la jonction neuromusculaire, médullosurrénale, macrophages, ...). Les propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques du récepteur dépendent de sa composition en sous-unités. Les nAChR centraux sont constitués seulement de sous-unités α ou β . Le récepteur nicotinique $\alpha 4 \beta 2$ est le plus représenté dans le cerveau. Ce sous-type est essentiel au contrôle des neurones dopaminergiques impliqués dans la dépendance à une substance. Il a pu être démontré que des souris *knock out* pour la sous unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique n'étaient plus réceptives aux effets de la nicotine (44). La réintroduction du gène codant pour cette unité au niveau de l'aire

tegmentale ventrale (ATV), centre du circuit de récompense, restaurait la liaison de la nicotine avec les nAChR avec pour conséquences la libération de dopamine et des modifications comportementales chez les souris qui restauraient l'auto-administration de nicotine (45).

Lorsque l'acétylcholine se lie à son récepteur, celui-ci change de conformation. Le canal ionique s'ouvre et laisse entrer le sodium dans la cellule provoquant ainsi la dépolarisation brève de la membrane cellulaire. Une particularité importante du nAChR neuronal est sa perméabilité au calcium également. Les ions calcium entrés par le canal nicotinique pourraient jouer un rôle de second messenger, augmentant l'exocytose d'autres neurotransmetteurs canaux-calcium dépendants dans la fente synaptique.

La liaison de la nicotine, agoniste de l'acétylcholine, avec les nAChR présents à la surface membranaire des neurones dopaminergiques induit une dépolarisation prolongée qui provoque une excitation neuronale, présynaptique surtout, libérant de la dopamine. La dopamine est à l'origine de la sensation de plaisir et d'une réduction de l'appétit. Les neurones dopaminergiques sont situés dans le système dopaminergique mésolimbique, système de récompense qui est responsable du renforcement positif induit par la prise de nicotine.

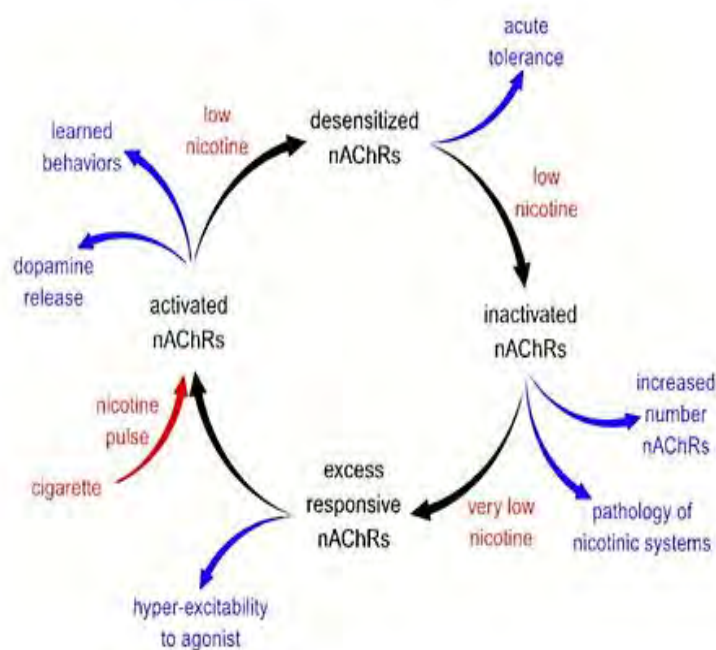
D'autres neurotransmetteurs peuvent être libérés par la liaison de la nicotine avec son récepteur: noradrénaline, acétylcholine, acide gamma-amino-butyrique, glutamate, sérotonine, bêta-endorphine. La sérotonine et la bêta-endorphine modulent l'humeur et l'anxiété, ce qui majore le renforcement positif ressenti au début par la prise de nicotine. La noradrénaline agit sur l'éveil et la réduction de l'appétit. Le glutamate est impliqué dans l'apprentissage et la mémorisation. Par ailleurs, la libération de glutamate après la prise aiguë de nicotine augmente la durée de potentialisation des membranes synaptiques des neurones dopaminergiques alors que les nAChR dopaminergiques $\alpha 4\beta 2$ sont déjà désensibilisés (46). La concentration de dopamine reste élevée quelques heures après la prise brève de nicotine parce que l'excitation des zones de récompense persiste (47).

De plus, le tabagisme réduit au niveau cérébral l'activité d'une enzyme, la monoamine oxydase A et B, augmentant ainsi les taux de dopamine et noradrénaline par diminution du catabolisme (48). Cela pourrait conduire à une majoration des effets de la nicotine (49).

L'imprégnation chronique de nicotine au cours du tabagisme modifie l'activité des nAChR du système de récompense. Le tabagisme dans les quantités utilisées par les fumeurs quotidiens conduit à une occupation quasi complète des nAChR $\alpha 4\beta 2$ par la nicotine tout au long de la

journée (50). Cela induit une désensibilisation partielle des récepteurs nicotiniques dopaminergiques présynaptiques $\alpha 4\beta 2$. S'en suit une multiplication compensatrice des sites de liaison de la nicotine (*uprégulation*) (51). Les récepteurs nicotiniques d'un fumeur sont donc moins sensibles à la nicotine qu'un non-fumeur mais plus nombreux. Cliniquement, cela se manifeste par une tolérance obligeant le fumeur à augmenter sa consommation tabagique. Par ailleurs, les récepteurs nicotiniques centraux $\alpha 7$ des terminaisons glutamatergiques ne sont pas autant désensibilisés (47). Il y a donc une réorientation de la voie dopaminergique vers la voie glutamatergique (52). Or, le glutamate est impliqué dans le processus d'apprentissage et stimule la mémoire. De sensations de plaisirs et de récompenses lors de la prise aiguë de nicotine, la poursuite du tabagisme est entretenue par des phénomènes d'apprentissage et de mémorisation qui expliquent les dépendances cognitivo-comportementales. Ainsi, tout évènement psychologique ou toute situation environnementale au moment où le système de récompense est stimulé par la nicotine, est mémorisé.

En cas d'abstinence après une exposition chronique à la nicotine, alors même que les nAChR sont plus nombreux (*uprégulation*), leur sensibilité à la nicotine est restaurée. Le déficit en dopamine et en d'autres neurotransmetteurs est responsable des symptômes négatifs du syndrome de sevrage nicotinique (ralentissement cognitif, troubles de l'humeur, augmentation de l'appétit...) qui incite le consommateur à la reprise du tabagisme. En cas de nouvelle prise de nicotine, les effets positifs sur le système dopaminergique de récompense sont donc augmentés expliquant les rechutes répétées précoces (53) (*figure 5*).



1.2.3. Craving

Définition du *craving*

Le *craving* est un symptôme de sevrage qui n'était pas mentionné dans la quatrième édition du DSM mais apparaît dans le DSM-5. En revanche, le CIM-10, d'interprétation plus clinique, prenait déjà en compte cette dimension dans la notion de dépendance.

La notion de *craving* se définit comme l'envie irrépressible de consommer et de ressentir les effets d'un produit poussant l'individu à sa recherche (54). Le *craving* est une impulsion, un désir à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive. Au-delà de la dépendance physique liée à la substance, il est le reflet d'une dépendance psychologique comprenant des dimensions émotionnelles, et également d'une dépendance comportementale. Il est un élément essentiel dans la prise de décision. Il est de deux types: le *craving* général ressenti en l'absence de contexte particulier d'une part, et le *craving* signaux-induit (signaux évoquant le produit incriminé, des situations environnementales ou des affects). Ce dernier peut survenir rapidement, sans prodromes et de façon très intense. Il peut persister pendant des années après le sevrage tabagique ou être réactivé par des stimuli sensoriels, émotionnels ou environnementaux.

***Craving* et échec du sevrage tabagique**

Le *craving* pour les cigarettes est communément rapporté comme promoteur ou précurseur de l'acte de fumer. Le mécanisme du *craving* s'explique, distinctement des effets pharmacologiques de la nicotine, par le fait que l'envie de fumer est déclenchée par des stimuli et signaux internes (émotions, pensées) et externes tels que la vue de son paquet de cigarettes préférées, d'un briquet, la vue ou l'odeur de fumée de cigarette. Il est logiquement un facteur de risque majeur de rechute durant les tentatives d'arrêt (7). Dans une étude publiée en 1997 (55) et réalisée auprès de 2600 fumeurs, l'intensité du *craving* ressenti immédiatement après le sevrage tabagique était associée à la capacité de maintien de

l'abstinence. La rechute était très rapide chez les fumeurs présentant des niveaux élevés de *craving* après l'arrêt du tabac : plus de 32 % des sujets ayant des scores élevés de *craving* ont rechuté après 1 semaine de sevrage tabagique. En revanche, moins de 15% de ceux ayant un faible désir ont rechuté dans la première semaine ($p < 0,001$).

Il existe une variabilité interindividuelle à faire face au *craving*. Les sujets en échec de sevrage tabagique auraient en fait une moins bonne capacité d'adaptation (ou *coping*) face aux situations à risque de rechute que les sujets sevrés, et les femmes auraient moins confiance en leur *coping* que les hommes (56). Il est prouvé que les femmes peuvent avoir moins de succès lors de tentatives d'arrêt du tabac que les hommes. Cette différence liée au sexe n'est pas expliquée par une susceptibilité différente au *craving* induit par des signaux évoquant la cigarette mais par une susceptibilité des femmes au *craving* en lien avec la dimension émotionnelle. En situation de stress ou en présence d'affects négatifs, les femmes ressentiraient un *craving* plus intense que les hommes (57).

De nombreuses études ont montré que les traitements médicamenteux du sevrage tabagique ont peu d'effets sur le *craving* épisodique signaux-induit mais ont plus d'impact sur le *craving* général provoqué par la privation de fumer et sur le sevrage physique. Les traitements médicamenteux de fond (substitution nicotinique transdermique, bupropion, varénicline) ne semblent pas protéger les fumeurs en processus de sevrage du *craving* signaux-induit (13,14). En revanche, les substituts nicotiques d'appoint comme les gommes utilisées en situation aiguë de manque après exposition aux stimuli, peuvent aider le fumeur dans la gestion du *craving* signaux-induit (58).

I.3. EVALUATION DU PATIENT TABAGIQUE

Le dépistage du statut tabagique d'un patient est simple et s'évalue en une seule question: « Fumez- vous ? ». D'après les recommandations HAS d'Octobre 2013 (6), l'évaluation initiale de tout patient tabagique doit comprendre :

- L'identification d'une dépendance pharmacologique et/ou non pharmacologique, ainsi que son intensité.
- La recherche de comorbidités anxieuses et dépressives
- La recherche de coaddictions
- L'appréciation de la motivation du patient au sevrage tabagique

Les questionnaires facilitent la discussion avec le patient. L'interrogatoire apprécie également la situation socioprofessionnelle, les antécédents médicaux (en particulier cardiovasculaires, pulmonaires et psychiatriques), les prises médicamenteuses notamment d'anxiolytiques et d'antidépresseurs, l'histoire du tabagisme (âge de début, type de tabac consommé et quantité quotidienne), les précédentes tentatives de sevrage tabagique (en précisant la manière utilisée, la durée d'arrêt, les symptômes de sevrage et les raisons motivant la reprise du tabac), l'activité physique, les habitudes alimentaires et les variations de poids, et enfin le budget consacré au tabac. Il est recommandé d'évaluer le tabagisme dans l'entourage du patient. Le rôle du personnel de santé est aussi de dépister d'éventuelles complications médicales en lien avec le tabagisme : BPCO, insuffisance respiratoire, insuffisance coronarienne, pathologies vasculaires. L'ensemble de ces données peut être retrouvé dans le livret de consultation de tabacologie validé et révisé en 2011 par la Société Française de Tabacologie, et téléchargeable sur le site internet de l'INPES.

1.3.1. Evaluation de la dépendance

Le tabagisme est un comportement renforcé par une dépendance pharmacologique reliée à la nicotine. Il est recommandé d'évaluer le degré de dépendance à la nicotine des patients en démarche de sevrage tabagique afin de proposer une prise en charge personnalisée et adaptée (6). Le *Fagerström Test for Cigarette Dependence* (FTCD) (59,60), intitulé « test de dépendance à la cigarette de Fagerström » dans la version française (TDCF), est un questionnaire de dépistage de la dépendance physique (*annexe 1*). Il figure dans le dossier de consultation de tabacologie de l'INPES. Les questions reflètent bien l'évolution du taux de nicotémie au cours du nycthémère (61). Son interprétation en consultation de tabacologie permet en particulier de proposer la posologie adaptée de substitution nicotinique au patient.

Bien que la cohérence interne du TDCF soit faible (coefficient d'alpha de Cronbach : 0,60 à 0,70) (62), il est le plus utilisé. Le *Heaviness of Smoking Index* est une version simplifiée en 2 questions (63) et traduite en français. Il comprend les 2 questions principales du TDCF, c'est-à-dire le délai entre le réveil et la première cigarette fumée et le nombre de cigarettes consommées par jour. Il est utile en pratique clinique car c'est un test de dépistage rapide, simple dont les résultats sont fortement corrélés à ceux du test de dépendance à la cigarette de Fagerström (coefficient de Pearson = 0,92) (64), mais il n'est pas utilisé dans les études épidémiologiques.

Le TDCF établit 4 niveaux de dépendance en fonction d'un score total variant de 0 à 10. Le seuil retenu pour la dépendance forte en France est 7 (65).

- de 0 à 2: pas de dépendance
- entre 3 et 4 : dépendance faible
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne
- entre 7 et 10 : dépendance forte.

Ce test présente des limites car il n'explore que la tolérance et la vitesse de métabolisation du tabac, et non le syndrome de sevrage, le *craving* et les dimensions cognitivo-comportementales de la dépendance tabagique. Par ailleurs, ce test n'est pas applicable aux consommateurs réguliers de cannabis, aux consommateurs de tabac non fumé, ainsi qu'aux adolescents qui fument hors du domicile et en l'absence de leur entourage.

1.3.2. Evaluation des comorbidités anxieuses et dépressives

Le tabac est utilisé chez certains fumeurs comme une sorte d'automédication afin de lutter contre les affects négatifs. La dépression augmente la probabilité de tabagisme et, inversement, le tabagisme et la dépendance nicotinique augmentent la probabilité de dépression (66). Le tabagisme augmente également la survenue de troubles bipolaires et réduit l'efficacité de leurs traitements.

Le sevrage tabagique des patients anxieux et/ou dépressifs est plus difficile que pour les patients sans comorbidités psychiatriques. Il est donc recommandé de rechercher ces troubles et de les prendre en charge dans le cadre d'une démarche de sevrage tabagique. La mise en évidence du trouble peut en effet aboutir sur une thérapie cognitivo-comportementale en plus des traitements conventionnels, augmentant ainsi les chances de succès du sevrage tabagique de 47 % (RR 1,47, 95 % IC [1,13 1,92]) (67). De plus, un recours à des anxiolytiques ou des antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine, peut être nécessaire.

Cependant, la présence de symptômes anxieux et/ou dépressifs ne nécessite pas le recours systématique à des traitements spécifiques. En effet, ces troubles sont présents à l'arrêt du tabac en lien avec le syndrome de sevrage en nicotine (38), puis ils peuvent s'améliorer pour revenir à un niveau plus faible qu'avant l'arrêt du tabac. Il faut donc bien distinguer les troubles psychiatriques primaires à l'origine d'un comportement tabagique des troubles

secondaires à la dépendance tabagique et au sevrage tabagique et s'assurer de l'évolution des troubles au cours du suivi.

L'évaluation des comorbidités anxieuses et/ou dépressives peut être réalisée à l'aide de l'échelle *Hospital Anxiety-Depression Scale* (HAD) (annexe 2), incluse dans le dossier de consultation de tabacologie de l'INPES. Il s'agit d'un outil de dépistage d'une anxiété et/ou d'une dépression mais pas d'un test diagnostique. Il se compose de 2 sous- échelles, avec 7 items en lien avec l'anxiété et 7 items en lien avec la dépression. Chaque item est coté de 0 à 3. Un score global variant de 0 à 42 est calculé en faisant la somme des réponses aux 14 items, ainsi que 2 sous-scores variant de 0 à 21 correspondant aux 2 sous-échelles. Plus le score est élevé, plus la symptomatologie est sévère. Les seuils retenus pour le score global et les sous-scores d'anxiété ou dépression sont respectivement 15 et 11 (68,69). Il faut également rechercher à l'interrogatoire les éventuels symptômes anxieux et/ou dépressifs survenus lors de précédentes tentatives d'arrêt du tabac.

1.3.3. Evaluation des coaddictions

La polyconsommation de substances psychoactives doit être recherchée et évaluée en distinguant les usages occasionnels des usages réguliers ou de dépendances (6) Les substances incriminées sont le plus souvent l'alcool ou le cannabis, ou alors il peut s'agir d'addictions comportementales (troubles du comportement alimentaire, addiction aux jeux). La prise conjointe de cannabis et de tabac est complexe car la dépendance au cannabis est plus forte chez ces patients que chez les utilisateurs exclusifs de cannabis et il existe également une dépendance à la nicotine associée et des problèmes psychosociaux (70). En cas de coaddictions, le sevrage doit être conjoint, si cela est possible, afin d'éviter une augmentation compensatrice de la consommation des substances addictives autres que le tabac (71).

1.3.4. Evaluation de la motivation à l'arrêt du tabac

La motivation du patient au sevrage tabagique doit être évaluée systématiquement (6) afin d'adapter la prise en charge médicale. Cette évaluation s'appuie sur le modèle des changements de comportements de Prochaska et Diclemente (72). Ce modèle suppose que les fumeurs passent par une série d'étapes de motivation avant de débiter le sevrage tabagique. Les programmes de sevrage tabagique doivent donc être différents selon le stade de préparation. Les différentes étapes sont les suivantes :

1. La pré-intention : le fumeur n'a aucune pensée de sevrage tabagique. A ce stade, le conseil à l'arrêt du tabac doit être délivré. Une approche de réduction de la consommation tabagique peut être envisagée. Cette prise en charge doit être également proposée lors des prochaines consultations.
2. L'intention : le fumeur pense à arrêter de fumer. Il faut encourager et aider le patient à explorer son ambivalence vis-vis de sa consommation tabagique, ses craintes et ses bénéfices à l'arrêt. Sa confiance dans sa capacité à arrêter de fumer doit être évaluée. En cas d'ambivalence forte, un entretien motivationnel peut être organisé.
3. La prise de décision ou préparation : le fumeur planifie son sevrage. Une date d'arrêt doit être fixée et un plan de changement est établi avec des objectifs précis d'éducation thérapeutique. Le patient est informé des différents traitements disponibles.
4. L'action : le fumeur arrête effectivement de fumer. Selon son niveau de dépendance et ses craintes liées à l'arrêt du tabac, une prise en charge personnalisée médicamenteuse et/ou non médicamenteuse lui est proposée.
5. Le maintien : le patient a établi un changement comportemental, cognitif, affectif et relationnel consécutif à l'arrêt du tabac. Il est important pour le tabacologue d'insister sur la prévention des rechutes, de renforcer les effets bénéfiques en lien avec le sevrage tabagique et de valoriser le patient.
6. La rechute : elle est la règle et non pas l'exception. Il faut donc préparer le patient à avoir une conduite à tenir adaptée dès le stade de pré-intention.

Aux stades d'intention et de préparation, la motivation est un déterminant majeur à l'arrêt du tabac. Aubin *et al.*(73) ont proposé un auto-questionnaire en 4 items d'évaluation de la motivation du fumeur à l'arrêt, nommé « échelle Q-MAT » (Questionnaire de Motivation à l'Arrêt du Tabac), le score maximal étant de 20 (*annexe 3*). Il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus à ce test et la mesure de la motivation sur une échelle visuelle analogique (coefficient de corrélation de Spearman $r = 0,75$, $p < 0,00001$). De plus cet auto-questionnaire est sensible au changement. Un score obtenu au Q-MAT supérieur à 13/20 témoigne d'une très forte motivation du patient à l'arrêt du tabac.

1.3.5. Mesure du monoxyde de carbone expiré

L'évaluation de la consommation de tabac peut s'évaluer par l'interrogatoire, mais il s'agit d'une mesure avec certaines limites. En effet, une diminution alléguée du nombre de cigarettes fumées par jour ne correspond pas toujours à une diminution de la consommation

de tabac. Le sujet peut compenser en inhalant différemment (inspirations plus profondes, plus longues et plus rapprochées). Ceci est parfaitement objectivé par la mesure du CO expiré qui reste identique à celle effectuée avant la réduction du nombre de cigarettes fumées. Le sujet obtient, quelle que soit la quantité de tabac qu'il a à fumer, « sa dose » de nicotine.

La mesure du CO expiré est donc une méthode simple, à faible coût et non invasive d'évaluation de la consommation tabagique des dernières heures en consultation de tabacologie. Elle est cependant non spécifique exclusivement du tabagisme.

Le CO est le produit de toute combustion incomplète (tabagisme actif et passif, incendies, systèmes de chauffage à combustion,...). Il s'agit d'un gaz inodore et incolore dont l'absorption au niveau des alvéoles pulmonaire est importante. Il se fixe ensuite de façon réversible sur l'hémoglobine avec une plus grande affinité que l'oxygène, produisant donc une hypoxie tissulaire. Le CO se fixe également sur la myoglobine des cellules musculaires squelettiques et cardiaques. La demi-vie du CO est d'environ 4 à 6 heures. Il est éliminé par voie respiratoire. La demi-vie de l'hémoglobine oxycarbonée (HbCO) est également courte. Par ailleurs, il existe une production endogène de CO issue du catabolisme de l'hémoglobine mais dans une faible proportion.

Le CO expiré et l'HbCO sont donc des biomarqueurs non spécifiques du tabagisme qui reflètent l'intensité du tabagisme des dernières heures. A nombre égal de cigarettes fumées, des inhalations profondes et prolongées de la fumée de tabac augmenteront les taux de CO expiré et d'HbCO.

L'hémoglobine oxycarbonée (HbCO) peut être dosée sur un prélèvement sanguin. Il existe une bonne corrélation linéaire entre les concentrations de CO expiré obtenues à partir des différents analyseurs et l'HbCO sérique, à condition que la mesure du CO expiré soit bien réalisée (74). Le résultat du taux de CO expiré est affiché immédiatement en parties par million le plus souvent (p.p.m). L'analyse du CO expiré est donc la méthode idéale en consultation. L'HbCO peut être estimée en divisant par 6 le taux de CO expiré.

Le taux seuil de CO expiré permettant de différencier les individus fumeurs des non-fumeurs n'est pas consensuel. Les études réalisées afin de déterminer la valeur seuil discriminative avec la meilleure sensibilité et spécificité ont été menées sur des faibles effectifs non représentatifs de la population générale. Par exemple, dans une étude menée sur 374 prisonnières américaines, le *cut off* était estimé à 3 p.p.m (sensibilité: 98,1 %; spécificité: 95,8 %) (75). Une autre étude américaine sur 8895 sujets retrouvait un *cut off* à 10 p.p.m (sensibilité: 85,7 %, spécificité: 91,8 %) (76). Les recommandations de bonne pratique publiées par l'HAS en octobre 2013 (6) ainsi que celles de l'Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé (ANSM) (35) ont retenu la valeur seuil de 10 p.p.m pour témoigner de l'abstinence dans le cadre du suivi du patient en sevrage tabagique. Entre 6 p.p.m et 10 p.p.m, l'interprétation est délicate, fonction du tabagisme passif, de la pollution extérieure ou du délai depuis la dernière cigarette fumée.

Certaines données et certains antécédents médicaux doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats du CO expiré :

- Le délai entre la mesure du CO expiré et la dernière cigarette fumée est important dans l'interprétation des résultats étant donné la demi-vie courte du CO. Ce délai doit être consigné par écrit dans le cahier de tabacologie du patient.
- L'existence d'un trouble ventilatoire obstructif sévère doit faire préférer la mesure de l'HbCO sérique (77), la corrélation étant mauvaise entre le taux de CO expiré et l'HbCO dans ce cas (sous-estimation de l'HbCO calculée à partir du CO expiré comparativement à l'HbCO sérique)
- Le sexe influence l'élimination du CO (78). Elle est plus rapide chez les femmes que chez les hommes, ce qui peut être expliqué par une masse musculaire plus faible donc une fixation du CO à la myoglobine moindre.
- Il existe une variation nyctémérale de la demi-vie du CO (78). Elle est plus longue la nuit du fait d'une hypoventilation alvéolaire. Ainsi la ventilation alvéolaire influence les résultats du CO expiré et une hyperventilation volontaire pendant l'analyse peut diminuer artificiellement le taux de CO expiré.
- La production de CO endogène est augmentée au cours des anémies hémolytiques du fait du catabolisme de l'hémoglobine (77), de même en cas d'inflammation bronchique du fait d'un stress oxydatif comme c'est le cas dans l'asthme (79,80). Les corticostéroïdes inhalés normalisent les taux de CO expiré.

Même si la mesure du CO expiré n'est pas indispensable en routine en médecine générale du fait de difficultés d'interprétation, elle peut être utilisée pour renforcer la motivation du patient à l'arrêt du tabac (6) et est aussi intéressante pour le suivi du patient en consultation de tabacologie. Ce paramètre figure dans le dossier de consultation de tabacologie validé par la Société Française de Tabacologie.

I.4. TRAITEMENTS RECOMMANDÉS D'AIDE AU SEVRAGE TABAGIQUE

I.4.1. Stratégies médicamenteuses recommandées

En l'absence d'aide, pharmacologique ou non, le taux de sevrage tabagique est de 3 à 5% à 6-12 mois. Ces taux faibles s'expliquent entre autres par la dépendance induite par la nicotine. Les données de la littérature sont en faveur d'une aide au sevrage tabagique pour lutter contre le phénomène de dépendance nicotinique, car cette aide est associée à une augmentation du nombre de tentatives d'arrêt du tabac, et du taux d'abstinence. La prise en charge doit comprendre une éducation, des thérapies cognitives et comportementales (TCC), voire des traitements pharmacologiques par substitution nicotinique, varénicline, ou bupropion.

Les thérapies de substitution nicotinique, la varénicline et le bupropion sont les pharmacothérapies actuellement autorisées et validées en France.

En plus des traitements précédemment cités, deux autres molécules ont montré une efficacité significative versus placebo. Il s'agit de la nortriptyline, un antidépresseur tricyclique non commercialisé en France avec un RR à 2,03 IC 95 % [1,48-2,78] (81) et de la clonidine, un agoniste des récepteurs 2-adrénérgiques dont le RR est de 1,89 IC 95 % [1,30-2,74] (82).

Les essais cliniques évaluant d'autres traitements pharmacologiques (anxiolytiques, autres antidépresseurs) n'ont pas montré d'efficacité significative versus placebo.

D'autres techniques non médicamenteuses que les TCC (hypnothérapie, acupuncture, laserthérapie) ont fait le sujet d'une revue de la littérature (83) sans preuve d'efficacité significative mais avec des limites méthodologiques.

A ce jour, compte tenu de l'absence de recul, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour considérer la cigarette électronique comme un dispositif d'aide à l'arrêt validé. Elles sont également insuffisantes pour conclure à son innocuité. D'après l'HAS, l'ANSM et l'OMS, l'utilisation de la cigarette électronique n'est pas recommandée comme stratégie de sevrage tabagique (6).

Traitements de substitution nicotinique

Les traitements de substitution nicotinique (TSN) ont pour objectif de compenser l'absence d'apport de nicotine à l'organisme au moment de l'arrêt du tabagisme. Ils visent à diminuer le syndrome de manque nicotinique et donc à augmenter les chances de sevrage.

Ils se présentent sous différentes galéniques : timbres transdermiques, substituts oraux, gommes à mâcher et inhalateur. Le spray nasal n'est pas disponible en France. Chaque forme se présente sous différents dosages en nicotine afin de pouvoir personnaliser au mieux le traitement.

L'efficacité globale des thérapeutiques de substitution nicotinique, réévaluée en 2008 dans une métaanalyse de 112 essais, pour une abstinence continue à 6 mois ou plus versus placebo retrouve un RR de 1,58 IC 95 % [1,50-1,66] (84) Toutes les formes galéniques sont efficaces. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité d'une forme par rapport à une autre : les taux d'abstinence à 6-12 mois sont estimés entre 17 et 22 %. Seul le spray nasal, non commercialisé en France, présente des taux d'abstinence supérieurs, autour de 30 %. Par contre, l'association de timbres transdermiques et de formes à libération rapide augmente les chances d'arrêt par rapport aux timbres transdermiques seuls (85).

Les effets indésirables les plus fréquemment identifiés des TSN sont des effets locaux liés à la voie d'administration :

- Timbre transdermique : dermatite d'irritation, eczéma
- Gomme : brûlures pharyngées, hoquet, décollement de prothèse dentaire
- Inhalateur : irritation de la gorge, toux, brûlures buccales
- Comprimé à sucer, pastille : brûlures pharyngées, hoquet, brûlures d'estomac

Aucune preuve d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde n'a été mise en évidence.

Bupropion

Le bupropion appartient à la famille des antidépresseurs atypiques, les inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Son mécanisme d'action dans le sevrage tabagique est mal connu mais en augmentant la concentration en dopamine dans l'aire tegmentale ventrale, il pourrait conduire à des effets positifs observés aussi avec la nicotine, ce qui réduirait ainsi le syndrome de sevrage nicotinique d'une part et le renforcement positif de la nicotine d'autre part. Il a été mis en évidence une diminution de l'activation de certaines zones cérébrales (striatum ventral, cortex cingulaire antérieur) impliquées dans la dépendance tabagique et le *craving* signaux-induit chez des patient traités par bupropion, comparativement aux patients du groupe placebo (86).

Selon la métaanalyse de Cochrane 2013, le bupropion est efficace sur l'abstinence à 6 mois ou plus par rapport au placebo (RR 1,82 IC 95 % [1,60-2,06] (87). Les taux d'abstinence sont estimés à 30 %. Il n'existe pas de preuve suffisante sur le long terme pour prolonger le traitement au-delà de 12 semaines. Les essais comparant TSN et bupropion ne montrent pas de supériorité de l'un envers l'autre. En revanche, nous ne disposons pas de preuve d'efficacité suffisante pour associer bupropion et TSN.

L'utilisation du bupropion expose à un risque de convulsions (1/1000). L'analyse des données issues de la pharmacovigilance retrouve un risque de suicide ou de dépression plus élevé sous bupropion comparativement au TSN. Cependant, aucun lien de causalité n'est retenu à ce jour, ces risques étant déjà plus élevés chez les fumeurs que dans la population générale en l'absence de tout traitement du sevrage tabagique.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont :

- les troubles du sommeil
- une sécheresse de la bouche
- des troubles digestifs (nausées et/ou vomissements, douleurs abdominales, constipation)
- des troubles neurologiques (sensations vertigineuses ou tremblements, céphalées, agitation)
- des réactions cutanées
- une dysgueusie

Le bupropion est contre-indiqué en cas d'antécédent convulsif ou dans toute circonstance pouvant favoriser des convulsions (tumeur du système nerveux central, sevrage alcoolique ou médicamenteux de type benzodiazépines), en cas de boulimie ou d'anorexie mentale, de trouble bipolaire, d'insuffisance hépatique sévère ou en association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Varénicline

La varénicline est un agoniste partiel sélectif des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$. Elle se lie aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ avec une activité agoniste intrinsèque plus faible que celle de la nicotine et une activité antagoniste bloquant la fixation de la nicotine sur son récepteur nAChR. La varénicline permet d'une part de soulager les

symptômes en lien avec le besoin impérieux de fumer par son effet agoniste partiel, et d'autre part de réduire les effets de récompense et de renforcement positif liés à la consommation de tabac par son effet antagoniste. Il a été mis en évidence une diminution de l'activation du striatum ventral et du cortex orbitofrontal en présence des signaux évoquant le tabac chez des patients traités par varénicline, comparativement aux patients ayant reçu un placebo (88).

Une métaanalyse portant sur 14 essais de l'effet de la varénicline sur le sevrage tabagique versus placebo, relève des taux d'abstinence significativement plus élevés que le placebo à 24 semaines ou plus (RR 2,27 IC 95% [2,02-2,55]) (89). Cette efficacité persiste pour des posologies inférieures de varénicline (RR 2,09 IC 95% [1,56-2,78]. Les traitements prolongés au-delà de 12 semaines ne posent pas de problème de tolérance.

L'efficacité de la varénicline à 24 semaines versus TSN retrouve un OR à 1,13 IC95 % [0,94-1,35].

L'évaluation de l'efficacité de la varénicline à 12 mois en comparaison au bupropion est en faveur de la varénicline (OR 1,52 IC 95% [1,22-1,88]).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des nausées, des insomnies et des céphalées.

En 2012, à 5 ans de la commercialisation de la varénicline (CHAMPIX®), le comité national de pharmacovigilance de l'ANSM (90) a rapporté un taux de notification d'effets psychiatriques graves (idées suicidaires, tentatives de suicide) de 2/10 000, les effets indésirables suspectés et déclarés ne signifiant pas obligatoirement que le médicament provoque l'effet observé ou que son utilisation présente un risque. Les analyses ne mettent pas en évidence d'excès de risque de suicide ou de tentative de suicide attribuable au CHAMPIX® par rapport à celui existant dans la population générale en France. Il est cependant difficile de distinguer la responsabilité de la varénicline de celle liée à la consommation de tabac ou au sevrage tabagique dans la survenue des effets neuropsychiatriques.

Une mise en garde a été posée sur le risque d'IDM chez les personnes souhaitant arrêter de fumer avec la varénicline. La relation de causalité n'est pas établie, les fumeurs étant à risque cardiovasculaire.

Compte tenu de ces éléments, la prescription de varénicline est à réserver aux échecs des traitements de substitution nicotinique.

1.4.2. Thérapeutiques non médicamenteuses recommandées

Thérapies cognitives et comportementales

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) reposent sur les théories de l'apprentissage et les théories cognitives. Les premières mettent en avant le conditionnement de l'organisme par l'environnement. Les secondes reposent sur l'idée que l'organisme traite l'information (stimulus) en fonction de schémas automatiques cognitifs inconscients qui régulent les comportements. Le travail comportemental vise donc à modifier les comportements problématiques par apprentissage de nouveaux comportements incompatibles avec les premiers ou mieux adaptés, comme la relaxation. Le travail cognitif a lui pour objectif de modifier les sentiments et les actes en influençant les structures de la pensée du patient.

Certaines stratégies utilisées en TCC ont démontré leur efficacité dans le sevrage tabagique. L'utilisation de la TCC permet de multiplier par 2 le taux d'abstinence à 6 mois (91). Cette approche thérapeutique est ainsi conseillée en première intention pour tout candidat au sevrage. En octobre 2013, l'HAS recommandait toujours l'utilisation des TCC dans l'aide au sevrage tabagique en tant que thérapeutique non médicamenteuse (6) , s'appuyant ainsi sur les recommandations de l'ANSM (recommandations de grade A) (5).

Les TCC sont complémentaires à la prise en charge pharmacologique. Les taux d'abstinence sont supérieurs quand les 2 approches sont combinées. Une étude a exposé un gain d'abstinence à 1 an par TCC individuelle de 3 à 10%, s'élevant 13 à 19% avec un traitement pharmacologique associé (91).

Autres stratégies non médicamenteuses recommandées

Il existe de très nombreuses stratégies non médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique. Elles ont été précisées par l'HAS en 2013 (6).

Sont définies comme stratégies efficaces:

- Le conseil minimal à l'arrêt
- L'utilisation de matériels d'auto-support

- Le soutien comportemental individuel, le soutien de groupe et les conseils téléphoniques proactifs, le soutien psychosocial à l'intérieur de la thérapie, le soutien social à l'extérieur de la thérapie, la résolution de problème et les techniques aversives. Ces dernières posent le problème de tolérance et de sécurité et sont abandonnées.

Malgré ces thérapeutiques, le processus de sevrage tabagique est souvent marqué par des rechutes. La moitié des fumeurs ayant arrêté après 3 mois de traitement, rechute dans l'année. Le principal facteur de risque de rechute est le *craving*.

II. MODULATION DE L'EXCITABILITE CEREbraLE EN TABACOLOGIE

II.1. REGIONS CEREbraLES IMPLIQUEES DANS LA DEPENDANCE

II.1.1. Système de récompense

Le système de récompense, ou mésocorticolimbique, est un système fonctionnel fondamental des mammifères, situé dans l'encéphale. Il fait partie du système limbique, centre des émotions, de la mémoire et des comportements, indispensable à la survie. Le système de récompense correspond au regroupement fonctionnel de structures cérébrales interconnectées qui participent aux renforcements positifs ou négatifs selon 3 composantes :

- affective, correspondant au plaisir provoqué par la récompense ou au déplaisir provoqué par la privation,
- motivationnelle,
- cognitive, correspondant aux apprentissages et mémorisations par conditionnement entre une sensation agréable et une situation à priori sans lien.

Le système de récompense est surtout composé de neurones dopaminergiques (*figure 6*).

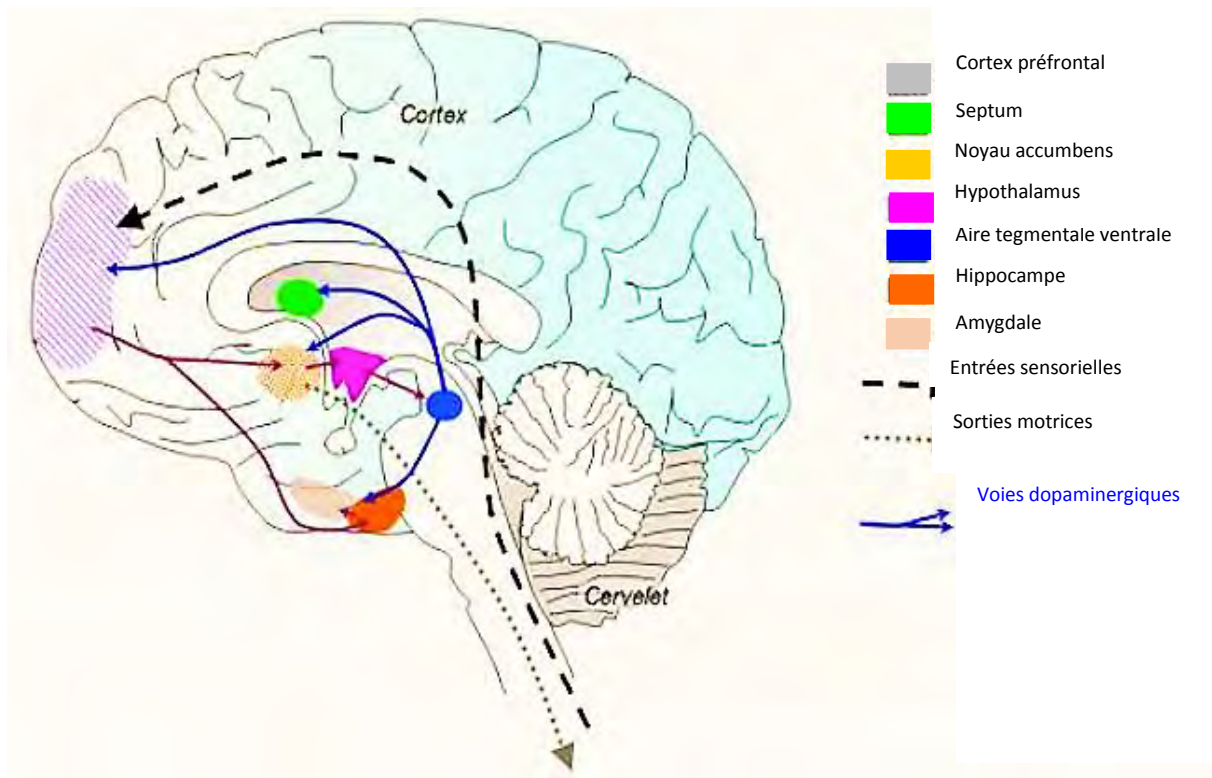


Figure 6. Le système de récompense

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), région située à la partie supérieure du tronc cérébral. Leurs axones projettent essentiellement vers le noyau *accumbens*, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Il existe 3 voies dopaminergiques :

- la voie mésocorticale. Elle prend son origine dans l'ATV et innerve le cortex frontal et les structures avoisinantes.
- la voie mésolimbique. Elle prend également son origine dans l'ATV et innervent plusieurs structures du système limbique dont le noyau *accumbens*.
- La voie nigrostriée qui projette des axones de la substance noire au striatum dorsal (noyau caudé et *putamen*). Elle est impliquée dans le contrôle moteur et ne fait pas partie du système de récompense. Sa dégénérescence est en cause dans la maladie de Parkinson.

La voie mésolimbique et la voie mésocorticale peuvent ne former qu'une seule voie : la voie mésocorticolimbique que l'on désigne sous le nom de circuit de récompense.

Le noyau *accumbens* fait partie d'une zone appelée striatum ventral. Il est le centre du système de récompense où a lieu la libération de dopamine, innervé par l'ATV. Il constitue une interface entre le système limbique et le système moteur. Il est impliqué dans l'expression motrice des émotions ainsi que dans les aspects motivationnels.

D'autres structures du système limbique interviennent dans le système de récompense (*figure 6*) :

- l'amygdale, qui intervient dans la perception émotionnelle des stimuli sensoriels. Il s'agit d'un noyau pair situé dans la région antéro-interne du lobe temporal au sein de l'uncus, en avant de l'hippocampe. Les données de neuroimagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRM-f) ont montré une augmentation de son activité chez des fumeurs abstinents soumis à des images évoquant le tabac, activité traduite par un hypersignal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) (92). L'augmentation de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine dans l'amygdale reflétait l'hyperactivité neuronale localement.

- l'hippocampe, qui est impliqué dans la mémorisation des souvenirs agréables et du contexte environnemental en lien avec divers événements ou en lien avec la prise d'une substance psychoactive. Il a bien été montré que son activité était augmentée chez des fumeurs en manque exposés à des stimuli environnementaux évoquant le tabac (92).
- la partie antérieure du lobe de l'insula, qui est impliquée dans l'homéostasie mais aussi dans la conscience du soi, et donc, dans le domaine de la dépendance, dans la conscience des désirs et des besoins. Des fumeurs ayant présenté des lésions cérébrales impliquant l'insula ont pu arrêter de fumer plus facilement, et sans rechute, que des fumeurs avec d'autres zones cérébrales lésées (93).

Le thalamus intervient comme un centre de tri des stimuli sensoriels. Il communique avec l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus d'une part, et d'autre part avec le cortex sensoriel et le cortex frontal pour analyse et modification comportementale en lien avec l'émotion provoquée par les stimuli (94).

En addictologie, toutes les substances, y compris la nicotine, qui déclenchent une dépendance chez l'homme activent le système de récompense, augmentant la libération de dopamine dans le noyau *accumbens* et induisant un renforcement positif (95,96). Ces substances psychoactives provoquent en général un renforcement positif beaucoup plus puissant que les stimuli naturels, ce qui motive l'individu vers un comportement compulsif où l'usage du produit addictif remplace les comportements de survie.

L'imputabilité de la dopamine et du système de récompense dans les effets aigus liés à l'usage de la nicotine est reconnue. L'induction de lésions cérébrales au niveau du système dopaminergique mésolimbique dans le noyau *accumbens* chez des rats entraînés à s'auto-administrer de la nicotine, a nettement réduit ce comportement (97). L'analyse *post mortem* du tissu cérébral des rats a montré que la lésion induite avait produit une diminution marquée de la concentration en dopamine au sein du noyau *accumbens*.

Le tabagisme est significativement associé à une diminution de la sensibilité des récepteurs centraux dopaminergiques (98). Le dysfonctionnement du système de récompense par une surstimulation prolongée et répétée serait à l'origine de troubles du comportement ou de troubles liés à l'usage de substances psychoactives. Cependant cette théorie du dysfonctionnement du système de récompense ne suffit pas à expliquer tous les aspects de la

dépendance et les rechutes une abstinence tabagique ancienne. Elle ne prend pas en compte le phénomène de *craving* et les altérations dans la prise de décision.

II.1.2. Neuroimagerie fonctionnelle dans la compréhension du craving

Des éléments dans la compréhension du *craving* sont apportés par des études de neurophysiologie utilisant des techniques d'IRM-f éventuellement couplées à une stimulation transcrânienne (magnétique ou électrique). Les données apportées par l'IRM-f ont permis de définir les zones cérébrales impliquées dans le *craving* signaux-induit.

Nous avons vu qu'au cours de l'exposition chronique au tabac, il y avait une réorientation de la voie dopaminergique vers la voie glutamatergique impliquée dans le processus de mémorisation et d'apprentissage. En cas d'exposition ultérieure à des signaux visuels évoquant le tabac, alors même que le sujet ne fume pas, les zones cérébrales impliquées dans l'analyse de l'information sensorielle (thalamus), dans la perception émotionnelle (amygdale) et dans la conscience du désir (insula) sont activées (92). Cela n'est possible que parce qu'il y a eu préalablement un conditionnement, c'est à dire un apprentissage et une mémorisation de situations en lien avec le tabac. Ces structures cérébrales sont donc impliquées dans la dimension émotionnelle du *craving*.

Le *craving* est un désir compulsif et irréprensible de consommer la substance psychoactive. Il ne présente pas seulement une dimension émotionnelle mais aussi des composantes liées à l'attente du plaisir, à l'anticipation et à la compulsion correspondant à des zones cérébrales différentes : l'amygdale, le Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) et le cortex préfrontal, dont le Cortex Préfrontal Dorsolatéral (CPFDL) et le Cortex OrbitoFrontal (COF) (99) (figure 7).

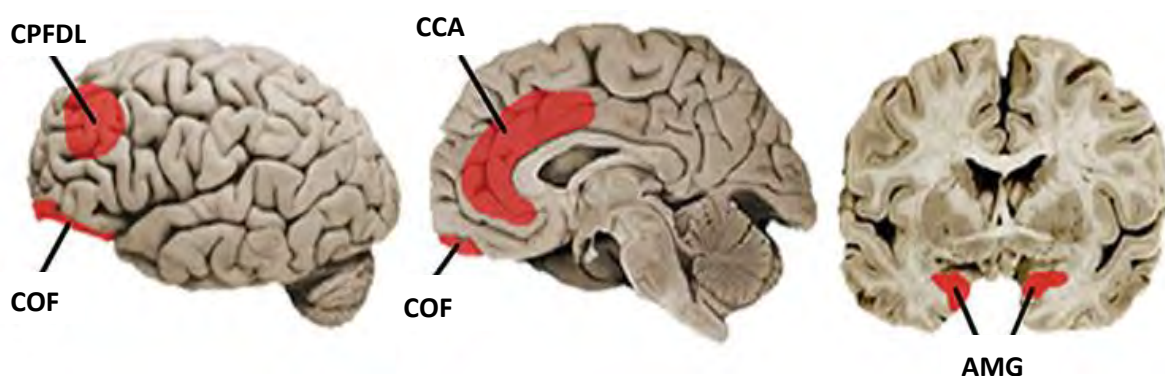


Figure 7. Sections latérale (gauche), sagittale (milieu) et coronale (droite) des régions cérébrales impliquées dans le craving signaux-induit (d'après Wilson. Nat Neurosci 2004).

CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral; COF : cortex orbitofrontal; CCA : cortex cingulaire antérieur AMG : amygdale

Dans une étude prospective (100) où des fumeurs étaient exposés à des signaux relatifs au tabac, il a été montré que ceux qui avaient été informés qu'ils pourraient fumer peu après le test, présentaient des pulsions de désir de fumer plus intenses que les fumeurs qui devaient rester abstinents pendant 3 heures. Le fait que le tabac soit disponible pour le consommateur module la réactivité du fumeur aux stimuli. Cette étude illustre les dimensions d'attente, d'anticipation et de compulsion du *craving* qui impliquent d'autres régions cérébrales que le système de récompense.

Régions cérébrales impliquées dans le processus attentionnel

L'exposition à des signaux évoquant le tabagisme provoque des modifications de l'activité de régions cérébrales responsables de l'attention : le CCA (101–105), le precuneus (106) et le cuneus (102,107).

- Le CCA constitue la partie antérieure du cortex cingulaire qui enroule le corps calleux. Il est fortement connecté aux structures mésolimbiques (striatum ventral, amygdale, ATV), au thalamus et à l'insula. L'activité de cette région est donc sous influence de l'état motivationnel et émotionnel. Le CCA est également fortement connecté avec des régions corticales impliquées dans le contrôle moteur. Il est impliqué dans l'attention visuospatiale où, dans un contexte donné, il détecte les conséquences émotionnelles d'actions futures.

Chez des fumeurs, l'activité du CCA est augmentée en présence de signaux visuels liés au tabac (101) : le CCA détecte dans cette situation la récompense qu'aurait l'action de fumer, ce d'autant plus que la dépendance nicotinique évaluée par le FTCD est forte (102) et que le *craving* est important (103). L'activité neuronale du CCA, traduite par un hypersignal BOLD, est augmentée davantage lorsque les fumeurs non abstinents exposés au même signaux planifient l'action de fumer dans un futur proche (dimension du *craving* liée à l'attente) (104). Le CCA n'est pas activé chez des fumeurs abstinents sans attente (105).

- Le precuneus est un gyrus de la face interne du lobe pariétal du cortex cérébral. Le precuneus est impliqué dans le processus de remémoration en lien avec une donnée visuelle. Dans le domaine de la dépendance nicotinique, une étude a montré récemment chez des fumeurs réguliers que l'activité du precuneus, évaluée par IRM-f, était amplifiée

significativement en présence de signaux visuels évoquant la cigarette par rapport à des signaux neutres, et corrélée positivement au score FTCD ($r = 0,39$, $p = 0,016$) (106).

- Le cuneus est un gyrus de la face interne du lobe occipital du cortex cérébral situé juste en arrière du precuneus. Il est activé dans le *craving* induit par signaux de nature visuelle (102,107) car est impliqué dans le traitement de l'information visuelle.

Régions cérébrales impliquées dans la prise de décision

D'autres régions cérébrales impliquées dans des fonctions exécutives telles que la prise de décision et la détermination des comportements sont également mises en jeu en présence de signaux évoquant le tabac : le CPFDL et le COF, 2 régions du cortex préfrontal (108).

Des patients présentant une lésion du cortex préfrontal affichent des comportements anormaux dans la prise de décision (109). Ils sont inconscients des conséquences futures de leurs actions et semblent n'être guidés que par les perspectives immédiates.

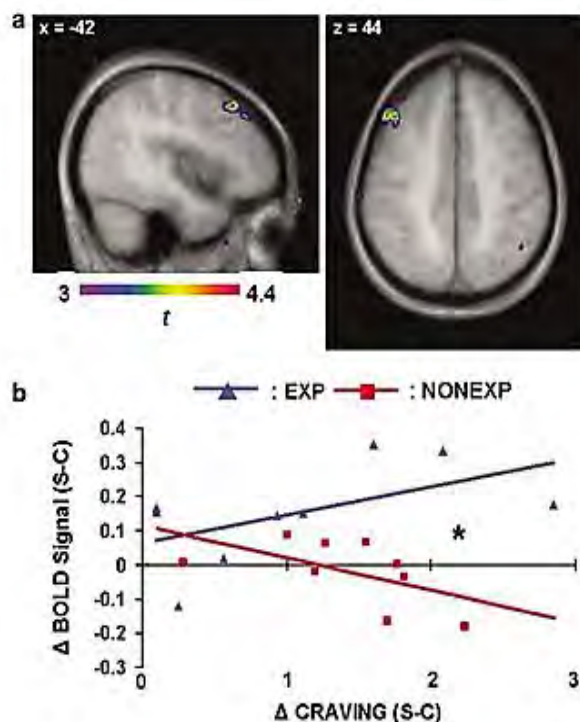
Le COF et le CPFDL relèvent d'aspects différents de la prise de décision. Une métaanalyse sur la neuroimagerie fonctionnelle liée à la prise de décision (110) a montré des différences statistiquement significatives entre le COF et CPFDL. Le COF est impliqué dans la dimension affective de la prise de décision alors que le CPFDL est impliqué dans le contrôle inhibiteur cognitif de la prise de décision sans effet de l'éventuelle récompense obtenue par l'action.

Le COF a des liens étroits avec le système mésolimbique (striatum, amygdale) et, par conséquent, est bien situé pour intégrer les informations à composante affective liées à la motivation et à la récompense (99).

La prise de décisions « à risque » est un comportement caractéristique de la dépendance et joue un rôle essentiel dans son maintien et les rechutes. En situation de *craving*, il a été montré que, chez des toxicomanes et des fumeurs exposés à des stimuli liés à la substance consommée, il y avait une activité anormale du CPFDL (111). Il y a donc une association entre l'activation du CPFDL chez des sujets dépendants, le *craving* signaux-induit et l'altération de la prise de décision par défaut de contrôle inhibiteur de comportements à risque.

Le rôle du CPFDL dans la dimension d'attente du *craving* signaux-induit est essentiel. Il est impliqué dans l'anticipation et la planification en intégrant les informations pertinentes concernant la motivation et la récompense provenant du COF et les aspects cognitifs (99).

Dans une étude comparative basée sur l'IRM-f (112), des fumeurs non abstinents et qui étaient dans l'attente de fumer immédiatement après l'exposition aux signaux évoquant le tabac, présentaient un hypersignal BOLD au niveau du CPFDL significatif par rapport au signal BOLD des fumeurs dans l'attente de fumer mais qui devaient rester abstinents après le test et encore plus par rapport aux sujets non autorisés à fumer alors que l'intensité du *craving* induit par des signaux visuels liés au tabac n'était pas différente. Dans le CPFDL, la réponse neuronale était fonction à la fois du *craving* et de l'attente (*figure 8*).



(a) Coupes en IRM-f illustrant l'activité neuronale dans le CPFDL gauche en hypersignal BOLD en réponse aux signaux du tabac (S) et en situation d'attente (EXP)

(b) Corrélation entre la variation du signal BOLD et la variation d'intensité du *craving* (Smoking - Control) durant les états d'attente (EXP) et d'absence d'attente (NON-EXP). Corrélation significative entre EXP et NON-EXP.

EXP: sujets dans l'attente ; NON-EXP: sujets sans attente non autorisés à fumer; S: signaux «smoking»; C: signaux «contrôle». * $p=0,001$

Figure 8. Réponse cérébrale chez les fumeurs en situation d'attente et en présence de signaux liés au tabac.

II.1.3. Plasticité du cortex préfrontal dorsolatéral et tabagisme

Hypofonctionnalité cérébrale du fumeur

L'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) a permis de montrer après une administration aiguë de nicotine, une diminution globale de l'activité cérébrale mise en évidence par une diminution du métabolisme cérébral du [18F] fluorodeoxyglucose (113,114).

L'étude du flux sanguin cérébral par tomographie d'émission monophotonique au technétium-99m chez des fumeurs, comparé à des volontaires sains, a mis en évidence une diminution significative du flux global (115).

Cependant, les études qui ont examiné l'activité propre de régions cérébrales en réponse à la nicotine ou au tabac fumé, ont montré une modification de l'activité au niveau du cortex préfrontal (comprenant le CPFDL et le COF), du thalamus et du système visuel (116) ainsi qu'une augmentation relative du flux sanguin cérébral à ce niveau et au niveau du système mésolimbique (117) alors que le flux sanguin cérébral était globalement diminué, possiblement dû à une vasoconstriction cérébrale.

En cas d'usage chronique de nicotine, il existe un état « hypodopaminergique » (118). La stimulation répétée du système de récompense diminue la sensibilité des récepteurs dopaminergiques du striatum ventral (119). Une étude par stimulation magnétique transcrânienne semble montrer une hypoexcitabilité corticale chez des fumeurs chroniques par rapport à un groupe de sujets non-fumeurs. Les résultats suggèrent que la consommation chronique de nicotine pourrait renforcer les circuits inhibiteurs cholinergiques, avec une diminution de la voie dopaminergique en faveur de la voie GABAergique inhibitrice et la voie régulatrice glutamatergique impliquée dans l'apprentissage et le conditionnement. Cela serait donc responsable d'une « hypodopaminergie relative » cohérente avec une disparition des effets positifs cliniques de la nicotine chez les fumeurs réguliers (disparition de l'amélioration de l'humeur, de la concentration,...) mais la poursuite du tabagisme en contexte psychologique ou environnementale particulier.

En situation d'abstinence, le fumeur régulier privé de tabac présente une hyperactivité du système mésocorticolimbique par resensibilisation de récepteurs dopaminergiques mais l'absence de nicotine et de libération de dopamine sont responsables des symptômes de sevrage qui incite le fumeur abstinent à fumer de nouveau pour éviter les effets désagréables à l'arrêt (renforcement négatif). Lee et *al.* ont déterminé une association entre le tabagisme et les circuits neuronaux mis en jeu chez des fumeurs réguliers venant de fumer et des sujets abstinents, par IRM-f (120). Cette étude a montré une corrélation négative entre l'activité mésocorticolimbique et les niveaux de CO expiré.

Par ailleurs, les fumeurs réguliers présentent un déficit structural du cortex préfrontal par rapport aux non-fumeurs (111,121). Il a été observé une diminution de la substance grise en volume et en densité au niveau du cortex préfrontal. En outre, la durée du tabagisme (exprimée en paquets-année) était inversement proportionnelle à la densité de la substance grise et positivement liée à un hypersignal de la substance blanche dans cette zone cérébrale à l'IRM (122). Ces résultats peuvent expliquer en partie l'altération de la prise de décision et le *craving* rapportés chez les consommateurs de cigarettes chroniques.

Intérêt de la modulation neuronale du CPF DL

Le CPF DL semble donc être une structure cérébrale intéressante dans la modulation du *craving* signaux-induit et une neurostimulation transcrânienne de cette région pourrait réduire par conséquent la consommation tabagique chez des sujets en échec de sevrage tabagique en s'appuyant sur certaines données neurobiologiques. Sa localisation superficielle la rend accessible à cette neurostimulation.

Le CPF DL reçoit des projections provenant des neurones dopaminergiques du système de récompense, dont leurs corps cellulaires se situent dans l'ATV (*figure 6*). Il régule également la libération dopaminergique du noyau *accumbens*. Des études animales de tDCS appliquée sur le cortex préfrontal de rats ont montré une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau *accumbens* (123). De plus, la libération de dopamine au sein de ce dernier pouvait être modulée par l'activité des récepteurs glutamatergiques du cortex préfrontal (124).

La restauration d'une fonction dopaminergique pourrait être une thérapeutique envisagée dans la prise en charge des dépendances (ou addictions) à une substance. La stimulation transcrânienne du CPF DL chez un fumeur pourrait donc corriger son état « hypodopaminergique ».

La réponse du CPF DL face au *craving* induit par des stimuli évoquant le tabac est dépendante du niveau d'attente du fumeur et de la disponibilité du tabac. Cette zone cérébrale n'est pas mise en jeu lorsque le fumeur a décidé de ne pas fumer ou lorsqu'il est traité pour sa dépendance mais au contraire est impliquée dans la prise de risque, ce qui favorise la poursuite de l'usage du tabac et facilite les rechutes.

Le cortex préfrontal semble altéré chez les fumeurs réguliers (111). Ils présentent un défaut du contrôle inhibiteur dans la prise de décision. Une stimulation du CPFDL par tDCS chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la prise de risque des sujets, évaluée par des questionnaires spécifiques. En outre, ces participants semblaient être insensibles à la récompense associée à des perspectives. Cela suggère que moduler l'activité du CPFDL pourrait modifier la sensibilité des sujets à la récompense.

Une modulation de l'activité neuronale du CPFDL par des techniques de neurostimulation chez des fumeurs non sevrés paraît donc intéressante pour réduire la prise de risque et de façon plus général le *craving*, pour rééquilibrer la libération dopaminergique et modifier la sensibilité du système de récompense en période d'abstinence tabagique.

Les effets de la neuromodulation par stimulation transcrânienne peuvent être locaux en regard du cortex stimulé, trans-synaptique dans les réseaux cortico-sous-corticaux et bi-hémisphériques (125) (figure 9) .

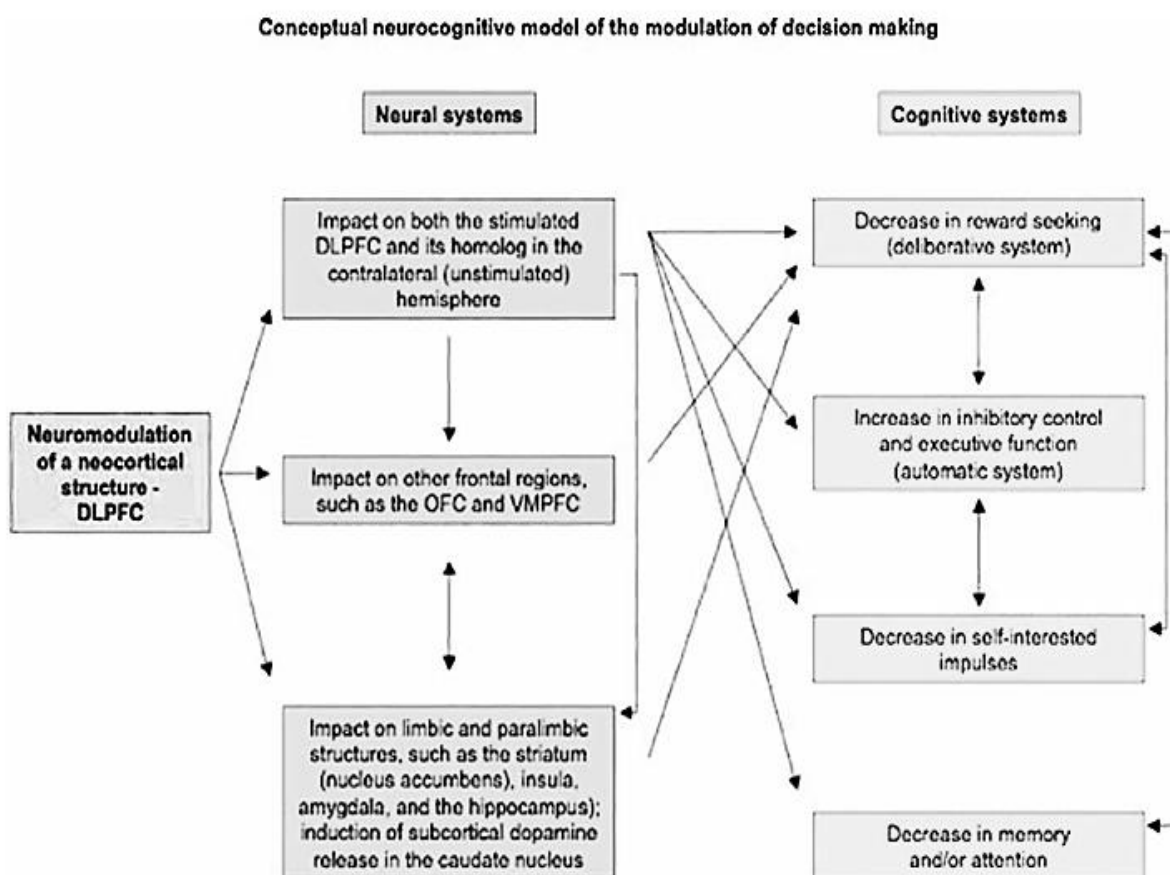


Figure 9. Cascades d'évènements après modulation de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral sur la prise de décision (Fecteau et al. *Subst Use Misuse* 2010).

II.2. NEUROSTIMULATION NON INVASIVE : rTMS ET tDCS

II.2.1. Principes

Plasticité cérébrale

La neurostimulation transcrânienne, par rTMS ou par tDCS, se base sur la plasticité cérébrale : elle pourrait induire des changements durables dans l'activité neuronale de certaines zones cérébrales.

Les modifications de l'activité cérébrale surviennent tout au long de la vie sur de plus ou moins longues périodes pour s'adapter à une situation nouvelle. Ces modifications sont volontiers décrites sous le terme de « plasticité cérébrale ». Celle-ci est mise en jeu lors du développement de l'enfant, pour l'apprentissage, la mémorisation et lors de la récupération fonctionnelle sur cerveau lésé.

Ce principe s'applique également aux troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive et à leurs traitements où les modifications cérébrales concernent le système de récompense, les régions impliquées dans le contrôle inhibiteur et dans le *craving*.

La stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et la stimulation à courant électrique continu (tDCS) sont 2 techniques capables d'induire de petits courants électriques dans le cerveau modifiant les décharges neuronales. Selon les modalités d'utilisation, elles peuvent exercer des effets inhibiteurs ou excitateurs, modulant ainsi l'activité cérébrale. Cela a été bien montré lors d'une stimulation portant sur le cortex moteur primaire (8). Il a été prouvé que les effets d'une neurostimulation répétée, par rTMS ou par tDCS, pouvaient se prolonger au-delà de la durée réelle de la stimulation, ce qui est une propriété intéressante pour une utilisation thérapeutique dans le cadre de diverses maladies ou de troubles cognitivo-comportementaux.

rTMS

Il s'agit d'une stimulation cérébrale non invasive par application d'une impulsion magnétique brève produite par une bobine métallique disposée sur le crâne qui induit au

niveau cortical en regard de la zone stimulée, un courant électrique alternatif. Ce procédé est répété selon l'essai clinique avec des modalités variables non standardisées. Une neurostimulation appliquée à haute fréquence (supérieure à 5 Hertz) exerce des effets excitateurs sur la zone cérébrale concernée. A l'inverse, il est admis qu'une stimulation à basse fréquence (inférieure à 1 Hertz) crée des effets inhibiteurs.

tDCS

Il s'agit d'une méthode de neuromodulation de l'excitabilité corticale non invasive, indolore, qui utilise un courant constant de faible intensité (1-2 milliampères). Le courant électrique est délivré par un stimulateur appliqué au moyen de 2 électrodes bipolaires (éponges non métalliques de 25 à 35 centimètres carrés humidifiées avec du sérum salé isotonique), posées sur le scalp pendant 5 à 20 minutes. L'utilisation d'électrodes non métalliques permet d'éviter des réactions d'électrolyse au niveau du scalp.

On définit une électrode dite « active » et une électrode de référence, mais il faut préciser que cette dernière n'est pas physiologiquement inactive. L'excitabilité du cortex sous-jacent à l'anode est majorée alors qu'elle est diminuée sous la cathode. L'électrode « active » peut donc être l'anode ou la cathode selon l'effet que l'on cherche à obtenir. Ainsi, l'orientation du champ électrique induit dépend de la position des électrodes sur le scalp et de la polarité.

Le courant continu génère un champ électrique statique qui module sélectivement l'activité des neurones corticaux. La tDCS modifie l'excitabilité neuronale spontanée et l'activité du neurone en induisant une dépolarisation ou une hyperpolarisation du potentiel de repos de la membrane sans induire de potentiel d'action neuronal contrairement à la TMS.

Une stimulation tDCS cathodale va engendrer une hyperpolarisation des membranes neuronales et, par conséquent, une diminution de l'excitabilité corticale, tandis qu'une tDCS anodale entraînera une dépolarisation de la membrane d'où une augmentation de l'activité corticale sous l'anode (8,9). La stimulation tDCS est capable de modifier le métabolisme cérébral régional, objectivé sur des données de TEP, induisant une augmentation du métabolisme après stimulation anodale et une diminution après stimulation cathodale (126).

Il faut distinguer les effets de neuromodulation induits pendant l'application de la stimulation et les post-effets observés après l'arrêt de la stimulation lorsqu'elle est appliquée pendant 9 à 13 minutes. Pendant la stimulation, alors que la neuromodulation induite par la tDCS est due

à une modification de la polarité membranaire de repos, les post-effets induits à l'arrêt de la stimulation, et qui peuvent durer 30 à 60 minutes, sont associés à une synthèse protéique et à une augmentation intracellulaire du taux de calcium, indispensable dans l'induction d'une neuroplasticité (potentialisation à long terme, dépression à long terme), et une élévation des taux d'adénosine monophosphate cyclique (127,128). La durée des post-effets après tDCS augmente avec le temps de stimulation et dépend de l'intensité du courant et de sa polarité.

La tDCS a été testée chez des milliers d'individus à travers le monde sans évidence pour des effets toxiques à ce jour (129–131). Une sensation de picotement sous les électrodes apparaît à la mise en marche ou à l'arrêt de la stimulation mais elle est transitoire et disparaît rapidement en 30 ou 60 secondes. Cette sensation sous l'électrode active est fréquemment rapportée dans 70 % des cas (130). Elle est atténuée par l'utilisation de la solution salée isotonique imprégnant les électrodes et par l'augmentation ou la diminution progressive de l'intensité du courant sur 10 secondes. Les autres effets secondaires rapportés sont des légères démangeaisons sous l'électrode active (30 %), une asthénie (35 %), des céphalées (11,8 %) (130,131). Ces événements ne sont pas différents des sujets recevant une stimulation placebo de courte durée.

II.2.2. Champs d'application

rTMS

Les champs d'application thérapeutique de la rTMS se limitent actuellement au traitement des épisodes dépressifs majeurs résistants aux thérapeutiques classiques et, dans une moindre mesure, au traitement des hallucinations auditives de la schizophrénie et aux douleurs neuropathiques. Dans la dépression, des essais randomisés contrôlés ont montré une diminution des symptômes dépressifs après stimulation répétée à haute fréquence par TMS. En 2008, *la Food and Drug Administration* a approuvé la rTMS comme une option thérapeutique dans la dépression résistante.

D'autres recherches sont menées dans différents domaines thérapeutiques : acouphènes, récupération motrice post-AVC, maladie de Parkinson,...

Dans le domaine des addictions, la TMS, utilisée en regard du CPFDL, est intéressante car elle est capable d'augmenter la dopamine endogène dans le noyau *accumbens* (132,133). Les

résultats de la TMS appliquée sur le CPFDL sont prometteurs aussi sur la réduction du *craving* dans la dépendance à la cocaïne (134,135) et dans l'alcoolisme (136).

En revanche, d'autres études ont échoué à montrer une réduction significative du *craving* après rTMS appliquée sur le CPFDL. L'efficacité sur la réduction du *craving* signaux-induit dans le domaine des troubles du comportement alimentaire est discutée puisque une tendance à la réduction du *craving* a pu être observée chez des sujets stimulés en rTMS mais sans différence significative avec le groupe contrôle (137,138).

La rTMS à haute fréquence, appliquée sur le CPFDL et répétée, en étant capable de réduire l'intensité du *craving*, en diminuant la réactivité des consommateurs aux signaux évoquant la substance psychoactive (ou les produits alimentaires dans le cadre de désordres alimentaires), en rééquilibrant la concentration en dopamine endogène, et en régulant l'altération du contrôle inhibiteur, pourrait réduire la consommation de la substance en question. Ces résultats sont encourageants pour le traitement des toxicomanies.

tDCS

Plusieurs études sur des patients douloureux chroniques ont exposé des effets bénéfiques et prolongés antalgiques de la tDCS anodale appliquée au cortex moteur primaire, que ce soit sur des douleurs nociceptives dans la fibromyalgie ou dans les douleurs neuropathiques (139,140). Dans le domaine de la dépression, l'apport de la tDCS dans l'amélioration des symptômes n'est pas encore aussi bien défini que dans la rTMS. Cependant la tDCS est une technique intéressante puisqu'en stimulant le CPFDL gauche, elle pourrait rétablir la balance interhémisphérique déséquilibrée dans la dépression, avec un cortex gauche hypoactif par rapport au cortex droit.

Chez le sujet sain comme chez les patients présentant des troubles cognitifs dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, d'une maladie de Parkinson ou après un AVC, la tDCS serait capable d'engendrer une amélioration transitoire des capacités mnésiques ou attentionnelles (141–143). Dans la maladie de Parkinson, la tDCS est intéressante aussi sur l'amélioration des symptômes moteurs et la correction dopaminergique.

Le concept de plasticité neuronale n'est pas bien compris dans les essais de la rTMS sur le *craving* alors qu'il l'est davantage dans la tDCS. Lors de tâches cognitives impliquant les fonctions exécutives telles que la prise de décision, ainsi que dans les comportements avec

prise de risque et impulsivité, il a été démontré une influence bénéfique de la stimulation tDCS appliquée au CPFDL (111).

Les effets de la tDCS sur la fonction cognitive sont donc intéressants pour une application pratique aux troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive où il existe une altération du circuit de récompense et de la prise de décision.

Par exemple, après stimulation par tDCS anodale du CPFDL, une réduction significative du *craving* signaux-induit a été retrouvée chez des patients présentant une dépendance à l'alcool (144), chez des consommateurs de cannabis (145) et dans le cadre de désordres alimentaires de type boulimie (146,147). Cependant, une réduction de la consommation de la substance en cause (ou du trouble alimentaire), secondaire à la baisse du *craving*, n'avait pas été observée ou recherchée dans ces études.

II.2.3. Neurostimulation non invasive en tabacologie

rTMS

En 2003, une étude allemande a montré une réduction significative du *craving* après plusieurs sessions de rTMS chez des fumeurs dépendants (148). La même année, une autre étude allemande, monocentrique prospective, randomisée contre placebo, selon un schéma en *crossover*, a montré une diminution significative de la consommation de cigarettes après une session de TMS à haute fréquence (20 Hertz) sur le CPFDL gauche (149). La réduction de l'intensité du *craving* était sans différence significative avec le groupe contrôle mais réelle. Ces premières études manquaient de puissance avec des petits effectifs de 11 et 14 fumeurs.

En 2009, l'essai clinique mené par Amiaz (150) testant l'effet dans le sevrage tabagique de la rTMS haute fréquence (10 Hertz) sur cette même zone cérébrale pendant 10 jours, a mis en évidence une réduction significative de la consommation de cigarettes et de la dépendance nicotinique dans le groupe recevant une neurostimulation réelle. Une diminution du *craving* induit par des signaux évoquant le tabac a également été observée dans ce groupe. Cet essai incluait 48 sujets fumeurs volontaires. Sachant que la réduction du nombre de cigarettes n'est pas toujours le reflet d'une baisse de la consommation nicotinique, des outils de mesure objectifs ont été utilisés (cotininurie). Le deuxième avantage de cette étude était la recherche

d'un effet rémanent avec réévaluation des paramètres à 1 mois, cependant une dissipation de l'effet de la rTMS était constatée à distance.

L'essai de Rose en 2011 (151) est le premier comparant l'effet de la rTMS à basse (1 Hertz) et haute fréquence (10 Hertz) en regard du gyrus frontal supérieur gauche sur le *craving* induit par des signaux provoquant le désir de fumer. Cependant, les résultats de l'étude révélaient les biais actuels de la rTMS puisque la TMS haute fréquence augmentait le *craving*, ce qui n'était pas l'hypothèse prévue. De plus, l'hypothèse suggérée d'un effet inhibiteur à basse fréquence n'a pas été vérifiée.

Une étude prospective randomisée et contrôlée (152) évaluant l'effet d'une session de TMS haute fréquence (10 Hertz) sur le CPFDL gauche chez des fumeurs dépendants a montré une diminution significative du *craving* général à la *baseline* et signaux-induit. Il y avait une corrélation positive entre la réduction du craving et le niveau de dépendance établi par le TDCF ($r = 0,57$; $p = 0,035$). La neurostimulation du CPFDL pourrait être plus intéressante chez les fumeurs les plus dépendants.

Une étude récente menée par l'équipe de Pripfl (153), a confirmé une réduction significative du *craving* après rTMS appliquée sur le CPFDL gauche chez des fumeurs cette fois-ci abstinents depuis plusieurs heures, associée à des modifications électroencéphalographiques (EEG) de l'activité delta. Les auteurs concluent que ces modifications EEG supportent l'idée que la stimulation induit aussi des effets médiés par le circuit dopaminergique de récompense du fait des interconnexions avec le CPFDL. Ainsi, la neurostimulation par rTMS du CPFDL est prometteuse aussi chez des fumeurs abstinents pour réduire la consommation tabagique.

Pour optimiser l'effet de la rTMS, il semble préférable, voire à terme indispensable de l'associer à une neuronavigation. Ceci rend la technique beaucoup plus lourde à mettre en œuvre en routine et en ambulatoire.

tDCS

Dans le domaine du sevrage tabagique, peu de données sur l'effet de la tDCS sont disponibles. L'équipe menée par Fregni a publié en 2008 un essai contrôlé randomisé en *crossover* évaluant l'effet de la tDCS en une session, appliquée sur le CPFDL, sur l'intensité du *craving* signaux-induit dans une petite population de 24 fumeurs (146). Les fumeurs étaient répartis en 3 bras : stimulation placebo, stimulation active avec anode sur le CPFDL

gauche/cathode sur le CPFDL droit, stimulation active avec anode sur le CPFDL droit/cathode sur le CPFDL gauche. Les résultats étaient concluants avec une réduction d'environ 13 %, statistiquement significative, de l'intensité du *craving*, mesurée par une échelle visuelle analogique (EVA).

En 2009 (10), Boggio *et al.* ont mené un essai randomisé contrôlé en parallèle évaluant l'effet de la tDCS répétée sur plusieurs séances (5 sessions, une session de 20 minutes par jour) et appliquée sur le CPFDL gauche chez 27 fumeurs, sur d'une part l'intensité du *craving* avant et après exposition à un signal évoquant le tabac, et d'autre part la consommation de cigarettes. La réduction du niveau de *craving*, mesuré sur l'EVA, était significative dans le groupe tDCS anodale ($p = 0,03$), avec un effet cumulatif de session en session. La réduction du nombre de cigarettes fumées était de 30% dans le groupe tDCS anodale contre 10% dans le groupe placebo, différence significative.

Les effets de la tDCS appliquée sur le CPFDL gauche de fumeurs cette fois-ci en situation d'abstinence depuis plusieurs heures ont été étudiés après 2 sessions consécutives (154). Les sujets ont rapporté une diminution significative des affects négatifs (dépression, anxiété, découragement, désarroi) par rapport au bras placebo. Cette diminution était corrélée avec le niveau de dépendance nicotinique établi par le TDCF ($r = 0.45$, $p = 0.03$). Toutefois, il n'y avait pas de réduction significative du *craving* lié au tabac. L'absence de résultat sur le *craving* pourrait être expliquée parce que le CPFDL est impliqué davantage dans le *craving* signaux-induits de fumeurs non abstinents en situation d'attente de fumer et de planification.

En 2014, Fecteau *et al.* (155) ont conduit une étude interventionnelle randomisée et contrôlée dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'une stimulation par tDCS anodale répétée pendant 5 sessions et appliquée en regard du CPFDL droit sur le nombre de cigarettes fumées et la prise de décision. Le schéma était en *crossover* avec une période de 3 mois entre la tDCS placebo et la tDCS anodale afin d'éviter un *carryover*. Ils ont observé une réduction significative du nombre de cigarettes fumées en lien avec un changement de prise de décision. Ces résultats confortent l'intérêt de moduler le CPFDL en tabacologie.

III. HYPOTHESE DE TRAVAIL

La neurostimulation non invasive par tDCS anodale crée des courants de dépolarisation membranaire qui augmente l'excitabilité neuronale. En se basant sur le concept de plasticité cérébrale et de l'altération de l'activité du CPFDL des fumeurs, une neurostimulation répétée, appliquée sur cette zone cérébrale facilement accessible et impliquée dans le processus de *craving* et la prise de décision, peut donc les moduler.

Les études sur la tDCS en tabacologie, renforcées par celles menées dans d'autres types de dépendances (cocaïne, alcool, troubles du comportement alimentaire) ouvrent des perspectives dans le sevrage tabagique. Ces études se sont essentiellement attachées à montrer une réduction du *craving* signaux-induit. Elles présentent des limites méthodologiques importantes en recherchant peu ou pas un éventuel effet rémanent après la stimulation, et finalement ce qui est l'objectif du tabacologue, une réduction voire l'arrêt du tabac par des outils de mesure plus adaptés à la problématique de sevrage tabagique, et plus objectifs également.

Sur la base d'essais publiés jusqu'à l'écriture de ce protocole en 2011, nous avons formulé l'hypothèse que l'application quotidienne d'une séance de stimulation transcrânienne tDCS anodale vraie pendant 20 minutes et durant 5 jours consécutifs sur le CPFDL gauche entraînera une baisse du *craving* induit par des stimuli évoquant le tabac. Par conséquent, cela provoquera une diminution de la consommation journalière de tabac entre J1 et J5 significative par rapport à l'effet d'une stimulation placebo sur la même région cérébrale. Cet effet de la tDCS anodale vraie pourra persister lors de la visite finale entre J15 et J20.

IV. MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude :

- interventionnelle
- prospective
- monocentrique
- randomisée
- contrôlée contre placebo
- réalisée en double aveugle avec 2 groupes parallèles.
- Le projet a obtenu un accord de financement par le Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, promoteur de l'étude le 14 novembre 2012. Cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I en date du 18 mars 2013, ainsi qu'une autorisation délivrée par l'ANSM le 15 avril 2013. Elle a été déclarée sur le site international des études cliniques du NIH le 23 août 2013.

IV.1. OBJECTIFS

IV.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'effet de l'application répétée pendant 5 jours consécutifs d'une tDCS anodale (tDCS anodale vraie) d'une durée de 20 minutes en regard du CPFDL gauche sur l'évolution du taux de cotinine salivaire entre J1 et J5 chez des fumeurs réguliers, comparé à l'effet de l'application d'une tDCS placebo (tDCS sham) pendant 20 minutes pendant 5 jours consécutifs également en regard de la même région cérébrale.

IV.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'évaluer l'effet d'une stimulation du CPFDL gauche par une tDCS anodale vraie de 20 minutes comparé à l'effet lié à l'application du placebo sur la même région cérébrale, lors de 5 sessions consécutives quotidiennes, sur :

- l'évolution de la concentration de cotinine salivaire entre J5 et J final (J final situé entre J15 et J20)
- l'évolution du *craving* signaux-induit mesuré par le questionnaire FTCQ-12 et une EVA
- l'évolution du CO expiré
- l'évolution du nombre allégué de cigarettes fumées par jour
- la tolérance et l'acceptabilité de la technique par le recueil des évènements indésirables rencontrés lors des sessions de tDCS anodale vraie ou tDCS sham :
 - au décours immédiat de la neurostimulation
 - le lendemain de chaque stimulation
 - à distance lors de la visite finale survenant entre J15 et J20

Egalement, il s'agissait d'évaluer la faisabilité de la technique en ambulatoire et l'adhérence à la procédure par le calcul du nombre de sujets ayant mené à terme le protocole.

IV.2. PATIENTS

Pour la présente étude, en se basant sur une puissance de 80 % pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes égale à l'écart-type du critère de jugement principal, il a été établi que 17 individus dans chaque bras, soit 34 au total, étaient nécessaires. Il a été estimé que les perdus de vue ou abandons de traitement seraient rares puisque les sujets acceptant de participer à l'essai étaient informés que la gratuité d'un éventuel traitement ultérieur de substitution nicotinique était subordonnée à la rigoureuse observance du protocole, et que l'indemnité qui leur était accordée comportait une importante part liée à cette même observance.

Le recrutement des fumeurs a eu lieu entre le 10 juillet 2013 et le 07 janvier 2014 soit :

- lors de la prise de rendez-vous pour une consultation d'aide au sevrage tabagique. L'existence du protocole a été notifiée au patient et une visite de pré-inclusion avec un des tabacologues investigateurs de l'étude a été proposée.
- par le réseau intranet de l'hôpital
- par internet
- par affiches distribuées dans tous les services des hôpitaux de Toulouse
- par affiches adressées à des médecins généralistes

Les sujets éligibles devaient présenter une dépendance au moins moyenne, voire forte à très forte, à la cigarette d'après le test de dépendance à la cigarette de Fagerström (TDCF) (*annexe 1*).

Par ailleurs, parce que l'existence de comorbidités dépressives modifie la prise en charge du sevrage tabagique, et parce que la tDCS a été étudiée dans le traitement de certaines formes de dépressions réfractaires, nous avons choisi d'exclure les volontaires susceptibles d'être dépressif selon un test de dépistage HAD (*annexe 2*).

L'ensemble des critères d'éligibilité est précisé dans le *tableau 1*.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
- Hommes et femmes âgés de 18 à 60 ans - Ancienneté du tabagisme ≥ 5 ans - Tabagisme quotidien ≥ 15 cigarettes manufacturées par jour ou ≥ 10 cigarettes roulées par jour - TDCF > 5 - Sevrage tabagique antérieur ≥ 7 jours - Consentement éclairé écrit, signé par le sujet - Affiliation à un régime de sécurité sociale	- Coaddictions (cannabis, alcool, autres drogues) - Test HAD : $D \geq 8$; $A + D \geq 19$ - Traitement par substituts nicotiques ou varénicline ou bupropion dans les 30 jours précédant l'inclusion - Pathologies neuropsychiatriques - Traitements psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques) - Dermatoses du cuir chevelu - Grossesse ou allaitement - Personnes majeures protégées par la loi (sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice) - Patients en période d'inclusion pour un autre protocole de recherche clinique

Tableau 1. Critères d'éligibilité des patients

La randomisation entre le groupe tDCS anodale vraie et le groupe tDCS sham a été réalisée par le Centre d'Investigation Clinique (CIC). Deux listes de randomisation ont été établies. L'une concernait les fumeurs modérés ayant une consommation de 15 à 20 cigarettes par jour, et l'autre concernait les gros fumeurs ayant une consommation supérieure à 20 cigarettes par jour.

La randomisation a été faite par blocs de 4.

La liste de randomisation n'était connue que du manipulateur chargé de la stimulation mais qui n'avait pas connaissance de l'évaluation des mesures et questionnaires réalisés en aveugle avec l'aide d'une infirmière tabacologue. Le sujet volontaire participant à l'étude ainsi que l'infirmière tabacologue et l'investigateur n'avaient pas connaissance du type de stimulation transcrânienne, anodale ou placebo, appliqué.

Les sujets ayant participé à l'étude ont été inscrits au fichier national des personnes se prêtant à la recherche médicale.

IV.3. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

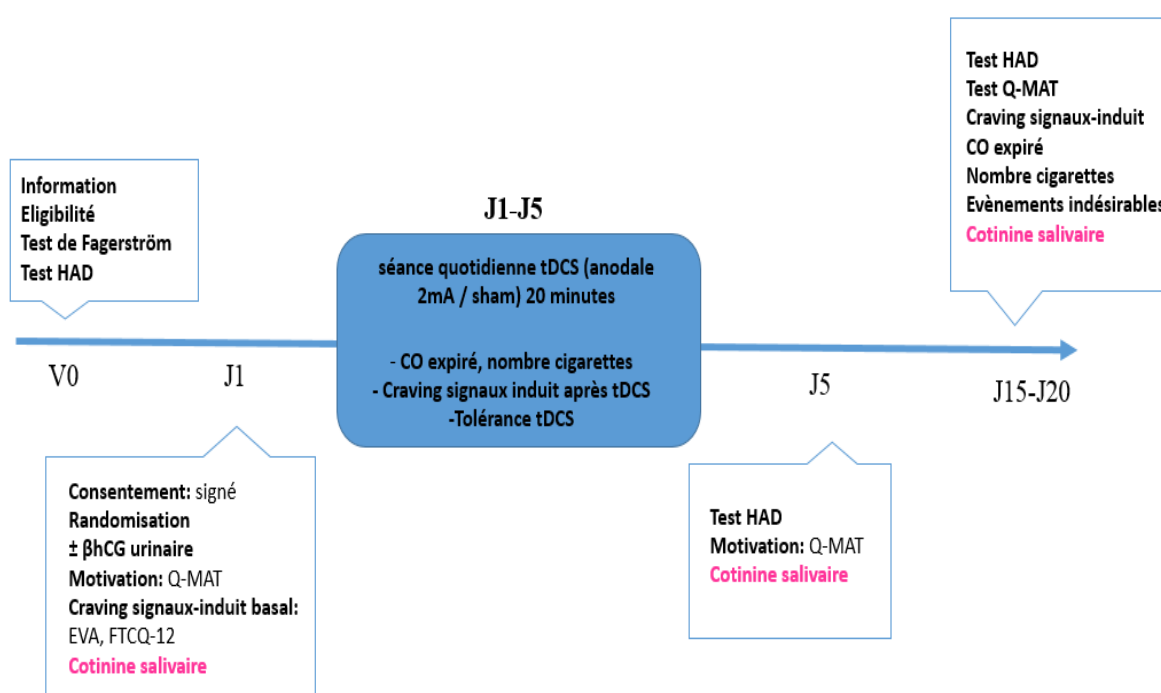


Figure 10. Procédure expérimentale

IV.3.1. Visite de pré-inclusion: V0

Lors de la visite de pré-inclusion, le patient bénéficiait d'une consultation de tabacologie avec un médecin investigateur tabacologue assurant des consultations au sein de l'Unité de Coordination et d'Aide au Sevrage Tabagique (UCAST). Comme pour toute consultation de tabacologie, le patient avait préalablement rempli le cahier de tabacologie validé par la Société Française de Tabacologie, comprenant entre autres le test HAD de dépistage des troubles anxiodépressifs (*annexe 2*) et le test de dépendance de Fagerström. La valeur du CO expiré était consignée dans le dossier. Les critères d'éligibilité étaient vérifiés.

La motivation du patient au sevrage tabagique était évaluée par un test Q-MAT (*annexe 3*). Si le sujet était éligible, une information lui était alors délivrée sous forme orale et écrite concernant l'intérêt de l'étude, les objectifs de la recherche, les tenants et aboutissants, les risques et contraintes et les droits du participant. L'investigateur proposait alors au patient de participer ou non à l'étude.

Si le patient décidait, après information, de ne pas participer à l'étude, il bénéficiait du suivi habituel. S'il acceptait de participer à l'étude, le document du consentement éclairé lui était remis pour respecter le délai de réflexion. Il était alors convoqué pour la visite d'inclusion V1, fixée entre 4 et 15 jours suivant la visite de pré-inclusion V0. L'ensemble du suivi du patient est résumé dans la *figure 10* et en annexe (*annexe 4*).

IV.3.2. Première visite d'inclusion: V1

Cette visite V1 a eu lieu 4 à 15 jours après la visite de pré-inclusion V0, le lundi après-midi. Le médecin investigateur procédait en premier lieu au recueil du consentement éclairé signé. Le sujet ne devait pas avoir fumé depuis 1 heure 30 avant la séance de stimulation. Un test urinaire de grossesse pour les femmes en âge de procréer était effectué. L'anonymat était garanti, chaque sujet correspondant à un code. L'affectation par randomisation, à partir des 2 listes préétablies en fonction du niveau de tabagisme (fumeurs modérés et gros fumeurs), pour recevoir soit la stimulation tDCS anodale sur le CPFDL gauche soit la tDCS placebo, s'effectuait lors de cette première visite V1 (J1).

L'infirmière tabacologue procédait en aveugle à l'évaluation avant la procédure de stimulation de:

- la motivation du patient par le questionnaire Q-MAT
- le nombre allégué de cigarettes fumées depuis 24 heures
- le *craving* signaux-induit (avec le FTCQ-12 et l'EVA)

Ensuite, une séance de 20 minutes de stimulation tDCS anodale vraie de 2 mA d'intensité ou tDCS sham sur le CPFDL gauche, selon le numéro de randomisation, était réalisée par le manipulateur, seul à connaître la nature de la procédure délivrée. Après cette séance, l'infirmière tabacologue, toujours en aveugle, effectuait :

- une réévaluation du *craving* signaux-induit (avec le FTCQ-12 et l'EVA) afin de comparer la variation immédiate du craving avant et après tDCS dans chaque groupe
- une évaluation de la tolérance immédiate de la stimulation

- une mesure du CO expiré par CO testeur PICO +
- un prélèvement pour la mesure de la cotinine salivaire

IV.3.3. Visites J2, J3 et J4

Les visites à J2, J3 et J5 correspondaient au mardi, mercredi et jeudi de la semaine de stimulation et étaient effectuées par l’infirmière tabacologue d’une part pour les différents paramètres évalués avant et après stimulation et, d’autre part par un manipulateur pour la séance de stimulation. Les séances avaient lieu à heures fixes ($\pm$ 1 heure) par rapport à la première visite d’inclusion.

Avant la stimulation, le sujet était interrogé sur le nombre de cigarettes fumées depuis la veille. Après chaque séance, l’infirmière tabacologue effectuait une évaluation du *craving* signaux-induit (EVA et FTCQ-12), un recueil des effets indésirables éventuels immédiats et enfin la mesure du CO expiré.

IV.3.4. Visite à J5

La visite 5 avait lieu le vendredi de la semaine de stimulation. L’infirmière tabacologue effectuait :

Avant la stimulation tDCS vraie ou sham :

- une évaluation du nombre de cigarettes fumées depuis la veille

Après la stimulation tDCS vraie ou sham :

- une évaluation du *craving* signaux-induit par EVA et FTCQ-12
- un test HAD
- une évaluation de la motivation au sevrage tabagique par Q-MAT
- le recueil des effets indésirables éventuels
- la mesure du CO expiré
- un prélèvement pour la mesure de la cotinine salivaire

IV.3.5. Visite de fin de la recherche entre J15 et J20

Lors de cette visite, qui survenait entre 10 et 15 jours après le dernier jour de stimulation vraie ou placebo, l’infirmière tabacologue effectuait :

- une évaluation du nombre de cigarettes fumées depuis la veille
- une évaluation du *craving* signaux- induit par EVA et FTCQ-12
- un test HAD
- une évaluation de la motivation au sevrage tabagique par Q-MAT
- un recueil des effets indésirables éventuels
- la mesure du CO expiré
- un prélèvement pour mesure de la cotinine salivaire

De façon systématique, une prise en charge classique d'aide au sevrage tabagique par substitution nicotinique était proposée et offerte pour 3 mois. Les séances de tDCS ayant été réalisées sur 5 jours consécutifs, il a été prévu dans le financement de l'étude un dédommagement des sujets ayant mené à terme le protocole pour les déplacements à l'hôpital, à hauteur de 150 euros. Les patients acceptant ensuite une aide et un suivi ont été revus en consultation de tabacologie régulièrement. L'étude n'a en effet pas modifié le suivi habituel des patients par leur tabacologue. Nous disposons donc des taux de sevrage tabagique dans chaque groupe à 6 mois après la fin de l'étude pour presque tous les patients.

IV.4. PROCEDURE DE tDCS

IV.4.1. Procédure de stimulation tDCS anodale vraie

Pour les séances de stimulation, nous avons utilisé l'appareil de stimulation tDCS « Magstim Eldith DC STIMULATOR plus », qui fonctionne sur batterie rechargeable et possède la norme de sécurité CE (*figure 11*).



Figure 11. Appareil de stimulation transcrânienne tDCS et les 2 électrodes

Un courant électrique constant de 2 milliampères était appliqué pendant 20 minutes sur des sujets confortablement assis dans un fauteuil durant l'examen. Ce courant électrique était appliqué au moyen de 2 électrodes en éponges réutilisables humidifiées à l'aide d'une solution salée isotonique dans le but d'améliorer l'impédance.

L'anode (électrode rouge), d'une dimension de 5 sur 7 centimètres soit 35 centimètres carrés, était placée sur le scalp en regard de la région dorsolatérale gauche du cortex préfrontal, selon la position de l'électrode F3 dans le système international 10-20 (156) de positionnement des électrodes EEG. La cathode (électrode bleue), éponge d'une dimension de 10 sur 10 centimètres soit 100 centimètres carrés, était placée en regard du cortex homologue controlatéral (*figure 12*). Des repères sur le scalp au moyen d'un marqueur indélébile étaient pris de façon à replacer les électrodes de stimulation anodale et cathodale de façon identique lors des séances de stimulation successives.

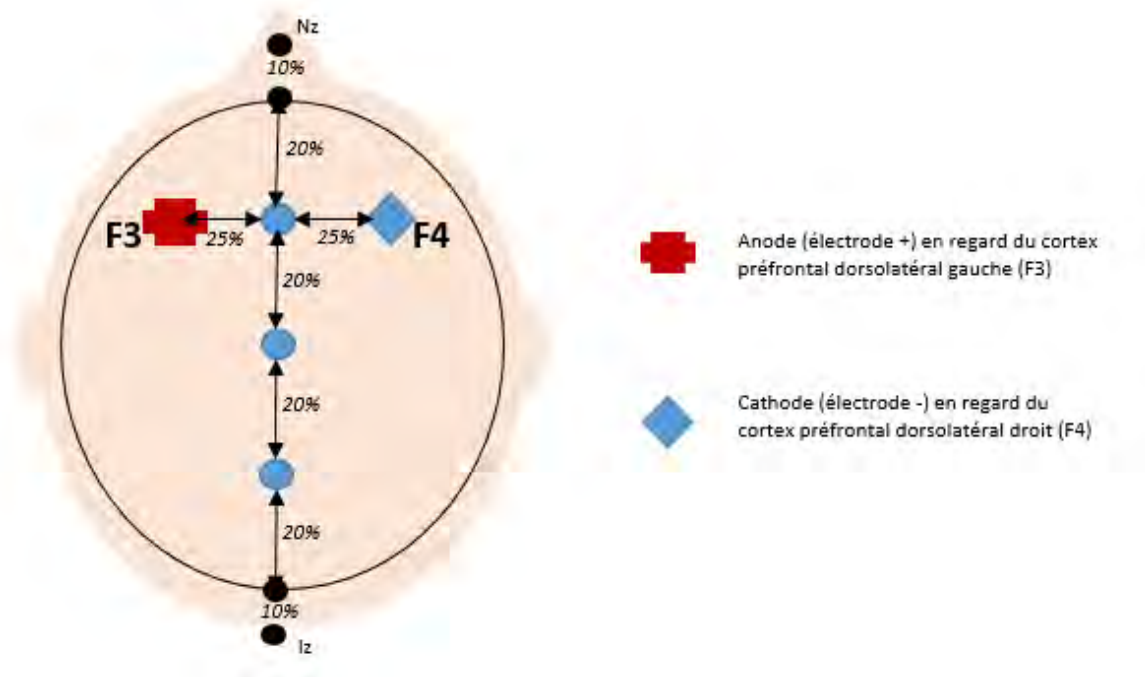


Figure 12. Positionnement de l'anode et de la cathode selon le système international 10-20

Les électrodes étaient maintenues en place par des bandes adhésives en caoutchouc pendant toute la durée de la stimulation.

En ce qui concerne le choix de la latéralité, nous avons choisi de stimuler le CPFDL gauche, comme l'équipe de Boggio dans son étude sur le *craving* (10), en complémentarité de l'étude

en cours sur la consommation tabagique, menée à l'hôpital Le Vinatier, qui a fait le choix du côté droit.

IV.4.2. Procédure de comparaison tDCS sham

La procédure placebo ne différait de la stimulation transcrânienne anodale vraie que par l'interruption de la stimulation au bout de 30 à 60 secondes après la mise en marche du stimulateur et par la réactivation de cette stimulation 30 à 60 secondes avant la fin de la séance qui durait également 20 minutes. De ce fait, les légers picotements ressentis sous l'électrode au début et à la fin de la séance étaient les mêmes que ceux ressentis lors de la stimulation vraie.

IV.5. OUTILS D'EVALUATION

IV.5.1. Cotinine salivaire

Justification

L'évaluation de la consommation de tabac peut s'évaluer par l'interrogatoire, mais il s'agit d'une mesure dont on connaît les limites. Même une diminution du nombre de cigarettes fumées par jour ne correspond pas toujours à une diminution de consommation de tabac. En effet, le sujet peut compenser en inhalant différemment (inspirations plus profondes, plus longues et plus rapprochées).

Nous avons fait le choix dans cette étude d'utiliser la cotinine salivaire afin de constater une diminution de la consommation tabagique sous l'effet de la tDCS. La nicotine, elle, n'est pas un bon marqueur du tabagisme. Nous avons développé dans la partie « I.B.2. *Dépendance physique et nicotine: bases pharmacologiques* » les propriétés pharmacocinétiques de la nicotine. La cotinine salivaire est bien corrélée au nombre de cigarettes fumées par jour (157) et à la dépendance nicotinique établie par le FTCD (158). Le recueil pour mesure de la cotinine salivaire est plus pratique à réaliser en ambulatoire que le recueil pour mesure de la cotininurie. La mesure est fiable si elle est effectuée à peu près à la même heure. Il y a peu de variations intra-sujet.

Pour chaque sujet, il y avait 3 mesures de cotinine salivaire: à J1, à J5 et lors de la visite finale située entre J15 et J20.

Le critère de jugement principal était défini par l'évolution du taux de cotinine salivaire à J1, J5 exprimée aussi en delta absolu et relatif. Le delta relatif J5J1 était exprimé en pourcentage (%), entre J1 et J5. La formule utilisée était la suivante: $100[\text{Cotinine (J5)} - \text{Cotinine (J1)}] / \text{Cotinine (J1)}$.

Collection et dosage de cotinine salivaire

Le prélèvement salivaire pour dosage de la cotinine salivaire est une technique simple et non invasive. Tous les prélèvements salivaires ont été réalisés au sein de l'UCAST et ont été conservés à Toulouse dans un congélateur à -20°C . La salive a été recueillie sur un tube stérile avec bouchon plutôt que sur une salivette avec coton, par l'infirmière tabacologue qui ne connaissait pas les sujets stimulés ou non. La bouche n'était pas rincée avant le recueil afin d'éviter une dilution du prélèvement. Le recueil devait être fait à distance d'1h30 d'une cigarette, ainsi pour être certain de ce délai, il avait lieu systématiquement à la fin des visites. Au cours du suivi, le recueil salivaire se faisait pour chaque sujet à heure fixe. Le volume minimum de salive à recueillir devait être de 3 ml. L'utilisation de chewing-gum était possible. Pour chaque recueil, un double prélèvement était fait et conservé en cas de problèmes sur l'acheminement ou le traitement du premier prélèvement.

Les dosages de cotinine salivaire ont été effectués dans le laboratoire de pharmacologie du Centre Hospitalo-universitaire de Lyon. Un envoi groupé des prélèvements salivaires en carboglace des 34 patients a été effectué à la fin de l'étude. La collection biologique sera conservée 10 ans sauf opposition du volontaire qui pourra s'y opposer à tout moment. 9 séries de dosages étaient prévues pour l'étude, soit 3 séries de dosages sur les échantillons recueillis à J1, 3 à J5 et 3 lors de la visite finale. Chaque série comprenait une gamme d'étalonnage avec 5 points de gamme entre 50 et 800 ng/ml.

IV.5.2. Autres outils de mesure de la consommation tabagique

Nombre allégué de cigarettes fumées par jour

Il était demandé aux sujets de recenser le nombre de cigarettes qu'ils avaient fumées depuis la veille à chaque visite d'inclusion et de l'indiquer à l'infirmière tabacologue qui consignait la valeur dans le dossier.

Mesure du CO expiré

La technique de mesure du CO expiré est standardisée et consiste à demander au patient, après une inspiration profonde suivie d'une apnée d'environ 10 à 20 secondes, d'expirer de façon lente, continue et complète à travers un embout à usage unique de l'analyseur.

Le CO expiré était mesuré pour chaque sujet à la fin de chaque visite du protocole afin de s'assurer d'un délai de 1h30 entre la dernière cigarette fumée et la mesure. Ce délai évitait une surévaluation de la consommation des 24 heures écoulées. Pour la mesure du CO expiré, nous avons utilisé l'analyseur de CO PICO+ (figure 13) qui dispose d'un écran lisible affichant les résultats de façon instantanée en p.p.m. L'étalonnage est simple d'utilisation par le personnel. L'analyseur fonctionne avec des embouts buccaux à usage unique.



Figure 13. Analyseur de CO expiré PICO+

IV.5.3. Outils de mesure du craving signaux-induit

Le *craving* peut être évalué par le *Tobacco Craving Questionnaire*, questionnaire de manque tabagique en 47 questions (159,160). Il évalue les 4 dimensions du *craving*:

- l'émotionnalité: le sujet désire fumer pour anticiper le soulagement d'un syndrome de sevrage ou la survenue d'affects négatifs
- l'attente: le sujet désire fumer dans l'attente des effets positifs du tabac
- la compulsion: le sujet est dans l'incapacité de contrôler sa consommation de tabac
- l'anticipation: le sujet planifie de fumer dans le but d'avoir des effets positifs.

Le *Tobacco Craving Questionnaire* a été traduit et validé en français (161). Sa version courte en anglais en 12 questions a été développée pour faciliter son utilisation (162). Le *French Tobacco Craving Questionnaire-12 items* (FTCQ-12) (*Annexe 5*) est la version courte validée en français qui permet une mesure rapide et fiable du manque tabagique dans le cadre du sevrage tabagique (62,163). C'est ce dernier questionnaire que nous avons choisi d'utiliser dans cette étude.

Ce test était complété par une évaluation quantitative subjective du *craving* signaux-induit à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 (0 : pas du tout de *craving*, 10 : *craving* le plus élevé que l'on puisse imaginer).

Le *craving* signaux-induit était provoqué par l'exposition à une situation dont on sait qu'elle augmente le *craving* : manipulation du paquet personnel de cigarettes, extraction d'une cigarette, mise à la bouche et simulation d'allumage de la cigarette.

IV.6. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES

IV.6.1. Recueil des données

Les sujets participant à l'étude ont été codés par la première lettre de leur nom et la première lettre de leur prénom ainsi que leur numéro de randomisation, permettant ainsi de garantir l'anonymat chaque personne participant à l'étude. Les informations étaient recueillies pour chaque sujet sur un cahier d'observation standardisé et ont fait l'objet d'un traitement informatisé.

IV.6.2. Caractéristiques des patients

L'homogénéité des deux groupes, tDCS anodale vraie et tDCS sham, a été appréciée à l'inclusion par la comparaison des caractéristiques des patients. Nous avons vérifié préalablement la distribution Gaussienne et l'absence d'inégalité significative des variances pour chaque variable entre les 2 groupes. Les résultats du test d'adéquation de Kolmogorov-Smirnov nous ont autorisés à utiliser des tests paramétriques. Les valeurs quantitatives ont été analysées par un test *t* de Student, et les proportions d'hommes et de femmes dans chaque groupe par un test de χ^2 de Pearson. Ces tests étaient bilatéraux de niveau 5%.

Pour les variables Q-MAT et HAD, nous avons réalisé une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées, afin de déterminer s'ils pouvaient être des facteurs confondants pour les résultats de l'étude. Nous avons également réalisé une comparaison des moyennes du score HAD dans chaque groupe à J1, J5, J15-20 par un test non paramétrique U de Mann-Whitney.

Nous avons recherché si l'intensité du tabagisme était corrélée au niveau de dépendance (TDCF) par la réalisation d'un test de Spearman.

IV.6.3. Consommation tabagique et craving signaux-induit

Les résultats ont été analysés en Intention de Traiter. Nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées sur les variables évolutives à comparer, considérant le GROUPE comme variable intergroupe et le TEMPS comme variable intragroupe. Les analyses *post hoc* des résultats significatifs en ANOVA ont été effectuées par un test de Bonferroni.

Nous avons également comparé les résultats pour ces différentes variables sous forme de delta : delta absolu correspondant à la différence entre J15-20 et J1 et entre J5 et J1, et delta relatif exprimé en pourcentage. L'analyse entre les 2 groupes a été faite par un test non paramétrique U de Mann-Whitney.

Pour le *craving* signaux-induit, Nous avons également regardé sa variation (FTCQ-12 et EVA) entre J1 juste avant la première séance de tDCS et J1 juste après la tDCS.

IV.6.4. Analyses en sous-groupes

Pour les analyses en sous-groupes selon le niveau de tabagisme (fumeurs modérés ou gros fumeurs), l'ANOVA à mesures répétées a été réalisée sur l'ensemble des paramètres évaluant la consommation tabagique et le *craving* signaux-induit à court (J5) et moyen terme (entre J15 et J20). Les variables dépendantes significatives en ANOVA ont ensuite été analysées par un test de Bonferroni. Les analyses en delta ont été faites par un test U de Mann-Whitney.

IV.6.5. Recherche de corrélations

Nous avons recherché l'existence de relations entre différentes variables par une régression linéaire. Lorsque les relations entre 2 variables pertinentes suivaient un modèle linéaire de régression, nous avons recherché l'existence de corrélations par la réalisation d'un test du coefficient de Spearman entre les différentes variables.

Nous avons recherché une relation entre :

- le nombre allégué de cigarettes fumées par jour et le CO expiré

- la cotinine salivaire et le nombre allégué de cigarettes fumées par jour
- la cotinine salivaire et le CO expiré
-

IV.6.6. Faisabilité et tolérance

Ces données ont été étudiées de façon descriptive.

V. RESULTATS

V.1. PATIENTS

V.1.1. Données générales

59 sujets étaient éligibles. 25 sujets n'ont pas été inclus. Le motif principal était le

<i>tDCS anodale vraie</i>	<i>tDCS sham</i>	<i>Significativité</i>
refus de participation à l'étude, ce qui concernait 21 patients qui avaient soit des difficultés pour se libérer aux dates fixées pour les visites d'inclusion, soit avaient arrêté de fumer entre temps, soit avaient des craintes vis-à-vis du protocole ou enfin qui n'avaient plus envie de participer au projet. 4 patients ont été exclus : 2 pour consommation de cannabis, 1 pour absence d'antécédent de tentative d'arrêt du tabac et enfin 1 patiente pour grossesse. 34 individus, 25 femmes et 11 hommes, âgés de 34 à 60 ans (moyenne d'âge 48 ± 8 ans) ont été inclus et randomisés par blocs de 4 dans le groupe tDCS anodale vraie ou le groupe tDCS sham à partir des 2 listes de randomisation. Le groupe tDCS anodale vraie comprenait 17 patients, dont 9 fumeurs modérés et 8 gros fumeurs. Le groupe tDCS sham était constitué de 17 patients dont 8 fumeurs modérés et 9 gros fumeurs.		

Age (années)*	48,88 ± 7,16	46,71 ± 8,40	$p = 0,422$
Sexe : Homme (%)	3 (17,65)	8 (47,06)	$p = 0,067$
Femme (%)	14 (82,35)	9 (52,94)	
Test HAD*	11,59 ± 3,43	10,06 ± 3,61	$p = 0,215$
Q-MAT*	15,24 ± 4,25	14 ± 4,06	$p = 0,393$
Fagerström*	6,18 ± 1,33	6,71 ± 1,53	$p = 0,291$
Total	17	17	

Les caractéristiques des patients dans les 2 groupes sont présentées ci-dessous (*tableau II*).

*Moyenne ± écart-type. Les variables quantitatives analysées par un test *t* de Student, sexe analysé par un test χ^2 .

Tableau II. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Tous les patients présentaient au moins une dépendance moyenne à la cigarette (TDCF : $6,44 \pm 1,44$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le niveau de dépendance ($p=0,29$). Les gros fumeurs, c'est-à-dire fumant plus de 20 cigarettes par jour, étaient plus dépendants (TDCF $7 \pm 1,66$) sans différence significative parmi les gros fumeurs entre les 2 bras ($p= 0,25$). Le nombre de cigarettes fumées par jour était significativement corrélé au niveau de dépendance à la cigarette ($r = 0,56$, $p < 0,001$) (*figure 14*).

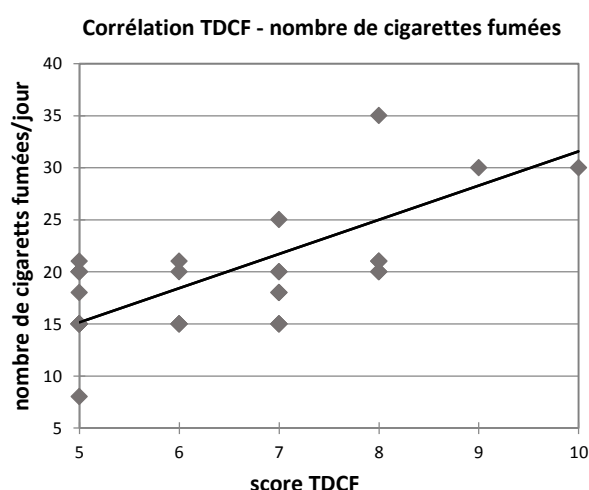


Figure 14. Corrélation à la baseline entre le score TDCF et le nombre de cigarettes fumées par jour

V.1.2. Etat anxio-dépressif et motivation des patients au cours de l'étude

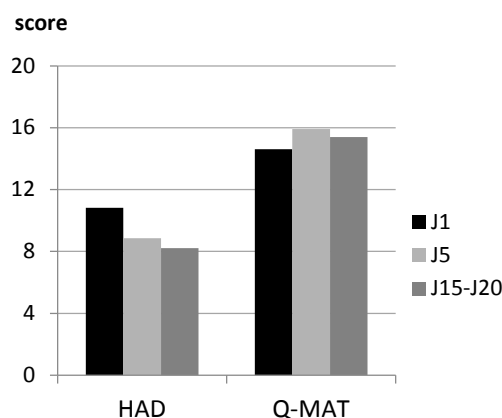


Figure 15. Evolution des paramètres HAD et Q-MAT

L'histogramme ci-dessus (*figure 15*) représente la moyenne des autoquestionnaires HAD et Q- MAT concernant l'état anxio-dépressif et le niveau de motivation des 34 patients de l'étude à J1 avant la stimulation, à J5 et à la visite finale située entre J15 et J20.

La motivation n'a pas été modifiée au cours du protocole (Q-MAT : moyenne $\pm$ écart-type : $14,62 \pm 4,14$ à J1 ; $15,91 \pm 3,77$ à J5 ; $15,41 \pm 4,37$ à J final). Il y avait une tendance à l'amélioration du score HAD qui diminuait entre J1 et J5 puis encore légèrement entre J5 et la visite finale (HAD : moyenne $\pm$ écart type : $10,82 \pm 3,55$ à J1 ; $8,85 \pm 4,63$ à J5 ; $8,21 \pm 5$ à J final). Il n'y avait pas de différence significative du score HAD entre les 2 groupes à J1 avant la stimulation, à J5 et J final (respectivement $p = 0,24$; $p = 0,85$; $p = 0,97$) (*tableau III*).

	HAD J1	HAD J5	HAD J 15-20
<i>tDCS anodale vraie*</i>	11,59 $\pm$ 3,43	8,59 $\pm$ 3,84	8,06 $\pm$ 4,89
<i>tDCS sham*</i>	10,06 $\pm$ 3,61	9,12 $\pm$ 5,41	8,35 $\pm$ 5,24
Significativité	$p = 0,24$	$p = 0,85$	$p = 0,97$

*Moyenne $\pm$ écart-type. Test *U de Mann-Whitney*

Tableau III. Moyenne du score HAD dans le groupe tDCS anodale vraie et dans le groupe tDCS sham au cours de l'étude

Nous avons recherché si le score HAD de nos sujets pouvait influencer nos résultats. En ANOVA, nous n'avons pas trouvé d'interaction TEMPS x GROUPE significative ($p = 0,32$; $F = 1,16$) ni d'effet GROUPE ($p = 0,86$, $F = 0,03$) mais un effet TEMPS très significatif

($p = 0,002$; $F = 6,78$). Une analyse *post hoc* par un test de Bonferroni a confirmé une diminution significative du score HAD entre J1 et J5 ($p = 0,03$) et entre J1 et J15-20 ($p = 0,002$). Cette diminution était significative dans le groupe tDCS anodale vraie entre J1 et J15-20 ($p = 0,019$), mais pas entre J1 et J5 ($p = 0,08$). Il n'y avait pas de diminution significative dans le groupe tDCS sham.

Par contre, pour le facteur Q-MAT évaluant la motivation du sujet à l'arrêt du tabac, il n'y avait pas d'effet significatif du GROUPE ($p = 0,38$; $F = 0,79$), du TEMPS ($p = 0,17$; F

	<i>tDCS anodale vraie</i>	<i>tDCS sham</i>	<i>Test t de Student</i>
cigarettes fumées (n/j)	19,35 ± 5,58	20,41 ± 9,02	$p = 0,68$
CO expiré	17,94 ± 4,51	18,12 ± 6,01	$p = 0,92$
Cotinine salivaire (ng/ml)	257,65 ± 80,79	299 ± 96,39	$p = 0,19$

= 1,72), ni d'interaction TEMPS x GROUPE ($p = 0,18$; $F = 0,91$).

Ces données suggèrent que le score HAD pourrait être un facteur confondant pour expliquer les résultats ultérieurs de la tDCS sur la consommation tabagique.

V.2. ANALYSE DES RESULTATS à J1

V.2.1. Paramètres évoluant la consommation tabagique

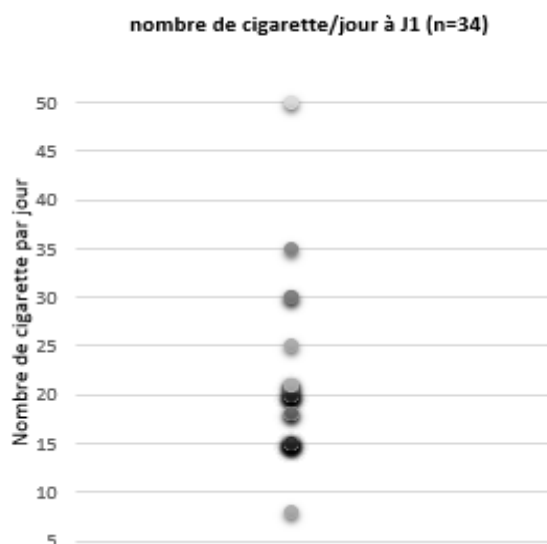
L'analyse statistique des variables « nombre de cigarettes fumées », « CO expiré » et « cotinine salivaire » n' a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes à J1 avant toute procédure tDCS (*tableau IV*).

Tableau IV. Evaluation de la consommation tabagique à J1 (moyenne ± écart-type)

Cependant, il existait une grande dispersion de ces différentes variables à J1 alors que la population de l'étude, précédemment décrite, était bien homogène. Les graphiques ci-dessous l'illustrent bien (*figure 16*).

Figure 166. Dispersion des valeurs du nombre de cigarettes fumées et du CO expiré à J1

Afin d'expliquer la dispersion importante du nombre de cigarettes selon les sujets, il faut noter que le sujet VR07 (du groupe tDCS sham) ne consommait que 8 cigarettes manufacturées par jour à J1 alors que la population de l'étude ne concernait que des fumeurs réguliers de plus de 15 cigarettes par jour ou 10 cigarettes roulées par jour. Mais à la pré-inclusion VR07 fumait 15 cigarettes par jour. Le sujet FC30 (du groupe tDCS anodale vraie) a allégué fumer 50 cigarettes pour un CO expiré à 25 p.p.m. L'analyse de régression du CO expiré en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour montrait également une dispersion des points, non linéaire, chaque point correspondant à un



des 34 sujets inclus dans l'étude (figure 17). L'augmentation du CO expiré ne variait pas proportionnellement à l'augmentation du nombre de cigarettes fumées. Il y avait une grande variabilité interindividuelle du CO expiré pour un même nombre allégué de cigarettes fumées par jour.

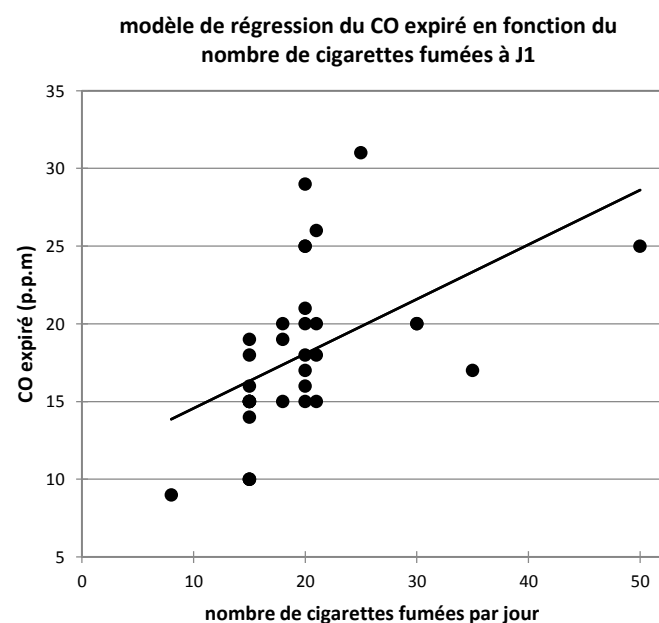


Figure 177. Variabilité interindividuelle du CO expiré en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour à J1

Concernant la dispersion de la concentration salivaire en cotinine exprimée en ng/ml, on observait une grande variabilité interindividuelle du taux (figure 18), prévisible par le fait que le résultat dépendait des conditions du prélèvement et de caractéristiques pharmacocinétiques individuelles différentes dans la métabolisation de la nicotine.

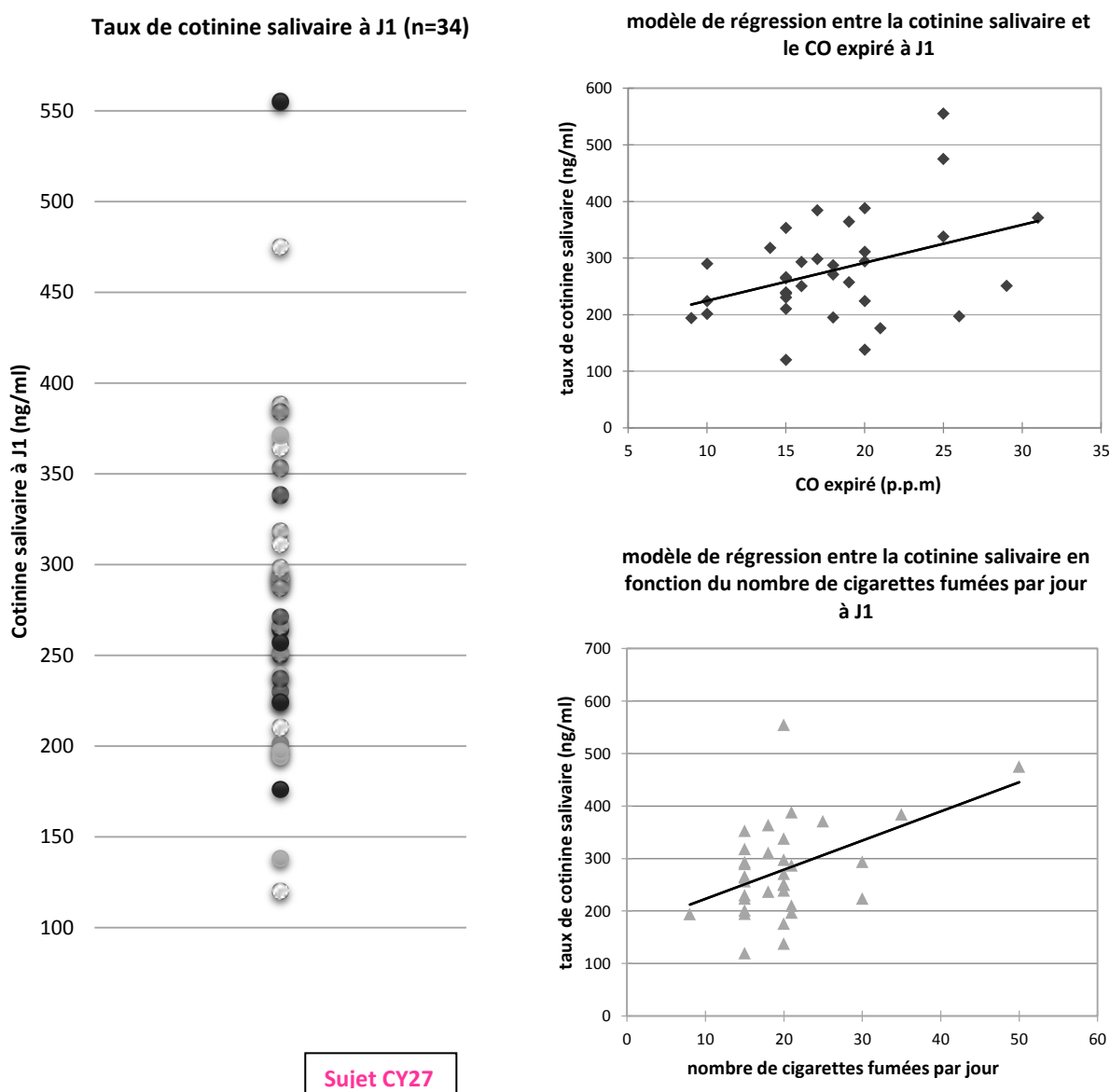


Figure 18. Variabilité interindividuelle du taux de cotinine salivaire et relations cotinine salivaire-CO expiré et cotinine salivaire- nombre de cigarettes fumées par jour à J1

Le sujet CY27 présentait le taux de cotinine salivaire le plus élevé des 34 sujets à 555 ng/ml, alors que le nombre allégué de cigarettes fumées les dernières 24 heures était de 20 et le CO expiré mesuré à 25 p.p.m. Le taux le plus bas de cotinine salivaire était observé chez le sujet CD 20 à 120 ng/ml pour 15 cigarettes fumées et un CO expiré à 15 p.p.m.

Les modèles de régression de la concentration de cotinine salivaire en fonction du nombre de cigarettes fumées et du CO expiré n'étaient pas non plus linéaires : le taux de cotinine salivaire n'était le plus souvent pas proportionnel à l'intensité du tabagisme exprimée en nombre de cigarettes et en CO expiré.

	<i>tDCS anodale vraie</i>	<i>tDCS sham</i>	<i>Test t de Student</i>
EVA craving	5,11 ± 3,46	4,35 ± 3,02	<i>p</i> = 0,5
FTCQ-12	44,71 ± 11,56	42,59 ± 11,3	<i>p</i> = 0,6

V.2.2. Paramètres évaluant le craving signaux-induit à J1

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'intensité du craving signaux-induit à J1 avant la procédure tDCS tant dans son évaluation par l'échelle visuelle analogique (EVA) que par le questionnaire du craving validé en français FTCQ-12 (*tableau V*).

Tableau V. Evaluation du craving induit par signaux évoquant le tabac à J1 avant la procédure tDCS (moyenne écart-type)

L'efficacité des stimuli que nous avons utilisés pour augmenter le *craving* dans l'ensemble de la population de l'étude n'a pu être évaluée en l'absence de mesure à l'état basal que l'on aurait pu comparer au *craving* induit par les signaux « tabac » que nous avons choisi pour l'étude.

V.3. ANALYSE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Les graphiques ci-dessous (*figure 19*) représentent pour chacun des 17 sujets de chaque groupe, le taux de cotinine salivaire, en ng/ml, en fonction du temps (en jours).

On observait une tendance à la baisse de la consommation tabagique représentée par une diminution de la concentration salivaire en cotinine entre le 1^{er} jour de stimulation transcranienne par tDCS vraie ou tDCS sham et le 5^{ème} jour (moyenne $\pm$ écart-type à J1 : 278,32 ng/ml $\pm$ 30,06 ; à J5 : 201,24 $\pm$ 113,82).

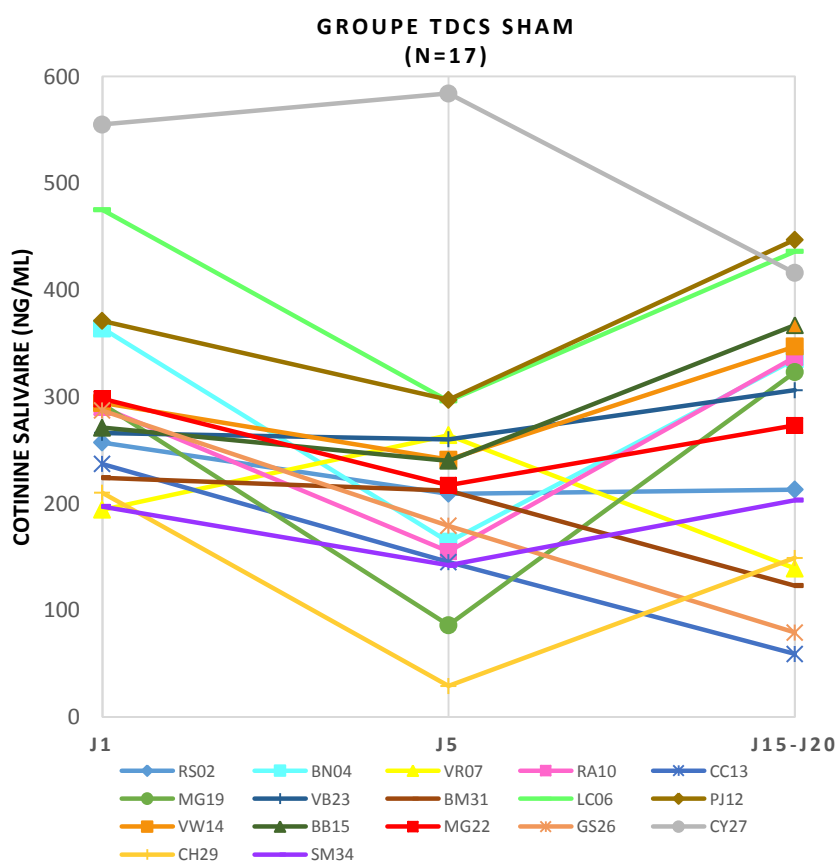
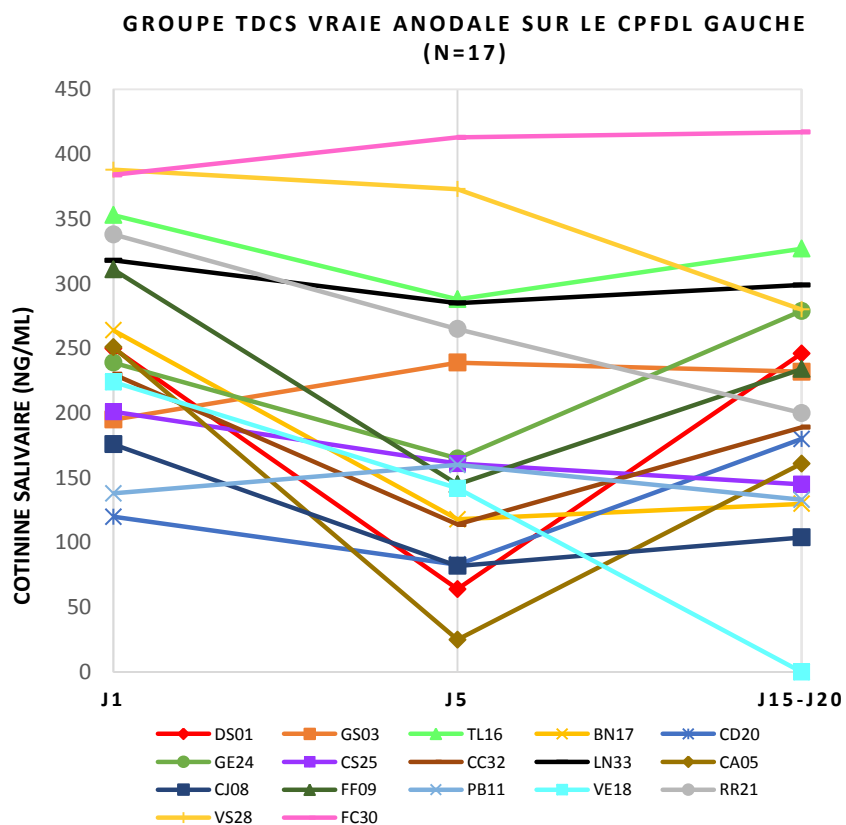
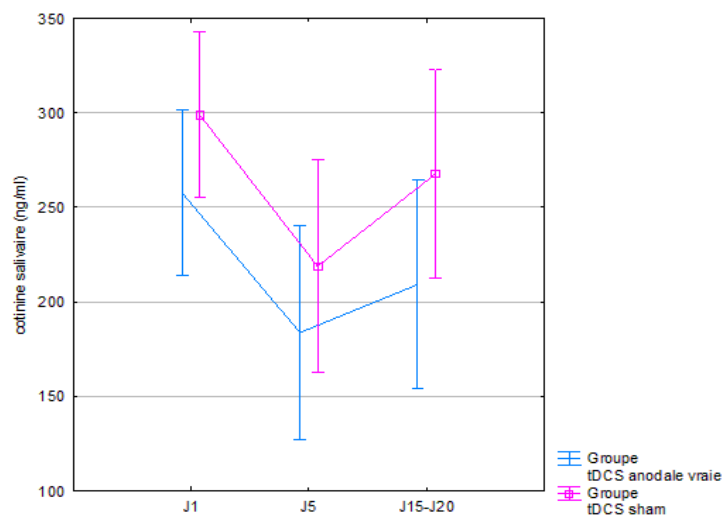


Figure 18. Evolution
taux de cotinine salivaire
chaque groupe au cours

L'évolution de la
salivaire à J1, J5 et
ANOVA à mesures
retrouvait pas
TEMPS x
($p = 0,73$, $F = 0,31$).
notait un effet
important et très

($p = 0.0001$) dans les 2 groupes (figure 20). L'analyse *post hoc* par un test de Bonferroni
retrouvait une différence significative pour les deux groupes entre J1 et J5 ($p < 0,001$) et entre
J1 et J final ($p = 0,03$).



individuelle du
(ng/ml) dans
du temps

cotinine
J final en
répétées ne
d'interaction
GROUPE
Par contre, on
TEMPS
significatif

cotinine salivaire (ng/ml)

tDCS vraie

tDCS sham

Barres verticales= intervalles de confiance à 0,95

Figure 20. Evolution de la moyenne des taux de cotinine salivaire dans chaque groupe

Les courbes ci-dessous montrent la différence du taux moyen de cotinine salivaire des patients de chaque groupe, représentée en valeur absolue et en pourcentage (*figure 21*).

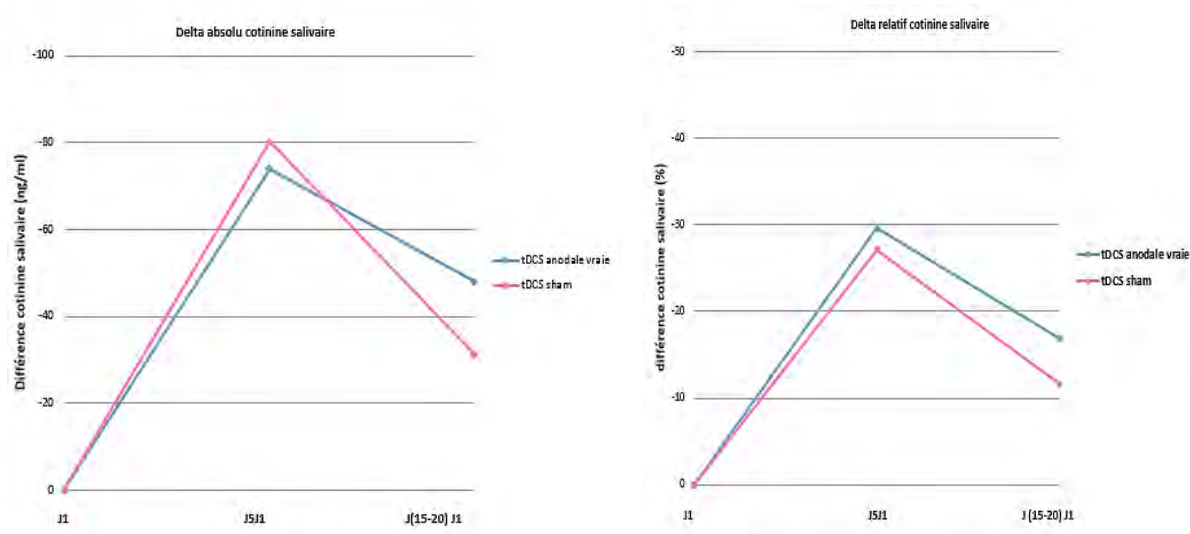


Figure 21. Différence absolue et relative du taux de cotinine salivaire au cours du temps dans chaque groupe

L'analyse statistique avec un test U de Mann-Whitney réalisée sur les deltas de taux de cotinine salivaire (ng/ml) ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au J5 ($p = 0,86$) et au J15-20 ($p = 0,50$), de même que sur les delta relatifs (pourcentage) au J5 ($p = 0,84$) et à J15-20 ($p = 0,65$).

V.4. ANALYSE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

V.4.1. Cotinine salivaire entre J5 et J15-20

Les figures 19 à 21 illustrent le fait que le taux de cotinine salivaire remontait rapidement entre le dernier jour de stimulation tDCS (J5) et la visite finale située entre J15 et J20 (moyenne $\pm$ écart-type à J5: 201,24 ng/ml $\pm$ 113,82 ; à J 15-20 : 238,47 ng/ml $\pm$ 114,39). En analyse de variance, nous avons vu dans les résultats du critère de jugement principal qu'il y avait un effet TEMPS très significatif sur l'évolution de la concentration salivaire en cotinine salivaire au cours du suivi (*figure 20*). L'analyse *post hoc* par un test de Bonferroni ne montrait par contre pas de différence statistiquement significative entre J5 et J 15-20 ($p = 0,053$) alors que la variation de cotinine salivaire était significatif entre J1 et J5 et J1 et J15-

20. Ainsi, la tendance que l'on observait de réascension du taux de cotinine salivaire entre J5 et J15-20 était statistiquement à la limite de la significativité.

En comparant le groupe tDCS anodale vraie et le groupe tDCS sham par un test U de Mann-Whitney, il n'y avait pas de différence significative de la moyenne du taux de cotinine salivaire à J5 et à J15-20 (*tableau VI*).

	<i>TDCS anodale vraie</i>	<i>tDCS sham</i>	<i>significativité</i>
cotinine salivaire J5 (ng/ml)	183,65 ± 109,85	218,82 ± 118,30	<i>p</i> =0,29
cotinine salivaire J15-20 (ng/ml)	209,18 ± 97,53	267,76 ± 125,11	<i>p</i> =0,15
delta absolu J (15-20)- J5	25,53 ± 84,01	48,94 ± 122	<i>p</i> =0,37
delta relatif J (15-20)-J5 (%)	59,92 ± 148,94	56,32 ± 122,82	<i>p</i> =0,95

Tableau VI. Variation de la cotinine salivaire entre J5 et la visite finale (moyenne ± écart-type)

De même, en comparant la différence du taux de cotinine salivaire entre J5 et la visite finale, exprimée en valeur absolue et en pourcentage, on notait une tendance pour une augmentation plus importante mais non significative du taux dans le groupe tDCS sham. Les écart-types étaient amples, témoins d'une grande dispersion des valeurs.

V.4.2. Nombre de cigarettes fumées par jour

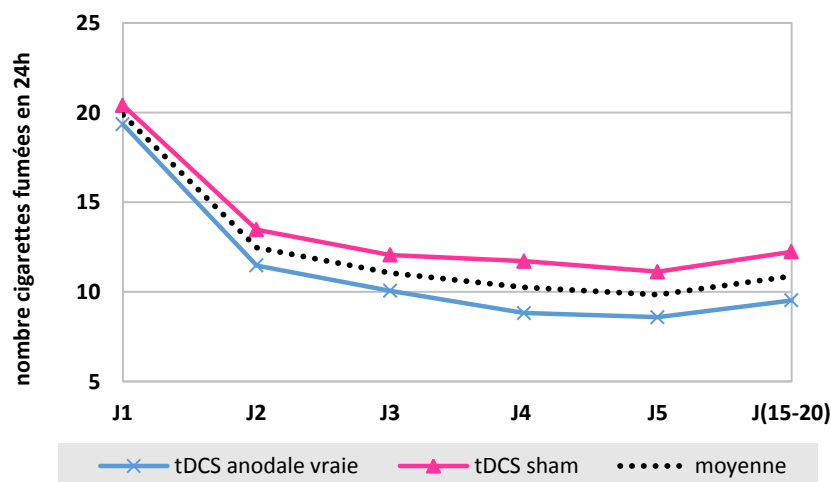


Figure 192. Evolution du nombre de cigarettes fumées par jour dans chaque groupe au cours de l'étude

Dans le groupe ayant reçu une stimulation répétée anodale sur le CPFDL gauche par tDCS comme dans le groupe placebo, nous avons constaté une diminution importante du nombre de cigarettes fumées (*figure 22*). La réduction de consommation tabagique la plus forte a été observée entre la première visite d'inclusion (J1 moyenne $\pm$ écart-type : 19,88 cigarettes $\pm$ 7,41) et la seconde visite (J2 : 12,47 cigarettes $\pm$ 6,31) puis la consommation était relativement stable entre J2 et J5. Le nombre de cigarettes consommées par 24 heures à J5 n'était pas différent du nombre à J15-20 (J5 : 9,85 $\pm$ 4,99 ; J (15-20) : 10,88 $\pm$ 7,58).

L'analyse statistique en ANOVA à mesures répétées a également mis en évidence un effet TEMPS significatif ($p < 0,0001$; $F = 32,22$), sans effet GROUPE ($p = 0,22$; $F = 1,55$) ni interaction TEMPS $\times$ GROUPE ($p = 0,94$; $F = 0,25$). Le Test de Bonferroni a montré de la même manière dans les 2 groupes, que, cet effet temps était très significatif ($p < 0,0001$) lorsque nous comparions le nombre de cigarettes fumées à J1 avec les jours suivants d'évaluation. Pour les résultats entre J2 et J15-20, le nombre de cigarettes fumées était statistiquement non différent d'un jour à l'autre ($p > 0,05$).

La consommation tabagique, exprimée en nombre de cigarettes fumées par jour, était légèrement plus importante dans le groupe tDCS sham tout au long de l'étude mais l'évolution de la consommation était tout à fait parallèle à celle du groupe tDCS anodale vraie (*figure 23*). L'amplitude des écart-types n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes.

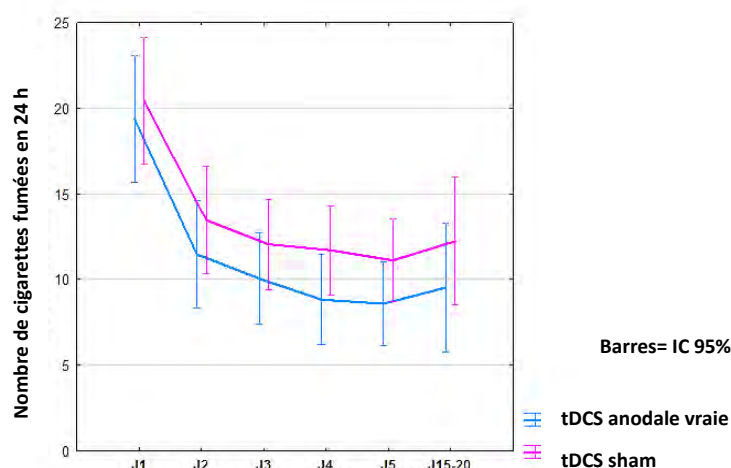


Figure 23. Evolution du nombre de cigarettes fumées par jour dans chaque groupe en ANOVA

L'analyse des résultats, exprimés en delta absolu et relatif entre J5-J1 et J(15-20)-J1 n'a pas non plus mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes, bien qu'on retrouvait

toujours une tendance à une réduction plus importante dans le groupe tDCS anodale vraie (figure 24).

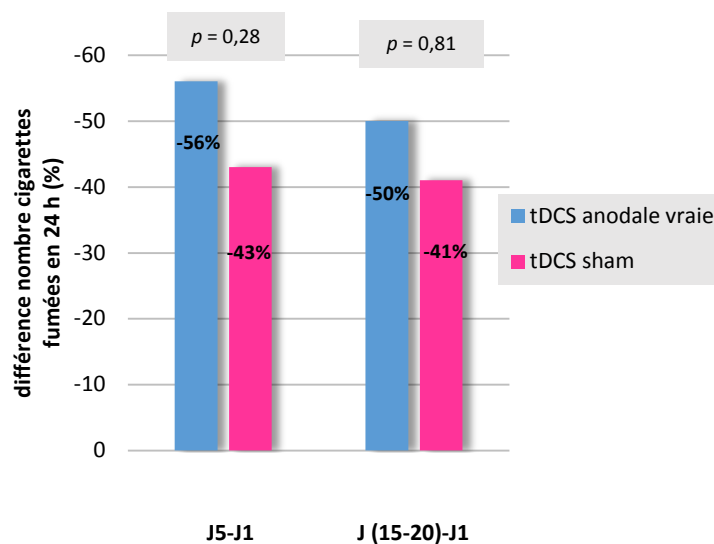


Figure 204. Réduction relative du nombre de cigarettes fumées par jour dans chaque groupe

V.4.3. Evolution du CO expiré

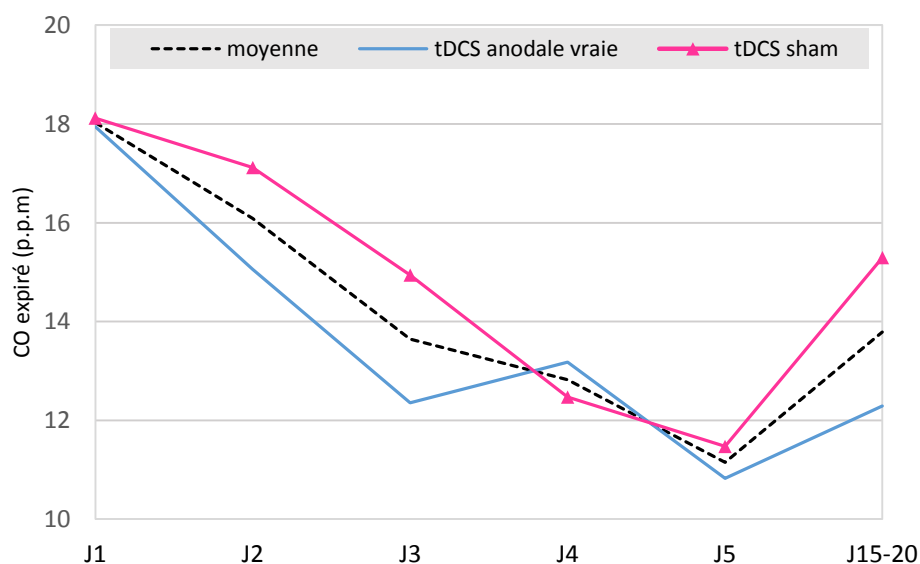


Figure 25. Evolution moyenne du CO expiré à chaque visite

Le graphique ci-dessus (figure 25) représente le taux de CO expiré, exprimé en p.p.m, au cours du temps. Comme pour les autres paramètres évaluant la consommation tabagique, on

retrouvait la même tendance à la baisse à J5 sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,52$). Le CO expiré semblait plus élevé à la visite finale dans le groupe tDCS sham mais cette différence avec le groupe tDCS vraie était là encore non significative ($p = 0,25$).

Le facteur TEMPS était significatif en ANOVA à mesures répétées ($p < 0,0001$; $F = 10,52$) sans effet GROUPE ($p = 0,47$; $F = 0,53$) ni d'interaction TEMPS x GROUPE ($p = 0,45$; $F = 0,95$). En analyse *post hoc*, la baisse du CO expiré pour l'ensemble des patients était significative entre J1 et J5 et J1 et J15-20 ($p < 0,002$), et non significative entre J5 et J15-20 ($p = 0,09$).

Entre les 2 groupes, les différences de CO expiré entre J1-J5 puis entre J1 et J(15-20), exprimées en delta absolue (en p.p.m) ou relative (en pourcentage) (figure 26), n'étaient pas non plus significatives.

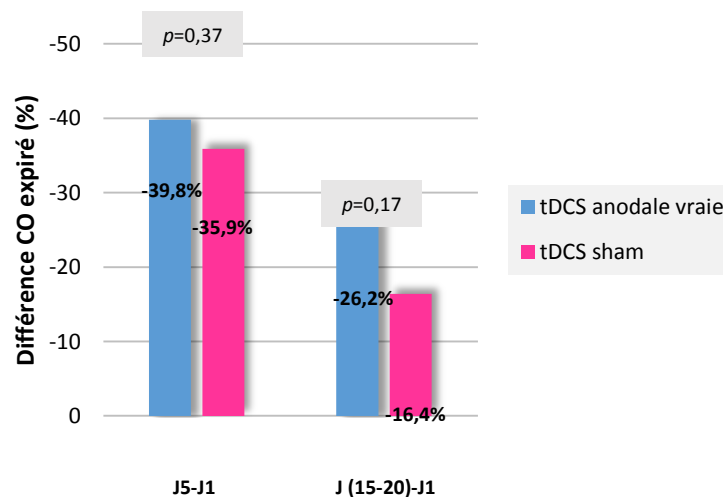


Figure 26. Différence relative du CO expiré par rapport à J1 dans chaque groupe

V.4.4. Evolution du craving signaux-induit

EVA craving

Par rapport à l'intensité du *craving* mesurée sur l'EVA juste après la manipulation du paquet de cigarettes avant toute stimulation, on observait une très légère diminution de l'EVA moyenne juste après la première séance de tDCS vraie ou placebo ($-0,79/10 \pm 2,32$). La diminution était de $-0,88/10 \pm 2,60$ dans le bras tDCS anodale vraie. Alors que dans le bras tDCS sham, les patients n'ont reçu qu'une stimulation placebo, on a observé également une diminution de l'EVA *craving* signaux-induit à J1 ($-0,71/10 \pm 2,08$).

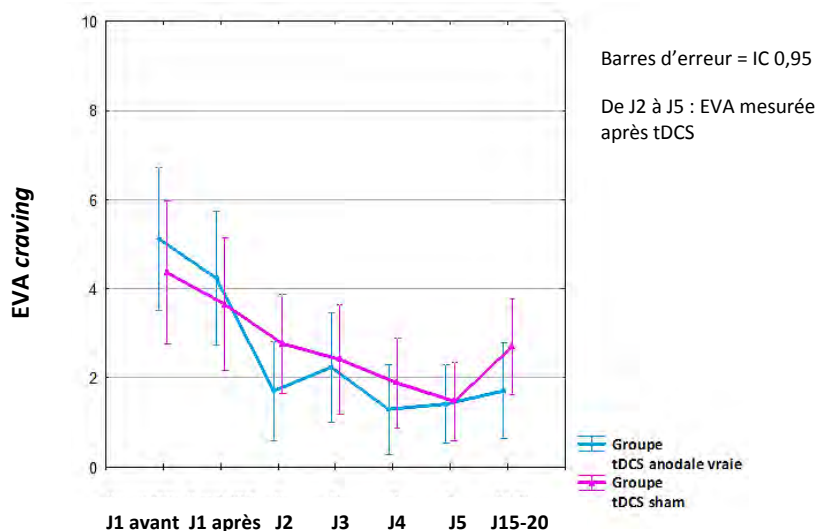


Figure 27. Evolution de l'EVA craving au cours du suivi dans chaque groupe

Il y avait là encore un effet TEMPS très significatif ($p < 0,0001$, $F = 14,94$) (figure 27), que ce soit dans le bras tDCS anodale vraie que dans le bras tDCS sham, pas d'effet GROUPE ($p = 0,72$; $F = 0,13$) ni d'interaction TEMPS x GROUPE ($p = 0,27$; $F = 1,28$).

L'analyse *post hoc* a montré que cet effet TEMPS était significatif entre J1 et toutes les autres visites du protocole. Par contre, l'intensité du *craving*, mesurée sur l'EVA, n'était pas statistiquement différente entre J1 avant tDCS et J1 après tDCS et entre J5 et J15-20.

On notait toujours une tendance à une amélioration plus nette dans le groupe tDCS anodale vraie où les mesures EVA à J5 et à J15-20 étaient statistiquement différentes de la première mesure à J1 ($p < 0,0001$). Dans le bras placebo, il n'y avait plus de différence statistiquement significative entre J1 et J15-20 ($p = 0,95$). Cependant, la grande dispersion des valeurs au sein de chaque groupe ne permettait pas de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes.

Les différences absolues et relatives de niveaux EVA *craving* par rapport au J1 ont été comparées entre les 2 groupes par un test statistique U de Mann-Withney du fait d'une inégalité de variances. En delta absolu, la différence entre les 2 groupes au J5 n'était pas significative ($p = 0,39$) ni au J15-20 ($p = 0,33$), ni quand la différence J5-J1 ou J(15-20)-J1 était formulée en pourcentage ($p = 0,26$ et $p = 0,38$) (figure 28).

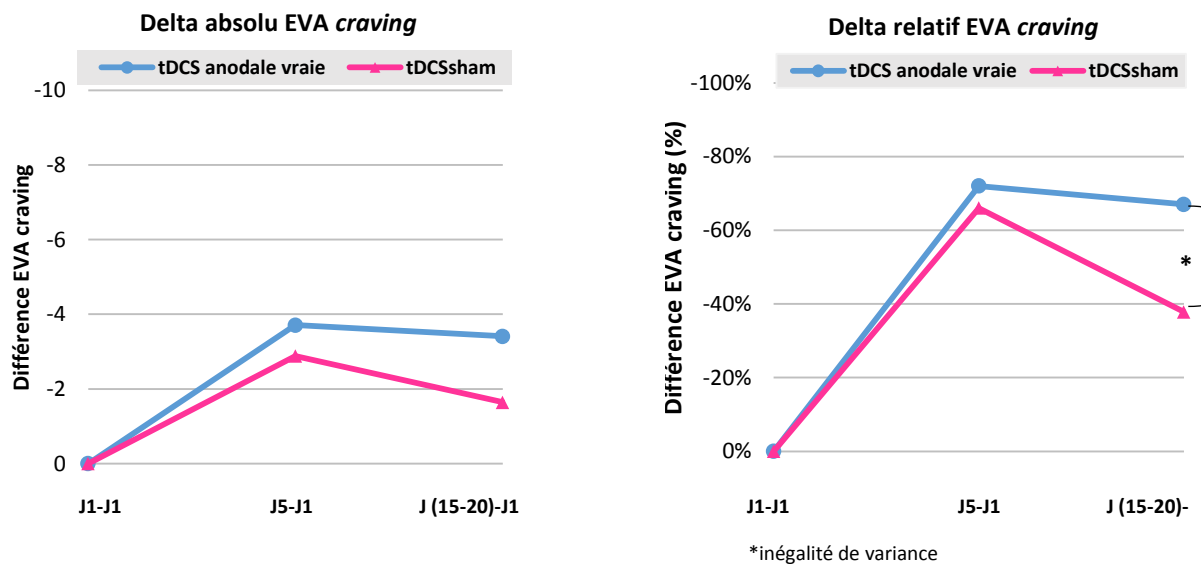


Figure 28. Différence absolue et relative de l'intensité du craving mesuré par EVA par rapport à J1

FTCQ-12

Par rapport à l'intensité du *craving* mesurée par le FTCQ-12 juste après la manipulation du paquet de cigarettes avant toute stimulation, on observait une diminution du score juste après la première séance de tDCS vraie ou placebo ($-5 \pm 10,29$). La diminution était de $-4,41 \pm 12,44$ dans le bras tDCS anodale vraie et $-5,59 \pm 7,93$ dans le bras tDCS sham. Il y avait là encore un effet TEMPS très significatif ($p < 0,0001$, $F = 25,91$) (figure 29) que ce soit dans le bras tDCS anodale vraie que dans le bras tDCS sham, pas d'effet GROUPE ($p = 0,47$; $F = 0,53$) ni d'interaction TEMPS x GROUPE ($p = 0,99$; $F = 0,11$).

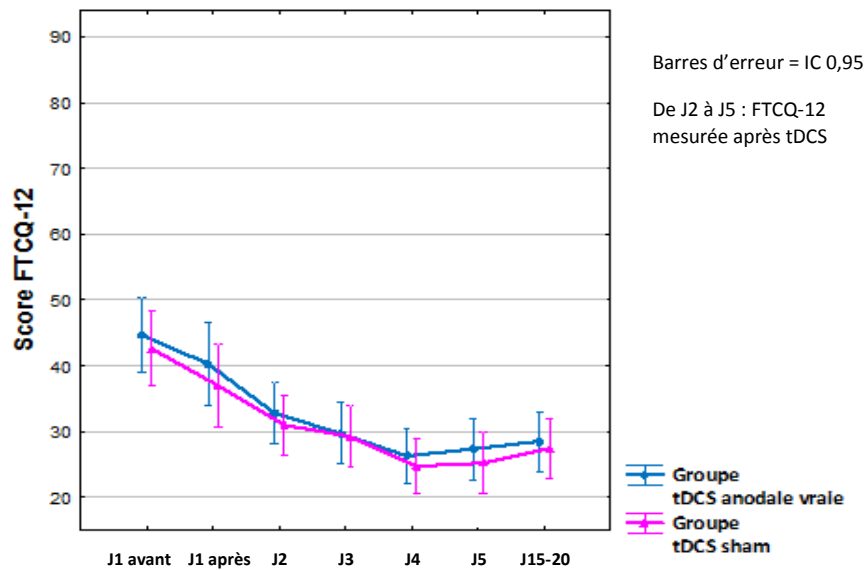


Figure 29. Evolution du score FTCQ-12 au cours du suivi dans chaque groupe

L'analyse *post hoc* a montré que cet effet TEMPS était significatif dans les 2 groupes entre J1 et toutes les autres visites du protocole. Par contre, l'intensité du *craving*, mesurée par le FTCQ-12, n'était pas statistiquement différente entre J1 avant tDCS et J1 après tDCS et entre J5 et J15-20.

La différence du score FTCQ-12 par rapport au J1 en delta absolu entre les 2 groupes au J5 n'était pas significative ($p = 0,99$) ni au J15-20 ($p = 0,86$), ni quand la différence J5-J1 ou J(15-20)-J1 était formulée en pourcentage ($p = 0,96$ et $p = 0,89$) (figure 30).

Donc, sur ce paramètre FTCQ-12, on n'observait même pas la tendance constatée avec toutes les autres variables, d'une amélioration plus nette dans le groupe tDCS anodale vraie.

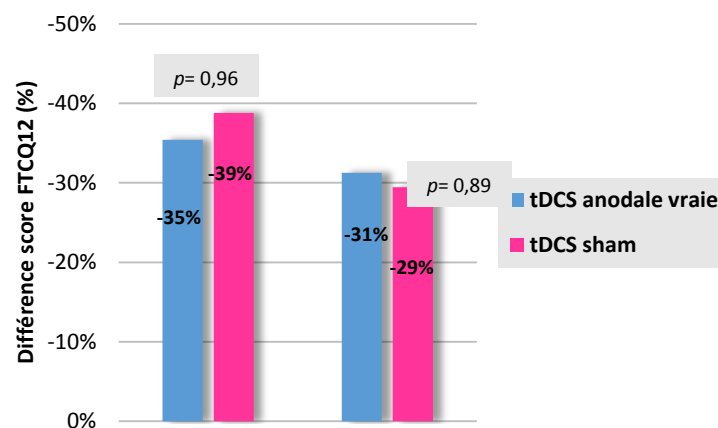


Figure 30. Différence relative du FTCQ12 par rapport à J1 dans chaque groupe

V.5. ANALYSE DU SOUS-GROUPE « GROS FUMEURS »

V.5.1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients du sous-groupe « gros fumeurs » étaient différentes significativement sur le sexe : 6 femmes et 2 hommes dans le groupe tDCS anodale vraie contre 2 femmes et 7 hommes dans le groupe tDCS sham ($p = 0,04$). L'âge, le niveau de dépendance établi au TDCF, le score HAD, le Q-MAT, les paramètres à J1 évaluant la consommation tabagique et le *craving* signaux-induit n'étaient pas différents statistiquement entre les 2 groupes.

V.5.2. Evolution de la consommation tabagique et du craving signaux-induit

L'ANOVA à mesures répétées a mis en évidence une différence significative entre le groupe tDCS anodale vraie et le groupe tDCS sham parmi les gros fumeurs uniquement sur le CO expiré, exprimé en p.p.m.

En effet, il existait un effet TEMPS significatif ($p = 0,001$; $F = 18,17$) pour les 2 groupes et une interaction TEMPS x GROUPE significative ($p = 0,01$, $F=5,10$) mais pas d'effet GROUPE ($p = 0,41$; $F = 0,71$).

L'analyse *post hoc* par un test de Bonferroni révélait une différence significative du taux de CO expiré entre J1 et J5 ($p=0,04$) et entre J1 et J15-20 ($p<0,0001$) dans le groupe tDCS anodale vraie. Il n'y avait par contre pas de différence entre J5 et J15-20 ($p = 0,72$). Dans le groupe placebo, la différence du taux de CO expiré était significative entre J1 et J5 ($p=0,004$) mais plus entre J1 et J15-20 ($p = 0,6$).

L'analyse statistique avec un test *U de Mann-Whitney* réalisée sur les deltas absolus de CO expiré (en p.p.m) montrait une réduction plus importante et statistiquement significative du taux de CO expiré entre J1 et J15-20 dans le groupe tDCS anodale vraie (moyenne $\pm$ écart-type : $-12,25 \text{ p.p.m} \pm 6,23$; $p = 0,04$) par rapport au groupe tDCS sham (moyenne $\pm$ écart-

type : $-4,33 \text{ p.p.m} \pm 7,52$), pas entre J1 et J5 ($p = 1$) (figure 31). La réduction relative était également significativement plus forte entre J1 et J20 ($p = 0,048$).

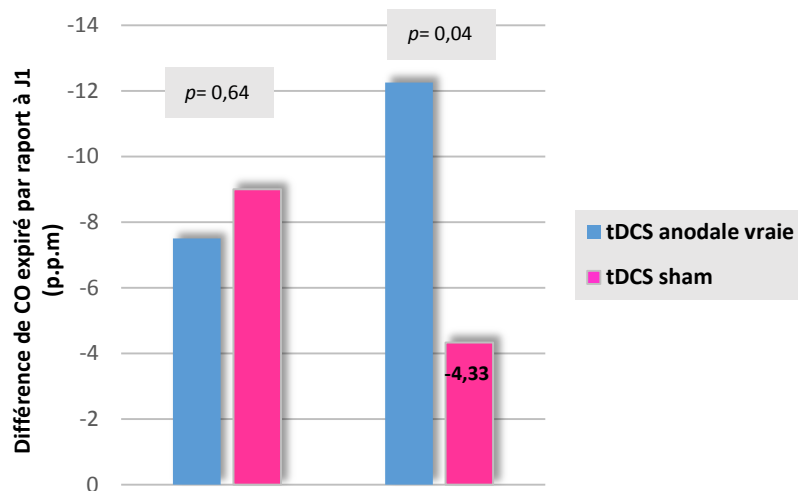


Figure 31. Différence absolue du taux de CO expiré dans chaque groupe par rapport à J1

L'analyse statistique en ANOVA à mesures répétées a montré un effet TEMPS significatif, sans effet GROUPE ni interaction TEMPS x GROUPE, sur les variables suivantes : nombre de cigarettes fumées par jour, concentration salivaire en cotinine, score HAD, intensité du craving signaux-induit évaluée sur l'EVA et par le FTCQ-12.

Les différences absolues et relatives concernant les autres variables que le CO expiré dans le sous-groupe « gros fumeurs » sont présentées dans le tableau ci-après (tableau VII). La réduction significative que nous avons observée à J15-20 dans le sous groupe « gros fumeurs » ayant bénéficié de la tDCS anodale vraie était associée à une diminution plus importante dans ce sous-groupe du taux de cotinine salivaire et du nombre de cigarettes fumées à J15-20, sans différence cependant significative avec le bras placebo.

	tDCS anodale vraie	tDCS sham	p (Mann-Whitney)
Δ cotinine ng/ml (%) J5-J1	-75,63 ± 88,9 (-29,4)	-81,44 ± 67,49 (- 29)	0,92
Δ cotinine ng/ml (%) J (15-20)- J1	-85,13 ± 78,6 (-33,2)	-26,78 ± 99,9 (-7,4)	0,16
Δ cigarettes (%) J5-J1	-12,38 ± 4,6 (-54,5)	-11,89 ± 9,03 (-44,8)	0,56
Δ cigarettes (%) J (15-20)- J1	-12,63 ± 8,33 (-56)	-8,67 ± 8,44 (-34,3)	0,31
Δ FTCQ-12 (%) J5-J1	-19,63 ± 14,37 (-39,1)	-18,11 ± 10,59 (-39,3)	0,56
Δ FTCQ-12 (%) J (15-20)- J1	-17,88 ± 15,21 (-34,9)	- 14,89 ± 18,2 (-23,7)	0,63
Δ EVA (%) J5-J1	-3,38 ± 3,16 (-36,5)	-3,67 ± 2,69 (-62,2)	0,63
Δ EVA (%) J (15-20)-J1	-2,88 ± 3,18 (-18,4)	-2 ± 3,67 (-46,3)	0,96

Tableau VII Variation des paramètres évaluant la consommation tabagique et le craving dans le sous-groupe "gros fumeurs"

Δ = deltas absolus (et en pourcentage)

V.6.TOLERANCE

Aucun effet indésirable grave a été observé durant les séances quotidiennes de stimulation transcrânienne par tDCS.

Les effets indésirables survenus au décours immédiat de chaque séance de stimulation sont recensés dans le tableau ci-après (*tableau VIII*). Des picotements ressentis sous l'anode ont été les sensations les plus souvent décrites, et ce, dans les 2 groupes de sujets qu'ils aient bénéficié d'une stimulation placebo avec mise en route d'un courant continu de 2milliampères pendant 30 à 60 secondes ou d'une stimulation anodale vraie de 20 minutes (en moyenne 92,9% des patients du groupe tDCS anodale vraie et 77,6 % dans le groupe tDCS sham). Ces sensations de picotements étaient transitoires durant la première minute de stimulation, et donc présentes pour les 2 groupes de patients.

Les évènements indésirables rapportés à distance de la séance de tDCS le lendemain de la première stimulation puis à J5 étaient mineurs, peu fréquents car concernaient 2 sujets du groupe tDCS anodale vraie et 3 du groupe tDCS sham à J2 puis uniquement 2 sujets du bras placebo à J5. Aucun patient du groupe tDCS anodale ne déclarait d'effets indésirables à J5. Les symptômes déclarés étaient les suivants : asthénie, nausées, bouche pâteuse, insomnie, irritabilité, picotements. Le sujet LC06 du groupe tDCS sham déclarait à la fois des effets à J2

et a J5 rattachés à un syndrome de sevrage physique à la nicotine (insomnie à J2 et J5, irritabilité à J5).

VB23 a présenté une vision floue unilatérale entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour du protocole. Le bilan ophtalmologique a conclu que le sujet VB23 présentait des signes fonctionnels en lien avec une cataracte et sans rapport avec la tDCS. Par ailleurs, VB23 était inclus dans le bras tDCSsham.

A la visite finale située 10 à 15 jours après le dernier jour de stimulation vraie ou placebo, il n'ya pas eu d'effet indésirable déclaré.

Effets indésirables n=(%)	J1	J2	J3	J4	J5
<i>Aucun effet</i>	2 (5,9)	4 (11,8)	3 (8,8)	3 (8,8)	4 (11,8)
<i>Picotements</i>	28 (82,4)	28 (82,4)	29 (85,3)	31 (91,2)	30 (88,2)
<i>Chaud ou froid</i>	4 (11,8)	-	-	1 (2,9)	-
<i>Brûlures</i>	2 (5,9)	2 (5,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	-
<i>Pesanteur</i>	2 (5,9)	2 (5,9)	1 (2,9)	-	1 (2,9)
<i>Autres</i>	-	1 (2,9)*	2 (5,9)¥	-	-

Autres : * paresthésies à distance de la zone stimulée, ¥ pulsativité, ¥troubles de la vigilance

Tableau VIII. Tolérance immédiate de la tDCS à chaque séance chez les 34 sujets inclus

V.7. FAISABILITE DE LA TECHNIQUE EN AMBULATOIRE

Malgré le caractère expérimental, le recrutement des sujets volontaires a été aisé. Des personnes ont été refusées dans l'étude parce que le nombre de sujets nécessaires à inclure était déjà atteint. La difficulté du protocole tenait au suivi pendant 5 jours consécutifs du lundi après-midi au vendredi après-midi, ce qui obligeait le sujet à se libérer de contraintes personnelles ou professionnelles pour les séances quotidiennes. Or, 33 sujets sur les 34 inclus étaient en situation active professionnelle. Un seul individu était retraité. Chaque séance de stimulation durait 20 minutes, temps auquel s'ajoutait la provocation du craving avant tDCS, les évaluations avant et après la procédure tDCS par l'infirmière tabacologue, la mesure du CO expiré et le prélèvement pour mesure de la cotinine salivaire pour les visites de J1,J5 et la visite finale. Malgré ces contraintes, l'adhérence au protocole a été excellente. Nous n'avons pas eu de sujets perdus de vue pendant l'étude.

Les séances de stimulation transcrânienne vraie ou placebo par tDCS ont été réalisées chez des sujets tous ambulatoires. Aucun était en cours d'hospitalisation. Sur un plan pratique, le scalp en regard du CPFDL gauche avait été marqué par un feutre indélébile. Ce repère a pu être retrouvé lors de chaque séance de stimulation transcrânienne.

Par ailleurs, la manipulation de l'appareil de stimulation tDCS « Magstim Eldith DC STIMULATOR plus » était simple s'agissant d'un outil de petite taille, transportable et fonctionnant sur batterie rechargeable.

VI. DISCUSSION

VI.1. HOMOGENEITE DES GROUPES

Les caractéristiques des patients de chaque groupe n'étaient pas statistiquement différentes. Cependant, l'inégalité de répartition d'hommes et de femmes dans chaque bras était à la limite de la significativité. Dans le groupe tDCS anodale vraie, il y avait 11 femmes et 3 hommes alors que dans le groupe placebo, 9 femmes et 8 hommes. Le sevrage tabagique est plus difficile chez les femmes en particulier parce qu'elles ont moins confiance que les hommes en leur capacité à faire face au *craving* (56). Si nous considérons que la population plus féminine du groupe tDCS vraie était plus à risque d'échec de sevrage et plus sensible au *craving*, le fait que les femmes soient plus nombreuses dans le groupe stimulé pourrait donc minimiser l'effet observé de notre traitement entre les 2 bras. Cela pourrait être une des explications de l'absence de significativité de la tendance observée à l'amélioration pourtant plus nette de tous les paramètres de la consommation tabagique dans le groupe tDCS anodale vraie. Cette réflexion est à nuancer par le fait que les femmes, bien que moins confiantes face au *craving*, sont plus sensibles seulement sur la dimension émotionnelle du *craving* (stress, affects négatifs) et pas sur la dimension d'attente ou d'anticipation que nous avons voulu recréer dans ce protocole.

La difficulté de ce travail était d'obtenir 2 groupes homogènes en terme de consommation tabagique puisque à nombre égal de cigarettes fumées par jour, la façon de fumer, la profondeur d'inhalation de la fumée de tabac ainsi que les variations interindividuelles d'absorption et de métabolisation de la nicotine influencent les différents paramètres mesurés (CO expiré, cotinine salivaire). La grande dispersion observée dans notre étude à la *baseline* des taux de CO expiré et des concentrations salivaires en cotinine illustre bien ce propos, bien que la grande variabilité interindividuelle sur ces paramètres ne fût pas statistiquement différente entre les 2 groupes.

VI.2. PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE

VI.2.1. Effets de la tDCS sur la cotinine salivaire

La cotinine salivaire est un bon marqueur biologique, réalisable en ambulatoire et bien corrélée au taux de cotinine plasmatique (157). Il s'agit d'un outil bien plus objectif pour évaluer l'intensité du tabagisme que le nombre allégué de cigarettes fumées par jour du fait de

la diversité des cigarettes et de la façon de fumer. De plus, elle est bien corrélée au niveau de dépendance tabagique établi par le TDCF (158).

Nous avons observé une dispersion importante des valeurs de cotinine salivaire mesurées à J1 (*figure 18*) sur une population pourtant sélectionnée, puisque nous avons décidé de ne pas inclure de fumeurs occasionnels ou de fumeurs quotidiens peu dépendants (score TDCF inférieur à 5). L'échantillon choisi était donc plus homogène que dans la population générale. Cette dispersion peut s'expliquer par l'inconvénient majeur de la cotinine salivaire, à savoir des variations interindividuelles importantes d'absorption et métaboliques mais aussi par la qualité du prélèvement salivaire sans dilution. De plus, celui-ci ne doit pas être réalisé trop précocement après la dernière cigarette (variations intra-individuelles). Le choix de la cotininurie comme outil de mesure pour le critère de jugement principal aurait posé les mêmes limites, en plus des contraintes de prélèvement qu'il impose.

Il était donc difficile de montrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes alors que les écart-types sont amples. On a constaté tout de même une tendance plus basse de la concentration salivaire en cotinine au 5^{ème} jour de stimulation dans le groupe tDCS anodale vraie par rapport au groupe placebo. Notre étude manque de puissance pour mettre en évidence une réduction significative sur ce paramètre à cause du petit effectif de 34 patients.

Une autre explication pour le manque de différence significative entre les 2 bras est le nombre trop limité de séances de tDCS, au nombre de 5 dans notre étude. En effet, notre objectif principal n'était pas de montrer une réduction du *craving* immédiat au décours de la stimulation, ce qui a déjà été fait dans l'essai de Fregni en 2008 sur une seule session de tDCS (11). Le but était d'obtenir un changement de comportement tabagique durable des sujets stimulés, en se basant sur les propriétés électrophysiologiques propres à la tDCS qui est capable d'induire une plasticité cérébrale prolongée à travers des post effets (augmentation du calcium intracellulaire, de la synthèse protéique et de l'adénosine monophosphate cyclique (127,128)). Les post effets recherchés ici étaient excitateurs sur le CPFDL gauche du fait du choix d'une stimulation anodale à ce niveau, et inhibiteurs sur le CPFDL controlatéral. L'étude menée par Boggio en 2009 (10), qui comprenait comme nous 5 séances de tDCS, avait montré un effet cumulatif de sessions en sessions sur la réduction du *craving* signaux-induit mais pas non plus de réduction significative sur la consommation de tabac (exprimée sur le nombre de cigarettes fumées par jour). Les séances duraient chacune 20 minutes,

comme dans notre protocole. Des séances plus longues pourraient être envisagées mais il n'y a pas eu d'études pour déterminer une sécurité d'emploi au-delà (9).

Nous avons constaté dans les 2 bras de l'étude une élévation des taux de cotinine salivaire entre J5 et J15-20, plus franche dans le groupe non stimulé. Cette donnée pourrait illustrer un post effet de la tDCS puisque les fumeurs stimulés augmentent leur consommation entre J5 et la visite finale de façon moins importante que le groupe placebo, alors même qu'il n'y a plus de séances de tDCS. Cependant, ce n'est qu'une hypothèse car il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes et nous nous serions attendus à une stabilité, ou au mieux à une poursuite de la réduction, de la consommation tabagique dans le groupe tDCS anodale vraie.

Espérer montrer une différence significative sur la cotinine salivaire entre les 2 groupes était un gros challenge. Le fait que les volontaires rencontrent un médecin tabacologue à la pré-inclusion, viennent quotidiennement à l'UCAST au sein de la Clinique des Voies Respiratoires, remplissent des autoquestionnaires, rencontrent l'infirmière tabacologue, et visualisent l'intensité de leur consommation tabagique par le taux de CO expiré, a contribué à une réduction du tabagisme de l'ensemble des sujets. Il s'agit donc là d'un effet « prise en charge » en plus de l'effet placebo de la tDCS, car même en l'absence de conseil minimal à l'arrêt et de prise en charge médicamenteuse (délivrée seulement à la visite finale), les fumeurs ont été sensibilisés à leur tabagisme. D'après les recommandations de bonne pratique de l'HAS en octobre 2013 (6), la mesure du CO expiré est un outil qui peut être utilisé pour renforcer la motivation au sevrage et aider au changement de comportement du fumeur.

VI.2.2. Effets de la tDCS sur les critères de jugement secondaires

Nombre de cigarettes fumées par jour et CO expiré

Dans le groupe ayant reçu une stimulation répétée anodale sur le CPF DL gauche par tDCS comme dans le groupe placebo, nous avons constaté une diminution importante du nombre de cigarettes fumées et du taux de CO expiré (*figures 22 à 26*). La réduction du nombre de cigarettes fumées la plus forte était observée entre la première visite d'inclusion (J1) et J2. La pente la plus importante de baisse du CO expiré avait lieu entre J1 et J3. Puis la pente de diminution de ces 2 paramètres étaient ralenties jusqu'à J5. Entre le dernier jour de

stimulation vraie ou placebo à J5 et la visite finale, le nombre de cigarettes consommées par 24 heures et le taux de CO expiré n'étaient pas différents statistiquement.

Les différentes variables que nous avons choisies pour suivre l'évolution de la consommation tabagique au cours du protocole (cigarettes, CO expiré, cotinine salivaire) sont cohérentes entre elles car toutes évoluent dans le même sens avec, en plus, une tendance à une réduction plus importante dans le bras tDCS anodale vraie par rapport au bras tDCS sham sur les 3 variables, même si sans significativité.

Nous avons confirmé dans cette étude qu'il n'y avait pas de corrélations entre ces différentes variables, que ce soit à cause des variations interindividuelles de la cotinine salivaire que celles du CO expiré (*figure 16 à 18*). Cela nous a gêné lorsque nous avons voulu rechercher des différences significatives entre les groupes en utilisant les deltas absolus et relatifs. Pour un même individu ne modifiant pas sa façon de fumer, il y a peu de variations de mesure au cours du temps. Une modification des valeurs est alors uniquement liée à une modification de la quantité de tabac fumé et non pas à une variation des autres paramètres influençants (absorption, métabolisation,...). Nous pouvons envisager des analyses ultérieures individuelles.

Nos résultats sont concordants avec les essais randomisés publiés à ce jour ayant utilisé la tDCS dans le domaine de la tabacologie (10,11,154)

***Craving* signaux-induit : FTCQ-12 et EVA**

On observait une très légère diminution de l'intensité du *craving* signaux-induit mesurée sur l'EVA et le FTCQ-12 juste après la première séance de tDCS (vraie ou placebo) comparativement au *craving* avant toute stimulation juste après la manipulation du paquet de cigarettes. Alors que dans le bras tDCS sham, les patients n'ont reçu qu'une stimulation placebo, on observait également une diminution du score FTCQ-12 et de l'EVA. Cette diminution était même plus importante que dans le groupe tDCS anodale vraie concernant le FTCQ-12.

Ces résultats suggèrent soit une inefficacité des signaux que nous avons choisis dans l'étude pour augmenter artificiellement le *craving*, soit que les volontaires de l'étude étaient peu réceptifs au *craving*. Les 2 explications sont possibles. D'autres études (10,146,154,155) ont utilisé des signaux visuels (en plus de la manipulation des cigarettes) pour augmenter le *craving* sous forme de films d'une durée de 5minutes mettant en scène des situations en lien

avec le tabagisme. Ce procédé, qui active les régions cérébrales en lien avec l'attention (101), était efficace en augmentant significativement le taux de *craving* des fumeurs.

Dans notre étude, il y aurait eu un intérêt d'évaluer l'intensité du *craving* général à la *baseline* et après manipulation des cigarettes afin de juger de l'efficacité de la procédure choisie pour augmenter le désir de fumer. Certaines études avaient également 2 bras supplémentaires « signaux neutres »/ tDCS sham ; « signaux neutres »/tDCS vraie, selon un schéma en parallèle ou en *crossover*. Notre étude présente donc des limites méthodologiques pour juger de l'effet de la tDCS sur le *craving*.

La 2ème explication est que les volontaires présentaient une susceptibilité au *craving* peu élevée comme l'attestent les scores moyens FTCQ12 et EVA à J1 (*figure 27 et 29*).

Concernant le score FTCQ-12, il était légèrement plus élevé à J1, J5 et J15-20 dans le groupe tDCS anodale vraie que dans le groupe placebo. Parmi l'ensemble des critères de jugement de l'étude, le FTCQ-12 était la seule variable qui avait tendance à être plus haute dans le groupe stimulé. Ce test, même s'il est validé en français (163), présente certaines limites. Il s'agit d'un autoquestionnaire en 12 questions. Il devait être rempli 2 fois à chaque visite, ce qui était contraignant et pouvait affecter les réponses. Par ailleurs, le score global explore les 4 composantes du *craving* : émotionnalité, attente, anticipation, compulsion. L'analyse séparée de chacune des 4 composantes pourrait être intéressante.

Sous-groupe « gros fumeurs »

Parmi les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour, les 2 groupes (tDCS anodale vraie et tDCS sham) n'étaient pas comparables concernant le sexe. Il y'avait une majorité de femmes dans le bras stimulé alors que les hommes étaient plus nombreux dans le bras placebo. Or, les femmes présentent des taux d'échec de sevrage tabagique plus élevés que les hommes, ce qui aurait pu, dans notre étude, minimiser l'effet de la tDCS dans ce sous- groupe de gros fumeurs. Malgré cela, nous avons tout de même mis en évidence une différence significative entre le groupe tDCS anodale vraie et le groupe tDCS sham sur le CO expiré. Il s'agissait du seul paramètre de l'étude avec une interaction TEMPS x GROUPE significative en ANOVA. La chute du CO expiré était significative au dernier jour de la tDCS vraie (J5) et aussi à distance (J15-20) alors que, dans le bras placebo, la baisse du CO expiré était significative à J5 (effet « prise en charge ») mais plus à la fin de l'étude. De plus, à la *baseline*, nous avons une corrélation positive significative entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le niveau de dépendance tabagique établie par le TDCF (*figure 14*). Ces

résultats suggèrent, que chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour, qui sont également les plus dépendants, la tDCS pourrait avoir un effet sur le comportement tabagique et que cet effet persisterait à moyen terme après la fin des séances de tDCS.

Même si nous n'avons pas constaté de différence significative entre les 2 groupes sur les autres paramètres évaluant la consommation tabagique (nombre de cigarettes fumées par jour, cotinine salivaire), cette étude a montré un effet de la tDCS sur au moins un marqueur de la consommation tabagique, le CO expiré. A notre connaissance, 2 autres études ont montré une réduction de la consommation tabagique mais sur un marqueur moins objectif qu'est le nombre allégué de cigarettes fumées (10,155). Tout comme le suggère l'étude menée par Xu (154), la tDCS pourrait être efficace chez les sujets les plus dépendants.

La principale limite de ce résultat significatif est qu'il n'est pas associé à une réduction du *craving* signaux-induit contrairement aux données de la littérature. Cela peut s'expliquer soit par un manque de sensibilité du score FTCQ12, soit par une inefficacité de la méthode choisie pour augmenter artificiellement le *craving*, soit parce que nous avons inclus des sujets ayant un *craving* peu intense déjà dès le premier jour de stimulation.

La baisse du CO expiré que nous avons observé à J5 et à distance n'est donc probablement pas due à un effet de la tDCS sur le *craving* mais peut être liée à un effet sur le circuit de récompense et la libération dopaminergique (123). En effet, les sujets stimulés semblaient plus calmes et ne présentaient pas de syndrome de sevrage nicotinique par rapport aux sujets du bras placebo alors que tous réduisaient leur consommation tabagique. Il aurait été intéressant de suivre objectivement l'évolution des symptômes de sevrage tabagique à l'aide d'un questionnaire validé (*cigarette withdrawal scale*) (164) pour rechercher une différence significative entre les 2 bras. Cet outil d'évaluation, simple et sans coût, doit être envisagé pour des études ultérieures de tDCS évaluant l'effet sur le sevrage tabagique.

VI.2.3. Amélioration du score HAD

Nous avons constaté une amélioration significative du score HAD au cours du temps dans les 2 groupes. L'analyse *post hoc* était significative dans le groupe tDCS anodale vraie à moyen terme (entre J1 et J15-20). Ce résultat suggère une amélioration du degré d'anxiété et/ou de dépression après tDCS anodale vraie sur le CPFDL gauche ce qui est cohérent avec la littérature. En effet, le CPFDL gauche est la zone ciblée lors d'une neurostimulation non invasive par rTMS dans les dépressions réfractaires, technique ayant obtenue l'autorisation de

la *Food and Drug Administration* dans cette indication. Les études évaluant l'effet de la tDCS dans la dépression stimulent également cette même zone cérébrale selon un mode anodal. Il existe des similitudes dans les anomalies cérébrales observées dans la dépression et la dépendance avec un cortex préfrontal gauche hypoactif par rapport au cortex droit. La tDCS rétablirait ainsi l'équilibre interhémisphérique.

La dépression augmente la probabilité de tabagisme et inversement (66). Les patients dépressifs présentent des taux de sevrage tabagique plus faibles que les patients sans comorbidités psychiatriques car les troubles s'aggravent à l'arrêt du tabac en lien avec le syndrome de sevrage en nicotine (38). La tDCS répétée et appliquée sur le CPFDL pourrait faciliter l'arrêt du tabac et diminuer le syndrome de sevrage nicotinique en modulant l'humeur. L'étude de Xu publiée en 2013 soutient cette hypothèse puisque les fumeurs stimulés présentaient une amélioration de l'humeur corrélée au niveau de dépendance TDCF (154). Une étude dans un modèle animal renforce également cette hypothèse. Une stimulation répétée anodale par tDCS sur le cortex préfrontal de souris, pendant 5 jours consécutifs, 20 minutes 2 fois par jour, avait des effets antidépresseurs pendant 3 semaines et diminuait l'attirance des souris pour la nicotine (165).

Dans notre étude, la limite majeure du résultat obtenu en Bonferonni sur le score HAD est sa pertinence clinique car les scores HAD étaient faibles au début et les écarts entre les 2 groupes petits au cours du suivi (*tableau 3*) puisque les patients ne présentaient pas à l'inclusion de comorbidités anxieuses ou dépressives. En multipliant les comparaisons multiples, le risque de conclure par erreur à une différence significative, alors qu'elle n'existe pas, augmente : hyperinflation du risque alpha. L'analyse du paramètre HAD en ANOVA à mesures répétées ne mettait pas en évidence d'interaction TEMPSx GROUPE ce qui est un résultat plus solide sur le plan méthodologique pour affirmer que la réduction légèrement plus importante du score HAD dans le groupe stimulé n'a pas de pertinence clinique. Bien sûr, si l'étude avait inclus des fumeurs réguliers tout venant d'une consultation classique de tabacologie, nous aurions probablement des scores HAD plus élevés à l'inclusion et aurions pu peut être observé une amélioration à la fois significative et pertinente cliniquement.

VI.2.4. Recherche d'un effet rémanent de la tDCS

La tDCS a été répétée durant 5 jours consécutifs. L'objectif était de moduler à court et moyen terme l'activité cérébrale du CPFDL et les structures avec lesquelles il interagit en

induisant des post effets excitateurs. Nous n'avons pas observé de poursuite de la pente de décroissance tabagique (cotinine salivaire, CO expiré, nombre de cigarettes fumées) chez les sujets stimulés entre J5 et J15-J20 avec même une tendance à une augmentation entre J5 et la visite finale. Dans le sous-groupe de gros fumeurs, l'amélioration du CO expiré par contre persistait à J15-20 pour les sujets stimulés. Nos résultats démontrent que les post-effets induits par la tDCS sur 5 jours consécutifs peuvent se prolonger jusqu'au vingtième jour. Un effet rémanent de la tDCS est donc possible dans cette population.

La tDCS trouverait un intérêt chez les « *heavy smokers* », pourtant les plus durs à sevrer. Le nombre de séances de tDCS pourrait être 10 sessions réparties en 2 fois par jour pendant 5 jours (165).

Bien que non prévus dans les critères de jugements secondaires de notre essai, les taux de sevrage tabagique ont été comparés de façon descriptive dans chaque groupe à 1,3 et 6 mois : dans le groupe tDCS anodale vraie, les taux de sevrage tabagique étaient de 41 %, 29 % et 35 % respectivement. Dans le groupe tDCS sham, ils étaient de 47 % à 1 mois, 35 % à 3 et 6 mois. Ces taux étaient donc identiques dans les 2 bras à 6 mois montrant l'absence d'effet rémanent ou retardé à long terme. Ces pourcentages de succès de sevrage tabagique sont tout de même très satisfaisants ce qui met en avant l'efficacité de la prise en charge des patients dans le service à partir de la visite finale où un suivi classique et une substitution nicotinique étaient systématiquement proposés.

VI.3. AVANTAGES ET LIMITES DE LA tDCS

VI.3.1. Avantages

Dans une métaanalyse récente sur 17 études évaluant les effets de la neurostimulation non invasive du CPFDL sur le *craving*, il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre la rTMS et la tDCS (166). Ainsi, même si la tDCS semble être moins précise que la rTMS dans la zone cérébrale qu'elle module, elle est tout aussi efficace que la rTMS sur la réduction du craving et à plus faible coût (stimulateur à 6000 euros). De plus, contrairement à la rTMS, la tDCS est capable d'induire des post-effets électrophysiologiques alors même que la séance de stimulation est terminée (127,128).

Faisabilité

L'originalité de ce travail a été d'une part d'utiliser en France un nouvel outil de stimulation cérébrale non invasive, la tDCS, afin d'évaluer son efficacité sur la réduction de consommation tabagique évaluée par des mesures objectives (cotinine salivaire). Cette étude nous a permis de confirmer la facilité d'emploi de la tDCS et l'adhésion sans crainte de sujets sains à ce type de stimulation. De plus, il s'agit d'un outil léger maniable et transportable contrairement au stimulateur destiné à la rTMS.

La forte adhérence au protocole par l'absence de sujets perdus de vue au cours du suivi peut s'expliquer par la forte motivation des patients attestée par le score Q-MAT. L'indemnisation financière des sujets menant à bout le protocole et la gratuité de la substitution nicotinique délivrée pour 3 mois (timbre transdermique et comprimés à sucer), alors même que la sécurité sociale ne rembourse qu'un forfait de 50 euros, ont certainement été des éléments favorisant la forte motivation des volontaires inclus. L'adhérence au protocole peut s'expliquer aussi par un suivi seulement à moyen terme jusqu'à 20 jours après le début de la stimulation. Cependant, le suivi des patients après la fin de la recherche montre que seulement 3 d'entre eux ont été perdus de vue à 6 mois (sujets DS01, CA05, FC30), tous appartenant par contre au groupe tDCS anodale vraie.

Tolérance

Cette étude nous a permis d'attester de l'excellente tolérance et de l'innocuité de la tDCS, comme ce qui a précédemment été décrit dans la littérature (9,129,130). En dehors de légers picotements, de pesanteurs ou de sensations de brûlures sous l'anode, déjà retrouvés dans la plupart des travaux ayant utilisé la tDCS, et ressenties par la majorité des sujets en début de stimulation, aucun autre effet secondaire n'a été à déplorer parmi les 34 patients inclus. Ces sensations de picotements duraient moins d'une minute en début de séance de stimulation et étaient retrouvées chez la plupart des patients. Le trouble de la vision survenu chez une patiente à J4 était en lien avec une cataracte qui existait déjà avant la mise en route du protocole.

Dans notre étude, nous n'avons rencontré aucun problème de brûlure cutanée dans le groupe ayant bénéficié de la stimulation « tDCS vraie », et cela, bien que les séances de stimulation aient été répétées 5 jours de suite. En effet, les séances répétées seraient un possible facteur de risque de lésion cutanée d'origine thermique lorsque les intensités délivrées sont autour de 2 milliampères, comme ce fût le cas dans notre protocole (167,168). Nous avons également pris

le soin d'humidifier les éponges protégeant les électrodes avec une solution saline isotonique, la plupart des cas décrits dans la littérature étant survenus après humidification des électrodes par de l'eau et non du sérum physiologique.

Qualité du placebo

Du fait de la présence fréquente de picotements sous l'électrode active s'atténuant en quelques secondes, il est très facile de réaliser des stimulations placebo en double aveugle avec cette technique dont la qualité est bien meilleure que celle qu'on peut obtenir avec des sondes placebo de rTMS (9). Il suffit de mettre en route la tDCS pendant 30 à 40 secondes puis de l'arrêter pendant 5 à 20 minutes et éventuellement de la remettre en marche 30 à 40 secondes à la fin de session de la stimulation placebo. Cette excellente qualité du placebo rend possible des études en double aveugle. La stimulation tDCS vraie et la procédure sham seraient indiscernables par le patient comme par l'investigateur.

VI.3.2. Limites

La principale limite de la stimulation tDCS est liée à sa faible résolution spatiale en comparaison à la rTMS, qui rend les stimulations moins focales. La grande taille des électrodes entraîne une modification d'excitabilité des aires corticales adjacentes à celle souhaitée. Par ailleurs, l'électrode controlatérale dite de référence, qui n'est pas physiologiquement inerte, peut également moduler l'excitabilité corticale des aires sous-jacentes à celle-ci. Du fait d'interdépendances entre la direction du flux de courant et l'orientation neuronale (8), il ne paraissait cependant pas envisageable de placer l'électrode de référence en position extra-céphalique.

Par ailleurs, l'étude tDCS que nous avons menée n'était pas couplée à des techniques de neuronavigation afin de localiser précisément le scalp en regard du CPFDL. Nous avons essayé de nous libérer au mieux de cette limite en repérant le scalp en regard du CPFDL gauche au stylo l'indébile par la technique 10-20 du système international. Chaque jour, la marque réalisée au stylo-feutre sur le scalp du patient était retrouvée sans difficulté. Ceci permettait de replacer l'anode au même endroit, session après session.

Une autre limite à la tDCS est qu'il existe des variations interindividuelles de conductivité due aux différences de type de chevelure, d'épaisseur de l'os, qui peuvent interférer avec le courant reçu au niveau cérébral.

VI.4. CHOIX DE LA ZONE CEREBRALE STIMULEE

VI.4.1. Choix du cortex préfrontal dorsolatéral

Le CPFDL était une cible intéressante pour l'application de la technique de tDCS au domaine de la tabacologie puisqu'il est impliqué dans la prise de décision. En effet, les données de neuroimagerie fonctionnelle par résonance magnétique ont montré une bonne corrélation entre l'augmentation du taux sanguin en oxygène (hypersignal BOLD) au niveau du CPFDL et l'intensité du *craving* en particulier chez les fumeurs en situation d'attente et de planification de l'acte de fumer lorsque le tabac était disponible immédiatement (112). Par ailleurs, il s'agit d'une structure superficielle facilement accessible à une technique de neurostimulation transcrânienne. Le CPFDL reçoit des projections provenant de neurones dopaminergiques de structures cérébrales plus profondes du circuit de récompense (*figure 6*) qui, elles, ne sont pas accessibles à cette technique. Ainsi, la neurostimulation non invasive du CPFDL est capable d'augmenter la libération de dopamine dans le noyau *accumbens*.

Dans notre étude, le retentissement de la tDCS sur le circuit de récompense n'a pas été évalué d'un point de vue neurobiologique puisque cela nécessiterait des coûts très importants liés au couplage de la neurostimulation à de la neuroimagerie fonctionnelle par IRM-f ou par TEP. Nous pouvons supposer sur le plan clinique que l'absence de survenue d'un syndrome de sevrage physique et la réduction de consommation tabagique facile chez certains sujets à la fin de l'étude, alors même qu'il n'y avait pas différence significative sur le *craving* entre les 2 groupes, pourrait être en lien avec la modulation de l'activité du système de récompense mais cette hypothèse ne peut être vérifiée.

VI.4.2. Choix de la latéralité

Nous avons choisi de stimuler le CPFDL gauche. Il n'était pas envisageable de conduire un essai sous 3 modalités de stimulation transcrânienne : stimulation gauche, stimulation droite, placebo. Ce modèle avec un plan en *crossover* a pourtant été suivi dans l'étude de Fregni (11) qui portait uniquement sur l'effet de la tDCS sur le *craving* immédiat

de patients fumeurs. Dans notre étude qui portait sur la consommation de tabac et sa réduction voire sa disparition à moyen terme, un *carryover* significatif était très vraisemblable même après une très longue période de *wash out*. Il aurait donc fallu réaliser un essai à 3 bras parallèles, ce qui, toute chose égale d'ailleurs, augmentait nettement l'effectif nécessaire et le coût de l'étude. Nous avons donc choisi une stimulation unilatérale conduisant à un essai à 2 bras parallèles.

Il n'y aurait pas de différence significative sur la modulation du *craving* entre le choix d'une neurostimulation du CPFDL gauche et celle du CPFDL droit (166). Nous avons préféré stimuler le CPFDL gauche plutôt que droit car c'était le côté choisi dans la majorité des études évaluant l'effet de la tDCS sur les addictions. De plus, les résultats de notre étude seront complémentaires avec ceux d'une autre étude française en cours de réalisation qui a fait le choix du côté droit.

La neurostimulation du CPFDL gauche serait plus intéressante qu'à droite sur la libération de dopamine. Il existe une différence interhémisphérique entre les 2 lobes frontaux d'un point de vue anatomique et neurobiologique. Cela a bien été décrit dans la littérature concernant le domaine cognitif et les comportements de prise de risque. La stimulation en rTMS du CPFDL gauche, en rééquilibrant la balance interhémisphérique, favoriserait la libération de dopamine dans le striatum ventral ipsilatéral alors qu'une neurostimulation droite ne modifierait pas le taux de dopamine (133). La neurostimulation du CPFDL gauche en rTMS à haute fréquence est efficace dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs réfractaires aux thérapeutiques classiques. A l'inverse, la rTMS à basse fréquence sur le CPFDL droit par son effet inhibiteur sur ce côté serait aussi efficace dans la dépression mais pas à haute fréquence (169). Il existe donc des différences anatomiques et fonctionnelles interhémisphériques avec des connections neuronales différentes et il semble plus intéressant d'augmenter l'excitabilité du CPFDL gauche et, par cette voie, la dopamine afin d'atténuer l'état hypodopaminergique des fumeurs chroniques.

VI.5.PERSPECTIVES

Alors qu'une seule session peut être suffisante pour observer une réduction du *craving* immédiat (10), une neurostimulation du CPFDL gauche par tDCS anodale répétée sur plus de 5 sessions doit être envisagée pour observer une réduction de la consommation tabagique voire des taux d'abstinence significatifs par rapport à un bras placebo. De plus, une plus

grande répétition des sessions de tDCS se justifie également par l'existence de post-effets de la tDCS qui pourraient perdurer à distance de la stimulation.

Dans l'objectif à terme de sevrage tabagique, il semble également intéressant de coupler la tDCS à une substitution nicotinique.

Des études complémentaires sur les *heavy smokers* sont nécessaires afin de confirmer un effet positif de la tDCS sur la consommation tabagique sur ce sous-groupe particulier habituellement difficile à sevrer.

Le choix du CO expiré semble plus pertinent pour les études futures que la cotinine salivaire qui présente trop de variations interindividuelles et un coût plus élevé. L'utilisation d'autoquestionnaires pour suivre l'évolution du syndrome de sevrage physique à la nicotine serait également pertinente.

D'autres essais sont actuellement en cours dans le monde dont certains évaluent le sens de la stimulation anodale/cathodale, la stimulation d'autres régions cérébrales impliquées dans le *craving*, les effets de la tDCS à plus long terme.

VI.5.1 Etudes tDCS en cours dans le sevrage tabagique

Une étude canadienne est en cours (170) afin de déterminer si la tDCS en complément d'un traitement de sevrage tabagique standard (thérapie cognitivo-comportementale et timbre nicotinique) augmente de manière fiable le taux d'abstinence par rapport à un traitement de sevrage tabagique standard seul. La durée prévue de suivi des patients est de un an. Les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer les avantages d'une stimulation anodale du cortex orbitofrontal gauche par rapport à une stimulation anodale du CPFDL gauche, et également le sens du courant électrique le plus bénéfique en inversant la position de l'anode et de la cathode.

Une étude allemande (171) souhaite évaluer l'effet de la TDCS anodale sur le CPFDL gauche en combinaison avec une TCC, versus TCC seule, sur le taux de cotinine salivaire, le CO expiré, l'HbCO et le craving. Le protocole prévoit 7 sessions de tDCS de 20 minutes, à 2 milliampères. Une réévaluation est prévue à 1, 3, 6 et 12 mois.

En France, le protocole dirigé par l'Hôpital le Vinatier (172) est toujours en cours. Il évalue l'effet de 10 sessions (2 par jour) de tDCS anodale sur le CPFDL droit pendant 20 minutes sur le nombre de cigarettes consommées à la fin des 5 jours et à 1 mois.

VI.5.2 Autres pistes de travail

Modulation de l'attention

La modulation de l'activité des structures cérébrales impliquées dans le processus attentionnel en situation de stimuli évoquant le tabac semble intéressante. Une étude récente (173) a montré une tendance non significative mais réelle à une diminution de l'attention face à des indices visuels liés au tabagisme après stimulation par tDCS cathodique bilatérale de la région fronto-pariéto-temporale, et une diminution significative de la consommation quotidienne de cigarettes. La tDCS ciblée sur les zones impliquées dans l'attention pourrait être une méthode prometteuse dans une stratégie de sevrage tabagique.

L'effet d'un traitement de désensibilisation au *craving* par exposition répétée à un environnement virtuel fait de signaux évoquant le tabac, ou *Cue Exposure Treatment* en anglais, a été étudié dans plusieurs essais (174–177). Les résultats étaient concluants et significatifs sur la réduction du *craving* et de la consommation tabagique et sur les taux d'abstinence. Cette thérapie pourrait donc aussi être utile dans le traitement de la dépendance tabagique.

Stimulation cérébrale profonde du noyau *accumbens*

Les effets dans le domaine de la dépendance d'une stimulation dirigée sur le noyau *accumbens* sont modestes du fait d'études de cas ou d'essais sur de petits effectifs (178–181) mais c'est une piste intéressante pour le traitement de la dépendance tabagique.

CONCLUSION

Les essais prospectifs qui ont évalué l'effet de la tDCS dans le domaine de la tabacologie se sont surtout intéressés à rechercher une réduction du *craving* immédiat et du nombre de cigarettes fumées.

L'originalité de notre travail a été d'évaluer à court et moyen terme l'effet d'une stimulation transcrânienne répétée par tDCS sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche non seulement sur le *craving* signaux-induit mais aussi sur différents paramètres évaluant la consommation tabagique : nombre de cigarettes fumées par jour, taux de CO expiré et concentration salivaire en cotinine.

Plus que l'effet placebo, la participation des patients à un protocole mené dans une unité spécialisée d'aide au sevrage tabagique a eu un effet bénéfique en réduisant leur consommation tabagique que soit le groupe où ils étaient affiliés.

Les résultats sur la variation du taux de cotinine salivaire n'ont pas mis en évidence d'effets positifs de la tDCS par rapport au groupe placebo. Egalement, sur les autres paramètres évaluant la consommation tabagique et sur le *craving* signaux-induit, il n'y a pas eu de réduction significative dans le groupe stimulé. Nous avons tout de même observé dans le groupe tDCS vraie une tendance à la réduction de la consommation tabagique se maintenant 10 à 15 jours après la fin des séances de tDCS.

L'utilisation de la tDCS chez des patients gros fumeurs avec une dépendance tabagique plus forte semble intéressante.

La simplicité d'utilisation de la tDCS, son caractère peu encombrant et son faible coût rendent cette méthode accessible pour les soignants. De plus, les rares effets secondaires et l'excellente tolérance observée font de cet outil un moyen acceptable pour les patients. La tDCS pourrait devenir une technique efficace chez des sujets fortement dépendants et/ou en échecs répétés en complément d'une prise en charge tabacologique adaptée. Cette méthode de stimulation non invasive nous semble donc constituer un outil prometteur. De nouvelles

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

Vu & approuvé
Professeur Alain DIDIER
Chef de Service
SPS - 1600000000
Pôle des Voies Respiratoires
CHU Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Poussourville
TSA 90030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

études peuvent être imaginées couplées à une substitution nicotinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guignard R., Beck F., Richard J-B., Peretti-Watel P. Le tabagisme en France : analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis inpes coll. *Baromètre Santé*; 2013.
2. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. *OFDT Tend.* juin 2011;(76).
3. Hill C. Épidémiologie du tabagisme. *Rev Prat.* mars 2012;62(3):325- 9.
4. Rapport Mpower OMS 2008.
5. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac: fiche de pratique thérapeutique-traitement de substitution nicotinique. 2003.
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Recommandation de Bonne Pratique. 2013.
7. Killen JD, Fortmann SP. Craving is associated with smoking relapse: findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1997;5(2):137- 42.
8. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527 (3):633- 9.
9. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat.* 2008;1(3):206- 23.
10. Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett.* 2009;463(1):82- 6.
11. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(1):32- 40.
12. Le Faou A-L, Scemama O. Epidemiologie du tabagisme. *Rev Mal Respir.* 2005;22:8(S) 27- 32.

13. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. *OFDT Tend.* 2012;(79).
14. Spilka S, Le Nézet O. Premiers résultats du volet français de l'enquête European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) 20110.2011 [Internet] (page consultée le 01/08/2014). <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxsss5.pdf>
15. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):351 - 64.
16. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res.* 2014;12(1):14- 23.
17. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954;1(4877):1451 - 5.
18. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013;381(9861):133- 41.
19. Fox JL, Rosenzweig KE, Ostroff JS. The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;44(3):287- 93.
20. Volm M, Koomägi R, Mattern J. Angiogenesis and cigarette smoking in squamous cell lung carcinomas: an immunohistochemical study of 28 cases. *Anticancer Res.* 1999;19(1A):333- 6.
21. Jin Z, Gao F, Flagg T, Deng X. Nicotine induces multi-site phosphorylation of Bad in association with suppression of apoptosis. *J Biol Chem.* 2004;279(22):23837- 44.
22. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 1):2166- 71.
23. IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, France: IARC; 1986. Report No.: 38.
24. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer.* 2004;45 (Suppl 2):S3- 9.
25. Centre International de Recherche sur le Cancer. communiqué de presse. 2009 nov. Report No.: 196.

26. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731- 7.
27. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647- 58.
28. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112- 23.
29. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Copenhagen City Heart Study Group. *Thorax*.1997;52(3):287- 9.
30. Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116(2):375- 9.
31. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*. 2001;17(1):122- 32.
32. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):242- 8.
33. Grubstein A, Bendayan D, Schaetman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med*. 2005;99(8):948- 54.
34. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939- 44.
35. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandation de Bonne Pratique. Les stratégies médicamenteuses et non-médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. 2003.
36. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.

37. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341 - 50.
38. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO. Geneva.; 1991.
39. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79- 115.
40. Benowitz NL, Jacob P. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(4):499- 504.
41. Jarvis MJ, Boreham R, Primatesta P, Feyerabend C, Bryant A. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(2):134- 8.
42. Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):600- 8.
43. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):188- 204.
44. Picciotto MR, Wickman K. Using knockout and transgenic mice to study neurophysiology and behavior. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1131- 63.
45. Maskos U, Molles BE, Pons S, Besson M, Guiard BP, Guilloux J-P, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005;436(7047):103- 7.
46. Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000;27(2):349- 57.
47. Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 2001;31(3):349- 52.
48. Fowler JS, Logan J, Wang G-J, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*.2003;24(1):75- 82.

49. Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2001;4(1):33- 42.
50. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. août 2006;63(8):907- 15.
51. Fenster CP, Whitworth TL, Sheffield EB, Quick MW, Lester RA. Upregulation of surface alpha4beta2 nicotinic receptors is initiated by receptor desensitization after chronic exposure to nicotine. *J Neurosci*. 1999;19(12):4804- 14.
52. Pidoplichko VI, Noguchi J, Areola OO, Liang Y, Peterson J, Zhang T, et al. Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. *Learn Mem*. 2004;11(1):60- 9.
53. Hilario MRF, Turner JR, Blendy JA. Reward sensitization: effects of repeated nicotine exposure and withdrawal in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(12):2661 - 70.
54. Pickens RW, Johanson CE. Craving: consensus of status and agenda for future research. *Drug Alcohol Depend*. 1992;30(2):127- 31.
55. Shiffman S, Engberg JB, Paty JA, Perz WG, Gnys M, Kassel JD, et al. A day at a time: predicting smoking lapse from daily urge. *J Abnorm Psychol*. 1997;106(1):104- 16.
56. Abrams DB, Monti PM, Pinto RP, Elder JP, Brown RA, Jacobus SI. Psychosocial stress and coping in smokers who relapse or quit. *Health Psychol*. 1987;6(4):289- 303.
57. Saladin ME, Gray KM, Carpenter MJ, LaRowe SD, DeSantis SM, Upadhyaya HP. Gender differences in craving and cue reactivity to smoking and negative affect/stress cues. *Am J Addict*. 2012;21(3):210- 20.
58. Ferguson SG, Shiffman S. The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36(3):235- 43.
59. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119- 27.
60. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(1):75- 8.

61. Radzius A, Gallo JJ, Epstein DH, Gorelick DA, Cadet JL, Uhl GE, et al. A factor analysis of the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). *Nicotine Tob Res.* 2003;5(2):255- 240.
62. Underner M, Le Houezec J, Perriot J, Peiffer G. Les tests d'évaluation de la dépendance tabagique. *Rev Mal Respir.* 2012;29(4):462- 74.
63. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989;84(7):791- 9.
64. Chabrol H, Niezborala M, Chastan E, de Leon J. Comparison of the Heavy Smoking Index and of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in a sample of 749 cigarette smokers. *Addict Behav.* 2005;30(7):1474- 7.
65. ANAES. Conférence de Consensus. Arrêt de la consommation de tabac. Paris; 1998 oct p. 26.
66. Office Français de prévention du Tabagisme, Fédération Française de Psychiatrie, Société Française de Tabacologie, Fédération Française d'Addictologie, Réseau hôpital sans tabac - Prévenir les addictions. Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques. Conférence d'experts 2008. Les 20 messages clés. Paris: OFT; 2009. [Internet](consulté le 08/08:2014) <http://www.oftaasso.fr/index.php/professionnels-desante/recommandations-de-bonnes-pratiques>.
67. Van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006102.
68. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361- 70.
69. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T. Evaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés dans un service de médecine interne. *Ann Méd-Psychol.* 1985;143(2):175- 89.
70. Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. *Addiction* 2012;107(8):1404- 17.
71. Haute Autorité de Santé (HAS). Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. Recommandations de la commission d'audition. 2007.

72. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif.* 1992;28:183- 218.
73. Aubin H, Lagrue G, Legeron P, Azoulaï, Pelissolo, Humbert, Renon D. Questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac (Q-MAT). *Alcool Addictol.* 2004;(26):311- 6.
74. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DC. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax.* 1986;41(11):886- 7.
75. Cropsey KL, Eldridge GD, Weaver MF, Villalobos GC, Stitzer ML. Expired carbon monoxide levels in self-reported smokers and nonsmokers in prison. *Nicotine Tob Res.* 2006;8(5):653- 9.
76. Ruth KJ, Neaton JD. Evaluation of two biological markers of tobacco exposure. MRFIT Research Group. *Prev Med.* 1991;20(5):574- 89.
77. Underner M, Peiffer G. À propos de l'interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Respir.* 2010;27(4):293- 300.
78. Deller A, Stenz R, Forstner K, Konrad F. The elimination of carboxyhemoglobin-gender-specific and circadian effects. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1992;19(3):121- 6.
79. Sato S, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Oga T, Hajiro T, et al. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD. *Chest* 2003;124(5):1749- 54.
80. Horváth I, MacNee W, Kelly FJ, Dekhuijzen PN, Phillips M, Döring G, et al. « Haemoxygenase-1 induction and exhaled markers of oxidative stress in lung diseases », summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999. *Eur Respir J.* 2001;18(2):420- 30.
81. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000146.
82. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000058.
83. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD000009.

84. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000146.
85. Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, Mather LC, Sowden AJ, Song FJ, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002;6(16):1- 245.
86. Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS, London ED, Olmstead RE, Gan JJ, et al. Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):505- 15.
87. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.
88. Franklin T, Wang Z, Suh JJ, Hazan R, Cruz J, Li Y, et al. Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):516- 26.
89. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006103.
90. Commission nationale de pharmacovigilance. Bilan du suivi national de pharmacovigilance de Champix® (varénicline). Compte rendu de la réunion du mercredi 19 septembre 2012. Saint-Denis: ANSM; 2012 nov.
91. Le Foll B, Aubin H-J, Lagrue G. Les thérapies comportementales et cognitives dans l'aide à l'arrêt du tabac. Revue de la littérature et mise au point. *Ann Médecine Interne*. 2002;153(3 Suppl):1S32- 40.
92. Due DL, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):954- 60.
93. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007;315(5811):531- 4.
94. Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002;18(8):386- 404.

95. Leshner AI, Koob GF. Drugs of abuse and the brain. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(2):99- 108.
96. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, et al. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1211- 8.
97. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;107(2-3):285- 9.
98. Smolka MN, Budde H, Karow AC, Schmidt LG. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(3):374- 81.
99. Wilson SJ, Sayette MA, Fiez JA. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci*. 2004;7(3):211- 4.
100. Juliano LM, Brandon TH. Reactivity to instructed smoking availability and environmental cues: evidence with urge and reaction time. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1998;6(1):45- 53.
101. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(12):1162- 72.
102. Smolka MN, Bühler M, Klein S, Zimmermann U, Mann K, Heinz A, et al. Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;184(3-4):577- 88.
103. McClernon FJ, Hiott FB, Huettel SA, Rose JE. Abstinence-induced changes in self-report craving correlate with event-related fMRI responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(10):1940- 7.
104. Wilson SJ, Sayette MA, Delgado MR, Fiez JA. Instructed smoking expectancy modulates cue-elicited neural activity: a preliminary study. *Nicotine Tob Res*. 2005;7(4):637- 45.
105. Rose JE, Behm FM, Salley AN, Bates JE, Coleman RE, Hawk TC, et al. Regional brain activity correlates of nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(12):2441- 52.
106. Courtney KE, Ghahremani DG, London ED, Ray LA. The association between cue-reactivity in the precuneus and level of dependence on nicotine and alcohol. *Drug Alcohol Depend*. 2014;141:21- 6.

107. McClernon FJ, Kozink RV, Rose JE. Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(9):2148- 57.
108. Lee J-H, Lim Y, Wiederhold BK, Graham SJ. A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of cue-induced smoking craving in virtual environments. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2005;30(3):195- 204.
109. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50(1-3):7- 15.
110. Krain AL, Wilson AM, Arbuckle R, Castellanos FX, Milham MP. Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage* 2006;32(1):477- 84.
111. Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Camprodon JA, Pascual-Leone A. Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse*. 2010;45(11):1766- 86.
112. McBride D, Barrett SP, Kelly JT, Aw A, Dagher A. Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(12):2728- 38.
113. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, et al. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 2000;101(2):277- 82.
114. Stapleton JM, Gilson SF, Wong DF, Villemagne VL, Dannals RF, Grayson RF, et al. Intravenous nicotine reduces cerebral glucose metabolism: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(4):765- 72.
115. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Satoh K, Ohkawa M. A study of the acute effect of smoking on cerebral blood flow using 99mTc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(4):612- 4.
116. Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):145- 71.
117. Nakamura H, Tanaka A, Nomoto Y, Ueno Y, Nakayama Y. Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated by a CBF measurement. *Keio J Med*. 2000;49 (Suppl 1):A122- 4.

118. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol.* 2005;63:101- 54.
119. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1575- 9.
120. Lee J-H, Kim D-Y, Kim J. Mesocorticolimbic hyperactivity of deprived smokers and brain imaging. *Neuroreport.* 2012;23(18):1039- 43.
121. Domino EF. Tobacco smoking and MRI/MRS brain abnormalities compared to nonsmokers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(8):1778- 81.
122. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):77- 84.
123. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci.* 1995;15(5 Pt 2):3896- 904.
124. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport.* 2002;13(18):2401- 5.
125. Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, Shastri A, Lorberbaum JP, Teneback C, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry.* 2001;50(9):712- 20.
126. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* 2005;22(2):495- 504.
127. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett.* 1990;116(3):320- 4.
128. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res.* 1995;684(2):206- 8.

129. Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(6):1033- 4.
130. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007;72(4-6):208- 14.
131. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimulat.* 2012;5(3):175- 95.
132. Ko JH, Strafella AP. Dopaminergic neurotransmission in the human brain: new lessons from perturbation and imaging. *Neuroscientist.* 2012;18(2):149- 68.
133. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PloS One* 2009;4(8):e6725.
134. Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am J Addict.* 2008;17(4):345- 6.
135. Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih M-C, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86(1):91- 4.
136. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 2010;105(1):49- 55.
137. Barth KS, Rydin-Gray S, Kose S, Borckardt JJ, O'Neil PM, Shaw D, et al. Food cravings and the effects of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation using an improved sham condition. *Front Psychiatry.* 2011;2:9.
138. Claudino AM, Van den Eynde F, Stahl D, Dew T, Andiappan M, Kalthoff J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med.* 2011;41(6):1329- 36.
139. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009;2(3):353- 61.

140. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(5):890- 903.
141. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71(7):493- 8.
142. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;249(1):31- 8.
143. Jo JM, Kim Y-H, Ko M-H, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(5):404- 9.
144. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):55- 60.
145. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):220- 5.
146. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FAM, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008;51(1):34- 41.
147. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011;56(3):741- 6.
148. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, et al. [Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Nicotine Dependence]. *Psychiatr Prax*. 2003;30(Suppl 2):129- 31.
149. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):951- 3.

150. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009;104(4):653- 60.
151. Rose JE, McClemon FJ, Froeliger B, Behm FM, Preud'homme X, Krystal AD. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes. *Biol Psychiatry*. 2011;70(8):794- 9.
152. Li X, Hartwell KJ, Owens M, Lematty T, Borckardt JJ, Hanlon CA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry*. 2013;73(8):714- 20.
153. Pripfl J, Tomova L, Rieckensky I, Lamm C. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimulat*. 2014;7(2):226- 33.
154. Xu J, Fregni F, Brody AL, Rahman AS. Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Front Psychiatry*. 2013;4:112.
155. Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;140:78- 84.
156. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2006;46(3):222- 5.
157. Fu M, Fernandez E, Martínez-Sánchez JM, Pascual JA, Schiaffino A, Agudo A, et al. Salivary cotinine concentrations in daily smokers in Barcelona, Spain: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2009;9:320.
158. Fu M, Martínez-Sánchez JM, Agudo A, Pascual JA, Ariza C, Moncada A, et al. Nicotine dependence and salivary cotinine concentration in daily smokers. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(1):96- 102.
159. Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: reliability and validity of a new multifactorial instrument. *Nicotine Tob Res*. 2003;5(5):645- 54.

160. Singleton E.G, Anderson L.M., Heishman S.J. Reliability and validity of the Tobacco Craving Questionnaire and validation of a craving-induction procedure using multiple measures of craving and mood. *Addiction* 2003;(98):1537- 46.
161. Berlin I, Vorspan F, Singleton EG, Warot D, Notides C, Heishman SJ. Reliability and validity of the French version of the tobacco craving questionnaire. *Eur Addict Res.* 2005;11(2):62- 8.
162. Heishman SJ, Singleton EG, Pickworth WB. Reliability and validity of a Short Form of the Tobacco Craving Questionnaire. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(4):643- 51.
163. Berlin I, Singleton E.G, Heishman S.J. Validity of the 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire in treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(5):500- 7.
164. Etter J-F. A self-administered questionnaire to measure cigarette withdrawal symptoms: the Cigarette Withdrawal Scale. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(1):47- 57.
165. Pedron S, Monnin J, Haffen E, Sechter D, Van Waes V. Repeated transcranial direct current stimulation prevents abnormal behaviors associated with abstinence from chronic nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(4):981- 8.
166. Jansen JM, Daams JG, Koeter MWJ, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2472- 80.
167. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulat.* 2008;1(4):386- 7.
168. Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, Eichhammer P, Hajak G, Langguth B. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulat.* 2010;3(1):58- 9.
169. Brunelin J, Poulet E, Boeuvé C, Zeroug-vial H, d' Amato T, Saoud M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *L'Encéphale* 2007;33(2):126- 34.
170. Martin Zack, Centre for Addiction and Mental Health. Transcranial Direct Current Stimulation in a Smoking Cessation Trial (tDCS). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda

(MD): National Library of Medicine (US) 2000-[consulté le 01/10/2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710410> NLM Identifier: NCT01710410.

171. Frank Padberg, Department of Psychotherapy and Psychosomatic Medicine (University of Munich). tDCS as Add on Therapy for Treatment of Tobacco Dependence by Standardized Behaviour Therapy In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000-[consulté le 01/10/2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01729507> NLM Identifier: NCT01729507.
172. Dr. E. Poulet, Hôpital le Vinatier. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the Treatment of Tobacco Addiction. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) 2000-[consulté le 01/10/2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288183> NLM Identifier: NCT01288183
173. Meng Z, Liu C, Yu C, Ma Y. Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. *J Psychiatr Res*. 2014;54:19- 25.
174. Park C-B, Choi J-S, Park SM, Lee J-Y, Jung HY, Seol J-M, et al. Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence. *Cyberpsychology Behav Soc Netw*. avr 2014;17(4):262- 7.
175. Girard B, Turcotte V, Bouchard S, Girard B. Crushing virtual cigarettes reduces tobacco addiction and treatment discontinuation. *Cyberpsychology Behav*. 2009;12(5):477- 83.
176. Pericot-Valverde I, Secades-Villa R, Gutiérrez-Maldonado J, García-Rodríguez O. Effects of Systematic Cue Exposure Through Virtual Reality on Cigarette Craving. *Nicotine TobRes* 2014 [article en presse].
177. Moon J, Lee J-H. Cue exposure treatment in a virtual environment to reduce nicotine craving: a functional MRI study. *Cyberpsychology Behav*. 2009;12(1):43- 5.
178. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, et al. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res*. 2009;15(4):196- 201.
179. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):310- 4.

180. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat.* 2003;26(4):293-9.
181. Van Kuyck K, Gabriëls L, Cosyns P, Arckens L, Sturm V, Rasmussen S, et al. Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97(Pt 2):375-91.

ANNEXES

ANNEXE 1

TEST DE DEPENDANCE A LA CIGARETTE DE FAGERSTRÖM

1. Le matin combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?

- | | |
|-----------------------|---|
| a. dans les 5 minutes | 3 |
| b. 6 - 30 minutes | 2 |
| c. 31 - 60 minutes | 1 |
| d. Plus de 60 minutes | 0 |

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (exemple : cinémas, bibliothèques)

- | | |
|--------|---|
| a. Oui | 1 |
| b. Non | 0 |

3. À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?

- | | |
|--------------------------------|---|
| a. À la première de la journée | 1 |
| b. À une autre | 0 |

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

- | | |
|----------------|---|
| a. 10 ou moins | 0 |
| b. 11 à 20 | 1 |
| c. 21 à 30 | 2 |
| d. 31 ou plus | 3 |

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

- | | |
|--------|---|
| a. Oui | 1 |
| b. Non | 0 |

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

- | | |
|--------|---|
| a. Oui | 1 |
| b. Non | 0 |

Interprétation selon les auteurs:

- Entre 0 et 2: pas de dépendance
- Entre 3 et 4: dépendance faible
- Entre 5 et 6: dépendance moyenne
- Entre 7 et 10: dépendance forte ou très forte

ANNEXE 2

ECHELLE HOSPITAL ANXIETY-DEPRESSION (HAD)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire: votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée

Score	Anxiété	Score	Dépression
3 2 1 0	Je me sens tendu ou énervé : ☐ la plupart du temps ☐ souvent ☐ de temps en temps ☐ jamais	0 1 2 3	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois ☐ oui, tout autant ☐ pas autant ☐ un peu seulement ☐ presque plus
3 2 1 0	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver ☐ oui, très nettement ☐ oui, mais ce n'est pas grave ☐ un peu, mais cela ne m'inquiète pas ☐ pas du tout	0 1 2 3	Je ris facilement et vois le bon côté des choses ☐ autant que par le passé ☐ plus autant qu'avant ☐ vraiment moins qu'avant ☐ plus du tout
3 2 1 0	Je me fais du souci : ☐ très souvent ☐ assez souvent ☐ occasionnellement ☐ très occasionnellement	3 2 1 0	Je suis de bonne humeur : ☐ jamais ☐ rarement ☐ assez souvent ☐ la plupart du temps
0 1 2 3	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : ☐ oui, quoi qu'il arrive ☐ oui, en général ☐ rarement ☐ jamais	3 2 1 0	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : ☐ presque toujours ☐ très souvent ☐ parfois ☐ jamais
0 1 2 3	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : ☐ jamais ☐ parfois ☐ assez souvent ☐ très souvent	3 2 1 0	Je ne m'intéresse plus à mon apparence : ☐ plus du tout ☐ je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais ☐ il se peut que je n'y fasse plus autant attention ☐ j'y prête autant d'attention que par le passé
3 2 1 0	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : ☐ oui, c'est tout à fait le cas ☐ un peu ☐ pas tellement ☐ pas du tout	0 1 2 3	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : ☐ autant qu'auparavant ☐ un peu moins qu'avant ☐ bien moins qu'avant ☐ presque jamais
3 2 1 0	J'éprouve des sensations soudaines de panique : ☐ vraiment très souvent ☐ assez souvent ☐ pas très souvent ☐ jamais	0 1 2 3	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision : ☐ souvent ☐ parfois ☐ rarement ☐ très rarement
☞ Total du score pour l'anxiété		☞ Total du score pour la dépression	

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

ANNEXE 3

QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE LA MOTIVATION A L'ARRÊT DU TABAC (Q-MAT)

1 - Pensez-vous que dans 6 mois ?

- | | |
|--|---|
| - Vous fumerez toujours autant ? | 0 |
| - Vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ? | 2 |
| - Vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ? | 4 |
| - Vous aurez arrêté de fumer ? | 8 |

2 – Avez-vous, actuellement, envie d'arrêter de fumer ?

- | | |
|---------------|---|
| - Pas du tout | 0 |
| - Un peu | 1 |
| - Beaucoup | 2 |
| - Énormément | 3 |

3 – Pensez-vous que, dans 4 semaines :

- | | |
|--|---|
| - vous fumerez toujours autant ? | 0 |
| - vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ? | 2 |
| - vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ? | 4 |
| - vous aurez arrêté de fumer ? | 6 |

4 – Vous arrive-t-il de ne pas être content(e) de fumer ?

- | | |
|----------------|---|
| - Jamais | 0 |
| - Quelquefois | 1 |
| - Souvent | 2 |
| - Très souvent | 3 |

Total /20

Résultats :

- **Score ≤ 6 :** motivation insuffisante
- **Score entre 7 et 13 :** motivation moyenne
- **Score > 13 :** bonne et très bonne motivation

ANNEXE 4

TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PATIENT

	<i>Pré-inclusion V0</i>	<i>Visite d'inclusion J1</i>	<i>Visites J2, J3, J4</i>	<i>Visite J5</i>	<i>Visite finale (J15-20)</i>
<i>Données du tabagisme</i>	+				
<i>Critères d'éligibilité</i>	+				
<i>Consentement éclairé</i>	remis	signé			
<i>Test de grossesse urinaire</i>		+			
<i>Randomisation</i>		+			
<i>TDCS vraie ou sham</i>		+	+	+	
<i>Test de Fagerström</i>	+				
<i>Test HAD</i>	+			+	+
<i>Taux de CO</i>	+	+	+	+	+
<i>Nombre de cigarettes</i>	+	+	+	+	+
<i>Q-MAT</i>	+	+		+	+
<i>Cotinine salivaire</i>		+		+	+
<i>Évaluation craving avant tDCS</i>		+			+
<i>Évaluation craving après Tdcs</i>		+	+	+	
<i>Tolérance immédiate</i>		+	+	+	
<i>Recueil événements Indésirables entre séances</i>			+	+	+

ANNEXE 5

QUESTIONNAIRE DE MANQUE TABAGIQUE A 12 ITEMS (FTCQ-12)

(The 12-items French Tobacco Craving Questionnaire)

Indiquez à quel point vous êtes d'accord ou en désaccord avec chacune des affirmations suivantes. Echelle de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (tout à fait d'accord)

Items facteur 1: émotionnalité

- 3. Si je fumais maintenant, je pourrais réfléchir plus clairement
- 6. Je me sentirais moins fatigué (e) si je fumais là, tout de suite
- 10. Si je fumais, je me sentirais moins déprimé (e)
- 12. Je pourrais mieux maîtriser les choses si je pouvais fumer maintenant

Items facteur 2: attente

- 1. Une cigarette maintenant n'aurait pas un bon goût
- 4. Fumer une cigarette ne serait pas agréable
- 7. Je fumerai dès que j'en aurai l'occasion

Items facteur 3: compulsion

- 2. S'il y avait une cigarette ici, devant moi, il serait très difficile de ne pas la fumer
- 5. Je ferais n'importe quoi pour une cigarette là maintenant
- 8. Je ne serais pas capable de contrôler combien je fumerais si j'avais des cigarettes

Items facteur 4: anticipation

- 9. Si j'avais une cigarette allumée en main, je ne la fumerais probablement pas
- 11. Il me serait facile de laisser passer l'occasion de fumer

Pour les items 1, 4 et 11 : inversion de l'échelle de 1 (tout à fait d'accord) à 7 (pas du tout d'accord)

Effet de la stimulation transcrânienne par courant électrique continu (tDCS) du cortex préfrontal dorsolatéral gauche sur la consommation tabagique

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Une neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) par courant électrique continu (tDCS) pourrait réduire le *craving*, principal facteur de rechute tabagique, et la consommation tabagique. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet sur la consommation tabagique d'une tDCS anodale répétée sur le CPFDL gauche. **Matériel et Méthodes :** Dans cette étude interventionnelle contrôlée contre placebo menée au CHU de Toulouse entre juillet 2013 et janvier 2014, 34 fumeurs dépendants ont été randomisés en parallèle, par blocs selon l'intensité de leur tabagisme pour recevoir pendant 5 jours consécutifs sur le CPFDL gauche soit une tDCS anodale de 20 minutes à 2mA soit une tDCS sham. **Résultats :** Tous les patients ont présenté une réduction significative de leur consommation tabagique à J5 et à J15-20. Les diminutions de cotinine salivaire, du CO expiré, du nombre de cigarettes fumées et du *craving* dans le groupe tDCS anodale vraie n'étaient pas significatives par rapport au groupe tDCS sham. Nous avons mis en évidence une réduction significative du taux de CO expiré à J5 et J15-20 parmi les gros fumeurs. **Conclusion :** Un effet « prise en charge » est survenu dans les 2 bras. Chez les gros fumeurs, plus dépendants, la tDCS est une stratégie prometteuse pour le sevrage tabagique et pourrait être couplée à une substitution nicotinique.

TITRE EN ANGLAIS : Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left dorsolateral prefrontal cortex on tobacco consumption

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : neurostimulation, tDCS, consommation tabagique, craving, dépendance, cortex préfrontal dorsolatéral, cotinine salivaire, CO expiré, tolérance, faisabilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde
BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directrice de thèse : Madame le Docteur Rose-Marie ROUQUET

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014