

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Cytisine : une option thérapeutique recevable en Europe de l'Ouest dans la cessation tabagique ?

Auteur : Morgane CHAÏBAÏ
Promoteur : Professeure Sophie GOHY
Année académique 2025-2026
Master à finalité spécialisée

Cytisine : une option thérapeutique
recevable en Europe de l'Ouest
dans la cessation tabagique ?

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

REMERCIEMENTS

Ce mémoire se veut le reflet du chemin parcouru tout au long de mes études à l'UCLouvain. Il est l'aboutissement d'un engagement de longue durée, rendu possible grâce au soutien et à la bienveillance de nombreuses personnes que je tiens à mentionner ici avec sincérité.

Je souhaite exprimer mes remerciements les plus sincères à la Professeure Sophie Gohy, qui m'a accompagnée tout au long de la réalisation de ce mémoire. Merci pour le temps qu'elle m'a consacré, les conseils et pour la bienveillance constante dont elle a fait preuve.

Je tiens également à remercier l'ensemble du corps professoral de l'UCLouvain. La qualité de leurs enseignements et leur engagement ont profondément influencé ma formation et nourri mon intérêt pour les sciences pharmaceutiques.

Je souhaite exprimer une profonde reconnaissance à mes parents dont le soutien ne m'a jamais fait défaut. C'est à travers leur présence, leurs encouragements et leur confiance qu'ils ont été un soutien indéfectible.

Je remercie également mes frères et de ma sœur. Une pensée particulière va à mon frère Ishak, dont le souvenir demeure très présent.

Pour finir, je souhaite enfin mentionner Théa, Louise, Amélie, Laetitia et Marie, dont les moments partagés ont apporté une réelle quiétude à ces années d'étude. Une pensée particulière va également à Emma, Laurie et Sou, dont l'amitié sincère et la présence réconfortante ont beaucoup compté pour moi.

Merci à toutes et à tous.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
DÉFINITION	7
ÉPIDÉMIOLOGIE	7
ÉPIDÉMIOLOGIE MONDIALE	7
ÉPIDÉMIOLOGIE EUROPÉENNE	8
CONSÉQUENCES SANITAIRES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES.....	9
METHODES	10
STRATÉGIE DE RECHERCHE SUR PUBMED	10
SÉLECTION ET CRITÈRES D'INCLUSION	11
CRITÈRES D'EXCLUSION	11
RECHERCHE COMPLÉMENTAIRE HORS PUBMED.....	11
EXTRACTION ET GESTION DES DONNÉES	12
OBJECTIFS.....	13
RESULTATS.....	13
APPROCHES ACTUELLES DU SEVRAGE TABAGIQUE	13
STRATÉGIES NON PHARMACOLOGIQUES.....	13
THÉRAPIES PHARMACOLOGIQUES VALIDÉES	15
LIMITES ACTUELLES	21
CYTISINE : PHARMACOLOGIE	21
HISTORIQUE.....	21
MÉCANISMES DE SIGNALISATION	24
BASES MOLÉCULAIRES DE LA DÉSENSIBILISATION ET DE LA DÉPENDANCE NICOTINIQUE.....	25
STRUCTURE ET INTERACTIONS MOLÉCULAIRES DE LA CYTISINE	26
PHARMACOCINÉTIQUE	28
EFFICACITÉ CLINIQUE DE LA CYTISINE.....	29
DONNÉES HISTORIQUES (EUROPE DE L'EST)	29
ESSAIS RÉCENTS RANDOMISÉS ORCA-2	30
ESSAIS RÉCENTS RANDOMISÉS ORCA-3	31
DISCUSSION CRITIQUE GLOBALE	33
COMPARAISON EFFICACITÉ : CYTISINE VS VARÉNICLINE VS NRT.....	36
SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE.....	38
PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : DONNÉES ISSUES DES ESSAIS RÉCENTS (ORCA-2 ET ORCA-3).....	38
PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : CYTISINICLINE VS PLACEBO (DONNÉES NICE)	38
PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : CYTISINICLINE VS VARÉNICLINE (DONNÉES NICE).....	39
PRATIQUE CLINIQUE : FUMEURS AVEC COMORBIDITÉS	40
PHARMACO-ÉCONOMIE ET ACCÈS.....	41
COMPARAISON DES PRIX : EUROPE DE L'EST VS PAYS-BAS VS ROYAUME-UNI.....	41
DONNÉES DE COÛT-EFFICACITÉ (QALY, ICER, PERSPECTIVE PAYEUR)	42
DISCUSSION.....	43
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	46
BIBLIOGRAPHIE.....	48

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i> (Protéine de résistance au cancer du sein)
BENESCO	<i>Benefits of Smoking Cessation</i> (modèle de Markov économique)
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BMJ	British Medical Journal
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CO	Monoxyde de carbone
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i> (Médecine fondée sur les preuves)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence européenne des médicaments)
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i> (Acide gamma-aminobutyrique)
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> (Ratio coût-efficacité incrémentiel)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
LGIC	<i>Ligand-Gated Ion Channel</i> (Canal ionique activé par ligand)
NAcc	Noyau accumbens
nAChR	<i>Nicotinic Acetylcholine Receptor</i> (Récepteur nicotinique de l'acétylcholine)
NCSCT	<i>National Centre for Smoking Cessation and Training</i> (Centre national pour l'arrêt du tabac et la formation)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (Institut national pour la santé et l'excellence des soins)
NRT	<i>Nicotine Replacement Therapy</i> (Thérapie de substitution nicotinique (TSN))
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORCA	Oral Cytisinicline Administered for Smoking Cessation
PgP	Glycoprotéine P
PIB	Produit intérieur brut
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> (Année de vie ajustée sur la qualité)
RR	<i>Risk Ratio</i> (Risque relatif)
SMS	<i>Short Message Service</i> (Message texte)
SNC	Système nerveux central
TAE	Thérapie d'acceptation et d'engagement (<i>Acceptance and Commitment Therapy - ACT</i>)
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale (<i>Cognitive Behavioral Therapy - CBT</i>)
TSN	Thérapie de substitution nicotinique (<i>Nicotine Replacement Therapy - NRT</i>)
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i> (Aire tegmentale ventrale)
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life</i> (Indicateur de qualité de vie développé par l'OMS)

INTRODUCTION

DÉFINITION

La dépendance au tabac, liée à la présence de nicotine, est définie comme un trouble médical caractérisé par un besoin impérieux de consommer du tabac, consécutif à une consommation régulière et prolongée. Ce trouble se manifeste par une perte de contrôle de l'usage, une tolérance croissante aux effets de la nicotine et l'apparition de symptômes de sevrage lors de l'arrêt ou de la diminution de la consommation. ^[53]

Le sevrage tabagique désigne l'ensemble des manifestations physiques et psychologiques apparaissant lorsque l'organisme, habitué à une consommation prolongée de nicotine, en est privé. Ces symptômes, variant d'intensité selon les individus, correspondent à la réponse physiologique de l'organisme au manque de nicotine et se manifestent, entre autres, par de l'anxiété, de l'irritabilité, une nervosité accrue, des troubles du sommeil ou une forte envie de fumer. ^[62]

ÉPIDÉMIOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE MONDIALE

En 2022, la prévalence mondiale des individus âgés de quinze ans et plus consommant du tabac était estimée à 20,9 %, soit environ 1,25 milliard de personnes. Parmi ces consommateurs, 80 % déclaraient fumer le tabac, et 89 % de ceux-ci sous la forme de cigarettes manufacturées, par opposition à d'autres modes de consommation tels que le tabac à rouler manuellement, le cigare, la chicha, le cigarillo ou la pipe.^[60] Bien que ces données témoignent d'une réduction progressive depuis le début des années 2000, elles révèlent tout de même la persistance d'un niveau élevé de consommation à l'échelle mondiale et soulignent l'importance du tabagisme comme enjeu majeur de santé publique.^[60]

Dans un souci de cibler le propos à travers ce mémoire, la classification régionale de l'Europe telle que définie par les Nations Unies sera la suivante utilisée. Celle-ci divise le continent en quatre grandes régions : l'Europe de l'Est, l'Europe du Nord, l'Europe du Sud et l'Europe de l'Ouest (**Figure 1**).

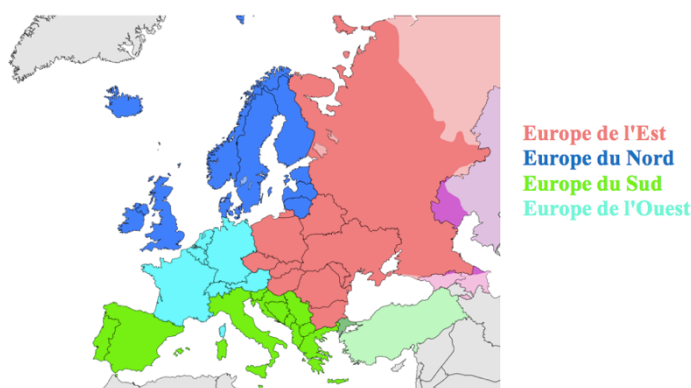


Figure 1: Sous-régions de l'Europe selon la classification géographique des Nations Unies.^[64] Carte adaptée de Wikipédia : "Europe subregion map - UN geoscheme", créée par Kolja21

Cette dernière constituera ainsi le cadre d'intérêt géographique privilégié de ce travail comprenant principalement l'Allemagne, la Belgique, la France, les Pays-Bas et la Suisse.

La **Figure 2** illustre les inégalités en terme de consommation de tabac en Europe.

En 2022, selon les données de l'Organisation mondiale de la Santé, la prévalence standardisée de la consommation de tabac chez les adultes présentait une forte disparité au sein de la Région européenne : environ 12 % en Suède, contre près de 40 % en Serbie.^[24]

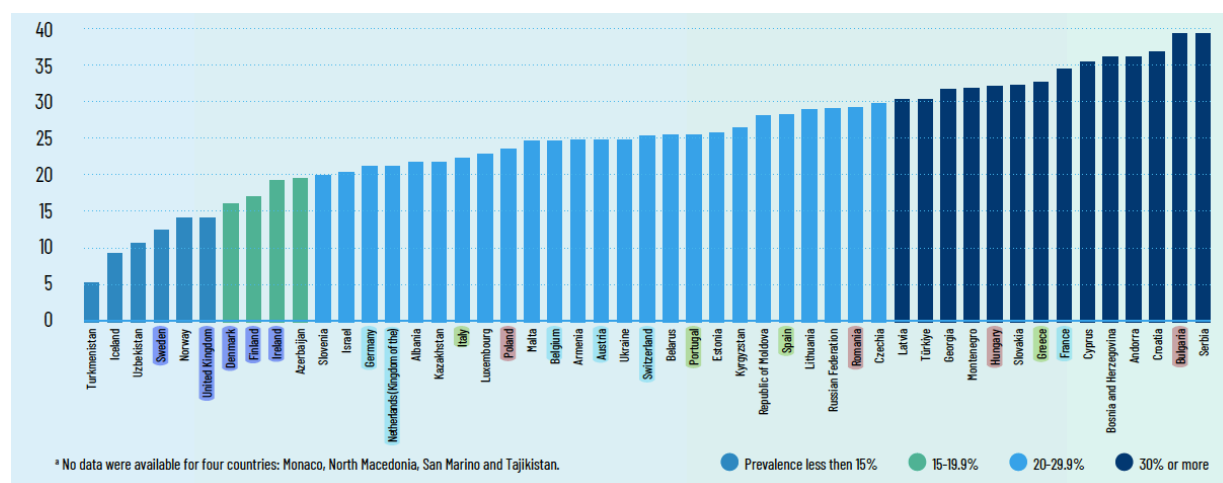


Figure 2 : Taux de consommation de tabac en 2022 dans l'espace Europe selon l'OMS, estimés chez les personnes de ≥ 15 ans, standardisés selon l'âge et regroupant les deux sexes.^[24]

On observe des différences nettes selon les régions d'Europe.

Les pays du Nord comme la Suède, la Finlande ou le Danemark présentent les taux les plus faibles, entre 15 % et 20%^[24], reflet de politiques de santé publique efficaces et d'une culture de prévention bien installée.^[32]

Les pays d'Europe de l'Est quant à eux tel que la Hongrie, la Bulgarie, la Croatie ou la Bosnie-Herzégovine restent au contraire les plus touchés, avec des prévalences dépassant presque les 30 %. Ces niveaux élevés rappellent que le tabagisme y demeure un problème majeur de santé publique, malgré les progrès réalisés. ^[24]

Les pays de l'Ouest, comme la France, la Belgique, les Pays-Bas, se situent dans une moyenne intermédiaire, autour de 20 à 25 %. En effet, ces taux traduisent une amélioration réelle depuis les années 2000, même si la baisse tend à devenir moins importante depuis 2020, suggérant la nécessité d'explorer de nouvelles stratégies de sevrage tabagique, notamment l'usage thérapeutique de la cytisine dans le cadre de ce mémoire, déjà mise en œuvre dans plusieurs pays d'Europe de l'Est. ^[24] La section suivante revient sur l'ampleur de ces conséquences à l'échelle européenne.

CONSÉQUENCES SANITAIRES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES

Le tabagisme est le premier déterminant évitable de mortalité en Europe. Chaque année, il provoque plus d'un million de décès dans la Région européenne de l'OMS, dont plus d'un dixième liée à l'exposition passive à la fumée. ^[60]

De manière non-exhaustive, divers effets sur la santé sont directement attribués au tabagisme : augmentation du risques cardiovasculaires, de cancers, maladies respiratoires et troubles métaboliques. Femmes enceintes et enfants exposés sont également cible de risque accrue de complications périnatales et d'infections respiratoires. ^[60]

Sur le plan économique, le tabagisme représente un poids financier majeur pour les systèmes de santé européens. Il engendre à la fois des coûts directs liés aux soins médicaux (prise en charge des cancers, maladies cardiovasculaires ou respiratoires) ainsi que des coûts indirects dus à la perte de productivité, aux arrêts de travail et à la mortalité prématurée. ^[6]

En France notamment, le coût social du tabac est estimé à plus de 120 milliards d'euros annuels, un montant qui dépasse largement les recettes fiscales issues de sa vente. ^[59]

METHODES

L'idée de ce mémoire est née à la suite d'une discussion avec le Professeur Murielle Rocour, qui m'a orientée vers le Professeure Sophie Gohy, pneumologue aux Cliniques Saint-Luc, en raison de son intérêt clinique particulier pour la molécule de la cytisine dans le contexte du sevrage tabagique.

La recherche documentaire qui soutient ce mémoire a été réalisée entre juillet et octobre 2025, avec l'objectif de rassembler l'ensemble des données pertinentes concernant la cytisine et la cytisinicline sous leurs aspects pharmacologiques, cliniques, pharmacocinétiques, économiques et réglementaires. Pour cela, j'ai consulté plusieurs bases de données biomédicales : PubMed, ScienceDirect, Scopus, ResearchGate, la Cochrane Library, ainsi que le BMJ (British Medical Journal), qui a été utilisé pour compléter certaines informations cliniques ou méthodologiques. À ces sources se sont ajoutés des sites institutionnels (OMS, NCSCT, NICE, Commission européenne, CBIP, OFDT) et différents portails de transparence pharmaceutique pour les données de prix.

STRATÉGIE DE RECHERCHE SUR PUBMED

PubMed a été la base principale pour identifier les publications scientifiques pertinentes. J'ai utilisé des termes MeSH et des mots-clés libres, combinés par les opérateurs AND et OR, afin de couvrir l'ensemble des dimensions en lien avec la cytisine. Les termes employés incluaient : « Cytisine » [MeSH], « Cytisinicline », « Smoking Cessation » [MeSH], « Tobacco Use Disorder » [MeSH], « Nicotinic acetylcholine receptor », « $\alpha_4\beta_2$ receptor », « Partial agonist », « Pharmacokinetics », « Varenicline » [MeSH], « Nicotine Replacement Therapy » [MeSH], ainsi que des mots-clés liés à l'analyse économique tels que « Cost-effectiveness », « Economic evaluation » et « QALY ».

Les combinaisons les plus fréquentes étaient : « cytisine AND smoking cessation », « cytisinicline AND clinical trial », « cytisine AND $\alpha_4\beta_2$ receptor », « cytisine AND pharmacokinetics », « cytisine AND cost-effectiveness ». Lorsque c'était utile, j'ai appliqué des filtres (anglais/français, essais contrôlés randomisés, revues systématiques, méta-analyses,).

SÉLECTION ET CRITÈRES D'INCLUSION

La sélection des articles s'est faite en plusieurs étapes : d'abord sur les titres et résumés, puis sur la lecture intégrale des articles pertinents. J'ai retenu les publications apportant des informations directes sur les mécanismes d'action, la pharmacocinétique, l'efficacité clinique, les essais ORCA, la tolérance, les comparaisons thérapeutiques, et les analyses économiques. Les publications historiques ont été conservées lorsqu'elles apportaient un éclairage utile sur le développement de la cytosine.

Dans un objectif d'assurer la qualité des études intégrées dans ce mémoire, les articles devaient avoir un premier auteur avec un h-index d'au minimum 13.

CRITÈRES D'EXCLUSION

Ont été exclus :

- les études portant uniquement sur des modèles animaux non transposables ;
- les travaux portant sur d'autres dépendances que la nicotine ;
- les articles ne traitant pas directement du sevrage tabagique ;
- les publications non disponibles en anglais ou en français ;
- les documents incomplets ou méthodologiquement insuffisants.

RECHERCHE COMPLÉMENTAIRE HORS PUBMED

Pour compléter la recherche, j'ai utilisé ScienceDirect et Scopus pour les aspects pharmacologiques plus fondamentaux, la Cochrane Library pour les revues comparatives, et ResearchGate pour des publications difficiles d'accès. Le BMJ a été consulté pour des articles de synthèse, des analyses cliniques récentes et des commentaires méthodologiques permettant d'enrichir la compréhension des enjeux du sevrage tabagique. Les sites institutionnels (OMS, NCSCT, NICE, Commission européenne, CBIP, OFDT) ont été consultés afin d'en exploiter les données réglementaires, les recommandations cliniques et les prix réels des médicaments.

EXTRACTION ET GESTION DES DONNÉES

L'ensemble des références a été encodé dans le gestionnaire bibliographique de Microsoft Word au format APA . À partir de chaque article retenu, j'ai extrait les informations nécessaires selon différents axes : efficacité clinique (dont ORCA-2 et ORCA-3), tolérance, mécanismes moléculaires, pharmacocinétique, analyses économiques (prix, QALY, ICER), comparaisons thérapeutiques et données réglementaires.

OBJECTIFS

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer la recevabilité clinique et économique de la cytisine en tant qu'alternative thérapeutique crédible pour le sevrage tabagique en Europe de l'Ouest.

L'enjeu est de déterminer si la cytisine peut être considérée comme une option thérapeutique recevable, durable et économiquement soutenable et d'identifier les freins systémiques, principalement réglementaires, économiques et d'acceptabilité clinique au regard des traitements actuellement disponibles qui limitent aujourd'hui sa mise en œuvre à grande échelle dans les pays d'Europe de l'Ouest.

Le choix de ce sujet s'inscrit dans un moment où les stratégies de sevrage tabagique en Europe doivent être réévaluées. Le retrait temporaire de la varénicline, associé aux objectifs européens de réduction du tabagisme à l'horizon 2050, conduit à s'intéresser à des options thérapeutiques qui soient à la fois efficaces, sûres et économiquement soutenables.

RESULTATS

APPROCHES ACTUELLES DU SEVRAGE TABAGIQUE

STRATÉGIES NON PHARMACOLOGIQUES

Les interventions non pharmacologiques constituent un volet essentiel du sevrage tabagique et complètent efficacement les traitements médicamenteux. Elles visent à agir sur les dimensions comportementales, cognitives, émotionnelles et environnementales du tabagisme, afin d'accompagner le patient dans la gestion du manque, la modification des habitudes et la prévention des rechutes. Leur bénéfice est renforcé lorsqu'elles sont intégrées dans un suivi structuré et régulier. Les recommandations de BMJ Best Practice indiquent d'ailleurs que l'accompagnement comportemental améliore nettement les taux d'abstinence, même avec des interventions brèves. ^{[48];[40]}

1. Thérapies comportementales

Les approches comportementales s'appuient sur l'analyse des habitudes et des contextes associés au tabagisme. Elles visent à identifier les situations déclenchantes, à modifier les routines qui entretiennent la consommation et à renforcer les stratégies d'adaptation. Ces interventions peuvent être brèves ou plus intensives, et leur efficacité suit une relation dose-réponse : plus l'accompagnement est fréquent et structuré, meilleures sont les chances

d'abstinence. Les séances individuelles ou de groupe permettent aux patients de développer des outils concrets pour gérer les cravings, anticiper les situations à risque et maintenir la motivation. ^[40]

2. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

La TCC repose sur l'idée que certaines pensées automatiques et croyances influencent les comportements liés au tabac. Elle consiste à identifier les mécanismes de pensée qui entretiennent la dépendance, à en examiner la pertinence et enfin à proposer des façons de les remplacer par des schémas plus fonctionnels. Cette méthode a montré une réelle efficacité dans l'arrêt du tabac, en particulier lorsqu'elle est associée à un traitement médicamenteux. Elle permet d'améliorer les taux d'abstinence à court et moyen terme et présente un intérêt particulier chez les personnes présentant des troubles psychologiques ou d'autres problématiques liées aux addictions. Toutefois, les résultats sont plus variables dans des situations cliniques complexes, comme la schizophrénie. ^[40]

3. Entretien motivationnel

L'entretien motivationnel est une méthode centrée sur le patient, collaborative et non confrontante, visant à résoudre l'ambivalence à l'égard de l'arrêt du tabac. Ce type d'approche est particulièrement pertinent pour les personnes qui ne se sentent pas encore prêtes à franchir le pas. L'objectif est d'amener le patient à clarifier ses propres motivations à arrêter et à renforcer, étape après étape, son engagement dans le changement. Les données disponibles indiquent que l'entretien motivationnel augmente les probabilités de réussite par rapport aux conseils standards, y compris lorsqu'il est délivré sous forme d'interventions brèves. Cette approche se prête par ailleurs à de nombreux contextes, qu'il s'agisse de consultations médicales ou d'actions menées en milieu communautaire. ^[40]

4. Thérapie d'acceptation et d'engagement (TAE)

La TAE est une approche issue des thérapies de troisième vague, centrée sur l'acceptation des sensations, émotions et pensées inconfortables plutôt que sur leur suppression. Dans le contexte du tabac, elle aide les patients à tolérer les symptômes de manque et les envies, tout en orientant leurs actions vers des valeurs personnelles fortes (santé, autonomie, rôle familial, etc.). Les

études indiquent que la TAE peut améliorer les taux de cessation, notamment lorsqu'elle est combinée à une pharmacothérapie ou utilisée dans des populations présentant des troubles émotionnels ou psychiatriques. Les résultats sont prometteurs, mais nécessitent encore d'être consolidés par des essais de plus grande envergure. ^[40]

5. Gestion par contingence et incitants financiers

La gestion par contingence consiste à offrir des récompenses (monétaires ou matérielles) pour encourager l'abstinence ou la participation aux programmes d'aide au sevrage. Les travaux publiés suggèrent que ce type de dispositif peut soutenir l'arrêt du tabac tant qu'il reste en place, tout en encourageant davantage les personnes à participer aux programmes d'aide. Certains groupes semblent d'ailleurs y répondre de manière plus marquée, comme les femmes enceintes ou les personnes bénéficiant d'un soutien social. Toutefois, les effets tendent à diminuer une fois les récompenses retirées, et l'application concrète de ces mesures soulève plusieurs enjeux, tant sur le plan organisationnel que sur celui de l'éthique. ^[40]

THÉRAPIES PHARMACOLOGIQUES VALIDÉES

L'ensemble des thérapies présentées dans les sous-titres suivants sera exposé selon un ordre reflétant leur niveau d'efficacité clinique avéré, de la plus efficace à la moins efficiente.

Varénicline

1. Mécanisme d'action et formes galéniques

À l'image de la cytisine, la varénicline est un agoniste partiel avec une haute affinité pour les récepteurs $\alpha_4\beta_2$, n'excluant pas sa liaison moins affine à d'autres sous-types de récepteurs nicotiques tels que $\alpha_3\beta_4$ et α_7 . Du fait de sa stimulation partielle, elle induit une diminution des envies de consommation de tabac et des effets de sevrage tabagique par la libération dopaminergique dans une moindre mesure. Également, cette molécule exerce une action antagoniste vis-à-vis de la nicotine en occupant les sites de liaisons d'intérêt et empêchant de ce fait sa liaison et son effet. ^[47]

En Belgique, le tartrate de varénicline est commercialisé sous la spécialité Champix® par le laboratoire Pfizer. La molécule sous forme de comprimés pelliculés est accessible sous deux conditionnements : l'un de 25 comprimés dont 11 de 0,5mg et 14 de 1 mg, l'autre de 140 comprimés d'1mg. Le patient doit commencer le traitement à raison de 0,5mg une fois par jour durant trois jours, suivi de 0,5mg deux fois par jour les 4 jours suivant pour finir par 1mg deux fois par jour et ce jusqu'à la fin de la cure de 12 semaines. Dans le cas où le patient a arrêté de fumer à la suite du traitement, 12 semaines supplémentaires peuvent être envisagées dans le but du maintien de l'abstinence tabagique. ^[47]

2. Efficacité, tolérance et sécurité d'emploi

Parmi les traitements disponibles en Belgique, la varénicline demeure l'option présentant les meilleurs taux d'abstinence rapportés. Les analyses de la revue Cochrane indiquent qu'elle surpasse le placebo, la bupropione et les substituts nicotiniques utilisés en monothérapie. Cependant, son efficacité supérieure n'est pas prouvée dans le cadre d'une comparaison à l'association de substituts nicotiniques. ^[20]

Sous varénicline, les effets rapportés le plus fréquemment sont dominés par des nausées, des troubles du sommeil, notamment des rêves anormaux, insomnies, ainsi que des maux de tête. D'autres manifestations reviennent régulièrement, telles que des étourdissements, une somnolence, des variations de l'appétit ou divers inconforts digestifs, incluant vomissements, constipation, diarrhée ou douleurs abdominales. Une sensation de bouche sèche, une toux discrète ou une fatigue peuvent également apparaître au cours du traitement. ^[47]

La sécurité cardiovasculaire de la molécule a également été évaluée notamment chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire stable. Dans l'essai randomisé cité dans le RCP, les événements cardiovasculaires majeurs étaient quasiment inexistantes et leur fréquence restait comparable entre la varénicline (0,05 %) et le placebo (0,20 %), y compris dans le mois suivant la fin du traitement. Les quelques épisodes recensés tels que certains infarctus non mortels ou des hospitalisations pour angor n'indiquaient pas une hausse du risque associé à la varénicline. De plus, la méta-analyse regroupant quinze essais cliniques mentionnée dans le RCP aboutissait à la même observation, montrant que ces événements demeuraient très rares. Les résultats observés dans l'étude incluant des participants avec ou sans antécédents psychiatriques confirmaient l'absence de différence significative. ^[47]

Divers troubles d'ordre comportemental ou émotionnel ont été signalés chez certains patients engagés dans un sevrage tabagique, incluant des modifications du comportement, une anxiété accrue, des variations marquées de l'humeur, des épisodes dépressifs ou, plus rarement, des pensées ou gestes suicidaires. Cependant, les données issues d'un essai clinique de grande ampleur, conduit en double aveugle et comparant la varénicline à la bupropione, aux substituts nicotiniques et au placebo, montrent que le traitement n'augmente pas le risque d'événements neuropsychiatriques graves, y compris chez les patients ayant des antécédents psychiatriques. Ce constat soutient l'idée que certains symptômes observés, en particulier une humeur dépressive ou des pensées suicidaires, peuvent relever du sevrage nicotinique lui-même plutôt que d'un effet propre au médicament. ^[47]

3. Coût, remboursement et limites d'utilisation

En Belgique, la varénicline est classée en catégorie C, ce qui implique qu'un remboursement n'est possible qu'après introduction d'un formulaire de demande par le prescripteur et sous réserve du respect de plusieurs conditions. Le traitement doit être associé à un accompagnement comportemental reconnu, le patient doit être majeur, clairement engagé dans une démarche d'arrêt du tabac, et avoir démontré une tolérance adéquate au traitement d'essai avant d'accéder à la phase d'entretien. La cure complète peut être remboursée, avec un plafond de trois prises en charge sur cinq ans. Si ce dispositif permet de réduire significativement le coût direct pour l'utilisateur, il transfère toutefois la charge financière vers l'INAMI, et donc indirectement vers l'ensemble des contribuables, ce qui n'est pas neutre au regard du prix élevé du traitement. ^[52]

En l'absence de remboursement dans des cas de non-respect des conditions d'octroi, la varénicline reste un traitement coûteux. Ce facteur économique en constitue l'un des principaux obstacles à son initiation. Également, l'accès effectif à la varénicline peut être entravé par une tolérance du patient parfois limitée aux effets indésirables au traitement ou encore par les périodes de retrait temporaire du marché observées ces dernières années, qui ont entraîné une disponibilité irrégulière. ^[49]

1. Mécanisme d'action et formes galéniques

Les substituts nicotiniques agissent en stimulant les récepteurs nicotiniques via un apport contrôlé de nicotine, suffisant pour limiter le manque sans provoquer les pics rapides associés au tabac. Les formes à libération rapide (spray, gommes, pastilles) apportent une hausse modérée de nicotine pour calmer les envies soudaines, tandis que les patchs diffusent la nicotine lentement et de façon continue, stabilisant les taux plasmatiques et assurant le contrôle du sevrage de base. ^[40]

Les substituts nicotiniques disponibles en Belgique se déclinent en plusieurs formes et dosages : patchs transdermiques de 7, 14 et 21 mg/24 h, ainsi que de 10, 15 et 25 mg/16 h ; gommes à 2 ou 4 mg ; comprimés oro-muqueux à 2 ou 4 mg et enfin sprays buccaux délivrant 1 mg de nicotine par pulvérisation. ^[53] L'inhalateur nicotinique, anciennement proposé à 10 mg par cartouche, n'est plus commercialisé et pour cause ne figure plus dans le CBIP. ^[50] Le dosage doit être adapté en fonction de la sévérité de la dépendance et des préférences du patient. Différentes formes de NRT peuvent être utilisées en combinaison. En effet, l'usage concomitant d'une forme à libération lente (patch) associée à une rapide est plus efficace qu'une utilisation seule. ^[48]

2. Efficacité, tolérance et sécurité d'emploi

Les traitements de substitution nicotiniques (TSN) provoquent surtout des effets indésirables légers et transitoires. Les formes orales peuvent provoquer une certaine irritation au niveau de la bouche ou de la gorge, ainsi que du hoquet ou des nausées. De leur côté, les patchs sont parfois associés à des réactions locales comme des rougeurs ou des démangeaisons. Il n'est pas rare non plus d'observer des troubles digestifs, par exemple une dyspepsie ou, plus occasionnellement, des vomissements. Des réactions plus inhabituelles, comme des palpitations ou des manifestations allergiques cutanées, sont parfois décrites mais restent rares. Il faut toutefois garder en tête que plusieurs symptômes tels que l'irritabilité, l'anxiété, les perturbations du sommeil ou l'augmentation de l'appétit relèvent davantage du sevrage nicotinique lui-même que du traitement administré, et peuvent donc survenir quel que soit le médicament utilisé. ^{[16]; [17]; [18]}

Un essai randomisé contrôlé incluant un peu plus de 1 300 participants a montré que la cytisine permettait d'obtenir davantage d'arrêts du tabac qu'un traitement nicotinique de substitution utilisée seule.^[35] Également, les données issues d'une méta-analyse portant sur plus de 7 500 personnes indiquent que la varénicline est plus efficace que la TSN en monothérapie. Cependant, lorsque celle-ci est comparée à une combinaison de plusieurs formes de TSN, une seconde méta-analyse d'environ 2 300 participants ne met pas en évidence de différence claire entre les deux stratégies, n'excluant pas la possibilité que les associations de TSN peuvent atteindre une efficacité comparable.^[20]

3. Coût, remboursement et limites d'utilisation

En Belgique, les thérapies nicotiques de substitution sont uniquement proposées sous forme de spécialités de marque comme Nicorette®, Nicotinell® ou NiQuitin®, sans équivalent générique. À titre d'exemple, un traitement comprenant un patch et une forme d'environ trois mois revient à près de 210€, et aucun remboursement légal n'est prévu, même si certaines mutuelles peuvent offrir un soutien financier limité.^[52]

Malgré le fait que les substituts nicotiques soient facilement accessibles sans prescription, cette accessibilité s'accompagne d'une limite importante : nombreux les emploient sans accompagnement professionnel. Cela a pour conséquence fréquente de favoriser un sous-dosage par crainte des effets de la nicotine ou par méconnaissance du schéma optimal. Cette utilisation approximative entraîne souvent une efficacité réduite et une observance irrégulière, nettement inférieures à celles observées lorsque ces traitements sont intégrés dans un suivi structuré.^[57]

Bupropione

1. Mécanisme d'action et formes galéniques

La bupropione, ou amfébutamone, agit en bloquant spécifiquement la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine, entraînant une augmentation de leur disponibilité synaptique. Cependant, le processus exact du maintien de l'abstinence tabagique n'est pas clairement élucidé à ce jour.^[11]

Le traitement est composé de comprimés à libération prolongée d'une dose de 150 mg une fois par jour durant les six premiers jours suivi à partir du septième jour de 300 mg par jour répartis en deux prises avec huit heures d'intervalle au minimum. ^[11]

2. Efficacité, tolérance et sécurité d'emploi

Selon la méta-analyse de Deng et al. (2023)^[5], portant sur plus de 42 000 participants, la bupropione se montre plus efficace qu'un placebo, tout en demeurant moins performante que la varénicline, évaluée pour sa part dans un ensemble d'essais rassemblant près de 5 000 sujets. Son efficacité apparaît comparable à celle obtenue avec une substitution nicotinique administrée seule, tandis que les associations de plusieurs formes de NRT montrent des résultats supérieurs à la monothérapie. L'analyse indique également que la combinaison bupropione/NRT confère un bénéfice supplémentaire par rapport à chaque traitement pris isolément, sans toutefois atteindre l'efficacité observée avec la varénicline ^[5]

La bupropione expose à un ensemble d'effets indésirables tels que l'insomnie, la fièvre, des plaintes digestives, des céphalées et une élévation possible de la tension artérielle. À cela s'ajoutent des effets plus typiques des antidépresseurs, tels que des troubles de la sexualité, des tremblements, une sudation accrue.^[10] Également, la bupropione agit comme inhibiteur du CYP2D6, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses lorsque d'autres traitements métabolisés par cette voie sont administrés concomitamment. ^[11]

2. Coût, remboursement et limites d'utilisation

La spécialité Zyban® du laboratoire GSK destinée exclusivement au sevrage tabagique est délivré uniquement sur prescription et appartient à la catégorie B, ce qui nécessite l'autorisation du médecin-conseil pour qu'un remboursement soit envisageable. Celui-ci n'est accordé qu'à des patients répondant à des critères bien définis. Lorsqu'il est accepté, un conditionnement de 100 comprimés peut être remboursé par tentative d'arrêt, avec un plafond de trois tentatives sur cinq ans, et un intervalle minimal de six mois entre chacune d'elles. Dans le cas contraire, celui-ci coutera au patient 40,88€. ^[51]

Les différentes approches mobilisées pour accompagner l'arrêt du tabac montrent des limites récurrentes qui se retrouvent, à des degrés divers, dans l'ensemble des stratégies actuellement utilisées. Les interventions non pharmacologiques, bien qu'indispensables, nécessitent souvent une intensité et une régularité de suivi difficiles à maintenir en pratique courante. Les substituts nicotiques, largement disponibles, restent quant à eux affectés par une utilisation souvent inadéquate, marquée par un sous-dosage en l'absence d'accompagnement et par un coût entièrement à charge du patient lorsqu'aucun soutien financier n'est prévu. Ensuite la varénicline, malgré une efficacité bien établie, se heurte à un accès limité par son prix, par un cadre administratif exigeant et par une disponibilité parfois fluctuante. Enfin, la bupropione demeure contrainte par un profil de tolérance plus lourd, des interactions médicamenteuses possibles et des règles de remboursement restrictives.

Dans ce contexte, et au regard de l'ensemble de ces éléments, il est légitime d'examiner la place que pourrait occuper la cytosine parmi les options thérapeutiques destinées au sevrage tabagique.

CYTISINE : PHARMACOLOGIE

HISTORIQUE

La cytosine, appelé également baptitoxine, sophorine et plus communément sous l'appellation cytosicline, est un alcaloïde quinolizidinique d'origine végétale, isolé principalement à partir des graines de *Laburnum anagyroides* (**Figure 3**) dite cytise faux ébénier. Son intérêt pharmacologique a été identifié dès la première moitié du 20^e siècle et les premières applications thérapeutiques documentées remontent aux années 1960, période durant laquelle la molécule a été utilisée en Europe de l'Est comme aide au sevrage tabagique. ^[58]

C'est en Bulgarie que la société pharmaceutique Sopharma a mis au point la spécialité Tabex® en 1964, contenant 1,5 mg de cytosine non micronisé par comprimé. L'efficacité de ce médicament reposait sur l'expérience clinique étendue et l'observation empirique d'une réduction des symptômes de manque d'une dépendance tabagique. Progressivement, son usage a été étendu à d'autres pays d'Europe de l'Est,



Figure 3 : Illustration de deux variétés de *Laburnum* (Besler, 1613 (édition originale))^[3]

notamment en Pologne sous la spécialité Desmoxan® sous forme de cytosine micronisée. ^[28] ;
[38]

L'absence de procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée au niveau européen a cependant limité son accès dans les pays d'Europe occidentale. Malgré des données d'efficacité et sécurité favorables accumulées entre les années 1970 et 1990, les standards méthodologiques requis n'ont pas été atteints en vue d'une reconnaissance internationale. ^[44]

Dès le début des années 2010, la cytosine a fait l'objet d'une réévaluation majeure, portée par des essais cliniques méthodologiquement robustes. L'essai néo-zélandais de West et al. (2011, n = 740) ^[44] a montré une efficacité significativement supérieure au placebo, tandis que l'essai de non-infériorité conduit par Walker et al. (2014, n = 1310) ^[42] a démontré que la cytosine pouvait atteindre des taux d'abstinence comparables à ceux de la thérapie nicotinique de substitution. La revue systématique de Hajek et al. (2013) ^[13] et la synthèse de Pérez et al. (2012) ^[26] ont consolidé ces observations, suggérant que son potentiel thérapeutique pourrait se rapprocher de celui de la varénicline, même si aucune comparaison directe n'était encore disponible à cette période.

En 2018, l'autorisation de la cytosine sous le nom de Decigatan® aux Pays-Bas ^[66] mais également plus récemment en 2025 au Royaume-Uni marquent une étape importante dans la reconnaissance clinique de cette molécule. Dans la même ligne de conduite, en février 2025, le célèbre organisme public britannique NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) a intégré la cytosine au sein de ses recommandations. ^[21] Elle reste cependant négligée dans la majorité des pays de l'Europe de l'Ouest en raison de l'absence d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée par l'EMA (Agence européenne des médicaments) et d'une acceptation encore limitée auprès des prescripteurs. Le contraste suivant est le reflet du retard d'adoption dans certaines régions où la cytosine pourrait pourtant constituer une option thérapeutique.

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR, *nicotinic acetylcholine receptors*) appartiennent à la grande famille des canaux ioniques activés par les ligands (*Ligand-Gated Ion Channels*, LGIC). De la même façon, ils appartiennent également à la superfamille dite des récepteurs à boucle de cystéine, nommée de la sorte en raison de la présence d'une boucle formée par deux résidus cystéine reliés par un pont disulfure dans leur domaine extracellulaire, essentielle à la transduction du signal.^[7]

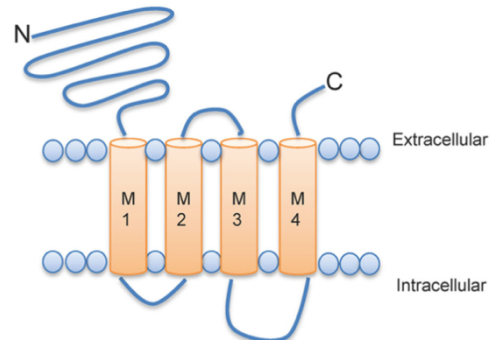


Figure 4: Schéma type d'un LGIC^[7]

Ces récepteurs sont des protéines transmembranaires constituées de cinq sous-unités formant un pore central (**Figure 5**). Chaque sous-unité présente quatre segments transmembranaires (M1 à M4), reliés par des boucles intra- et extracellulaires dont la boucle C, située dans le domaine extracellulaire, participe à la formation du site de liaison du ligand et à la transmission du signal d'ouverture du canal (**Figure 6**). et détermine à la fois quels ions peuvent le traverser ainsi que le débit de leur passage.^[7]

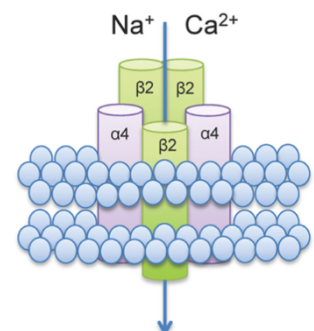


Figure 5: Structure pentamérique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR),^[14]

Parmi l'ensemble des combinaisons neuronales, le sous-type $\alpha_4\beta_2$ occupe une place centrale. Il s'agit du récepteur nicotinique le plus abondant dans le système nerveux central, et surtout de la principale cible pharmacologique de la nicotine ainsi que de la cytisine.^[38] Ce sous-type de récepteur est exprimé de manière importante dans les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) ainsi que dans le noyau accumbens (NAcc), deux structures majeures de la voie mésolimbique impliqué dans le circuit de la récompense.

Son activation par la nicotine induit l'ouverture du canal ionique central et un influx de Na⁺ et Ca²⁺, entraînant une dépolarisation neuronale et une libération de dopamine (**Figure 5**).^[2]

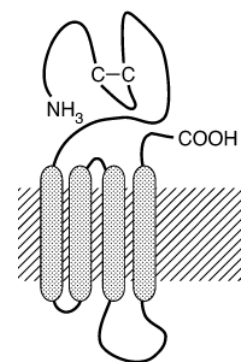


Figure 6: Structure du récepteur nicotinique $\alpha_4\beta_2$ et flux ionique de Na⁺/Ca²⁺^[14]

La notion de dépendance est régit principalement par le système mésolimbique, siège de la régulation du plaisir et de la motivation. Celui-ci est constitué de deux structures principales : la VTA et le NAcc (**Figure 7**), intégrant un ensemble de circuits neuronaux interconnectés. ^[10]

Au niveau de la VTA, la nicotine va interagir et activer les nAChR exprimés sur différents types de neurones. Notamment, les neurones dopaminergiques, représentés en bleu sur la **Figure 6**, présentent majoritairement

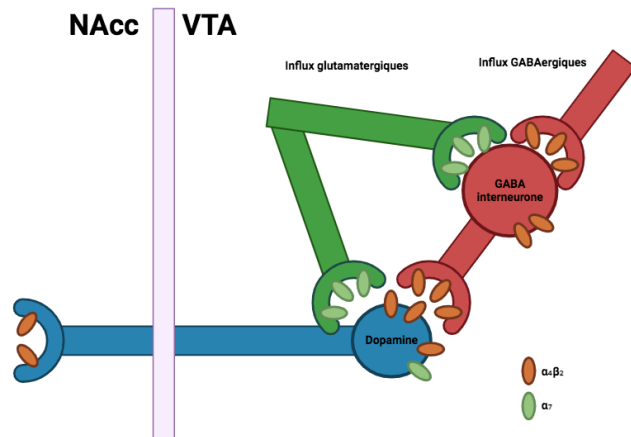


Figure 7 : Représentation simplifiée du circuit mésolimbique dopaminergique adaptée adaptée sur BioRenders.com ^[10]

des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ à leur surface. Leur activation provoque une dépolarisation membranaire et une augmentation de la fréquence de potentiel d'action, entraînant une libération de dopamine vers le NAcc. Cette libération dopaminergique constitue le signal fondamental de plaisir et de renforcement positif. ^[10]

Des neurones GABAergiques, représentés en rouge, exercent un contrôle inhibiteur sur les neurones dopaminergiques. (**Figure 7**)

Ils présentent également en leur surface des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ subissant une désensibilisation rapide lors d'expositions répétées à un agoniste tel que la nicotine. ^[10] De ce fait, après une activation initiale qui favorise la libération de GABA, la désensibilisation de ces récepteurs réduit progressivement le message inhibiteur, entraînant en somme une persistance de l'activité dopaminergique, contribuant à l'amplification du signal de récompense. ^[10]

En parallèle, la nicotine se lie aux récepteurs α_7 présynaptiques, représentés en vert, moins sensibles à la désensibilisation, présents sur les terminaisons glutamatergiques et responsables d'un contrôle excitateur sur les neurones dopaminergiques. L'activation de ces récepteurs augmente la libération de glutamate au sein de la VTA, renforçant l'excitation exercée sur les neurones dopaminergiques et de ce fait la libération de dopamine. ^[10] Cependant, l'activation des récepteurs nicotiques α_7 jouerait toutefois un rôle

mineur, voire nul, dans la médiation du renforcement primaire par la nicotine, c'est-à-dire la récompense immédiate liée à la libération de dopamine. [29]

BASES MOLÉCULAIRES DE LA DÉSENSIBILISATION ET DE LA DÉPENDANCE NICOTINIQUE

L'exposition prolongée à un agoniste, tel que la nicotine, entraîne une désensibilisation rapide et continue des récepteurs nicotiniques $\alpha_4\beta_2$.

Le modèle cinétique du récepteur $\alpha_4\beta_2$ (**Figure 8**) permet de comprendre la dynamique de ces transitions.

Le récepteur peut exister sous plusieurs états conformationnels : un état de repos dit fermé « R », un état activé ou ouvert

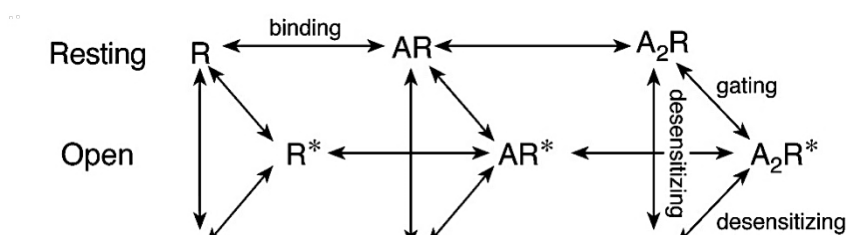
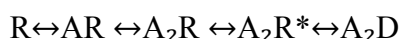


Figure 8 : Schéma illustrant le modèle cinétique pour décrire l'activation et la désensibilisation dans les canaux ioniques activés par des ligands [7]

« R* » dit lieu de dépolarisation neuronale et donc conducteur et un état désensibilisé « D » non-conducteur. [7]

Les sites orthostériques du récepteur nicotinique étant au nombre de deux, deux agonistes « A » peuvent simultanément être liés au récepteur induisant l'équilibre suivant [7]:



Même à de faibles concentrations plasmatiques de nicotine, ce processus de désensibilisation est rapide et peut persister plusieurs minutes, voire plusieurs heures, selon la durée et l'intensité de l'exposition. [27]

Face à cette diminution du signal, les neurones dopaminergiques mettent en place un mécanisme compensatoire appelé régulation ascendante (*up-regulation*). Ce phénomène induit une augmentation du nombre total de récepteurs à la surface neuronale dans un but de restaurer une activité normale. Cependant, cette sur-expression reste fonctionnellement inefficace. En effet, la majorité de ces récepteurs nouvellement synthétisés sont rapidement désensibilisés par une liaison à la nicotine circulante. De ce fait, l'organisme se retrouve dans une situation paradoxale : le nombre total de récepteurs augmente mais la fraction réellement active ne s'accroît pas, maintenant le déficit fonctionnel initial. [27]

Ce mécanisme explique le phénomène de tolérance : plus le fumeur consomme, plus il doit maintenir des concentrations plasmatiques élevées de nicotine pour activer un nombre suffisant de récepteurs encore sensibles. Lors de l'arrêt du tabac, la chute brutale des concentrations plasmatiques de nicotine provoque une réactivation transitoire d'un grand nombre de récepteurs restés inactifs, mais sans libération suffisante de dopamine pour rétablir l'homéostasie de la voie mésolimbique. Ce déséquilibre se manifeste cliniquement par les symptômes de sevrage tel que l'irritabilité, la sensation de manque et l'anxiété. ^[27]

En conséquence, la désensibilisation chronique et la régulation ascendante constituent la base moléculaire de la dépendance nicotinique, en entretenant le cycle tolérance–manque–reconsommation.

STRUCTURE ET INTERACTIONS MOLÉCULAIRES DE LA CYTISINE

La cytosine se fixe au site orthostérique des récepteurs nicotiniques $\alpha_4\beta_2$ avec une affinité élevée, de l'ordre du nanomolaire, mais elle présente une efficacité intrinsèque limitée. C'est cette caractéristique « forte affinité / faible efficacité » qui la classe comme agoniste partiel. ^[33]

À occupation équivalente du site de liaison, la cytosine parvient moins bien que la nicotine à stabiliser la conformation ouverte du canal. En effet, son positionnement dans le site orthostérique, au niveau de l'interface α/β , entraîne une fermeture incomplète de la boucle C et une transmission mécanique moins efficace vers les hélices M2. Cette configuration réduit la probabilité d'ouverture du canal et raccourcit les épisodes où celui-ci s'ouvre, ce qui limite le passage des ions cationiques. Le flux ionique global reste donc faible : il suffit à maintenir le tonus dopaminergique basal, mais demeure trop modeste pour provoquer une libération importante de dopamine et, par conséquent, l'apparition du signal de récompense qui soutient le comportement addictif. ^[33]

Sur le plan cinétique, la cytosine démontre son effet par le fait qu'elle favorise une activation transitoire suivie d'une désensibilisation modérée et davantage réversible que celle induite par la nicotine. En effet, pour faire le parallèle au modèle cinétique évoqué antérieurement, le passage des états liés vers l'état ouvert « $A_2R \rightarrow A_2R^*$ » est peu stabilisé et la bascule vers l'état désensibilisé « A_2D » survient, mais avec moins de persistance : on parlera de

désensibilisation « contrôlée ». En conclusion, la fraction de récepteurs temporairement indisponibles existe mais se résout plus vite et concerne moins de canaux simultanément. ^[33]

Cette caractéristique se manifeste sur le plan pharmacodynamique par un jeu d'équilibre entre stimulation et blocage du récepteur. Ainsi, en présence de nicotine, la cytisine adopte un comportement d'antagoniste partiel : elle occupe le même site orthostérique du récepteur $\alpha_4\beta_2$, mais ne parvient qu'à provoquer une activation incomplète du canal ionique. Elle limite ainsi la réponse maximale du récepteur tout en maintenant un niveau basal de stimulation cholinergique. ^[33]

Enfin, sur le terrain adaptatif, la cytisine entretient nettement moins la désensibilisation massive résultant en une régulation ascendante typique de la nicotine. En effet, elle limite l'accumulation de récepteurs dans des états non conducteurs prolongés et ainsi réduit le message d'« insuffisance cholinergique » déclenchant l'augmentation compensatoire de densité membranaire. En d'autres termes, même si un certain degré de désensibilisation existe, il reste court, réversible et peu propice aux remaniements de longue durée. ^[26]

Outre ses effets centraux, la cytisine présente également une activité sur le système nerveux périphérique. Au niveau de celui-ci, la cytisine se fixe également sur les récepteurs nicotiniques présents dans les ganglions sympathiques et la médullosurrénale, en particulier ceux de type $\alpha_3\beta_2$. La stimulation de ces récepteurs s'accompagne d'une libération de catécholamines, pouvant se traduire par une élévation de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et une légère activation du système respiratoire. Ces effets rappellent ceux induits par la nicotine, mais de manière plus atténuée, ce qui reflète bien le profil d'agoniste partiel de la cytisine. Par ce même mécanisme, la molécule contribue également à réduire certains symptômes périphériques du sevrage nicotinique. ^[12]

Dans le cadre d'une administration orale, cliniquement plus accessible au patient, la cytosine est rapidement absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale environ deux heures

après la prise.^[12] Sa biodisponibilité reste cependant faible en raison de plusieurs propriétés physicochimiques défavorables : une hydrophilie relativement importante et à pH physiologique 7,4 une forme moléculaire trouvée majoritairement sous forme ionisée ce qui limite sa diffusion passive à travers les membranes cellulaires (**Figure 9**).^[22] Les conditions basiques, notamment celles retrouvées au sein du tractus entérique, tendent l'équilibre acido-basique vers une forme non-ionisée lipophile et de ce fait explique l'absorption non-nulle de la molécule.^[38]

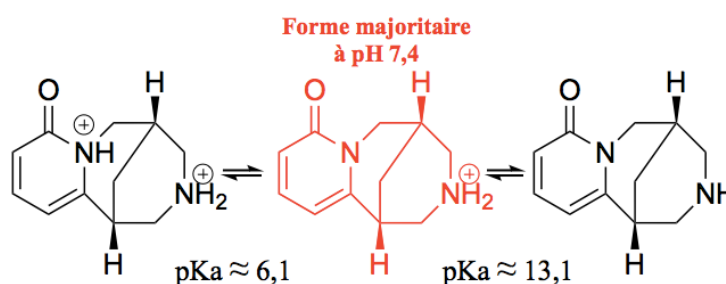


Figure 9 : Équilibre acido-basique de la cytosine, généré sur ChemDraw.^[22]

Malgré une faible liaison aux protéines plasmatiques, le passage à travers la BHE (barrière hématoencéphalique) afin d'atteindre la cible effective au sein du système nerveux central (SNC) reste assez limité s'évaluant à moins de 30 % de la concentration plasmatique chez le rat.^[12] Cette faible pénétration s'explique à la fois par la polarité de la cytosine mais également par des mécanismes d'efflux actifs de la BHE limitant son accumulation dans le cerveau.

La cytosine n'est malgré cela substrat ni de la pompe à efflux Pgp (P-glycoprotéine) ni du transporteur BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) ce qui sous-entend une probable implication d'autres transporteurs actifs.^[12]

Sur le plan cinétique, la cytosine est caractérisée par une demi-vie courte d'environ 5 heures chez l'humain ce qui justifie les prises pluriquotidiennes à hauteur de maximum 6 comprimés par jour notamment le premier jour de traitement. (**Figure 10**)^[12]

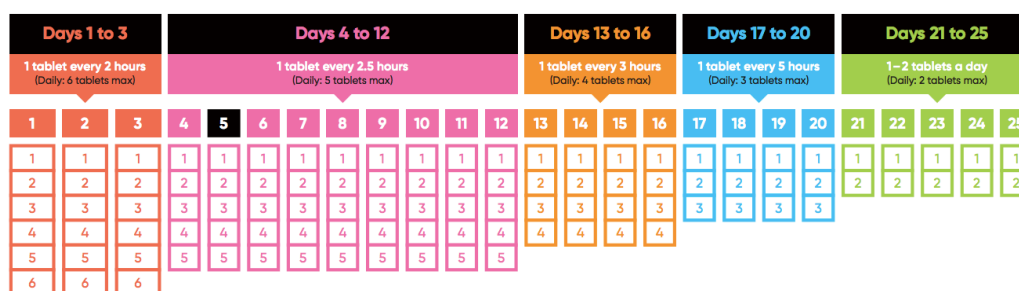


Figure 10 : Schéma posologique de la cytisine pour l'arrêt du tabac, illustrant la réduction progressive de la dose sur 25 jours [56]

La cytisine est excrétée à hauteur de 95% sous forme inchangée par voie urinaire ce qui témoigne d'un métabolisme hépatique non significatif, prouvé par le fait qu'aucun métabolite n'ai été détecté dans les urines ou encore dans le plasma. [38] Cette caractéristique confère à la cytisine la propriété d'être à faible risque d'interactions médicamenteuses ou alimentaires, réel avantage dans un soucis d'éviction de risques d'effets indésirables auprès d'un plus grand nombres d'individus.

En revanche, compte-tenu de l'excrétion majoritairement rénale, une insuffisance rénale caractérisée par une diminution de la clairance rénale pourrait prolonger sa demi-vie au sein de l'organisme, nécessitant à priori de ce fait une réduction de dose. [38]

EFFICACITÉ CLINIQUE DE LA CYTISINE

DONNÉES HISTORIQUES (EUROPE DE L'EST)

Les premières données cliniques disponibles sur la cytisine remontent aux années 1960, avec l'essai initial réalisé en 1965 par Stoyanov et Yanachkova [36], considéré comme la première étude formelle dédiée au sevrage tabagique. Cette publication a été suivie, au cours des années 1970, par plusieurs essais menés en Europe de l'Est, dont trois études majeures souvent citées dans la littérature historique. Un premier travail marquant est celui de Paun et Franze [25], publié en 1970, qui s'est intéressé à l'utilisation du Tabex chez des patients fumeurs souffrant de bronchite chronique. L'année suivante, Scharfenberg, Benndorf et Kempel [34] ont proposé une étude comparative examinant la cytisine comme soutien pharmacologique au sevrage tabagique. Quelques années plus tard, Schmidt [35] a conduit en 1974 une investigation d'une ampleur exceptionnelle : un essai en double insu regroupant plus de 5000 participants, devenu l'une des sources de données les plus substantielles de cette période historique. [38]

Ces essais rapportaient des taux d'arrêt particulièrement élevés, atteignant 41 à 65 % en fin de traitement, puis environ 21 à 30 % après plusieurs mois de suivi. Même si les résultats rapportés dans ces travaux étaient encourageants, leur valeur scientifique reste difficile à exploiter pleinement. L'absence de méthodologies standardisées, le recours limité à une vérification biochimique de l'abstinence et leur diffusion dans des revues non anglophones compliquent leur intégration dans les évaluations actuelles. À cela s'ajoutent des protocoles très variés, des définitions d'abstinence peu homogènes et des tailles d'échantillons parfois très disparates, autant d'éléments qui rendent l'interprétation de ces études délicate au regard des standards méthodologiques modernes. ^{[28] : [38]}

Ce sujet a été réévalué en 2006, année où plusieurs analyses indispensables ont été publiées :

- la première revue scientifique consacrée au potentiel de la cytisine (Tutka et al.)^[37],
- la première revue anglophone de grande envergure (Tutka & Zatoński)^[39],
- la première méta-analyse des essais contrôlés historiques (Etter)^[9],
- et la première étude clinique EBM non contrôlée conduite en Pologne (Zatoński et al.)^[45]

ESSAIS RÉCENTS RANDOMISÉS ORCA-2

L'essai ORCA-2, une étude de phase trois, avait pour objectif d'évaluer si la cytisinicline permettait d'obtenir une abstinence tabagique continue, vérifiée biochimiquement, supérieure à celle du placebo. Deux critères principaux servaient à évaluer l'efficacité du traitement : l'abstinence maintenue entre les semaines 3 et 6 pour le protocole de six semaines, et celle observée entre les semaines 9 et 12 pour le protocole de douze semaines. L'étude était jugée positive dès lors que l'un de ces deux critères atteignait le seuil de significativité, même en présence de visites manquées. Un critère secondaire essentiel portait ensuite sur la capacité à rester abstinent jusqu'à la semaine 24, tandis qu'un autre analysait le risque de rechute entre les semaines 6 et 24 chez les participants qui étaient abstinents au début de cette période. ^[30]

L'essai ORCA-2 a été conduit dans plusieurs centres américains et a inclus 810 personnes entre l'automne 2020 et l'été 2021, avec un suivi achevé en décembre de la même année. Les volontaires, tous désireux d'arrêter de fumer, étaient âgés d'au moins 18 ans et provenaient de 17 sites différents. Pour être admissibles, ils devaient fumer au minimum dix cigarettes par jour, présenter un taux de CO expiré d'au moins 10 ppm et ne pas avoir eu recours, au cours du mois précédent, à d'autres formes de tabac, à des e-cigarettes ou à un traitement pharmacologique du sevrage. Les personnes présentant une hypertension mal contrôlée, un

événement cardiovasculaire récent, un trouble psychiatrique sévère ou un dépistage positif à des substances illicites étaient exclues. ^[30]

La répartition aléatoire se faisait selon un ratio 1:1:1, avec une stratification par centre. Trois options étaient possibles : un placebo administré durant 12 semaines ; un traitement par cytisinicline 3 mg trois fois par jour pendant 6 semaines avant un relais par placebo ; ou le même schéma posologique poursuivi sur 12 semaines. ^[30]

Les données recueillies indiquent que la cytisinicline exerce un effet clairement favorable tant que le traitement est poursuivi. Dans le schéma de six semaines, environ un quart des participants parvient à rester abstinents entre les semaines 3 et 6, alors que moins de 5 % des sujets sous placebo y parviennent. Lorsque la durée d'administration est portée à douze semaines, le constat se renforce : près d'un tiers des participants maintiennent leur abstinence entre les semaines 9 et 12, contre à peine 7 % dans le groupe placebo. Ces différences, toutes statistiquement significatives, montrent clairement que l'effet du traitement se manifeste essentiellement durant la phase où la cytisinicline est administrée. ^[30]

Sur la période allant jusqu'à la semaine 24, les deux schémas restaient supérieurs au placebo, avec des proportions d'abstinence durable significativement plus élevées. Les données suggèrent ainsi un effet prolongé au-delà de la phase de traitement. Chez les participants abstinents entre les semaines 3 et 6, la prolongation du traitement jusqu'à la semaine 12 n'a toutefois pas réduit significativement le risque de rechute par rapport au passage au placebo, indiquant qu'une extension systématique du traitement n'apporte pas de bénéfice supplémentaire dans cette analyse. ^[30]

ESSAIS RÉCENTS RANDOMISÉS ORCA-3

L'essai ORCA-3, une étude de phase trois, avait pour objectif de confirmer, dans une cohorte indépendante, l'efficacité de la cytisinicline administrée pendant 6 ou 12 semaines, en évaluant sa capacité à induire puis maintenir une abstinence tabagique continue, vérifiée biochimiquement. Comme dans ORCA-2, l'abstinence était analysée durant les quatre dernières semaines du traitement pour les deux schémas posologiques, ainsi qu'au cours du suivi prolongé jusqu'à la semaine 24. ^[31]

L'essai ORCA-3 s'est déroulé avec une randomisation en double aveugle et un contrôle par placebo, le tout réalisé dans plusieurs centres aux États-Unis. L'étude a enrôlé 792 fumeurs adultes, avec une représentation féminine importante et un âge moyen légèrement supérieur à celui observé dans ORCA-2, autour de 52 ans. Les participants déclaraient une consommation d'environ vingt cigarettes par jour et devaient présenter un CO expiré d'au moins 10 ppm pour être éligibles. Les exclusions suivaient les mêmes principes que dans ORCA-2, notamment la présence de pathologies cardiovasculaires récentes, de troubles psychiatriques sévères ou l'usage d'autres produits nicotiniques. ^[31]

La randomisation, selon un ratio 1:1:1 et stratifiée par site, répartissait les participants sous placebo, sous cytisinicline durant 6 semaines suivi d'un placebo, ou sous cytisinicline pendant 12 semaines. Contrairement à ORCA-2, ORCA-3 reposait sur un programme de soutien comportemental plus structuré, comprenant quatorze séances d'environ dix minutes jusqu'à la semaine 12, complétées par trois séances de rappel aux semaines 16, 20 et 24. Le traitement était administré par comprimés de 3 mg, trois fois par jour. ^[31]

Les observations recueillies mettent en évidence un bénéfice tangible de la cytisinicline durant la période de traitement. Avec le protocole de 6 semaines, environ 15 % des participants parviennent à maintenir une abstinence continue entre les semaines 3 et 6, alors que le placebo reste autour de 6 %. Lorsque la prise est prolongée à 12 semaines, un peu plus de 30 % des sujets demeurent abstinentes entre les semaines 9 et 12, contre un taux inférieur à 10 % dans le groupe témoin. Dans les deux cas, les écarts mesurés sont statistiquement significatifs. ^[31]

Environ 7 % des participants du schéma de 6 semaines sont restés abstinentes jusqu'à la semaine 24, contre environ 1 % dans le groupe placebo. Avec le schéma de 12 semaines, environ 20 % des participants ont maintenu leur abstinence, contre moins de 5 % dans le groupe placebo. Là encore, les écarts étaient significatifs, suggérant une persistance de l'effet au-delà de la période de traitement. ^[31]

Pour ce qui est du profil de rechute, les résultats n'indiquent pas qu'un allongement systématique du traitement apporte un bénéfice clair. En effet, les sujets restés abstinentes entre les semaines 3 et 6, la poursuite de la cytisinicline jusqu'à la semaine 12 ne s'est pas traduite par une réduction significative des reprises tabagiques entre les semaines 6 et 24, par rapport à ceux qui passaient au placebo. ^[31]

Même si ORCA-2 et ORCA-3 représentent à ce jour les travaux les plus solides sur la cytisinicline, plusieurs éléments méthodologiques invitent à la prudence. La composition de l'échantillon en est un premier exemple : les participants étaient principalement des adultes d'âge moyen, fortement engagés dans une démarche d'arrêt et présentant une consommation quotidienne avoisinant les vingt cigarettes. Ce profil assez uniforme réduit la possibilité de généraliser les résultats à d'autres catégories de fumeurs, notamment les plus jeunes, les consommateurs très intensifs ou encore les personnes vivant avec des troubles psychiatriques ou des pathologies cardiométaboliques, pourtant fréquentes en situation clinique réelle. [30]; [31]

L'ampleur du soutien comportemental différencie également nettement les deux essais. ORCA-2 se limitait à un accompagnement très réduit, alors qu'ORCA-3 proposait un dispositif beaucoup plus structuré, comprenant quatorze séances et plusieurs contacts de suivi. Un tel niveau d'encadrement, rarement reproduit en pratique courante, peut à lui seul favoriser l'abstinence, indépendamment de l'effet du traitement, et rend ainsi la comparaison directe entre les deux études plus délicate. [30]; [31]

Les deux essais soulèvent également des questions liées à l'adhérence au traitement. En effet, bien que les participants aient rapporté des taux d'observance élevés, ces informations reposaient essentiellement sur leurs déclarations, ce qui limite la fiabilité de l'estimation réelle. La fréquence d'administration peut par ailleurs constituer une contrainte susceptible d'affecter la fidélité thérapeutique en situation réelle. [30]; [31]

En ce qui concerne la tolérance, l'interprétation des résultats doit rester prudente. Le nombre très limité d'événements indésirables graves rend difficile la détection de manifestations rares, d'autant que les profils présentant un risque élevé avaient été exclus des essais. Par ailleurs, un suivi qui ne dépasse pas 24 semaines ne permet pas d'évaluer de manière fiable la sécurité d'emploi sur une période plus longue. [30]; [31]

Enfin, il faut également tenir compte du fait que les deux essais ont bénéficié d'un financement provenant du fabricant de la cytisinicline, ce qui introduit potentiellement un biais. La participation de chercheurs indépendants et l'utilisation d'un protocole rigoureux en double

aveugle avec contrôle placebo contribuent à réduire cette influence, sans pour autant permettre d'exclure entièrement un impact. [30]; [31]

En définitive, même si ORCA-2 et ORCA-3 fournissent des éléments solides en faveur de la cytisinicline, leur application immédiate à la pratique courante doit être nuancée. Pour confirmer son intérêt dans des conditions réelles, il serait nécessaire de conduire des travaux supplémentaires intégrant des profils de patients plus variés, un accompagnement moins structuré et une période de suivi plus longue, afin d'évaluer plus finement son efficacité et sa tolérance.

ANALYSE DES DONNÉES COMPARATIVES CYTISINICLINE - PLACEBO (NICE)

L'analyse présentée ci-dessous repose sur les forest plots publiés par le NICE, qui représentent à l'heure actuelle la synthèse quantitative la plus complète des essais comparant directement la cytisinicline au placebo avec des critères d'abstinence uniformisés. Ces graphiques permettent d'évaluer de façon cohérente l'efficacité du traitement selon plusieurs durées de suivi. [21]

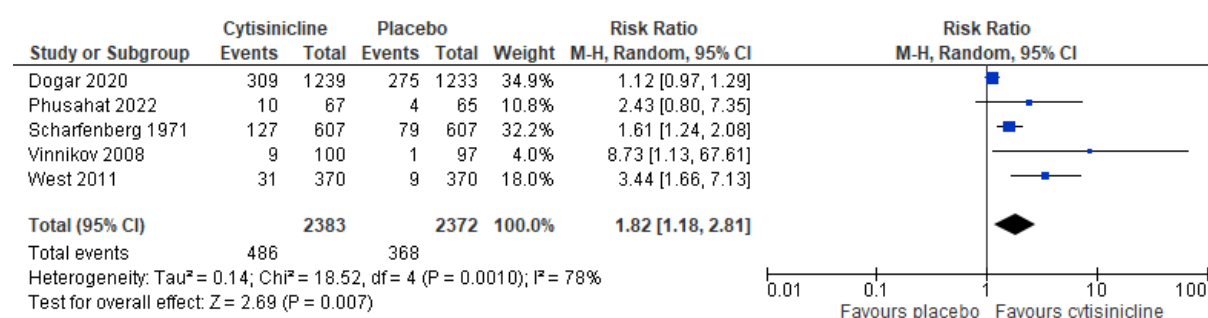


Figure 11 : Forest plot présentant l'effet de la cytisinicline sur l'abstinence tabagique à long terme (≥6 mois) comparée au placebo. [21]

Comme l'illustre le forest plot (**Figure 11**), la lecture combinée des essais évaluant l'abstinence à partir de six mois montre un effet favorable de la cytisinicline, avec un risque relatif (RR) proche de 1,8. [21] Cela traduit une augmentation nette des chances d'abstinence prolongée par rapport au placebo. Ce résultat nécessite néanmoins d'être interprété avec prudence, car l'hétérogénéité reste élevée ($I^2 \approx 78\%$). Une partie de cette dispersion provient d'études réalisées dans des contextes très particuliers, en particulier l'essai de Vinnikov (2008) [41], mené au Kirghizistan auprès d'hommes travaillant dans des conditions physiques exigeantes et présentant une forte dépendance tabagique. Dans ce cadre spécifique, presque aucun participant du groupe placebo n'était parvenu à arrêter de fumer, ce qui amplifie mécaniquement la différence observée avec la cytisinicline et produit un RR beaucoup plus

élevé que dans les autres essais. Le signal d'efficacité reste cohérent, mais l'ampleur exacte de l'effet varie clairement selon le contexte méthodologique et les caractéristiques des populations étudiées.

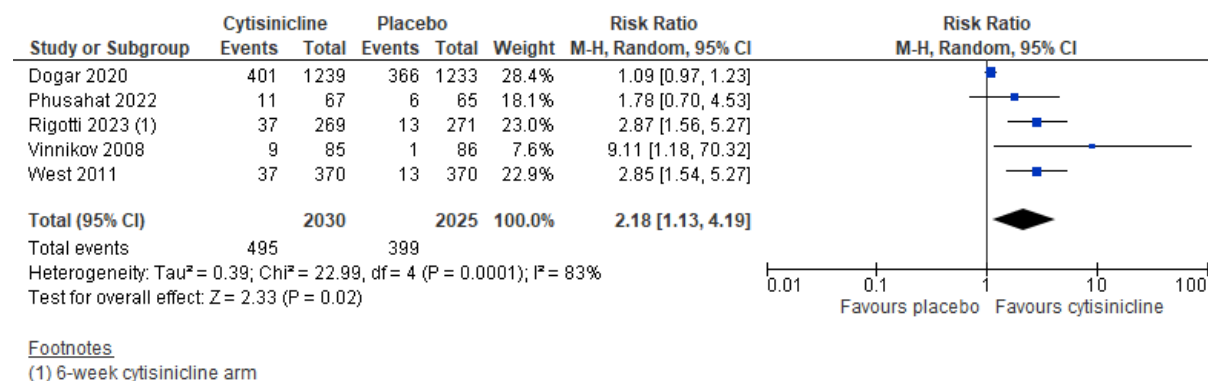


Figure 12 : Forest plot présentant l'effet de la cytisinicline sur l'abstinence tabagique à 6 mois comparée au placebo. ^[21]

Lorsqu'on s'intéresse spécifiquement à l'abstinence mesurée à six mois (**Figure 12**), la cytisinicline montre un avantage significatif avec un RR d'environ 2,2, indiquant un taux d'arrêt nettement supérieur à celui du placebo. ^[21] Les différentes études incluses dans cette analyse vont globalement dans le même sens, mais l'hétérogénéité est particulièrement élevée ($I^2 \approx 83\%$). Cette dispersion provient directement des caractéristiques propres aux essais utilisés dans ce forest plot. Par exemple, l'essai de Dogar (2020)^[8] montre un effet plus modeste, probablement lié à un soutien comportemental minimal et à une population moins dépendante, ce qui réduit la différence entre les groupes. Les études plus anciennes, comme celle de Scharfenberg (1971)^[34], souffrent de définitions d'abstinence moins strictes et d'un suivi moins rigoureux, ce qui contribue également à élargir les intervalles de confiance. Malgré ces différences structurelles entre les essais, la direction de l'effet reste constante : dans chaque étude, la cytisinicline atteint un taux d'abstinence supérieur au placebo. ^[21]

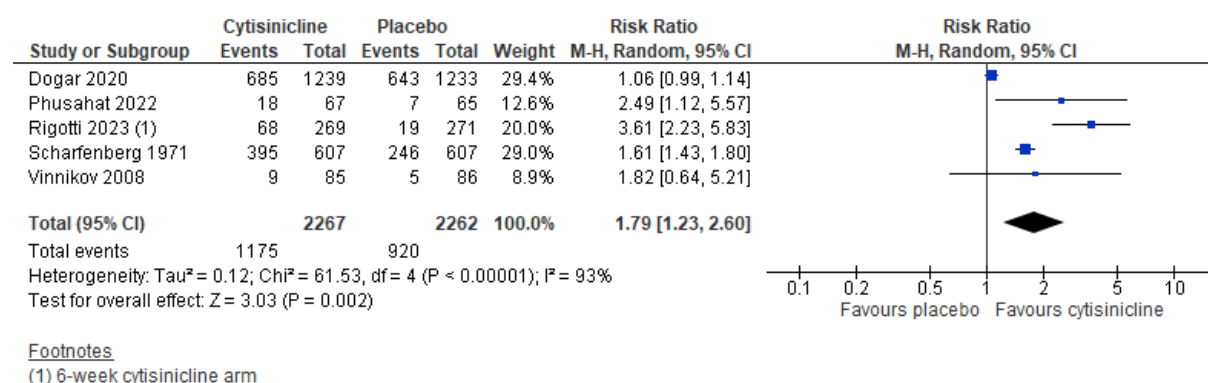


Figure 13 : Forest plot présentant l'abstinence tabagique entre 1 et 6 mois sous cytisinicline comparée au placebo. ^[21]

L'avantage apparaît également dès les premières semaines du sevrage : le RR avoisine 1,8 pour l'abstinence entre un et six mois. C'est toutefois dans cet intervalle que la dispersion est la plus marquée ($I^2 \approx 93\%$) pour les mêmes raisons explicitées antérieurement. L'effet global reste cependant similairement en faveur de la cytisinicline. [21]

COMPARAISON EFFICACITÉ : CYTISINE VS VARÉNICLINE VS NRT

Étant donné que la varénicline est reconnue comme plus efficace que les substituts nicotiniques lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, la comparaison la plus pertinente consiste à examiner comment la cytisinicline se positionne spécifiquement par rapport à cette référence thérapeutique. [48] Cette analyse s'appuie de nouveau sur l'évaluation du NICE, actuellement la synthèse la plus complète disponible, afin d'apprécier la place potentielle de la cytisinicline par rapport au traitement considéré comme le plus performant en première intention. [21]

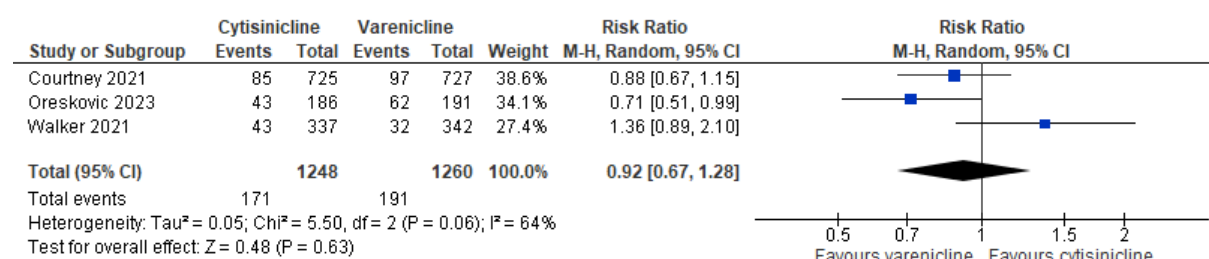


Figure 14 : Forest plot comparant la cytisine et la varénicline pour l'abstinence tabagique au long terme (≥ 6 mois). [21]

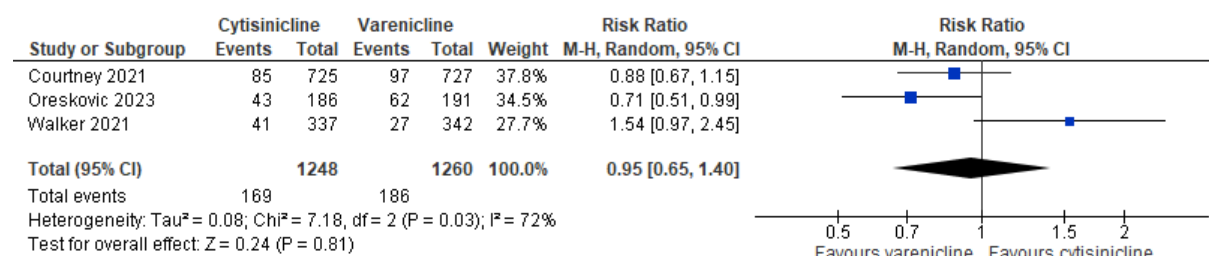


Figure 15 : Forest plot comparant la cytisine et la varénicline pour l'abstinence tabagique à 6 mois. [21]

Dans un second temps, le NICE a également comparé directement la cytisinicline à la varénicline afin d'évaluer si l'une des deux molécules présentait un avantage en termes d'abstinence tabagique. [21] Les deux forest plots proposés par le NICE, portant respectivement sur l'abstinence au plus long suivi ($\geq$ six mois) (**Figure 14**) et sur l'abstinence évaluée spécifiquement à six mois (**Figure 15**), aboutissent à la même conclusion : aucune différence significative n'est mise en évidence entre la cytisinicline et la varénicline. Dans l'analyse au plus long suivi, le risque relatif est de 0,92 (IC95 % [0,67–1,28]), tandis que l'analyse centrée sur la mesure à six mois rapporte un RR de 0,95 (IC95 % [0,65–1,40]). Dans les deux cas, les

intervalles de confiance englobent largement l'unité, et les tests d'effet global confirment l'absence de différence statistiquement significative. ^[21]

Les écarts observés entre les trois essais inclus expliquent l'hétérogénéité modérée à élevée (I^2 compris entre 64 % et 72 %).^[21] L'étude de Courtney (2021)^[4], menée en Australie avec un soutien comportemental standardisé, avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de la cytisinicline par rapport à la varénicline, sans toutefois y parvenir, ce qui contribue également à la variabilité observée entre les essais. L'essai de Walker (2021)^[43] réalisé en Nouvelle-Zélande dans une population majoritairement Māori, s'inscrit dans un contexte socioculturel distinct et repose sur un soutien comportemental de moindre intensité, ce qui se traduit par un léger avantage en faveur de la cytisinicline. À l'inverse, l'essai d'Oreskovic (2023)^[23], conduit en soins primaires en Croatie et en Slovénie et caractérisé par une confirmation de l'abstinence principalement auto-rapportée, suggère un effet quelque peu supérieur de la varénicline. Ces différences dans la composition des populations, l'intensité du soutien comportemental, les modalités de mesure de l'abstinence et le risque de biais propre à chaque étude suffisent à expliquer la dispersion observée entre les résultats individuels.

Bien que les estimations varient d'une analyse à l'autre, les intervalles de confiance restent largement superposés. Dans l'ensemble, les deux méthodes conduisent à la même interprétation : aux suivis intermédiaires comme prolongés, la cytisinicline et la varénicline montrent une efficacité comparable, sans indication d'une supériorité nette de l'un des traitements dans le cadre des données disponibles. ^[21]

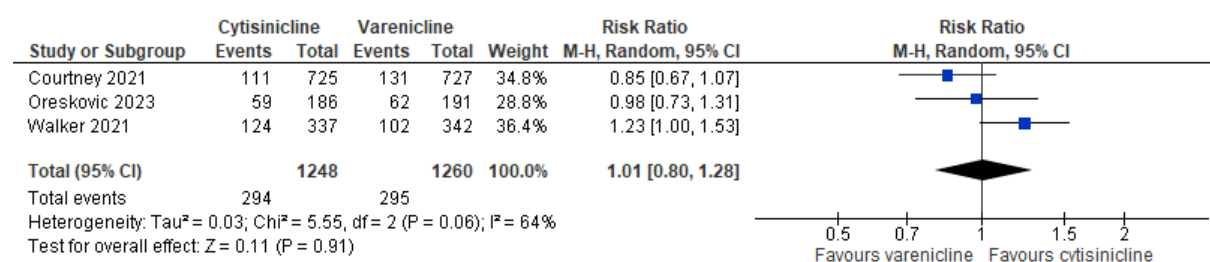


Figure 16: Forest plot comparant la cytisine et la varénicline pour l'abstinence tabagique entre 1 et 6 mois après l'inclusion dans l'étude. ^[21]

De la même façon que pour les deux intervalles de temps précédents, les résultats obtenus entre un et six mois (**Figure 16**) confirment que la cytisinicline ne fait pas mieux que la varénicline. Le risque relatif reste proche de l'unité ($RR = 1,01$; $IC_{95\%} [0,80-1,28]$), ce qui s'inscrit dans la continuité des observations déjà établies. ^[21]

SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE

Puisque les analyses d'efficacité ne montrent pas de supériorité de la cytisinicline par rapport à la varénicline, l'intérêt clinique potentiel de cette molécule doit être recherché du côté de son profil de sécurité. L'évaluation comparative des effets indésirables, des contre-indications et des précautions d'emploi devient alors essentielle pour apprécier la balance bénéfice-risque de la cytisinicline.

PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : DONNÉES ISSUES DES ESSAIS RÉCENTS (ORCA-2 ET ORCA-3)

Dans ORCA-2 comme dans ORCA-3, les effets indésirables émergents sous traitement étaient rapportés par des proportions similaires de participants dans les groupes cytisinicline et placebo. La majorité des effets étaient d'intensité légère à modérée. Les manifestations les plus fréquentes (>5 %) étaient l'insomnie, les rêves anormaux, les céphalées et les nausées, avec des fréquences légèrement plus élevées sous cytisinicline que sous placebo dans les deux essais. Dans ORCA-3, ces effets étaient rapportés chez environ 8 à 12 % des participants selon les symptômes, des valeurs comparables à celles observées dans ORCA-2. ^{[30]; [31]}

Dans les deux essais, très peu de participants ont dû arrêter le traitement à cause d'un effet indésirable : environ 1,7 % sous cytisinicline dans ORCA-3 et 2,9 % dans ORCA-2, pour à peine 1 % dans les groupes placebo. Les effets indésirables graves concernaient autour de 3 % des participants dans chaque étude, avec une répartition similaire entre cytisinicline et placebo. Aucun de ces événements, y compris les décès rapportés, n'a été jugé lié au traitement. ^{[30]; [31]}

PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : CYTISINICLINE VS PLACEBO (DONNÉES NICE)

Selon les données publiées par le NICE, la cytisinicline présente un profil de tolérance globalement rassurant. Pour commencer, les événements indésirables graves restent exceptionnellement peu fréquents et surviennent dans des proportions proches entre la cytisinicline et le placebo : environ 3,8 % contre 2,9 % (RR = 1,28 ; IC95 % : 0,90–1,82). Comme l'intervalle de confiance englobe la valeur 1, rien n'indique une hausse réelle du risque. Par ailleurs, même si le schéma de 12 semaines affiche un risque relatif légèrement plus élevé, l'incertitude autour de cette estimation est telle qu'aucune interprétation solide ne peut en être tirée. Enfin, aucun des événements graves rapportés n'a été considéré comme attribuable au traitement. ^[21]

De plus, lorsqu'on examine l'ensemble des effets indésirables, la cytisinicline s'accompagne d'une légère augmentation des déclarations par rapport au placebo (20 % contre 17,7 %, $RR = 1,13$). Cependant, ces effets sont en majorité légers et attendus. Deux manifestations ressortent régulièrement : l'insomnie (2,8 % contre 1,5 %, $RR = 1,83$) et les rêves inhabituels (1,8 % contre 0,8 %, $RR = 2,26$). Même si les risques relatifs sont statistiquement significatifs, il faut souligner que les taux absolus demeurent faibles. De plus, ces effets semblent plus fréquents lorsque l'exposition se prolonge, ce qui suggère une relation avec la durée d'utilisation plutôt qu'un problème de sécurité intrinsèque. ^[21]

À l'inverse, d'autres effets souvent attendus dans les essais de sevrage, comme les céphalées ou les nausées, apparaissent dans des proportions très proches du placebo (1,8 % vs 1,9 % et 2,1 % vs 2,0 % respectivement). Ainsi, aucun élément notable ne ressort dans ces catégories d'effets indésirables. De la même façon, les évaluations de qualité de vie ne mettent en évidence aucune détérioration significative. Les résultats demeurent globalement stables, que l'on considère l'EQ-5D-5L, qui examine plusieurs dimensions de la santé quotidienne, ou le WHOQOL-BREF, axé sur la santé physique, le bien-être psychologique, les relations sociales et l'environnement. ^[21]

Au final, l'ensemble des données disponibles pointe vers une tolérance globalement satisfaisante : les effets indésirables sont principalement mineurs, les événements graves restent rares et ne semblent pas liés au traitement, et aucun impact négatif marqué sur la qualité de vie n'a été observé. Dans ce contexte, la balance bénéfice–risque apparaît favorable lorsque la cytisinicline est utilisée pour accompagner l'arrêt du tabac.

PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES : CYTISINICLINE VS VARÉNICLINE (DONNÉES NICE)

Les données du NICE indiquent que la cytisinicline tend à être mieux tolérée que la varénicline, bien que la certitude des preuves soit globalement faible en raison d'un risque de biais important et d'une forte imprécision. Pour les événements indésirables graves, les proportions observées sont légèrement plus faibles sous cytisinicline (3,7 % contre 5,6 % ; $RR = 0,67$, $IC_{95} \% : 0,46-0,96$), suggérant une réduction possible du risque, mais l'interprétation reste limitée par la faible qualité des données. Les effets indésirables « tous types » suivent la même tendance, avec un taux moindre sous cytisinicline (55,0 % vs 61,8 % ; $RR = 0,84$, $IC_{95} \% : 0,70-1,00$), indiquant une meilleure tolérance générale. ^[21]

Lorsque l'on compare les deux traitements, quelques effets indésirables se distinguent plus nettement. Tout d'abord, les nausées apparaissent beaucoup plus souvent sous varénicline : environ un quart des patients en rapportent, contre un peu plus de 10 % sous cytisinicline ($RR = 0,41$), ce qui constitue l'écart le plus marqué entre les deux molécules. Ensuite, les troubles du sommeil comme les rêves inhabituels ou l'insomnie suivent globalement la même tendance : les taux observés sous cytisinicline restent légèrement plus faibles (12,6 % vs 15,1 % pour les rêves anormaux et 14,8 % vs 16,4 % pour l'insomnie). Cependant, ces différences doivent être interprétées avec prudence, car les intervalles de confiance sont larges et les données encore limitées. Enfin, pour ce qui est des céphalées, les deux traitements affichent des fréquences quasiment identiques (10,1 % vs 9,9 % ; $RR = 1,04$), ce qui ne suggère aucune divergence particulière. [21]

Par ailleurs, les données relatives aux effets psychiatriques, en particulier les idées suicidaires, demeurent très rares et entachées d'une grande incertitude, ce qui ne permet pas d'en tirer des conclusions fiables. Dans l'ensemble, même si le niveau de preuve reste modeste, les synthèses du NICE tendent à montrer que la cytisinicline affiche un profil de tolérance généralement plus avantageux que celui de la varénicline, notamment en ce qui concerne les nausées et les perturbations du sommeil. [21]

PRATIQUE CLINIQUE : FUMEURS AVEC COMORBIDITÉS

En situation réelle, les personnes qui demandent une aide au sevrage s'éloignent souvent des profils très sélectionnés des essais cliniques. En effet, une proportion importante de fumeurs cumule des comorbidités cardiovasculaires (hypertension, antécédents coronariens), respiratoires (BPCO, asthme), métaboliques (diabète, surcharge pondérale) ou psychiatriques (dépression, anxiété, troubles psychotiques stabilisés). Ces éléments ont un impact non seulement sur les risques liés au tabac, mais aussi sur la manière dont les traitements sont tolérés. Ainsi, la présence d'une hypertension mal contrôlée, de troubles psychiatriques non stabilisés ou d'événements cardiovasculaires récents peut restreindre l'utilisation de certains médicaments, réduisant de fait les possibilités thérapeutiques en pratique courante.

Dans cette perspective, disposer d'un traitement à la fois efficace et bien toléré serait particulièrement précieux pour ces patients, qui sont souvent parmi les plus dépendants et les plus difficiles à accompagner dans leur démarche d'arrêt. C'est justement l'écart entre les profils rencontrés en pratique et ceux retenus dans les essais contrôlés qui entretient une part

d'incertitude. L'absence de données solides concernant la cytisinicline chez ces populations plus vulnérables constitue donc une limite notable, et l'étude de son efficacité et de sa sécurité dans ces contextes apparaît comme une priorité claire pour les travaux à venir.

PHARMACO-ÉCONOMIE ET ACCÈS

COMPARAISON DES PRIX : EUROPE DE L'EST VS PAYS-BAS VS ROYAUME-UNI

L'intérêt principalement justifiant l'introduction de la cytisine dans la pratique clinique du sevrage tabagique réside dans son bas coût.

En Pologne, le prix d'une cure de 25 jours, soit 100 comprimés, s'élève actuellement à environ 10€ sous l'appellation Tabex® et à environ 12€ sous celle de Desmoxan®. ^{[46]; [63]}

Cependant, la commercialisation récente de la cytisine aux Pays-Bas et aux Royaume-Uni ont donné lieu à des prix non représentatifs du caractère bon marché. Sous la dénomination Decigatan® et Belnifrem®, le coût d'une cure revient respectivement à 212,55€ et 131€, soit des montants environ 18 à 21 fois et 11 à 13 fois supérieur aux prix appliqués dans l'Europe de l'Est. ^{[65]; [66]}

En comparaison la varénicline coûte en Belgique 184,16€ pour une cure de 12 semaines jusqu'à 335€ dans le cas où le traitement serait prolongé à 24 semaines au total. ^[54] De ce fait, bien que la cytisine reste en majorité moins coûteuse que la varénicline, les disparités de prix entre l'Europe de l'Est et l'Europe de l'Ouest en compromettent l'accessibilité économique. Une harmonisation tarifaire serait donc nécessaire afin de permettre à la cytisine de conserver son avantage économique initial et de favoriser son intégration équitable dans la stratégie de sevrage tabagique en Europe de l'Ouest.

Plusieurs facteurs, non exhaustifs, tendent à expliquer la disparité des prix des médicaments entre pays européens. Les écarts de richesse nationale jouent un rôle majeur, les pays à PIB plus élevé affichent généralement des prix supérieurs. Les politiques de fixation des prix varient également : la référence externe appliquée en Europe de l'Est tend à réduire les coûts, contrairement aux modèles ouest-occidentaux fondés sur la négociation. ^[15] Également dans notre cas est avancé par le laboratoire unique exploitant le coût importants des frais liés à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et à la mise en place de la distribution. ^[21] Enfin, la concurrence entre laboratoires constitue également un levier important

de baisse des prix. Dans notre cas, la cytisine ne bénéficie pas de l'exploitation simultanée par plusieurs laboratoires au sein de l'Europe de l'Ouest contrairement aux pays d'Europe de l'Est tels que la Pologne. ^[15] Dans ce contexte, c'est à l'avenir l'entrée de concurrent qui tendront à faire baisser les prix. ^[21]

DONNÉES DE COÛT-EFFICACITÉ (QALY, ICER, PERSPECTIVE PAYEUR)

Dans l'évaluation économique et notamment de type cout-utilité d'une possible rentabilité de la cytisine, deux études se démarquent : Leaviss (2014) ^[19] et Anraad (2018) ^[1].

La première menée par Leaviss (2014) ^[19] repose sur le modèle BENESCO, un modèle dit de Markov, représentatif de l'évolution de patients fumeurs (fumeurs actifs, ex-fumeurs récents, ex-fumeurs stables) et des pathologies liées au tabagisme. In fine, l'objectif est d'évaluer l'impact de la cytisine en comparaison à la varénicline en termes de coûts et de QALYs (Quality-Adjusted Life Year) incrémentiels. De ce fait, la cytisine se révèle avantageuse par rapport à la varénicline, étant à la fois moins coûteuse (251£ de différence par patient) et légèrement plus efficace (+ 0,03 QALY) et en conclusion la stratégie la plus coût-efficace dans plus de 90 % des simulations probabilistes. ^{[19]; [21]}

La seconde étude, Anraad (2018) ^[1] utilise EQUIPTMOD, un modèle évaluant également les coûts et QALYs, mais dans une perspective populationnelle. Elle ne compare donc pas uniquement des traitements pharmacologiques, mais estime l'impact économique de différentes stratégies de sevrage tabagique telles que le conseil médical bref, la thérapie de groupe, le soutien par SMS, la cytisine, ainsi que leur combinaison au sein d'un système de santé. C'est uniquement cette dernière qui se révèle modestement supérieure à la cytisine seule (+3 QALY) avec un coût 1£ par an supérieur par patient négligeable. L'absence de simulations probabilistes rend cependant l'évaluation de la robustesse de ces résultats impossible. ^{[1]; [21]}

Bien que les résultats sont non convergents, ceux-ci ne révèlent pas une incohérence clinique, leurs divergences découlant principalement de la différence des modèles exploités.

En conclusion, les deux études suggèrent que la cytisine pourrait être une option intéressante, mais leurs bilans ne sont pas transposables au contexte de l'Europe de l'Ouest en 2025. En effet, la principale limite tient au coût réel du traitement, avoisinant désormais 115£, alors que

les modèles utilisaient des valeurs largement inférieures (16.79£ dans Leaviss (2014)^[19] et 17.63£ dans Anraad (2018)^[1] entraînant une surestimation de la rentabilité économique réelle.
[1]; [19]; [21]

DISCUSSION

L'analyse menée dans ce travail montre que la cytisine peut trouver une place pertinente dans les stratégies de sevrage tabagique, principalement au regard des limites observées dans les traitements actuels. Les approches non pharmacologiques, bien que nécessaires, restent dépendantes d'un accompagnement intensif et régulier, difficile à assurer dans la pratique courante. De même, les substituts nicotiniques, malgré leur profil de sécurité favorable, perdent souvent en efficacité en raison d'un sous-dosage ou d'une utilisation approximative. La varénicline présente de bons résultats, mais son coût élevé et ses contraintes d'accès limitent son utilisation. Quant à la bupropione, son efficacité modérée et son profil d'interactions en restreignent l'emploi. Ces limites justifient l'exploration de la cytisine, qui se positionne directement sur la même cible que la nicotine et la varénicline, mais avec un fonctionnement et un profil distincts.

Sur le plan mécanistique, la cytisine présente un mode d'action particulier : elle se fixe avec une forte affinité sur les récepteurs nicotiniques $\alpha_4\beta_2$, mais ne les active que partiellement. Cette activation incomplète suffit à limiter les symptômes de manque, tout en évitant la stimulation dopaminergique marquée que l'on observe avec la nicotine. Plusieurs travaux ont également mis en avant une désensibilisation des récepteurs moins prononcée et plus réversible que celle induite par la nicotine, ce qui correspond à ce que l'on attend d'un traitement de sevrage, à savoir atténuer la dépendance sans reproduire ses effets de renforcement. L'ensemble de ces éléments, mis en regard des résultats obtenus dans les essais cliniques les plus récents, renforce la cohérence du profil pharmacologique de la cytisine et appuie son intérêt potentiel dans l'arrêt du tabac.

La manière dont la cytisine est absorbée et éliminée participe aussi à expliquer son intérêt thérapeutique. Comme la molécule diffuse peu dans les tissus lipidiques, son passage dans le système nerveux central reste limité, mais cela ne compromet pas son action sur les récepteurs impliqués dans la dépendance. Sa demi-vie relativement courte impose plusieurs prises par jour, tandis que son élimination quasi intégrale sous forme inchangée réduit le risque d'interactions médicamenteuses. Cet aspect est loin d'être anodin, sachant que nombre de

fumeurs présentent des pathologies nécessitant des traitements chroniques. Les données disponibles font également état d'une bonne tolérance, avec très peu d'événements graves rapportés.

Les essais ORCA-2 et ORCA-3 constituent, à l'heure actuelle, les sources les plus fiables concernant l'évaluation de la cytisine. Dans ces études, la molécule démontre une capacité réelle à favoriser l'abstinence tabagique, aussi bien durant la phase de traitement que dans la période qui suit l'arrêt de la prise. La solidité méthodologique de ces essais ne laisse guère de doute sur l'existence d'un effet pharmacologique. Néanmoins, la portée de ces résultats doit être examinée à la lumière du type de participants inclus : il s'agissait majoritairement de fumeurs réguliers, particulièrement motivés, et généralement exempts de comorbidités cardiovasculaires ou psychiatriques susceptibles de compliquer la prise en charge. Par ailleurs, l'étude ORCA-3 reposait sur un soutien comportemental plus intensif que celui habituellement proposé en pratique clinique. Ces éléments n'invalident pas les conclusions obtenues, mais permettent de mieux en saisir les circonstances et les limites.

Les recherches plus anciennes réalisées en Europe de l'Est rapportaient déjà des taux d'abstinence élevés. Cependant, la diversité des méthodologies et l'absence fréquente de validation biochimique imposent une lecture prudente. L'évaluation conduite par le NICE, qui rassemble à la fois ces données historiques et les essais modernes, met en évidence un effet global positif mais aussi une forte hétérogénéité entre les études. Cette variabilité reflète surtout les différences de protocole, ce qui renforce l'idée que les travaux récents doivent servir de référence pour situer la cytisine dans la prise en charge actuelle.

Les données compilées par le NICE ne mettent pas en évidence d'écart net entre la cytisine et la varénicline en ce qui concerne les taux d'abstinence, que l'on considère le suivi à six mois ou les évaluations plus tardives. Cette absence de différence doit toutefois être interprétée avec prudence, car les études incluses dans l'analyse reposent sur des conditions qui ne sont pas uniformes : les populations ne sont pas comparables d'un essai à l'autre, l'intensité du soutien comportemental varie sensiblement, et les méthodes utilisées pour confirmer l'abstinence ne sont pas toujours les mêmes. L'ensemble de ces disparités méthodologiques réduit la robustesse des conclusions possibles, même si aucune tendance en faveur d'un traitement ne se dessine clairement.

Cela dit, il est notable que la cytisine n'apparaisse pas moins performante que la varénicline dans ces synthèses, surtout lorsqu'on tient compte de son profil de tolérance. Les résultats issus des essais ORCA, repris dans l'évaluation du NICE, montrent en effet une bonne acceptabilité du traitement, avec principalement des effets indésirables légers à modérés et un nombre très limité d'événements graves.

La dimension économique joue un rôle central lorsqu'on envisage la place que la cytisine pourrait réellement occuper en Europe de l'Ouest. Pendant longtemps, son principal atout a surtout été son prix exceptionnellement bas, ce qui explique pourquoi elle s'est installée durablement dans plusieurs pays d'Europe de l'Est. Une cure complète coûtant une dizaine d'euros permettait à un grand nombre de fumeurs d'y avoir accès sans que le coût ne devienne un obstacle. Cet avantage tarifaire très net la positionnait alors comme une alternative particulièrement compétitive, en particulier par rapport à la varénicline, dont le prix était largement supérieur.

Cependant, les prix observés aujourd'hui dans les pays où la cytisine a récemment obtenu une autorisation changent radicalement la donne. Aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, le coût dépasse 130 à 200 euros la cure, soit un prix dix à vingt fois supérieur à celui historiquement pratiqué. Cette augmentation n'est pas anodine : elle modifie entièrement le rapport coût-efficacité qui justifiait auparavant l'intérêt de la molécule. Les analyses économiques disponibles, notamment celles utilisant les modèles BENESCO et EQUIPTMOD, concluaient à une rentabilité favorable, mais ces conclusions reposaient explicitement sur un prix de traitement inférieur à 20 euros. Avec les tarifs actuels, ces modèles ne sont plus transposables de manière fiable. Autrement dit, le principal argument ayant historiquement différencié la cytisine des autres molécules n'est plus garanti dans les conditions économiques européennes actuelles.

Cette situation crée une tension importante : sur le plan pharmacologique et clinique, la cytisine démontre un potentiel réel, mais son positionnement tarifaire en Europe de l'Ouest risque de la rapprocher, voire de la faire dépasser, des coûts déjà observés pour des traitements mieux implantés comme la varénicline. Tant que ce décalage entre prix théorique (sur lequel se basent les modèles économiques historiques) et prix réel ne sera pas résolu, l'avantage économique de la cytisine restera fragile. Il s'agit d'un élément déterminant, car l'intégration d'un nouveau traitement dans les stratégies de santé publique dépend largement de sa capacité à offrir un

rapport coût-efficacité favorable, surtout dans le cadre d'une pathologie chronique où les tentatives d'arrêt doivent parfois être répétées.

En résumé, si la cytisine possède un profil clinique cohérent et un mécanisme d'action pertinent, son intérêt économique, qui représentait historiquement l'un de ses arguments les plus solides, doit être réévalué dans le contexte actuel des prix observés en Europe de l'Ouest. L'enjeu ne concerne donc pas uniquement l'efficacité du traitement, mais également la possibilité de maintenir un prix compatible avec une intégration à grande échelle dans les politiques de sevrage tabagique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail visait à examiner dans quelle mesure la cytisine pourrait trouver une place légitime dans l'arsenal thérapeutique du sevrage tabagique en Europe de l'Ouest, en tenant compte non seulement de ses performances cliniques, mais aussi de ses implications économiques et de son statut réglementaire. Les résultats analysés montrent que, sur le plan clinique, la molécule dispose d'arguments solides. Les essais ORCA, menés selon des protocoles exigeants, mettent en évidence une efficacité supérieure à celle du placebo et un profil de tolérance globalement satisfaisant. Combinés à un mécanisme d'action bien étayé, ces éléments suggèrent que la cytisine constitue une option pharmacologique sérieuse dans un contexte où les limites des traitements actuellement disponibles sont bien documentées.

En revanche, l'aspect économique constitue aujourd'hui le point de fragilité majeur. L'un des principaux atouts historiques de la cytisine reposait sur son prix très bas, ce qui avait largement facilité son adoption dans plusieurs pays d'Europe centrale et orientale. Or, les tarifs désormais observés dans les marchés occidentaux s'écartent nettement des hypothèses utilisées dans les modèles de coût-efficacité antérieurs. Dans ces conditions, il devient difficile d'évaluer avec précision la viabilité économique de la cytisine. À cela s'ajoute l'absence d'autorisation centralisée par l'EMA, qui reste un frein important pour une intégration harmonisée au niveau européen. Ainsi, même si la molécule est cliniquement convaincante, les dimensions économique et réglementaire ne permettent pas encore d'envisager une diffusion large et structurée.

Enfin, la question de la représentativité des essais actuels mérite d'être approfondie. Les travaux récents ont recruté des groupes de participants relativement uniformes et fortement

motivés, ce qui ne reflète qu'une partie des profils rencontrés en pratique. Il serait donc pertinent de disposer de données complémentaires chez des patients présentant des comorbidités fréquentes ou des usages nicotiniques plus diversifiés, afin de définir plus précisément la place que la cytisine pourrait occuper dans des conditions réelles de soins. De même, l'efficacité de la cytisine dans des contextes où l'accompagnement comportemental est moins intensif reste à préciser. Le schéma posologique traditionnel, hérité de l'usage historique sur 25 jours, n'a pas encore fait l'objet d'une réévaluation approfondie selon les standards actuels ; même si cela ne relevait pas du périmètre de ce travail, il s'agit d'une piste pertinente pour de futurs travaux, notamment à la lumière de sa demi-vie courte et des schémas alternatifs utilisés dans les essais ORCA. Enfin, les modèles économiques devront être actualisés sur base des prix réellement appliqués, en tenant compte du caractère souvent répété des tentatives d'arrêt.

En définitive, la cytisine dispose d'un potentiel réel pour compléter l'arsenal thérapeutique du sevrage tabagique, mais sa recevabilité globale en Europe de l'Ouest dépendra principalement d'une clarification économique et réglementaire, ainsi que de données complémentaires permettant de confirmer son intérêt dans des conditions proches de la pratique quotidienne. Tant que ces éléments ne seront pas réunis, son intégration à large échelle demeurera limitée malgré des fondements cliniques favorables.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Anraad, C., Cheung, K.-L., Hiligsmann, M., Coyle, K., Coyle, D., Owen, L., . . . Pokhrel, S. (2018, Juin). Assessment of cost-effective changes to the current and potential provision of smoking cessation services: An analysis based on the EQUIPTMOD. *Addiction*, 113, pp. 96–105.
- [2] Benowitz, N. (2010, Juin 17). Nicotine addiction. *New England Journal of Medicine*, 362(24), 2295–2303.
- [3] Besler, B. (1613 (édition originale)). *Hortus Eystettensis*. Eichstätt.
- [4] Courtney, R. J., McRobbie, H., Tutka, P., Weaver, N. A., Petrie, D., Mendelsohn, C. P., . . . Gartner, C. (2021). Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(1), 56-64.
- [5] Deng, X., Shang, X., Guo, K., Zhou, L., Wang, Y., Wu, Y., . . . Yang, K. (2023). Efficacy and safety of antidepressants for smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. *Addiction Biology*, 28(6), e13260.
- [6] Devaux, M., & Sassi, F. (2015). *The labour market impacts of obesity, smoking, alcohol use and related chronic diseases*. Paris: Éditions OECD.
- [7] Dilger, J. (2002). The effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels. *British Journal of Anaesthesia*, 89(1), 41-45.
- [8] Dogar, O., Keding, A., Gabe, R., & Marshall, A.-M. (2020, Novembre). Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Global Health*, 11, 1408-1417.
- [9] Etter JF. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1553–59.
- [10] Feduccia, A., Chatterjee, S., & Bartlett, S. (2012). Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: neuroplastic changes underlying alcohol and nicotine addictions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5(83).
- [11] GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. (2024, Mars). *Résumé des caractéristiques du produit - Zyban 150 mg comprimés à libération prolongée*. Récupéré sur AFMPS.
- [12] Gotti, C., & Clementi, F. (2021). Cytisine and cytisine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacological Research*, 170, 105732.
- [13] Hajek P, McRobbie H, Myers K. Cytisine and cytisine derivatives. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2013;68(11):1037–1042.
- [14] Hendrickson, L. M., Guildford, M. J., & Tapper, A. R. (2013, Avril 30). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 29.
- [15] Janssen Daalen, J., den Ambtman, A., Van Houdenhoven, M., & van den Bem, B. (2021). Determinants of drug prices: A systematic review of the literature. *BMJ Open*, 11(7).
- [16] Johnson & Johnson Consumer NV/SA. (2023, Octobre). *Résumé des caractéristiques du produit - Nicorette Fruit 2 mg comprimés à sucer*. Récupéré sur AFMPS.
- [17] Johnson & Johnson Consumer NV/SA. (2024, Août). *Résumé des caractéristiques du produit - Nicorette Invisi Patch (10 mg, 15 mg, 25 mg)*. Récupéré sur AFMPS.
- [18] Johnson & Johnson Consumer NV/SA. (2025, Janvier). *Résumé des caractéristiques du produit - Nicorette Fruit & Mint Spray buccal 1 mg/spray*. Récupéré sur AFMPS.
- [19] Leaviss, J., Sullivan, W., Ren, S., Everson-Hock, E., Stevenson, M., Stevens, J., . . . Cantrell, A. (2014). *Cytisine in smoking cessation: clinical effectiveness and cost-effectiveness compared with varenicline*. NIHR Journals Library, Health Technology Assessment. Southampton: NIHR Journals Library.

- [20] Livingstone-Banks, J., Fanshawe, T., Thomas, K., Theodoulou, A., Hajizadeh, A., Hartman, L., & Lindson, N. (2023). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023.
- [21] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2025, Février). *Evidence Review Q – Cytisinicline for Smoking Cessation*. Londres: National Institute for Health and Care Excellence.
- [22] O'Neil, M. J. (2006). *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc.
- [23] Oreskovic, T., Percac-Lima, S., & Ashburner, J. (2023). Cytisine Versus Varenicline for Smoking Cessation in a Primary Care Setting: A Randomized Non-inferiority Trial. *Nicotine & Tobacco Research*, 25(9), 1547–1555.
- [24] Organisation mondiale de la Santé. (2024). *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030 (Fifth edition)*. OMS, Genève. Récupéré sur Organisation mondiale de la Santé.
- [25] Paun D, Franze J. Tabex - registering and treatment of smokers with chronic bronchitis in the consultation against tobacco-smoking - Berlin. *Medico-biologic Info*. 1970;3:15-19.
- [26] Pérez, E. G., Méndez-Gálvez, C., & Cassels, B. K. (2012, Mai). Cytisine: a natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors. *Natural Product Reports*, 29(5), 555–567.
- [27] Picciotto, M., Addy, N., Mineur, Y., & Brunzell, D. (2008, Avril). It is not “either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, 84(4), 329–342.
- [28] Prochaska, J. J., Das, S., & Benowitz, N. L. (2013, Août 23). Cytisine, the world’s oldest smoking cessation aid. *British Medical Journal (BMJ)*, 347, f5198.
- [29] Ramachandran Nair, L., & Liu, X. (2019, Avril 15). Targeting the $\alpha 4\beta 2$ - and $\alpha 7$ -Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors for Smoking Cessation Medication Development. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 10(2), 381.
- [30] Rigotti, N., Benowitz, N., Prochaska, J., Leischow, S., Nides, M., Blumenstein, B., . . . Jacobs, C. (2023, Juillet 11). Cytisinicline for smoking cessation: A randomized clinical trial (ORCA-2). *JAMA*, 330(2), 152–160.
- [31] Rigotti, N., Benowitz, N., Prochaska, J., Rubinstein, M., Clarke, A., Blumenstein, B., . . . Jacobs, C. (2024, Janvier 22). Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial (ORCA-3). *JAMA Internal Medicine*, 184(2), 231-239.
- [32] Rimpelä, A., Kinnunen, J. M., Scheffels, J., Pisinger, C., Ollila, H., & Linnansaari, A. (2023). Towards Tobacco-Free Generation: implementation of preventive tobacco policies in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Public Health*, 51(8), 1108–1121.
- [33] Rollema, H., Shram, M., Aubin, H.-J., Etter, J.-F., Hajek, P., West, R., & Benowitz, N. (2010). Effectiveness and tolerability of cytisine compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation. *British Journal of Pharmacology*, 88(3), 390–395.
- [34] Scharfenberg, G., Benndorf, S., & Kempe, G. (1971). Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking. *Deutsche Gesundheitswesen*, 463–465.
- [35] Schmidt F. Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung: Bericht über Versuche an über 500 Rauchern im Doppelblindversuch. *MMW Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1974;116:557–564.
- [36] Stoyanov S, Yanachkova M. Treatment of tobacco smoking with cytisine. *Meditinski Pregled*. 1965;21:45–56.

- [37] Tutka P, Mroz K, Zatoński W. Cytisine - renaissance of a well known alkaloid. Pharmacological aspects of efficacy in the treatment of tobacco dependence. *Farmakoter Psychiatr Neurol.* 2006;1:33–39.
- [38] Tutka, P., Vinnikov, D., Courtney, R., & Benowitz, N. (2019, Novembre). Cytisine for nicotine addiction treatment: A review of pharmacology, therapeutics and an update. *Addiction*, 114, 1951–1969.
- [39] Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep.* 2006;58:777–98.
- [40] U.S. Department of Health and Human Services. (2020). *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General*. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services.
- [41] Vinnikov, D., Brimkulov, N., & Burjubaeva, A. (2008). A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation in Medium-Dependent Workers. *Journal of Smoking Cessation*, 57-62.
- [42] Walker, N., Howe, C., Glover, M., McRobbie, H., Barnes, J., Nosa, V., . . . Bullen, C. (2014, Décembre 18). Cytisine versus nicotine replacement therapy for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 371(25), 2353–2362.
- [43] Walker, N., Smith, B., Barnes, J., Verbiest, M., Parag, V., Pokhrel, S., . . . Bullen, C. (2021). Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*, 116(10), 2847–2858.
- [44] West, R., Zatoński, W., Cedzynska, M., Lewandowska, D., Pazik, J., Aveyard, P., & Stapleton, J. (2011, Septembre 29). Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*, 365(13), 1193–1200.
- [45] Zatoński W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control.* 2006;15:481–84.

Sites internet:

- [46] Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. (2025). *Desmoxan® – Produkt leczniczy wspomagający rzucanie palenia*. Consulté en Novembre 2025, sur [Desmoxan.pl](https://www.desmoxan.pl/): <https://www.desmoxan.pl/>
- [47] Agence européenne des médicaments (EMA). (2023). *Champix – Résumé des caractéristiques du produit (RCP)*. EMA - European Medicines Agency, European Public Assessment Report (EPAR). Bruxelles: Pfizer Europe MA EEIG. Consulté en Novembre 2025, sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/champix>
- [48] BMJ Best Practice. (2025, Novembre 25). *Management approach*. Consulté le Décembre 2025, sur BMJ Best Practice: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach>
- [49] CBIP - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2025, Juin). *Folia Pharmacotherapeutica - Nouveautés médicaments juin 2025*. Consulté en Octobre 2025, sur CBIP: <https://www.cbip.be/fr/folias/4552>
- [50] CBIP - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2025, Mars). *Folia Pharmacotherapeutica - Nouveautés médicaments mars 2025*. Consulté en Octobre 2025, sur CBIP: <https://www.cbip.be/fr/folias/4503>
- [51] CBIP - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2025). *Remboursement - Zyban comprimés à libération prolongée 100 × 150 mg*. Récupéré sur CBIP: <https://www.cbip.be/fr/ampps/23341?cat=b>
- [52] CBIP - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2025). *REBOURSEMENT CHAMPIX COMPR. PELLIC. 140 X 1 MG*. Consulté en Octobre 2025, sur CBIP. Récupéré sur CBIP: <https://www.cbip.be/fr/ampps/51656?cat=c>

- [53] CBIP - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2025). *Substitution nicotinique - Spécialités*. Consulté en Octobre 2025, sur CBIP: https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8417&trade_family=18820
- [54] Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). (2025, Novembre). *Varénicline – Champix® et génériques : informations pharmacothérapeutique*. Récupéré sur CBIP.be: https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8458&trade_family=5082
- [55] National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2006). *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. Retrieved Octobre 2025, from PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cytisine>
- [56] National Centre for Smoking Cessation and Training (NCSCT). (2024, Mars). *Cytisine: Summary and Dosing Guide (Version 2)*. Consulté le Novembre 2025, sur National Centre for Smoking Cessation and Training: <https://www.ncsct.co.uk/library/view/pdf/Cytisine-summary-and-dosing-guide.pdf>
- [57] National Centre for Smoking Cessation and Training. (2019). *NCSCT Standard Treatment Programme*. Récupéré sur NCSCT: <https://www.ncsct.co.uk/library/view/pdf/NCSCT%20Standard%20Treatment%20Programme.pdf>
- [58] National Centre for Smoking Cessation and Training. (2025, Mars). *Cytisine briefing: An old drug for a new era of smoking cessation*. Récupéré sur NCSCT: <https://www.ncsct.co.uk/library/view/pdf/Cytisine.pdf>
- [59] Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. (2023, Juillet). *Évaluation du coût social des drogues en France – 2019*. Consulté en Octobre 2025, sur Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxpk2d7.pdf>
- [60] Organisation Mondiale de la Santé - Regional Office for Europe. (2025, Mai 19). *Effects of tobacco on health – Fact sheet*. Consulté le Octobre 2025, sur World Health Organization (WHO Europe): <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/effects-of-tobacco-on-health>
- [61] Organisation Mondiale de la Santé. (2024, janvier). *Dépendance au tabac (6C4A.2) — Classification internationale des maladies, 11^e révision (CIM-11)*. Récupéré sur Organisation mondiale de la Santé (OMS): <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#1699574100>
- [62] Organisation mondiale de la Santé. (2024, janvier). *Sevrage tabagique dû à la dépendance à la nicotine (6C4A.20) — Classification internationale des maladies, 11^e révision (CIM-11)*. Récupéré sur Organisation mondiale de la Santé (OMS): <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#441538>
- [63] Sopharma. (2025). *Tabex® – Lek wspomagający rzucenie palenia tytoniu*. Consulté le Novembre 2025, sur Tabex.pl: <https://tabex.pl/>
- [64] United Nations Statistics Division. (2025, Octobre 20). *Standard country or area codes for statistical use (M49) – Geographic Regions*. Récupéré sur United Nations: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49>
- [65] Viatris UK Healthcare Ltd. (2025, Mai). *Belnifrem® – Prescribing Information (UK)*. Consulté le Novembre 2025, sur Viatris Connect: <https://www.viatrisconnect.co.uk/en-GB/Prescribing-Information-Belnifrem>
- [66] Zorginstituut Nederland. (2025, Novembre 1). *DECIGATAN TABLET 1,5 mg – Prijs en vergoeding*. Récupéré sur Medicijnkosten.nl: <https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=DECIGATAN+TABLET+1%2C5MG&id=3803dc0905a2c9c67a8c1506e3e63911>

Le tabagisme demeure un déterminant majeur de mortalité évitable et a des conséquences délétères bien établies sur la santé. La forte dépendance à la nicotine contribue aux difficultés rencontrées lors des tentatives d'arrêt, entraînant un taux d'échec élevé malgré les traitements disponibles. En Europe de l'Ouest, l'arsenal thérapeutique reste limité et certains médicaments présentent des contraintes non négligeables, notamment en termes de tolérance, de coût ou d'accessibilité.

La cytisine est un alcaloïde d'origine végétale agissant en tant qu'agoniste partielle envers les récepteurs nicotiques $\alpha_4\beta_2$. Utilisée depuis longtemps dans plusieurs pays d'Europe de l'Est, elle est restée relativement discrète en Europe occidentale. Ces dernières années, elle a toutefois été intégrée à des essais cliniques beaucoup plus structurés, dont les résultats montrent un avantage clair par rapport au placebo, ainsi qu'une tolérance globalement jugée satisfaisante.

Ce mémoire propose d'abord un rappel des notions essentielles liées au tabagisme, aux mécanismes de dépendance et aux traitements actuellement disponibles. Il s'attache ensuite à analyser la pharmacologie de la cytisine, ses données pharmacocinétiques ainsi que ses performances cliniques issues des essais les plus récents. Une attention particulière est portée aux comparaisons avec la varénicline et aux résultats synthétisés par le NICE.

L'objectif de ce travail est d'examiner la manière dont la cytisine pourrait s'insérer dans l'offre thérapeutique actuelle en Europe de l'Ouest, en prenant en compte les aspects économiques et réglementaires qui influencent concrètement son éventuelle intégration dans les stratégies de sevrage tabagique.