Porteur de projet : Dr. Julien Wils, INSERM U1096, Université de Rouen Normandie, Service d'addictologie, CHU-Hôpitaux de Rouen & Prof. Mohamed Skiba, Département de Pharmacie galénique, INSERM U1239 Université de Rouen Normandie

Développement d'une solution innovante pour le sevrage tabagique

---

Introduction

Le tabagisme est responsable de quelques 7 millions de décès prématurés chaque année dans le monde. Le tabagisme crée une forte dépendance : plus de 95 % des tentatives spontanées d'arrêt du tabac ne durent pas plus de six mois. On estime que pour chaque année où une personne retarde l'arrêt du tabac au-delà de la trentaine, elle perd trois mois d'espérance de vie. La dépendance au tabac reste la première cause évitable de mortalité prématurée dans le monde. Malgré les avancées thérapeutiques, les traitements actuels (traitements de substitution nicotiniques, bupropion, varénicline) présentent des taux d'efficacité limités et des effets indésirables qui freinent leur adoption. Aucun nouveau médicament n'a été approuvé par la FDA depuis 2006, soulignant un besoin urgent d'innovation dans ce domaine.

La nicotine de la cigarette est une substance addictive rapidement absorbée par la voie pulmonaire. Elle se diffuse rapidement et interagit avec les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) du système nerveux central (SNC). La dépendance à la nicotine résulte, au moins en partie, de cette interaction entre le ligand et le récepteur. Bien que de nombreux fumeurs tentent d'arrêter de fumer, rares sont ceux qui y parviennent sans traitement pharmacologique de soutien.

La Convention-cadre de l'Organisation mondiale de la Santé pour la lutte antitabac définit des approches fondées sur des données probantes pour promouvoir le sevrage tabagique, notamment des campagnes médiatiques, des augmentations des taxes sur le tabac et une aide aux fumeurs souhaitant arrêter.

Dans leur article « Personalized and adaptive interventions for smoking cessation : Emerging trends and determinants of efficacy» (10.1016/j.isci.2024.111090), Cohen G et son équipe analysent les limites et les perspectives des méthodes de sevrage tabagique les plus couramment utilisées et concluent que les approches adaptatives de sevrage tabagique peuvent représenter une meilleure solution pour les personnes qui ont des difficultés avec les méthodes traditionnelles.

Les médicaments d'aide à l'arrêt du tabac sont de 2 catégories :

des substituts nicotiniques qui apportent de la nicotine de façon contrôlée ;

des médicaments agissant directement au niveau du cerveau tels que la varénicline.

En France, la varénicline, un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques alpha4-bêta2, impliqués dans la dépendance tabagique, l'un des traitements les plus efficaces dans l'aide au sevrage tabagique, a été temporairement retirée du marché entre 2021 et 2025 en raison de problèmes de production, privant les patients d'une option thérapeutique clé.

CONFIDENTIEL

Son retour récent en France (juin 2025) confirme l'importance de disposer de solutions thérapeutiques fiables, mais aussi l'opportunité de développer des alternatives pharmacothérapeutiques et galéniques d'aide au sevrage tabagique.

Les pharmacothérapies actuellement (Tableau 1) disponibles en Europe occidentale et aux États-Unis pour aider les fumeurs à arrêter de fumer comprennent les thérapies de substitution nicotinique (TSN) et deux médicaments sans nicotine : le bupropion (Zyban®, Glaxo-SmithKline) et la varénicline (Chantix®/Champix®, Pfizer). Les TSN et le bupropion semblent avoir une efficacité à peu près équivalente. La varénicline est plus efficace que le TSN seul et le bupropion, bien que l'efficacité des TSN combinés soit comparable.

Catégorie de produit	**Mécanisme**	**Voie d'administration**	**Taux de délivrance de nicotine**	**Profil de saveur**	**Efficacité de l'arrêt du tabac**	**Statut réglementaire (États-Unis)**
Thérapies de remplacement de la nicotine médicamenteuse : produits approuvés par la FDA						
Patch transdermique	agoniste nicotinique	Dermique	Le plus lent (basal)	N / A	**1,37 OU,** 105 ECR, *n* = 37 319	Approuvé par la FDA : cessation. OTC
Gomme	agoniste nicotinique	Oral	> timbre, < cigarette	Menthe, fruits, épices	**1,49 OU,** 56 ECR, *n* = 22 581	Approuvé par la FDA : cessation, OTC
Comprimé, pastille	agoniste nicotinique	Oral	> timbre, < cigarette	Menthe, fruits, épices	**1,52 OU,** 8 ECR, *n* = 4 439	Approuvé par la FDA : cessation, OTC
Inhalateur	agoniste nicotinique	Buccal/oral	> chewing-gum, < cigarette	N / A	**1,90 OU,** 4 ECR, *n* = 976	Approuvé par la FDA : cessation. Ordonnance
Spray nasal	agoniste nicotinique	Nasale	> inhalateur, < cigarette	N / A	**2,02 OU,** 4 ECR, *n* = 887	Approuvé par la FDA : cessation, ordonnance
Combinaison de TRN	agoniste nicotinique	Mixte	< cigarette	N / A	**1,93 OU,** 86 bras d'étude	N/A (généralement patch + TRN oral)
Thérapies de substitution nicotinique médicamenteuses : produits en développement						
inhalateur HFA	agoniste nicotinique	Buccal/oral	Bioéquivalent à l'inhalateur de nicotine	Sans saveur	Données limitées	Non développé aux États-Unis. Approuvé au Royaume-Uni pour l'arrêt du traitement ; arrêté.
Brume buccale	agoniste nicotinique	Buccal/oral	Intermédiaire	À déterminer (menthe, fruits hors États-Unis)	Données limitées	États-Unis : panel consultatif positif (OTC) Ex-États-Unis : approuvé dans de nombreux pays
Fins médicinales	agoniste nicotinique	Pulmonaire	Comme une cigarette	À déterminer	Voir les produits de substitution à la nicotine ci-dessous	Développement préclinique aux États-Unis Développement clinique au Royaume-Uni
Nébuliseur	agoniste nicotinique	Pulmonaire	Potentiellement semblable à une cigarette	Sans saveur	Données limitées	Développement clinique, Royaume-Uni Entrée en développement clinique, États-Unis

CONFIDENTIEL

Catégorie de produit	Mécanisme	Voie d'administration	Taux de délivrance de nicotine	Profil de saveur	Efficacité de l'arrêt du tabac	Statut réglementaire (États-Unis)
Comprimé sublingual à action rapide	agoniste nicotinique	Buccal/sublingual	Plus rapide que la pastille NRT ; < cigarette	À déterminer	Données limitées	En cours de développement clinique
Thérapies médicamenteuses, mécanismes au-delà du remplacement de la nicotine : produits approuvés par la FDA						
Varénicline	Agoniste partiel nicotinique	Oral	N / A	N / A	**2,33 OU,** 67 ECR, *n* = 16 430	Approuvé par la FDA : cessation, ordonnance
Bupropion	Antagoniste nicotinique; inhibiteur de la recapture de la DA et de la NA	Oral	N / A	N / A	**1,43 OU,** 71 ECR, *n* = 14 759	Approuvé par la FDA : cessation, ordonnance
Thérapies médicamenteuses, mécanismes au-delà du remplacement nicotinique : produits en développement						
Cytisine	Agoniste partiel nicotinique	Oral	N / A	N / A	**2,21 OU,** 7 ECR, *n* = 3 848	UE de l'Est : historique d'utilisation

Tableau 1. Approches pharmacologiques pour arrêter de fumer

Il existe un besoin de traitements personnalisés contre la dépendance à la nicotine avec des schémas thérapeutiques personnalisés adaptés à chaque patient, moins coûteux, plus efficaces, présentant un profil de sécurité amélioré et/ou capables de traiter avec plus de succès les personnes qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer à l'aide des traitements connus.

Explication

Notre projet vise à développer un **médicament à libération prolongée**, combiné à un **soutien comportemental personnalisé qui viendra renforcer l'arsenal thérapeutique de médicaments disponibles dans l'aide au sevrage tabagique**. Cette approche innovante se distingue par :

- **Une formulation adaptative** : ajustement de la posologie en fonction de la réponse individuelle du patient, optimisant ainsi l'efficacité et la tolérance.
- **Un accompagnement comportemental** : intégration d'un suivi sur mesure pendant les 12 semaines critiques du sevrage, avant, pendant ou après l'arrêt du tabac.
- **Une approche personnalisée** : utilisation de données cliniques pour adapter le traitement en temps réel, réduisant les risques d'échec thérapeutique et d'effets indésirables.

Cette solution pourrait **révolutionner la prise en charge du sevrage tabagique**, en améliorant significativement les taux d'abstinence à long terme et en réduisant les coûts liés aux rechutes et aux complications sanitaires.

CONFIDENTIEL

Perspectives

Les perspectives de cette approche thérapeutique personnalisée sont de plusieurs ordres :

1. **Impact sanitaire** :
    - Réduction de la mortalité et de la morbidité liées au tabac, avec des retombées positives sur les systèmes de santé (diminution des hospitalisations, des cancers, et des maladies cardiovasculaires).
    - Amélioration de la qualité de vie des patients et réduction des inégalités d'accès aux soins.
2. **Potentiel économique** :
    - **Marché en croissance** : Le sevrage tabagique représente un marché mondial estimé à plusieurs milliards de dollars, avec une demande forte pour des solutions plus efficaces et mieux tolérées.
    - **Positionnement stratégique** : En l'absence de nouvelle molécule approuvée depuis 2006, ce projet pourrait combler un vide thérapeutique et s'imposer comme une référence.
    - **Retour sur investissement** : Réduction des coûts sociaux et économiques liés au tabagisme (absentéisme, dépenses de santé, perte de productivité).
3. **Innovation :**
    - Combinaison unique de **pharmacologie avancée** (médicament à libération prolongée) et de **médecine personnalisée** (adaptation du traitement pharmacologique).
    - Possibilité de **brevets** et de partenariats avec des acteurs majeurs de la santé (laboratoires pharmaceutiques, institutions publiques).
4. **Alignement avec les priorités de santé publique** :
    - Soutien aux politiques de lutte contre le tabagisme, en phase avec les objectifs de l'OMS et des agences sanitaires (FDA, EMA).
    - Potentiel d'intégration dans les programmes nationaux et internationaux de prévention.

Ce projet s'inscrit dans une **démarche d'innovation responsable**, avec :

- **Un modèle adaptatif** : ajustement des traitements en fonction des données cliniques, pour maximiser les chances de succès.
- **Une approche scalable** : applicabilité à d'autres dépendances (e-cigarette, nouveaux produits de la nicotine à haute concentration) et extension possible à d'autres secteurs géographiques (Europe, Amérique du Nord).
- **Un impact mesurable** : études cliniques prévues pour valider l'efficacité du traitement, avec des indicateurs clairs (taux d'abstinence tabagique, réduction des coûts de santé).

CONFIDENTIEL

Conclusion

En finançant ce projet, vous contribuez à :

- **Soigner le problème de santé publique prioritaire** en offrant une solution plus efficace pour arrêter de fumer.
- **Créer de la valeur économique en France et en Normandie** via une innovation brevetable et commercialisable.
- **Renforcer votre engagement** en faveur de la santé publique et de l'innovation médicale.

Nous recherchons des partenaires visionnaires pour accompagner le développement de cette solution, depuis la recherche clinique jusqu'à sa mise sur le marché.

CONFIDENTIEL