



TABAGISME ET THERAPIES MEDICAMENTEUSES

Dr C.DENIS-VATANT
UNITE DE COORDINATION EN TABACOLOGIE
PÔLE DOCP2
CHU ST-ETIENNE

DIU DE TABACOLOGIE
31 janvier 2013

- **La dépendance: rappels**
- **Les substituts nicotiques**
- **Zyban**
- **Varénicline**
- **Psychotropes**
- **Avenir**

DEPENDANCE AUX SUBSTANCES (OMS 1975)

État psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisé par des réponses comportementales et autres qui comportent toujours une compulsion (envie de prendre la substance contre la raison et la volonté = « craving » à prendre la substance de façon continue ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (syndrome de sevrage); la tolérance peut être présente ou non.

LA DEPENDANCE (perte de contrôle de l'usage)

- * syndrome de manque
- * craving
- * sensibilisation comportementale

Critères de dépendance à la nicotine selon le DSM IV (ass. psychiatres américains)

- 1) Tolérance manifestée par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication, un effet désiré ou une diminution des effets à dose consommée constante.
- 2) Symptômes de sevrage à la suite d'une période d'abstinence.
- 3) Fumer plus, ou plus longtemps que prévu.
- 4) Désir persistant de fumer et des efforts infructueux de diminution, ou de contrôle de la consommation.
- 5) Beaucoup de temps passé à fumer ou à se procurer du tabac.
- 6) Abandonner ou réduire ses activités sociales, professionnelles ou de loisir à cause du tabac.
- 7) Continuer à fumer malgré la connaissance des conséquences avérées pour la santé.

Il faut au moins 3 des 7 critères pour être considéré comme dépendant.



LA DEPENDANCE PHYSIQUE

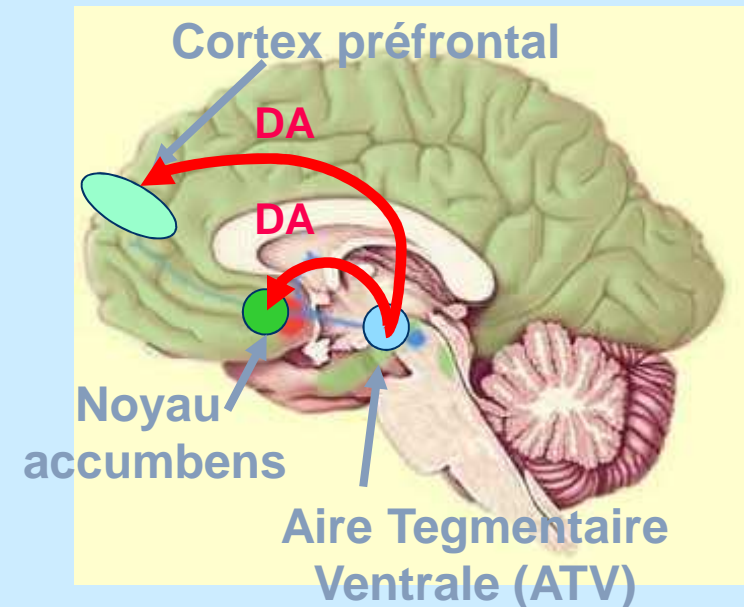
RAPPELS

LA DEPENDANCE PHYSIQUE

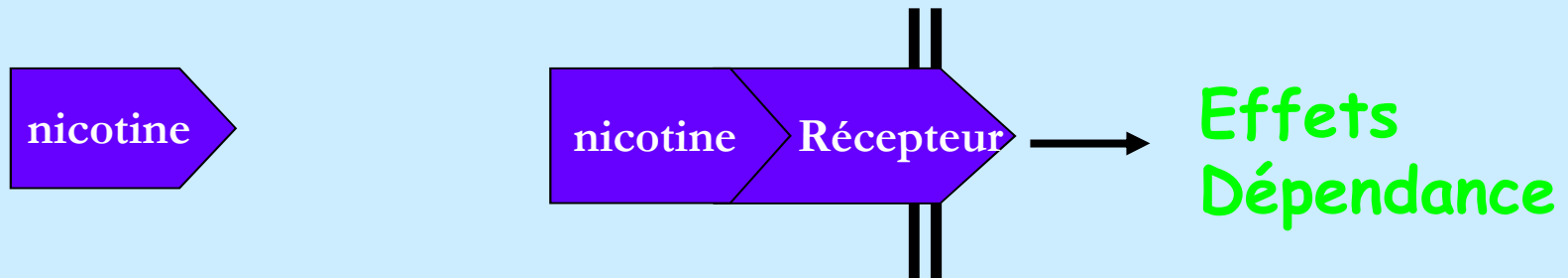
- **La NICOTINE = principal alcaloïde du tabac à 90%**
- **Autres:**
 1. **Cotinine**
 2. **Harmane- Norharmane = inhibiteurs réversibles des monoamines oxydases A et B (enzymes dégradant la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline) renforçateurs du pouvoir addictif de la nicotine**

La dépendance aux substances addictives passe par la libération de dopamine dans le mésencéphale, activant le système hédonique

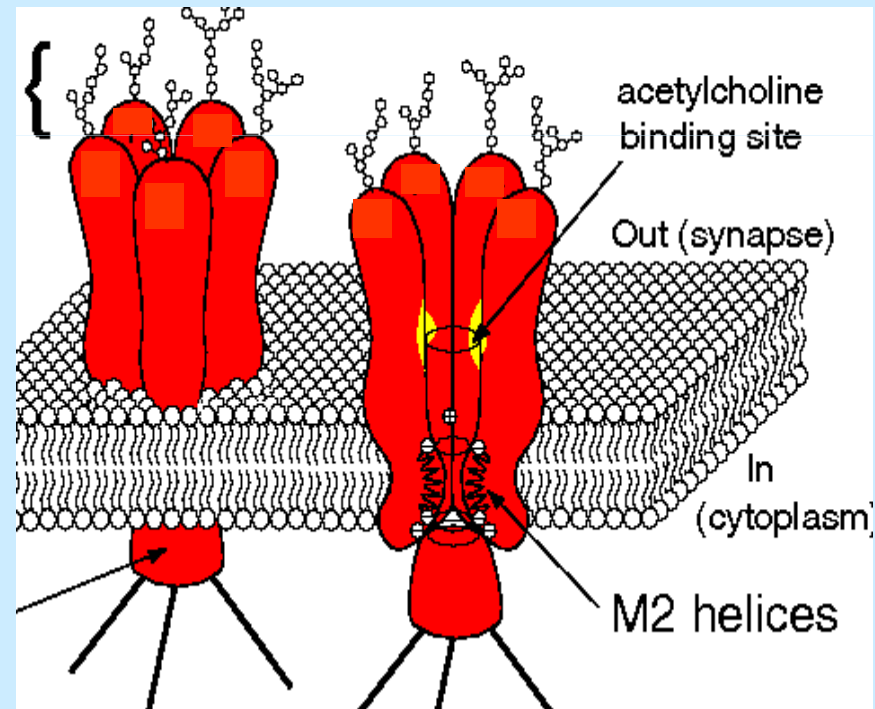
- Système hédonique
- Innervation dopaminergique essentielle :
- Polymorphisme des récepteurs nicotiques ($\alpha 4\beta 2$, et autres : $\alpha 6$, $\alpha 7$ etc...).
- Les sous unités de récepteurs nicotiques sont :
 - exprimées dans toutes les structures du SNC impliquées dans la dépendance (cortex, ATV, NA, hippocampe, amygdale, septum, hypothalamus,..)
 - Connexions entre ces diverses structures



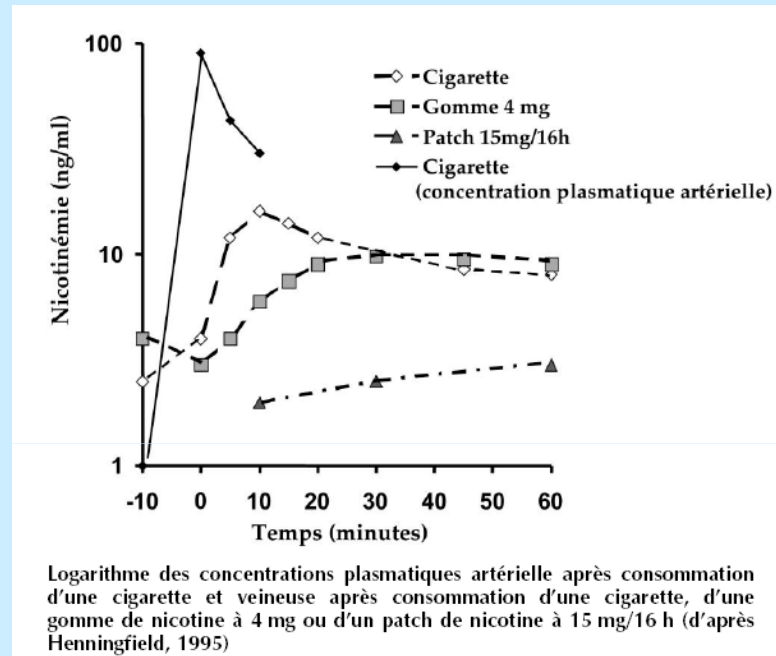
Quel est le mécanisme d'action de la nicotine ?



- Action de la nicotine sur les récepteurs à acétylcholine
- Nombreux tissus de l'organisme
SNA (signes périphériques), SNC
- Composé de 5 sous-unités
 - symétriques autour d'un canal central
 - Nombreux types de sous-unités
 - Combinaisons d'assemblages variées
 - Récepteurs α et β au niveau central

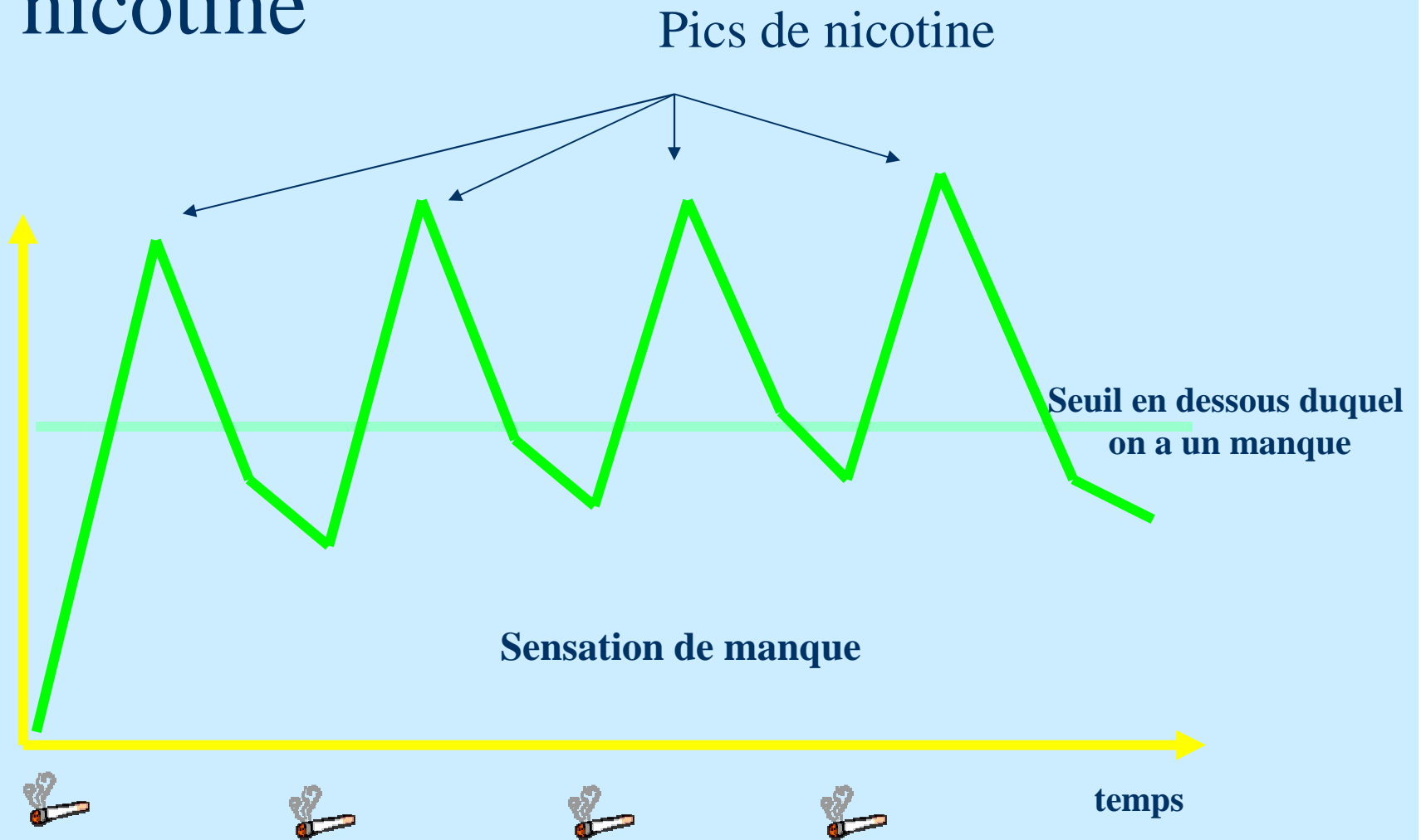


Variabilité individuelle de l'absorption et du métabolisme de la nicotine dans l'organisme influençant le comportement du fumeur et la dépendance La nicotine est lipophile et est donc vite absorbée au niveau buccal ou au niveau pulmonaire Elle peut arriver en 7 secondes au cerveau



- Autres facteurs intervenants
 - Sexe, éthnie, génétique (cytochrome,...)
 - Physiologique (exercice, repas, médicaments)
 - Additifs du tabac (↗ diffusion des alcaloïdes)

La nicotine



A chaque nouvelle cigarette on crée un pic de nicotine (appelé shoot)
Phénomène d'autotitration: nicotémie stable et propre à chaque fumeur

PHARMACOCINETIQUE 1

- **Absorption:** à travers les membranes cellulaires selon le Ph (variation selon le traitement du tabac apres récolte)
Importance de l'absorption buccale pour le tabac brun (Ph élevé), et de l'absorption par inhalation pour le tabac blond (Ph bas)
- Variation de la dose de nicotine selon l'intensité, la durée, le nombre de bouffées, de la profondeur d'inhalation

PHARMACOCINETIQUE 2

- **Distribution:** nicotine au cerveau en qq secondes puis distribuée dans tout le corps
- **Elimination:** nicotine métabolisée par le foie en majorité et aussi par les poumons et les reins- la demi-vie d'élimination est très variable: environ 2 h (multiplication des demi-vies sur les longues périodes de consommation)

Les métabolites: cotinine et N'oxide de nicotine

Effets Physiologiques de la Nicotine

- **SYSTEME NERVEUX CENTRAL: action sur les récepteurs présynaptiques et action sur les récepteurs postsynaptiques —————> libération d'acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine, ACTH, d'hormone de croissance**

SENSIBILISATION COMPORTEMENTALE

- Augmentation de la réponse au fur et à mesure des administrations de la nicotine- Les effets peuvent persister même sans présence de la substance- Cela peut expliquer le « craving »- Elle favorise la rechute après abstinence (recherche compulsive du produit et des effets renforçateurs Elle est liée à l'environnement, au contexte et est différente selon les individus.
- Notion de tolérance


DETERMINISME GENETIQUE DE LA DEPENDANCE TABAGIQUE

- récepteurs nicotiniques centraux
- cytochromes hépatiques métabolisant nicotine, cotinine ...
- récepteurs dopaminergiques centraux (et des autres mono-amines NA, SER)

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX HABITUELS

AGENTS DE SAVEUR (menthol, etc)...

L'INTERACTION DE L'ENSEMBLE DE CES FACTEURS INFLUENCANT LE NIVEAU DE DEPENDANCE TABAGIQUE ET L'HISTOIRE NATURELLE DU TABAGISME (initiation, développement, cessation du tabagisme).



A ASSOCIER AUX THERAPIES MEDICAMENTEUSES

- **Les Thérapies Comportementales et Cognitives permettent à elles seules un taux de réussite à 6 mois de 20 à 25%**
- **Elles améliorent significativement l'efficacité du traitement médicamenteux auquel elles doivent être systématiquement associées chez le fumeur fortement dépendant.**

*Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections
psychiatriques. Conférence d'experts. Paris : OFT, 2009.*



LA SUBSTITUTION NICOTINIQUE

La substitution nicotinique

Un tournant dans l'histoire du sevrage tabagique :

Sevrage confortable, plus facile (comparaison avec arrêts antérieurs).

Plus de contre indication chez la femme enceinte et le cardiaque en dehors post infarctus immédiat.

Pourcentage de succès = placebo X 2.

Mais encore nombreuses reprises à court terme .

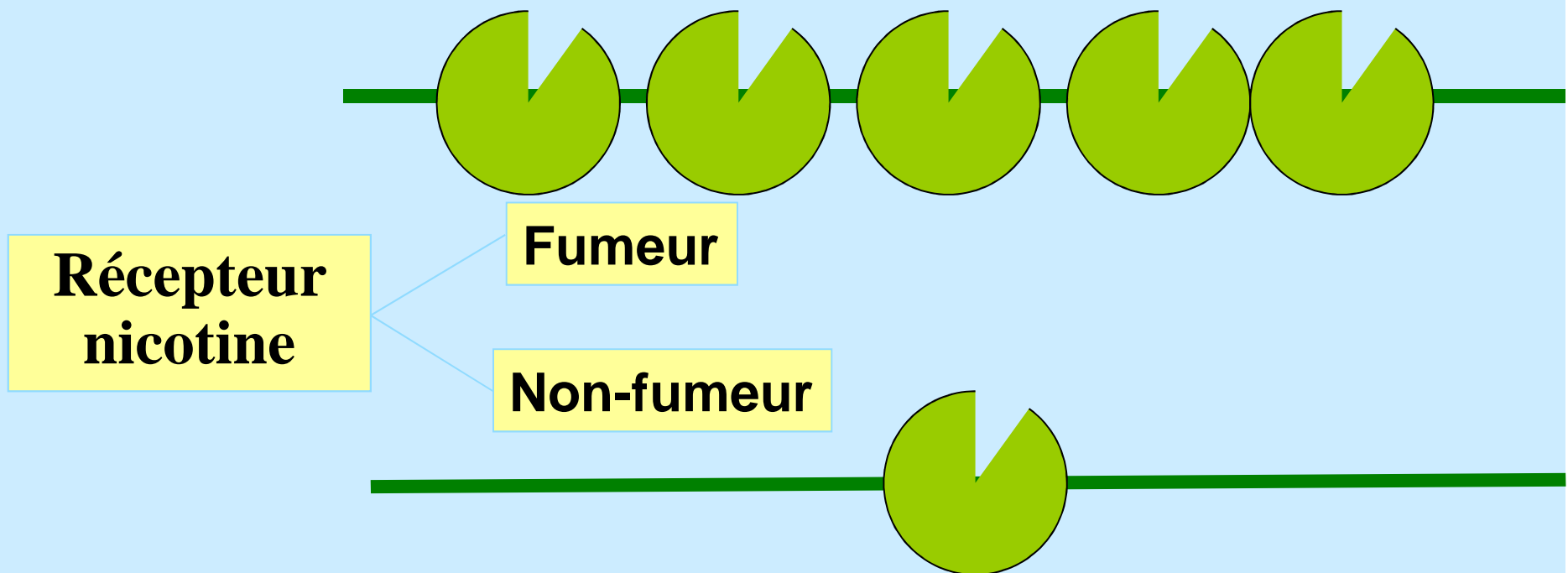
Progrès nécessaires : posologie, durée du suivi, prévention récidive...

Source : G. Lagrue

Les récepteurs à la nicotine

BDN2003-14DEP-002

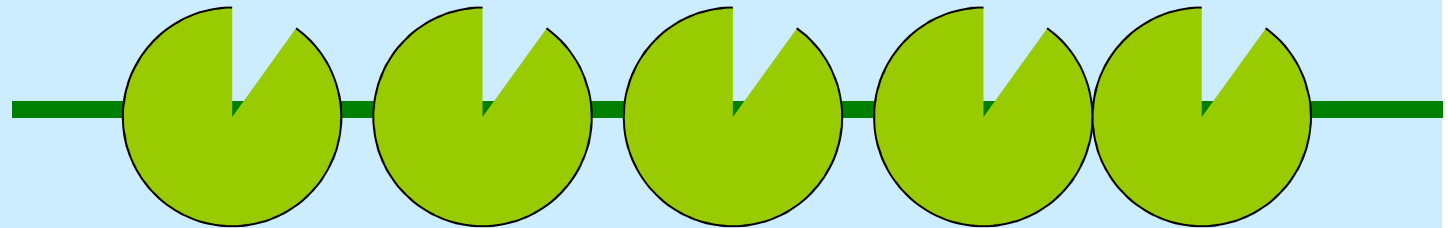
Membrane neurone zone réceptive
fumeur et non-fumeur



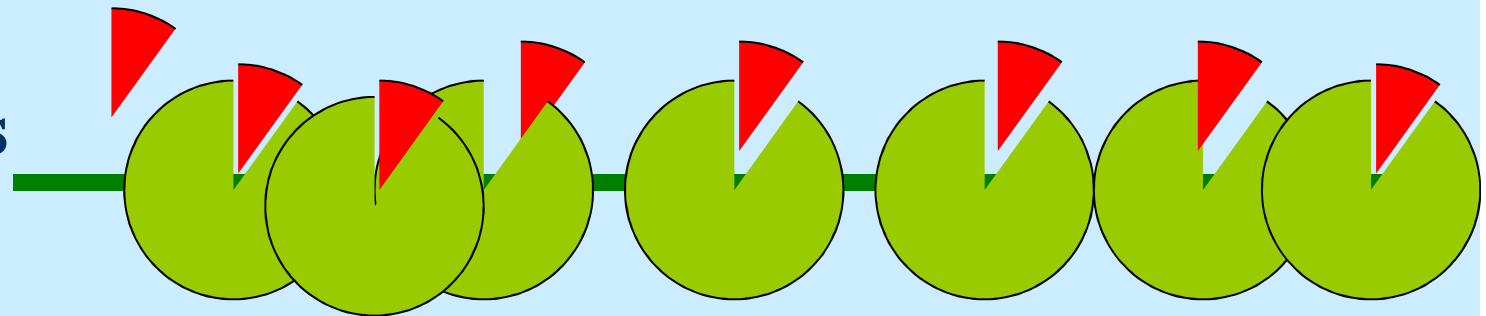
Les effets de la nicotine sur les récepteurs

BDN2003-14DEP-003

**Fumeur
en manque**



**Nicotine
avec shoots**



Les shoots de nicotine des bouffées de cigarettes:

- **Saturent les récepteurs et calment le manque**
- **Augmentent le nombre de récepteurs et les désensibilise**

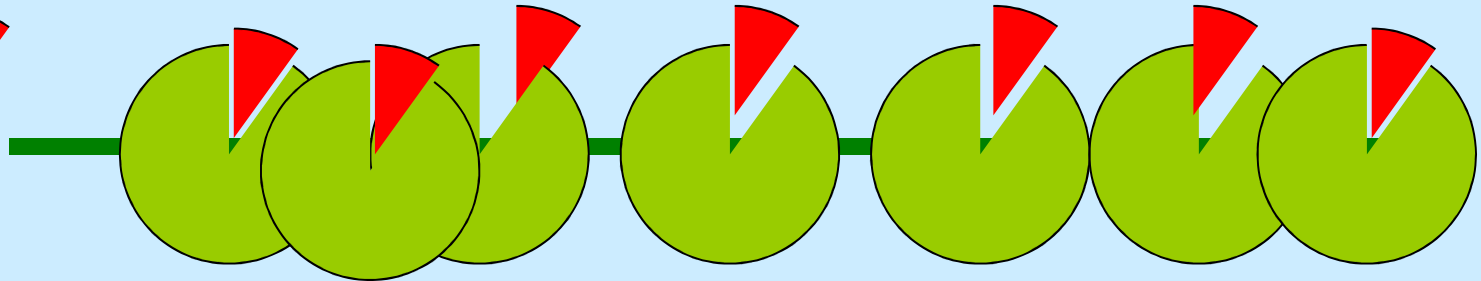
But du sevrage en nicotine

BDN2003-14DEP-004

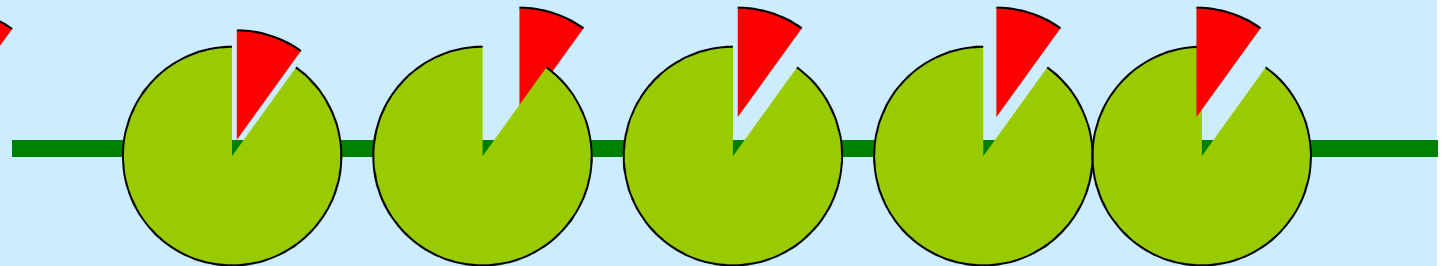
Le traitement nicotinique à 2 objectifs :

- Saturer les récepteurs et calme le manque
- Diminuer le nombre de récepteurs et les resensibiliser

Saturer les récepteurs



Diminuer le nombre des récepteurs



Conditions d'efficacité des substituts
nicotiques (lors de l'arrêt)

Programmer l'arrêt total du tabagisme.

Posologie initiale suffisante.

Eduquer à la prise éventuelle des gommes et des
timbres.

Adaptation de la posologie.

Suivi prolongé .

Prévention des récurrences.

3 outils de la substitution nicotinique

BDN2003-16SUB-006



Les outils de la substitution nicotinique

GOMMES depuis 1986

-2 mg – 4 mg : La dose de nicotine restant dans la matrice est en moyenne de 1mg. La dose libérée est donc approximativement de 1 mg pour les gommes de 2 mg (50 %) et de 3 mg pour les gommes de 4 mg (75 %).

Il existe des gommes de saveurs différentes (menthol, fruits...).

La nicotine est absorbée par la muqueuse buccale en 15 à 20 '.

L'efficacité de la nicotine libérée par la gomme est optimale lors de la mastication de la gomme et non lors de la déglutition.

Les taux plasmatiques de nicotine obtenus sont moindre que ceux obtenus par la prise de cigarette.

Il faut préciser au patient que la gomme ne doit pas être utilisée comme un chewing-gum, mais à l'inverse, mâchée très lentement et que la salive ne doit pas être déglutie.

Le risque de transfert de la dépendance aux cigarettes vers une dépendance à la gomme, sans être nul, reste marginal. - Succès doublé (20 à 40 %) en fin de traitement contre placebo (10- 20 % suivant importance soutien psychologique associé).

- Composante comportementale importante
- Avantages : le patient est "acteur" au fil de la journée
- Difficultés : troubles bucco-pharyngés, si mal utilisées, appareils dentaires, posologie insuffisante (utiliser 4 mg).

EFFETS SECONDAIRES: irritation buccale,aphtes,hoquet,brûlures gastriques

Ne pas prendre avec cafés ou substance acide, espacer de 20'

Risque de dépendance inférieur à 10%

utils de la substitution nicotinique

- COMPRIMES –PASTILLES SUBLINGUALES effet voisin des gommes mais prise plus discrète rendement à 100%
- **EFFETS SECONDAIRES:**
étourdissements, céphalées, palpitations, nausées

- TIMBRE:
 - Nicotine délivrée en continu à doses importantes (5 à 25 mg).
 - Posologie facile à fixer.
 - Difficulté : délivrance continue, donc parfois difficultés à gérer une charge émotionnelle imprévue.

Traitement le mieux évalué: méta analyse de 96 études 35692 fumeurs

On double le taux d'abstinents à 6 mois/placébo

18% abstinents à 1 an/ 10 % si placébo

Pas de dépendance

EFFETS SECONDAIRES: prurit, eczéma

Possibilité utiliser Cerat frais de galien 1 application 2 fois/jour

crème dermocorticoïde 1/jour en 2ème intention

- INHALEUR : apporte de la nicotine orale sous forme de micro-gouttelettes. Il compense la gestuelle et les manques immédiats.

Conseils pour l'utilisation des patchs

BDN2003-16SUB-016

Emplacement changé tous les jours.

Ouvrir emballage avec ciseau,

Poser le timbre en appliquant bien l'adhésif,

La transpiration peut décoller le timbre.

Un nouveau patch est appliqué dès le réveil (le patch ne doit pas être gardé la nuit chez la femme enceinte)

Le garder sous la douche est possible...

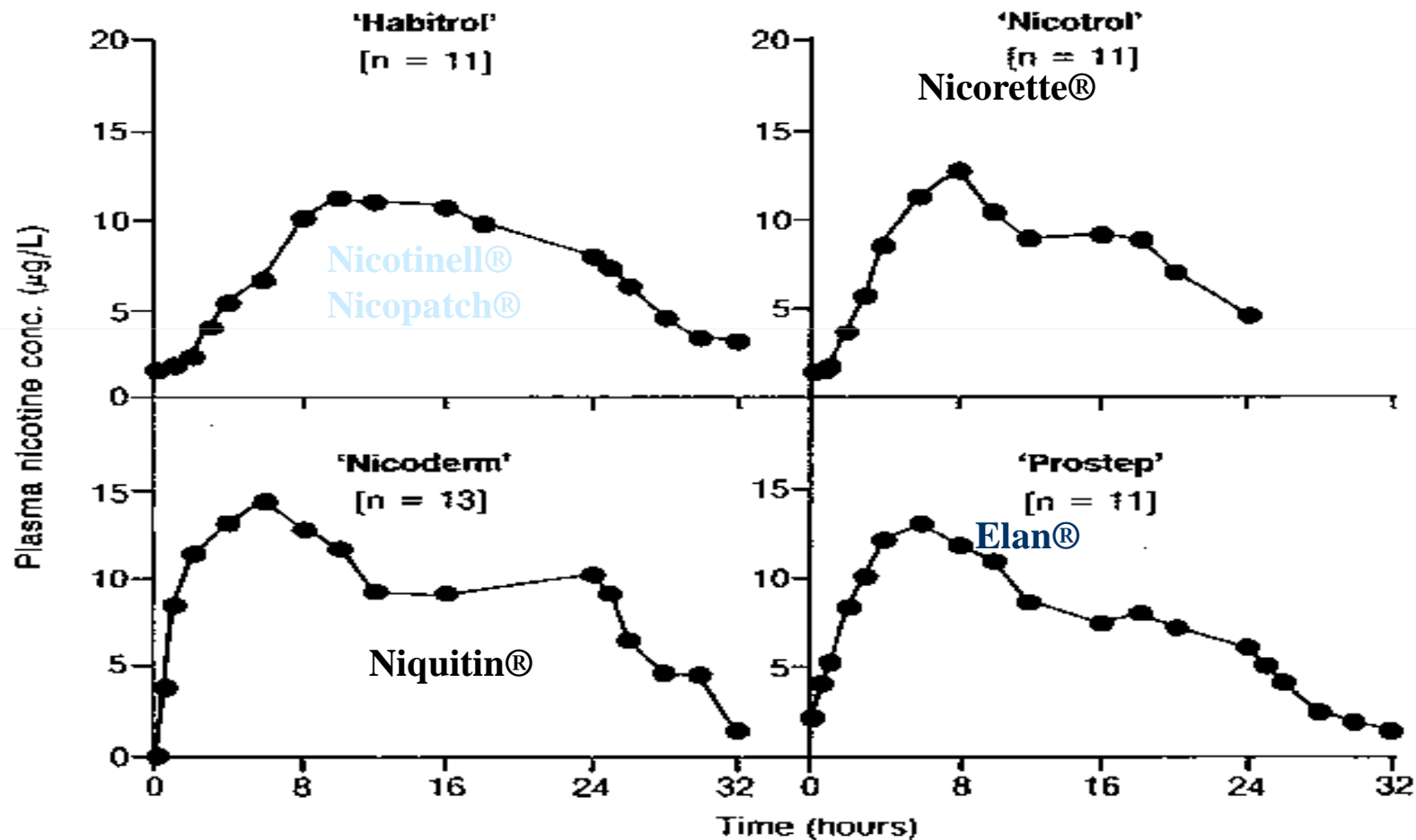
Sa taille est fonction du dosage souhaité de nicotine

Les meilleurs emplacements : la face externe des bras ou le haut de la fesse

LES PRODUITS

- **PATCH NICORETTE SKIN** 25mg sur 16h (équivalent à 1 de 21mg + 1 de 14 mg ou à ½ de 21 mg)
- **PATCH NICORETTE SKIN** 15 mg-10 mg sur 16 h
- **PATCH NICOPATCH** 21mg-14mg-7mg sur 24h
- **PATCH NICOTINELL** 21mg-14mg-7mg sur 24h
- **PATCH NIQUITIN** 21mg-14mg-7mg sur 24h

Les patchs nicotiques ne sont pas tous identiques



Benowitz NL. Nicotine replacement therapy: What has been accomplished – Can we do better? *Drugs*, 1993 ; 45:157-170.

- **MICROTABS NICORETTE 2 mg sublingual**
- **NICOPASS 1,5 mg à sucer menthe et menthe-réglisse et eucalyptus**
- **NICOPASS 2,5mg menthe**
- **NICOTINELL 1mg menthe**
- **NIQUITIN 2 mg –4 mg à sucer menthe et menthe fraîche**
- **NIQUITIN mini 1,5-4mg menthe et cerise**

- **GOMMES NICORETTE 2 mg -4 mg menthe fraîche,fruits,nature,menthe**
- **GOMMES NIQUITIN 2 mg -4 mg menthe ou nature**
- **GOMMES NICOTINELL 2 mg-4 mg menthe ou fruits**
- **INHALEUR NICORETTE cartouches 10mg**

comprimés

Durée de la substitution nicotinique

Schéma traditionnel :

3 à 6 mois à dose décroissante

toutes les 4 semaines (pas de prescription longue sans suivi).

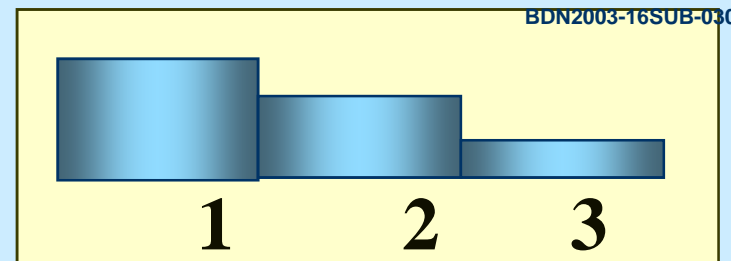


Schéma modifié selon circonstances :

- **Parfois raccourci : aucun symptôme de sevrage malgré un oubli.**
- **Souvent doit être prolongé :**
 - **Réapparition de la pulsion,**
 - **Anxiété,**
 - **Tentation selon environnement.**

Difficultés d'adaptation initiale de la posologie

L'évaluation initiale des besoins en nicotine est difficile.

- le nombre de cigarettes fumées n'est pas un bon indicateur (la quantité de nicotine absorbée variant de 1 à 10 pour une même consommation de cigarettes).

Souvent on dit 1 cig=1mg mais souvent sous-dosage Tenir compte du nombre de cigarettes fumées au maximum si réduction récente

Le test de Fagerström est le plus utile.


Il n'existe pas de dosage biologique utilisable en pratique quotidienne en médecine générale permettant de déterminer la posologie. La cotinine est un bon outil mais rarement disponible

Difficultés d'adaptation initiale de la posologie

- On peut s'aider du dosage du CO dans l'air expiré pour ajuster les doses:
 - si le patient a réduit sa consommation
 - s'il y a une grande discordance entre le Fagerström et le CO (sans causes évidentes)
 - si le patient fume encore avec les substituts
- Le dosage initial pourra être revu à la hausse, en cas de symptômes de manque.
- Proposer une adaptation de dose au plus tard à J7.

INDICATIONS DE PRESCRIPTIONS

- **Fagerström < 4: pas de substituts nicotiques en dehors des formes orales pour aider au travail comportemental**
- **Fagerström 4-6 débiter par dosage 14mg ou 10mg**
- **Fagerström 7-8 débiter par dosage 21mg ou 15mg**
- **Fagerström 9-10 débiter par dosage 21mg+ 14mg ou 21mg+1/2 15mg, voir 2 fois 21mg**
- **TENIR COMPTE DES AUTRES INDICATEURS: échec sevrage antérieur sous patch car sous dosage, dosage CO, nombre de cigarettes fumées actuellement et au maximum**



25 mg \Rightarrow 30 cigarettes,

2 paquets = 25 + $\frac{1}{3}$ 25

3 paquets 2 x 25

INDICATIONS DE PRESCRIPTIONS

- **Toujours proposer des substituts oraux en association pour répondre au craving et aux situations comportementales: de 1 à 15/ jour, bien expliquer l'utilisation**
- **A proposer en prise systématique pour prévenir l'envie ou au moment de l'envie**
- **Mettre patch au coucher chez les très dépendants (tenir compte des ATCD de troubles de sommeil, si le patient a déjà repoussé sa première cigarette)**
- **Si plusieurs patchs, en mettre 1 le soir, 1 le matin**
- **Si plusieurs patchs, essai de réduction de dose tous les 15 jours avec prudence**
- **Si problème de poids , ne pas hésiter à doser un peu plus**

COTININE

La nicotine inhalée correspond à :

Cotinine urine ng/ml X 13

Cotinine sang ng/ml X 8

Cotinine salive ng/ml X 10

**Berlin I et al. Etude ADONIS (Ajustement of the Dose of Nicotine
in Smoking cessation)**

Difficultés d'adaptation initiale de la posologie

- **Si pas d'envie de fumer et la cotinine sous cigarette équivaut à celle sous patch la dose de nicotine par substituts est bonne**
- **Si pas d'envie de fumer mais la cotinine sous patch est supérieure à celle sous cigarette diminuer (en fait dans ce cas les gens ont la sensation d'avoir trop fumé et diminuent d'eux même. Il est donc très important pour le médecin être joignable facilement par téléphone ou par mail.)**
- **Si envie de fumer et cotinine sous patch plus basse que sous cigarette: En général,' augmenter la dose car le suivi et le confort sont améliorés. Mais ne pas monter systématiquement, surtout si le patient le refuse. Dans ce cas on reste à cette dose plus longtemps avant de passer au palier inférieur.**
- **Si envie de fumer et résultats proches, la dose de nicotine est bonne, le problème est ailleurs : il est d'ordre psychologique.**

Adaptation de la posologie la première semaine

- **Si signes de surdosage...
baisse de la posologie et/ou pas de timbre la nuit,**
- **Si signes de sous dosage...
augmenter la posologie de substitution nicotinique en
se basant sur la prise éventuelle de nicotine**

**Trouver en une à deux semaines la posologie qui
supprime le syndrome de manque et ne donne pas de
signes de surdosage.**

- **Si continue à fumer après 2 semaines : reprendre le
problème.**

Symptômes surdosages

- **Très rares, pas graves**
- **Nausées**
- **Insomnie avec réveils fréquents**
- **Diarrhée**
- **Palpitations**
- **Céphalées**

Troubles de concentration intellectuelle à l'arrêt du tabac

- **Indépendants de la pulsion à fumer.**
- **Difficultés dans le travail.**
- **Amélioration spontanée progressive (3 à 6 sem.).**
- **Ne pas confondre avec un état dépressif.**
- **Les troubles de concentration peuvent conduire à différer le choix de la date d'arrêt de quelques semaines pour prendre en compte la vie professionnelle ou étudiante.**

Troubles du sommeil et sevrage tabagique

Sous dosage en nicotine

- insomnies soit à l'endormissement soit au petit matin, (durée de 2 à 4 semaines),
- fatigue au réveil, manque de tonus, somnolence

Arrêt avec substitution nicotinique sur 24 heures

- insomnies avec réveils multiples (sommeil "haché")
- durée du sommeil raccourcie, rêves et activité diurne normaux

Surdosage en nicotine

- insomnies +++, durée du sommeil très raccourcie, rêves+++
- hyperactivité diurne,

Survenue d'un syndrome dépressif après arrêt

- insomnies, réveil nocturne avec ruminations
- fatigue intense au réveil, cauchemars fréquents, somnolence diurne.

D'après Lagrue G, et al. Presse Med. 1994 ; 23 : 908-9

Rêves et troubles du sommeil au début du sevrage

- **Très fréquents, avec souvenirs très précis.**
- **Facilités par le timbre-nicotine**
 - **Avec ou sans trouble du sommeil**
 - **Parfois cauchemars → réveil**
dans ce cas soupçonner : états anxieux et états dépressifs.

Etude sommeil sous substitution

- **Etude de H.J. AUBIN**
- **18 patients**
- **Augmentation du sommeil lent**
- **Diminution microreveys**
- **Augmentation densité sommeil paradoxal**
- **Peu d'impacts sur aspects subjectifs du sommeil**

Substitut et arrêt temporaire

L'arrêt temporaire imposé du tabagisme augmente le risque d'accident du travail et de la route

Les substituts sont proposés sur les moyens et long courriers d'Air France.

Une AMM a été obtenue pour cette indication (gommes, inhalateur).

Rôle du médecin pour mettre à disposition des substituts aux fumeurs travaillant sur des postes dangereux ?

Sevrage et anesthésie

- **Arrêt du tabagisme minimum 48h avant**
- **Arrêt souhaitable 8 semaines avant**
- **Substitution nicotinique conseillée si Fagerström ≥ 5**

Bien substituer en post-opératoire



EFFICACITE SUBSTITUTS NICOTINIQUES

Méta analyse 2008 sur 83 études

Abstinence mesurée à 6 mois/placebo	RATIO	NB
ETUDES		
Nicotine gum 6-14 semaines	1,5	15 études
Haute dose patch > 25 mg	2,3	4 études
Gommes > 14 semaines	2,2	6 études
Varenicline 2 mg/jour	3,1	5 études
Nicotine inhaleur	2,1	6 études
Nicotine patch 6-14 sem	1,9	32 études
Patch > 14 semaines	1,9	10 études
Patch > 14 s + gum + spray	3,6	3 études

BENEFICES FORTES DOSES

Gommes 4 mg versus 2 mg
2,2

Fumeurs très dépendants
7 études

Patch 42-34-25 versus 21/22/1 1,21
6 études



Etude confirmant l'utilisation du TNS au-delà de 12 semaines.

Schnoll – Ann Intern Med 2010 Feb

8 s sous patch versus 24 s.

Abstinence ponctuelle significativement différente à 24 semaines, pas à 52.

Si on regarde abstinence sur 7 jours, significatif.

REDUCTION DE RISQUE

Réduction soutenue < 50 % versus placebo 4,93

2 études Hugues JR, Carpenter JM. The feasibility smoking reduction : an update. *Addiction* 2005 ; 100 : 1074-89.

Intérêt du TNS dans la stratégie de réduction à long terme,
Intérêt du TNS pour induire à terme un arrêt du tabagisme
Bonne tolérance.

L'arrêt total est une priorité : la réduction de consommation par TNS est une possibilité préalable chez :

- Les fumeurs en impasse dans leurs tentatives d'arrêts,
- Les fumeurs ne voulant pas arrêter mais prêt à réduire,
- Au titre de l'aide à l'abstinence temporaire.

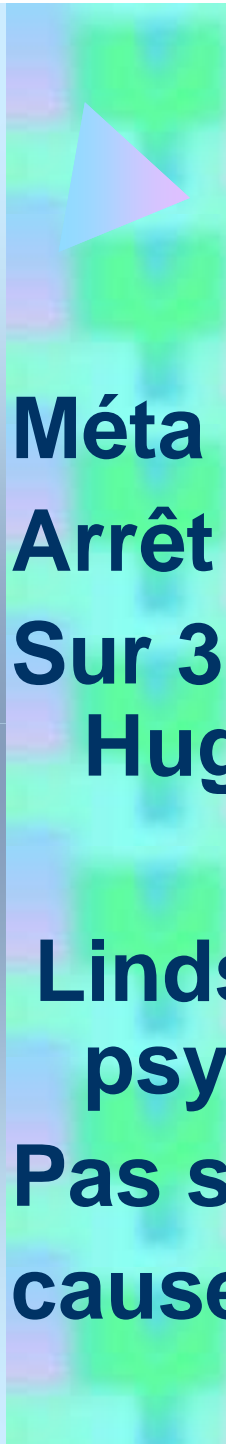
Silagy JC, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G, Nicotine Replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 ; (3) : CD 000146



L'arrêt brutal serait préférable à l'arrêt graduel.

Etude de Hughes dans Drug Alcohol Depend 2010 May

Comprimés 3 s à 1 mois avant l'arrêt (réduction) versus arrêt brutal.



**Méta analyse de l'utilisation du TNS avant
Arrêt 7 études : efficacité non probante.
Sur 3 études Bullen 2010, Etter 2009 et
Hughes 2010 contredisant l'effet.**

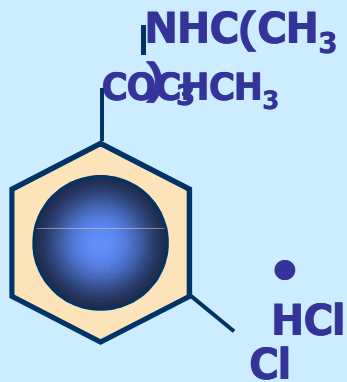
**Lindson et Aveyard dans
psychopharmacology 2010 Nov
Pas significatif et pas d'indication sur les
causes d'une éventuelle efficacité.**



BUPROPION:ZYBAN

Bupropion (Zyban®)

BDN2003-17MED-003



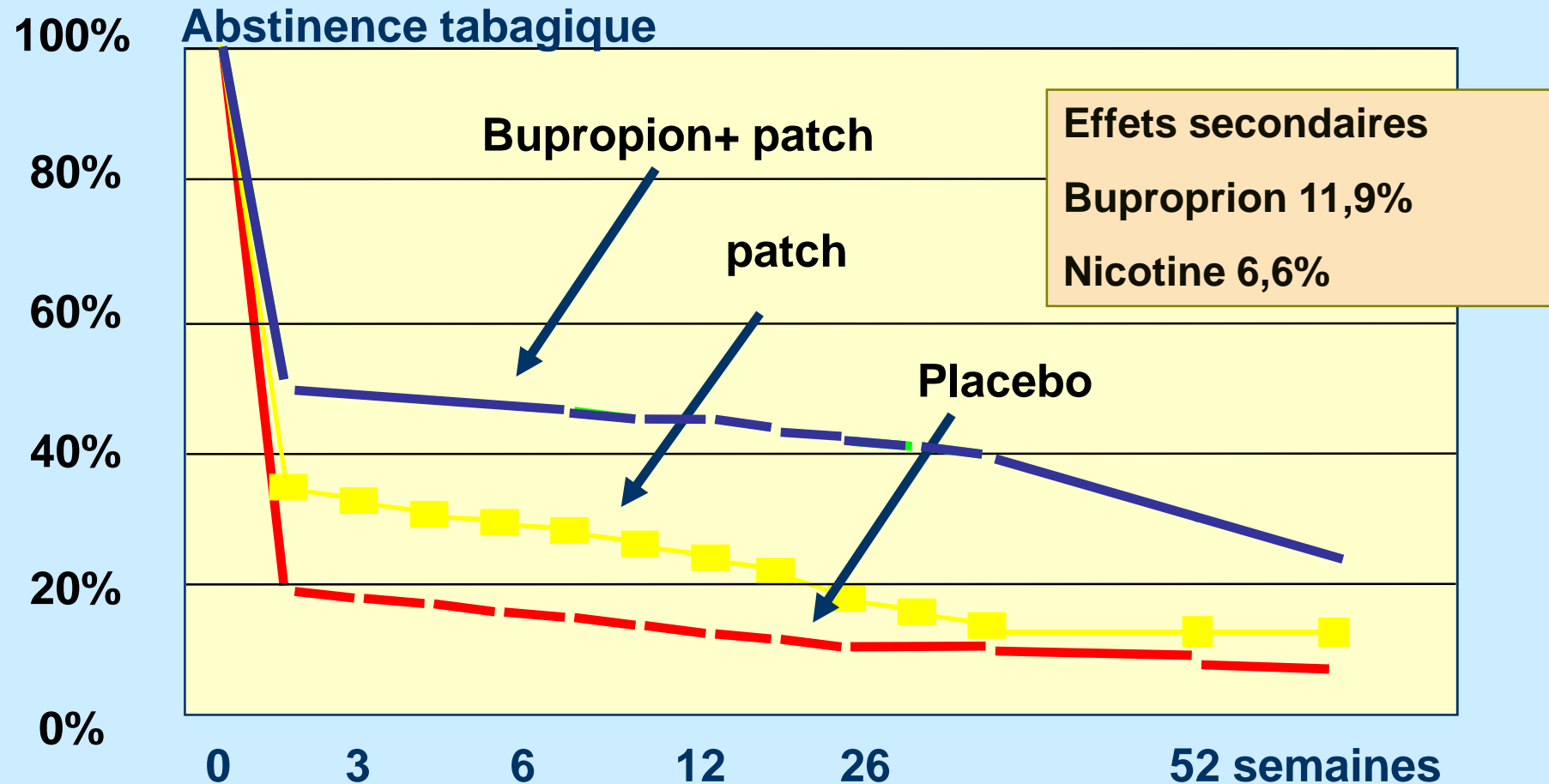
- ✓ Aide les patients motivés à l'arrêt du tabac
- ✓ Réduit les symptômes de sevrage
- ✓ Limite la prise de poids
- ✓ Sur les études disponibles : dérivé de la bêta-phényléthylamine à l'origine de l'adrénaline, noradrénaline, dopamine mais aussi amphétamine. Médicament non-nicotinique de la famille des inhibiteurs complets de la recapture de la noradrénaline et partiel de la dopamine
- ✓ Concentration plasmatique en 2,5 à 3 heures, métabolisé par le foie, demi-vie d'élimination 20h, élimination urinaire à 80%

Bupropion (Zyban®)

- ✓ Il a une efficacité un peu supérieure aux substituts nicotiques
- ✓ Combinaison Bupropion+ Substitut nicotinique plus efficace que l'un ou l'autre isolement
- ✓ Utilisation chez un adulte motivé, Fagerström > 4
- ✓ Contre indication chez femme enceinte ou allaitante
- ✓ Débuter à 1 comprimé à 150mg pendant 6 jours à prendre réveil, puis à partir du 7ème jour prendre 2ème comprimé espacé du premier d'au moins 8 h
- ✓ Arrêt du tabac programmé entre le 1er et le 14ème jour
- ✓ Traitement durant 7 à 9 semaines, arrêt à la 7ème si pas d'efficacité

Etude comparative : Bupropion - Substituts nicotiques

BDN2003-17MED-005



NB : les substituts nicotiques sont donnés à une dose non optimale

Source : Jorenby NEJM 1999, 340, 685

RESULTATS ETUDES

- **153 patients placebo/153 bupropion 150mg/156 bupropion 300mg**

15%/27%/27% à 6mois

12%/23%/23% à 1an

- **Autre étude: 2292 patients non dépressifs**

Légère supériorité aux patchs

ETUDE Henri-jean AUBIN

- **506 fumeurs français**
- **7 semaines ZYBAN 300 LP versus placebo**
- **suivis 26 semaines**
- **abstinence semaine 7**
- **ZYBAN 41% placebo 21%**
- **abstinence semaine 26**
- **ZYBAN 25% placebo 13%**
- **diminution de poids à semaine 7 pas à 26**

Bupropion: Contre-indications

- ✓ Hypersensibilité au Bupropion ou a un composant des comprimés
- ✓ Histoire actuelle ou ancienne de :
 - Crises convulsives -Epilepsie
 - Anorexie mentale ou boulimie
 - Psychose maniaco-dépressive
- ✓ Insuffisances hépatiques ou rénales
- ✓ Patient atteint d'une tumeur du SNC
- ✓ Patient en cours de sevrage alcoolique ou de benzodiazépine
- ✓ Traitement concomitant avec les IMAO
- ✓ **Toute situation abaissant le seuil épileptogène:attention** aux interactions médicamenteuses
- ✓ Prudence si HTA

Attention :
Risque
convulsions
sous Bupropion
= 1/1000

Possibilité de l'utiliser à demi-dose si:

- **Sujet âgé**
- **Abus alcool**
- **ATCD traumatisme crânien**
- **Diabète traité**
- **Association avec un autre antidépresseur**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES

372 CAS sur 524 000 PERSONNES

- **Angio oedeme, choc, urticaire,...**
- **Convulsions,**
- **Syndrome dépressif, suicide, attaque de panique,...**
- **Coronaropathie, AVC,...**

AUTRES EFFETS SECONDAIRES

- **Insomnie**
- **Sécheresse buccale**
- **Épisodes d'agitation 1/100**
- **Confusion**
- **Anoréxie**
- **Augmentation TA**
- **Urticaire**
- **Arthralgie**
- **Anxiété**
- **...**

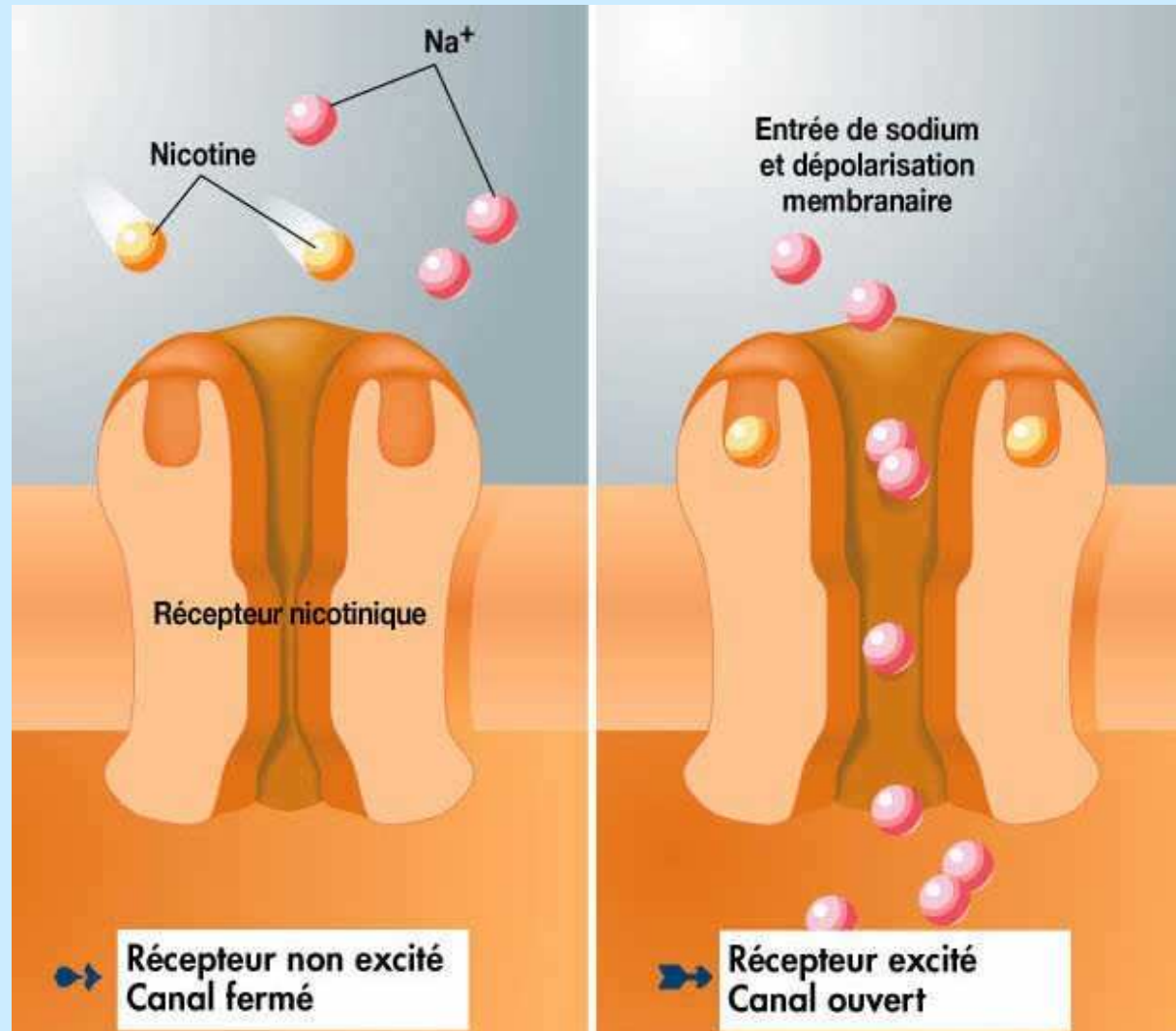
LA VARENICLINE

- **Nouvelle classe thérapeutique :
Agoniste partiel sélectif des
récepteurs nicotiques
cholinergiques $\alpha 4\beta 2$**

Les récepteurs nicotiques (1)

*Les récepteurs
cholinergiques
nicotiniques*

Source : I.BERLIN



Les récepteurs nicotiques (2)

- **Les récepteurs nicotiques ACh sont des récepteurs pentamériques, canaux ioniques, ouverture par liaison ligand-récepteur**
 - Sous-unités: $\alpha 2$ à $\alpha 10$ et $\beta 2$ à $\beta 4$**
 - \Rightarrow combinaisons multiples**
- **Neurotransmetteur endogène: ACh**
- **La présence de sous-unité $\beta 2$ est nécessaire**
 - **Pour auto-administration nicotinique;**
 - **Pour les fonctions cognitives (chez la Souris)**



Qu'est-ce un agoniste partiel ?

- A une forte affinité au récepteur
- Stimule le récepteur comme l'agoniste
- Par son affinité $>$ à l'agoniste reste sur le récepteur et antagonise l'effet de l'agoniste

LA VARENICLINE:CHAMPIX

- Effets :
 - Diminuer l'envie de fumer et les symptômes de sevrage → **effet agoniste**
 - Inhiber la satisfaction et la récompense dues à la nicotine (cigarettes) → **effet antagoniste**

Varenicline:

- Absorption: concentration plasmatique maximale en 3-4h
- Distribution: se répartit dans les tissus dont le cerveau , liaison aux protéines plasmatiques faible; passe la barrière placentaire et passe dans le lait
- Metabolisme: il est minimal avec 92% du produit éliminés sous forme inchangée dans les urines
- Excretion: demi-vie d'élimination est d'environ 24h
- Pas de modification chez l'insufisant hépatique

POSOLOGIE

- **JOURS 1 à 3: 0,5/ jour**
- **JOURS 4 à 7: 0,5 matin et soir**
- **JOURS 8 à la fin du ttt: 1mg matin et soir**
- **Fixer une date d'arrêt**
- **Débuter CHAMPIX 1 à 2 semaines avant cette date**
- **Possibilité de réduire à 0,5 matin et soir si intolérance**
- **Traitement de 12 semaines, possibilité d'arrêt progressif**
- **1mg/jour si ins rénale majeure**

EFFETS SECONDAIRES

- **Nausée 28,4% , vomissements, constipation diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale**
- **Augmentation appétit**
- **Rêves anormaux, insomnie**
- **Fatigue**
- **Céphalées, somnolence, vertiges (attention conduite)**
- **Effets peu fréquents cités: panique, tremblements, FA, accouphènes, hématurie, éruption, raideur articulaire ménorragie, glycosurie,**
- **Dépression, idées suicidaires ???**



Champix et Nausées

- **20 à 30 % des cas**
- **Prendre au milieu du repas ou après**
- **Vogalène sublingual**
- **Diminution dose 0,5 x 2**

ETUDES COMPARATIVES

	Etude 1 (n = 1022)		Etude 2 (n = 1023)	
	TAC – 4S	AC Sem.9-52	TAC – 4 S	AC Sem. 9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %



EN CAS DE PROLONGATION APRES 12 SEMAINES

	CHAMPIX n = 602	Placebo n = 604
AC Sem. 13-24	70,6 %	49,8 %
AC Sem. 13-52	44,0 %	37,1 %

CHAMPIX

Etudes CHAMPIX

- 1 étude française de tolérance – Dupond
Presse Médicale 2009

10 cs 338 patients

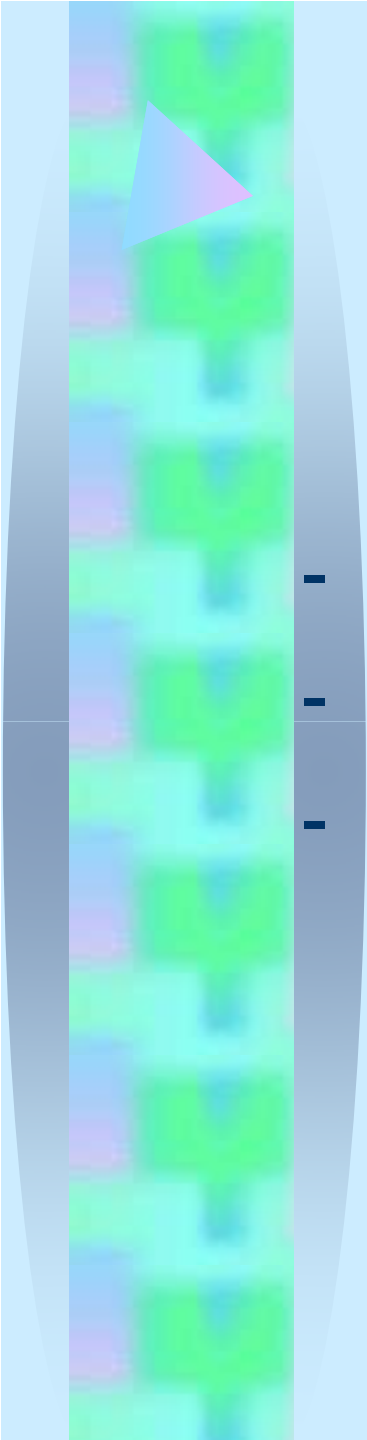
12/02/2008 12/02/2008

1 effet second chez 45 % patients

30% nausées, 7% insomnies, 13% rêves

19 troubles psychiatriques

8 ES graves.

- 
- **2738 sujets VARENICLINE**
 - **1655 sujets placebo Etude Pfizer**
 - **Risque relatif trouble humeur 1,55**

**Varenicline Is Effective for Smoking Cessation in Patients
With Mild to Moderate COPD: Presented at CHEST
2009-author:TASCHKIN DP**

**Population BPCO fumeurs d'au moins
20 cigarettes/jour : 500 patients
Varenicline/placebo.**

VEMS < 70 %

CV

Abstinence à 1 an 19 % vs 5,6 % placebo

Pas d'effet secondaire psy.

Effet secondaires sévères :

2,8 % Varenicline 2 décès

4,4 % placebo 1 décès

2 idées suicidaires groupe placebo

Humeur dépressive idem dans 2 groupes



ETUDE RIGOTTI

- **350 patients sous varenicline**
- **350 sous placebo**
- **Patients coronariens stables, 6 à 8 semaines apres IDM**

- **Entre 9 et 12 semaines 47% abstinent/13%**
- **A 24 semaines 28% abstinent /9,5%**
- **A 52 semaines 19% abstinent/7%**

- **À 1 an: pas d'effet secondaire important, pas événement psy**

- **Rigotti Na, Benowitz NL et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Cardiovascular Disease. A Randomized Trial. Circulation, published online before print, Jan 2010**

ETUDE STAPLETON

Addiction 2008

- **Utilisation TSN et Varenicline: pas de majoration des effets 2nd si troubles psy preexistant**

Stapleton JA, Watson L. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness.

Addiction. 2008 Jan;103(1):146-54. Epub 2007 Nov 19.

•

Etude D. Gunnel oct 2009

- 63265 patients sous TSN
- 11 000 sous Varenicline
- 6422 sous Bupropion
- Analyse à 18 mois
- Risque d'avoir un effet 2nd 1,12(+ si patch)
- Maximum efficacité Varénicline entre 8 et 12 sem
- 2244 dépressions, pas d'augmentation du risque suicidaire
- RR Varenicline < TSN


Gunnel D et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. BMJ Oct 2009;339:b3805



Etude Gunnell en 2009 dans BMJ

	Nicotine	Bupropion	Varenicline
Risque suicidaire TS + Suicide	1	1,17	1,12
Idées Suicidaires	1	1,20	1,43
Traitement anti dépresseur mis en route	1	0,91	0,88

11000 patients sous Varenicline
63265 patients sous substituts nicotiques
6422 patients sous Bupropion



Champix et Sécurité Neuropsychologique

- **Tonstag et al 2010 juin Expert Rev Respirmed**
- **Métaanalyse 10 essais**
- **3000 patients sous Varenicline et 2000 Placebo = augmentation des troubles du sommeil**
- **Pas de différence autres troubles psy**
- **Légère augmentation des troubles dépressifs mais différence non significative, effets plus importants dans les 4 premières semaines.**

Méta-analyse de Singh

Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline : a systematic review and meta-analysis.

**Versus Placebo, 14 études en double aveugle
8 216 participants.**

**Augmentation risque groupe Varenicline 1,06%
56/4908 versus 0,82 % 27/3308**

odd ratio 1,72



Commentaires de Taylor Hays

Ne pas oublier que l'arrêt du tabac réduit la mortalité par accident cardiaque.

Peu Différence de 0,24 % entre les 2 groupes.

Sur 1000 patients, 2,4 risquent un accident cardiovasculaire. d'événements dans les 2 groupes peut modifier odd ratio.

+ de perdu de vue dans groupe placebo.



Recommandations Yvan Berlin

- **Continuer à prescrire Champix,**
- **Rester dans l'AMM,**
- **Substituts nicotiques en premier.**
- **Prévenir les patients des études (mot dans dossier)**
- **Surveillance rapprochée.**
- **Prescription tous les 15 jours.**



AMM Champix

Contre Indication :

allergie,

adulte jeune < 18 ans,

enfant,

Insuffisance rénale stade terminal,

grossesse.



Mise en garde et précaution d'emploi

- **Traitement par Théophylline, warfarine, Insuline, médicament métabolisé par CyP1A2**

- **Agressivité,**

- **Agitation,**

- **Trouble de l'humeur,**

- **Trouble comportemental,**

- **Anxiété,**

-

- **Dépression sévère, surveillance**

- **Tendance suicidaire.**

arrêt

traitement

et

poursuivre

surveillance



Utiliser prudemment si

- **Trouble bi-polaire,**
- **Trouble psychiatrique sévère,**
- **Schizophrénie,**
- **Épilepsie,**
- **Convulsions.**



Quelque soit terrain :

- Risque trouble neuropsychique,
- Risque dépression,
- Risque nervosité,
- Risque suicidaire,
- Risque insomnie,
- Risque réaction cutanée.

⇒ **Surveillance**

Diminuer progressivement la posologie.

Sur le plan cardiaque, FA, palpitations peu fréquentes,

IDM, fréquence indéterminée.

On attend 3 mois post IDM.



Diapos Champix

Conseils :

- **Proposé patch en premier, si dépendance physique. Traitement bien conduit à bonne dose.**
- **Noté dans dossier : patient a été averti des effets secondaires sous Champix : nausées, troubles digestifs, asthénie, troubles du sommeil avec réveils fréquents, insomnie, cauchemars, céphalées sont des effets attendus.**

- **Effet dépression, tentative de suicide. Aucune étude scientifique n'a prouvé le lien de causalité entre prise de Champix et dépression ou tentative de suicide. Mais patient devra être suivi régulièrement et devra avertir son médecin traitant ou son tabacologue devant toute modification de l'humeur.**
- **Sur le plan cardiaque, risque de 0,24 .attendre 3mois post IDM**
- **Le patient devra informer son médecin traitant ou son tabacologue de tout autre effet secondaire.**



AUTRES PSYCHOTROPES



Les médicaments psychotropes dans l'arrêt du tabac

actuellement à l'étude chez le sujet non déprimé :

Antidépresseurs tricycliques (imipraminiques),

Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS),

IMAO de nouvelle génération



Autres antidépresseurs

- **Milnacipran IXEL**
- **Duloxetine**
- **Venlafaxine EFFEXOR**
 - <150 serotonine**
 - 150-300 noradrenaline**
 - >300 dopamine**

Effets 2nd HTA et CyP 450



AUTRES PSYCHOTROPES

- **Pas d'indication dans le sevrage lui-même: recommandation AFSSAP**
- **Mais indication pour traiter les comorbidités psychiatriques avant de débuter le sevrage**

AUTRES PSYCHOTROPES

ANXIOLYTIQUES

- **BUSPAR**: agoniste 5HT_{1a}, module la transmission sérotoninergique, pas sédatif, pas addictif

Débuter à 1/2 -1/2-1/2

- **STRESAM** : 1.1.1
- **ATARAX 25**
- **BENZODIAZEPINES**: attention risque dépendance

- **ANTIDEPRESSEURS**
- **IRS**: privilégier ceux ayant une action anxiolytique et antidépressive
- **DEROXAT**: 1/jour
- **SEROPRAM**: 1/jour
- **SEROPLEX 10**: 1/jour
- **EFFEXOR 37,5**: 2 gélules le matin
- **IXEL**
- Intérêt du **PROZAC** si problème de poids sans TCA 1/jour

Effets secondaires:nausées,somnolence....

Dépression et tabac

- **Dépression avérée :**
 - **IRS 4 à 8 semaines puis arrêt tabac**
 - **Poursuivre IRS 6 mois**
- **ATCD dépression lors d'un sevrage antérieur**
 - **IRS + SN**
- **Dépression au cours du sevrage**
 - **IRS**

AUTRES TRAITEMENTS

- **PHYTOTHERAPIE:**

- **SYMPAVAGOL 2/2/2**

Passiflore 40mg- aubépine 20 mg

- **TRANQUITAL 2 au coucher**

Valériane 34 mg-aubépine 38mg

- **EUPHYTOSE 2/2/2**

Valériane 50 mg-aubépine 10 mg-passiflore 40 mg-
kola-paullinia

- **SPASMINE 2/2/2**

Valériane 150 mg- aubépine 100 mg



MILLEPERTUIS

Revue prescrire mai 2004

- **Indication: dépression légère ou modérée**
- **Efficace mais peu d'études, posologies mal connues**
- **Peu d'effets secondaires: syndrome sérotoninergique, photosensibilité**
- **Attention car beaucoup d'interactions médicamenteuses (cytochrome P450)**
- **Attention si insuf.rénale**



MILLEPERTUIS


PROCALMIL 1- 0 – 1

MILDAC 1 à 3 cp/jour,

**Interaction médicamenteuse :Si DIGOXINE
Théophylline**

**Traitement pour HIV,Éviter soleil,Anti-coagulants
oraux,**

Anti-convulsivants,Contraceptifs oraux,Grossesse.



LES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Etude de Pippier ME et al 2009

- **Cette étude randomisée portant sur 1504 fumeurs**
- **Comparaison de cinq modalités thérapeutiques pendant 8 semaines (cp à la nicotine 2 ou 4 mg, patch à 21 mg puis à doses dégressives, Bupropion à 150 mg x 2/jour, patch + losange, Bupropion + cp).**
- **Tous les moyens d'aide ont été significativement supérieurs au placebo en termes de taux d'arrêt au 6^{ème} mois.**
L'association patch + cp s'est révélée la plus efficace (OR = 2,34 ; p < 0,001), l'ensemble des thérapeutiques a été bien toléré.

Pippier ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, Baker TB. A Randomized placebo Controlled Clinical Trial of 5 smoking cessation Pharmacotherapies. *Arc Gen Psychiatry* 2009 ; 66 (11) : 1253-62

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Etude Smith SS, et al 2009

- Elle a comparé les mêmes modalités thérapeutiques sur 1346 fumeurs traités pendant 8 semaines.
- au 6^{ème} mois, taux d'arrêt supérieur pour les combinaisons de patch avec cp (26,9%) et de Bupropion avec cp (29,9%).
- L'ensemble des propositions thérapeutiques est bien toléré.

Smith SS, Mc Carthy DE, Jacuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, Fraser DL, Fiore MC, Baker TB, Jakqon TC. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation in Primary Care Clinics. *Arch Intern Med* 2009 , 169 (22) : 2148-55.



Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS et Bupropion

- **Cette association ne s'est révélée supérieure que dans certains essais et chez les patients déjà répondeurs au Bupropion.**
- **En revanche, elle peut être source d'épisodes hypertensifs et rien ne justifie actuellement sa préconisation dans le sevrage tabagique.**

*Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques.
Conférence d'experts. Paris : OFT, 2009*

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 685-91.



Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS et Varénicline

- **L'association à la Varénicline de TNS n'a révélé ni toxicité très significative ni intérêt manifeste.**
- **Compte tenu du mécanisme d'action de la Varénicline, l'association de TNS TD accroît le risque d'effets secondaires.**

*Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques.
Conférence d'experts. Paris : OFT, 2009.*

Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, et al..Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2009 ; 11 (5) : 572-576.

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS TD – Nortriptyline

- **Les recommandations américaines de mai 2008 rapportent un doublement du taux d'arrêt à 6 mois par cette association (OR = 2,3 IC 95% : 1,3 – 4,2).**
- **Une telle association n'est donc pas utile car elle n'améliore pas le pronostic de l'arrêt mais expose aux effets secondaires de la Nortriptyline :**
Antidépresseur
tricyclique, métabolite du Iaroxyl.

Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline, 2008 update, US Department of Public Health and Human



Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS TD – IRS

- **Ces mêmes recommandations font un constat identique ;**
- **les IRS ne seraient donc pas intrinsèquement des médicaments d'aide à l'arrêt du tabagisme**
- **Mais ils sont efficaces pour compenser les fréquents troubles anxio-dépressifs associés au tabagisme et/ou sevrage tabagique.**

Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline 2008 update. US Department of Public Health



Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS Mécamylamine

- **La Mécamylamine est un inhibiteur des récepteurs nicotiques dont l'intérêt dans le sevrage tabagique résulterait de la réduction préalable de leur « nombre et fonction » avant arrêt complet par TNS.**
- **L'impact réel de l'association est difficile à évaluer sur la base des études publiées.**

George TP. *Medication Treatments for Nicotine Dependence*. New York : Taylor & Francis. 2006.

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS – IMAO

- **L'objectif d'une telle association est de reproduire les effets stimulants centraux du tabac : la nicotine stimulant le système dopaminergique et la molécule IMAO remplaçant les bétacarbolines présentes dans la fumée de tabac.**

Biberman R *et al*, A randomized controlled trial of oral selegiline plus nicotine skin patch compared with placebo plus nicotine patch for smoking cessation. *Addiction* 2003 ; 98 (10) : 1403-07

- **Différents travaux ont mis en évidence le rôle des IMAO de la fumée du tabac de la dépendance tabagique. Ces essais laissent à penser que cette voie thérapeutique est d'autant plus prometteuse qu'elle intègre une association aux TNS (mode d'action du Bupropion).**

Berlin I, Said S, Spreux – Varoquaux O, Launay JM, *et al*. A reversible mono amine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependant smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995 ; 58 : 444-52.

AUTRES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

Carrao JL et al 2007

- L'association de Sertraline (Zoloft© 50mg/jour) et de Buspirone (10mg/jour) pendant 90 jours a été utilisée dans l'aide à l'arrêt du tabagisme de fumeurs des deux sexes et comparativement à un groupe traité par placebo.
- Tous les patients bénéficiaient d'un soutien régulier par TCC.
- A la 26^{ème} semaine, un taux d'arrêt était significativement supérieur dans le groupe traité (OR = 4,14)

Carrao JL, Moreira LB, Fuchs FD The efficacy of the combination of sertraline with buspirone for smoking cessation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007 ; 257 (7) : 383-8.



PERSPECTIVES D'AVENIR


- **Le contrôle du « craving » paraît être un enjeu important pour l'avenir de la prise en charge du sevrage tabagique, différentes molécules se révélant prometteuses en particulier le Topiramate (Epitomax©) qui est antagoniste des récepteurs au Glutamate et potentialisateur du GABA.**

Anthenelli RM, Blom TJ, Mc Elroy SL, Keck PE. Preliminary evidence for gender – specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation. *Addiction* 2008 ; 103 (4) : 687-94.

Samalin L, Schmitt A, Brousse G, Perriot J, Boute-Makota V, Llorca PL, Limiter le craving : y a-t-il des nouveautés thérapeutiques ? *Rev F Psv*



AVENIR!!!!



**Une nouvelle molécule agissant sur les
recepteurs & 432 (sazetidine – A) ce
n'est
pas un agoniste partiel mais
désensibilise
récepteur. Action aussi sur l'alcool –
essai
chez le rat.**

LE VACCIN

- Sécurité et réponse immunitaire d'un vaccin conjugué contre la nicotine (Nicvax*) : résultats préliminaires d'une étude randomisée , contrôlée contre placebo chez des fumeurs en bonne santé et des non-fumeurs

Le NICVAX®

OBJECTIFS

- **tester la sécurité et la réponse immunitaire d'un vaccin conjugué (NicVAX*), qui consiste en injection de nicotine sous forme de 3-aminomethylnicotine liée à une exoprotéine A de *Pseudomonas aeruginosa*, protéine porteuse non toxique.**

Le NICVAX®

Ce vaccin produit des anticorps spécifiques anti-nicotine qui se lient de manière réversible à la nicotine libre dans le plasma, bloquant en conséquence son entrée dans le cerveau

Le NICVAX®

21 fumeurs sains et 9 non-fumeurs sains ont été randomisés dans l'étude ; ils ont reçu respectivement 100 microgrammes de vaccin ou de placebo. Tous les sujets ont reçu une première dose au jour J0 suivie d'autres doses à J14, J28 et J182.

Le NICVAX®

- - **Des réactions locales ont été observées, comme avec tout autre vaccin intramusculaire. La réaction la plus fréquente sur le plan local, douleur ou sensibilité, a été rapportée à la fréquence de 11 à 47%.**

Le NICVAX®

Les réactions générales les plus fréquentes, mal de tête, état de malaise et d'inconfort et myalgies, ont été rapportées chez 5 à 23% des personnes..

Résultats

Si un fumeur vacciné fumait, il ne ressentirait absolument aucun plaisir, il pourrait tirer indéfiniment sur sa cigarette, c'est comme s'il fumait de la paille, la nicotine ne franchit donc pas la barrière hémoméningée et n'arrive pas au noyau accumbens.

CONSEILS

- **Pas de traitement miracle**
- **Bien peser le pour et le contre**
- **Toujours faire un suivi pour adapter les doses**
- **Suivi psychologique**
- **Ne pas oublier les thérapies cognitives et comportementales**

