

EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRET

Docteur Jean PERRIOT
Dispensaire Emile Roux
Clermont-Ferrand
jean.perriot@puy-de-dome.fr



DIU Tabacologie
Clermont-Ferrand - 2016



NOTIONS GENERALES

INTRODUCTION.

LE TABAGISME EST UN COMPORTEMENT DE DEPENDANCE.

- Rencontre entre un individu, un produit, un environnement
- Acquisition puis maintien (renforcements internes et environnementaux)
- Dépendance (psycho-comportementale, pharmacologique)

JUSTIFICATION DE L'AIDE A L'ARRET.

- Importante morbi-mortalité (73 000 décès 2004, 150 000 décès 2025 en France?)
- Demande du public et difficultés de l'arrêt (Harm reduction ?).

DIFFICULTES DE L'EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRET.

- Règles de l'évaluation scientifiques difficilement applicables.
- Dimensions inquantifiables de la dépendance et pronostic du sevrage :
 - motivation, perception d'une compétence personnelle à s'arrêter.
 - maturation de la décision d'arrêt.
 - personnalité du sujet (et histoire personnelle) et environnement.

IL N'Y A PAS "UN" MAIS "DES" FUMEURS !

LES METHODES D'AIDE A L'ARRET DU TABAGISME.

LE MOT "METHODE" EST IMPROPRE ET L' EVALUATION DIFFICILE.

SEVRAGE TABAGIQUE : PRISE EN CHARGE GLOBALE.

- Dépendances psycho-comportementale et pharmacologiques.
- Syndrome de manque et "craving".
- Effets secondaires de l'arrêt.
- Psycho-pathologie, pathologies somatiques, co-dépendances associées.

EVALUATION DE L'ARRET ET DE LA PRISE EN CHARGE DIFFICILE.

METHODOLOGIE DES ETUDES SOUVENT MEDIOCRE.

- Définition de l'arrêt du tabagisme.
- Moyens d'aides pharmacologiques.
- Moyens d'aides non pharmacologiques.
- Discussion

COMMENT DEFINIR L'ARRET ?

CRITERES DE DEFINITION.

IL DOIT ETRE TOTAL ET ABSOLU LORS DE L'EVALUATION ("prévalence ponctuelle")

IL DOIT ETRE CONTINU ET PERMANENT DEPUIS LE DEBUT DU SEVRAGE

- Arrêt à 6 mois : arrêt récent
- Arrêt à 12 mois : arrêt persistant
- Arrêt à 24 mois : arrêt confirmé.

DIFFERENCE ENTRE DEFAILLANCE " Lapse " et RECHUTE " Relapse " .

PATIENTS PERDUS DE VUE = RECHUTES !

EVALUATION DE L'ARRET.

QUAND FAUT-IL EVALUER L'ARRET ?

- A chaque consultation.
- Essais cliniques (J0, J7 jusqu'à fin du traitement médicamenteux, J 90- 180 - 360).
- Abstinence ponctuelle - Abstinence maintenue

COMMENT EVALUER L'ARRET ?

- Interview (20 % de fausses assertions à J 360)
- Marqueurs biologiques (non spécifique : Co expiré, spécifique : Cotinine).

EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRET.

RAPPEL SUR LA METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES.

NORMES REQUISES POUR LES DEMANDES D'AMM.

- Etudes prospectives uni ou multicentriques randomisées en double aveugle contre PCB, avec groupes parallèles.
- Quatre étapes principales :
 - phase I : première utilisation chez l'homme volontaire sain (dose min. toxique, pharmacocinétique du médicament).
 - phase II : porte sur des populations homogènes de petite taille (vérification des données précédentes, posologie optimale).
 - phase III : porte sur des populations de grande taille (vs placebo ou médicament de référence : groupes parallèles, randomisation, double aveugle) vérification de l'efficacité, affiner le traitement, rechercher des effets secondaires non identifiés.
 - phase IV : après mise sur le marché, évaluation dans les conditions d'emploi, recherche d'effets secondaires ou autres bénéfiques (Marketing).

PROBLEME DE L'EVALUATION DES MOYENS MEDICAMENTEUX

- dernière semaine de traitement
- semaine 52 (traitement interrompu)

LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES EN MATIERE DE SEVRAGE TABAGIQUE (ESSAIS DE PHASE III A ou B).

UNI OU MULTICENTRIQUES ET DEFINIS PAR UN PROTOCOLE PRECIS.

DEROULEMENT SCHEMATIQUE.

- Phase d'évaluation (Screening) et consentement éclairé.
- Phase de randomisation (Baseline Randomisation).
- Phase d'essai (Période thérapeutique, suivi ultérieur).
- Evaluation finale avec analyse statistique.

DIFFICULTES DES ESSAIS CLINIQUES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE.

- Population homogène de fumeurs (comportement multicomposante).
- Multiples surdéterminants influençant l'arrêt du tabagisme.
- Rappels :
 - évaluation et sélection des patients rigoureuses.
 - prise en charge standardisée (et personnalisée !).
 - validation de l'arrêt par interview et marqueurs du tabagisme.
 - disponibilité de l'expérimentateur .
 - suivi des cahiers investigateur et patient.
 - notification des évènements (EI ou Pb intercurrents).

ESSAI DE PHASE III DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE.

**Effacité et tolérance d'un agoniste partiel
des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$
dans l'arrêt du tabac**

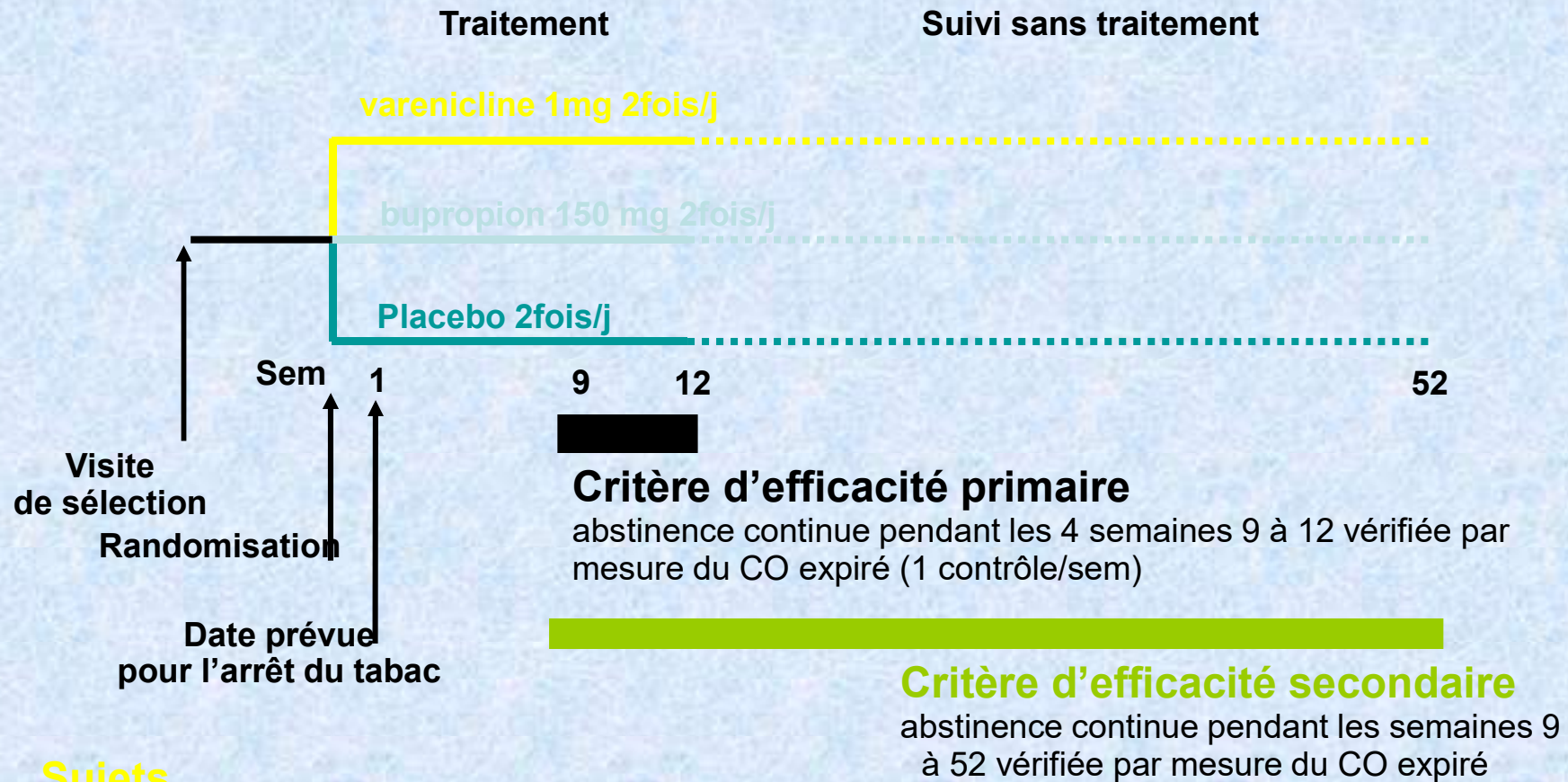
**Varénicline
Programme de phase 3**

Tonstad S, Hays JT, Jorenby DE, Reeves K,
Billing CB, Gong J, Azoulay S pour les investigateurs
du programme de phase 3 Présentation à l'AHA Nov 2005

Varénicline : programme de phase 3

- Comparaison de l'efficacité de la Varénicline avec celles du placebo et du bupropion dans l'arrêt du tabac : deux études identiques (études 1 & 2)
- Efficacité de la Varénicline dans le maintien de l'abstinence

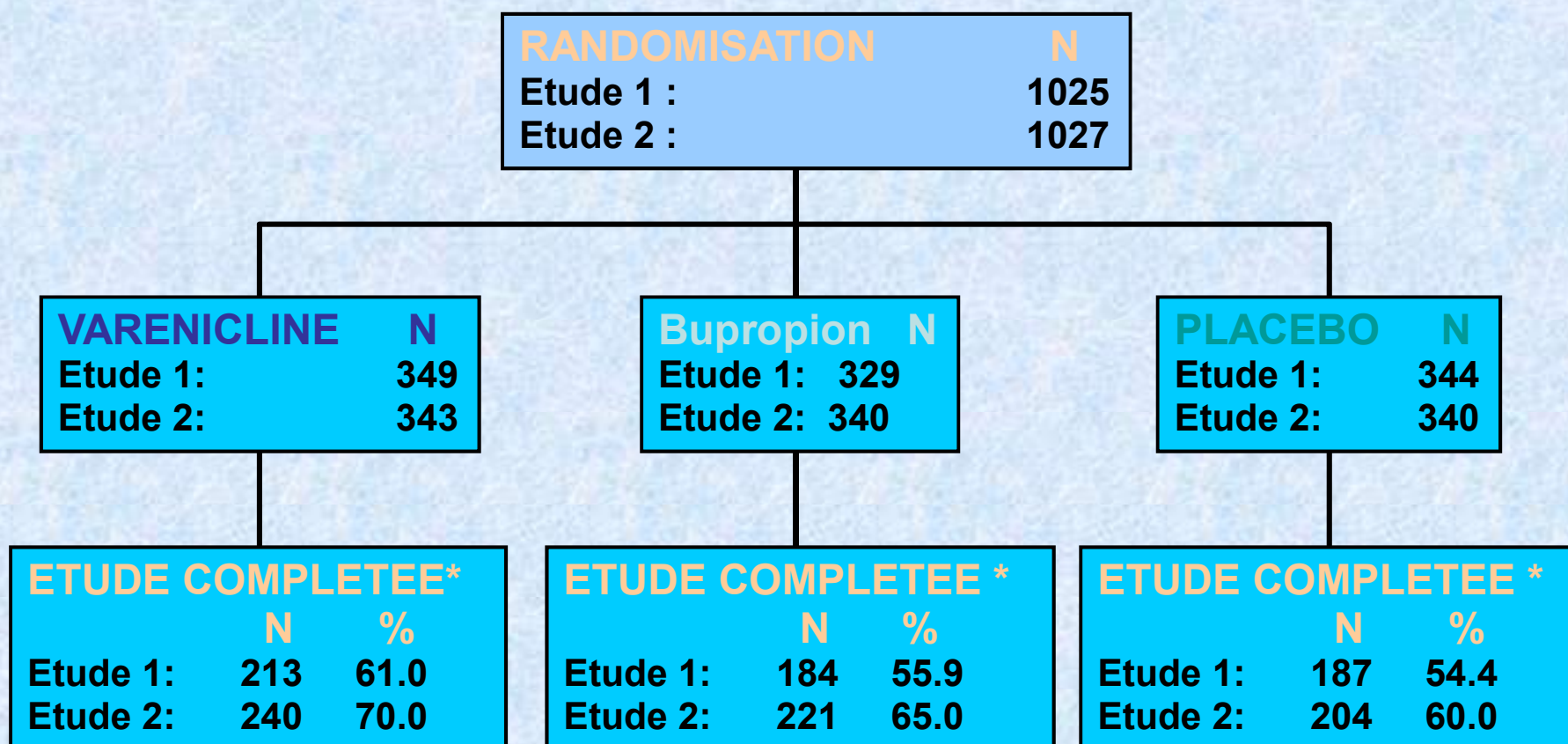
Schéma des études 1 & 2



Sujets

- Environ 340 sujets par bras dans chaque étude
- Fumeurs de 18 à 75 ans, motivés à l'arrêt du tabac
- Plus de 10 cigarettes par jour durant les 12 derniers mois, jamais traités par Bupropion

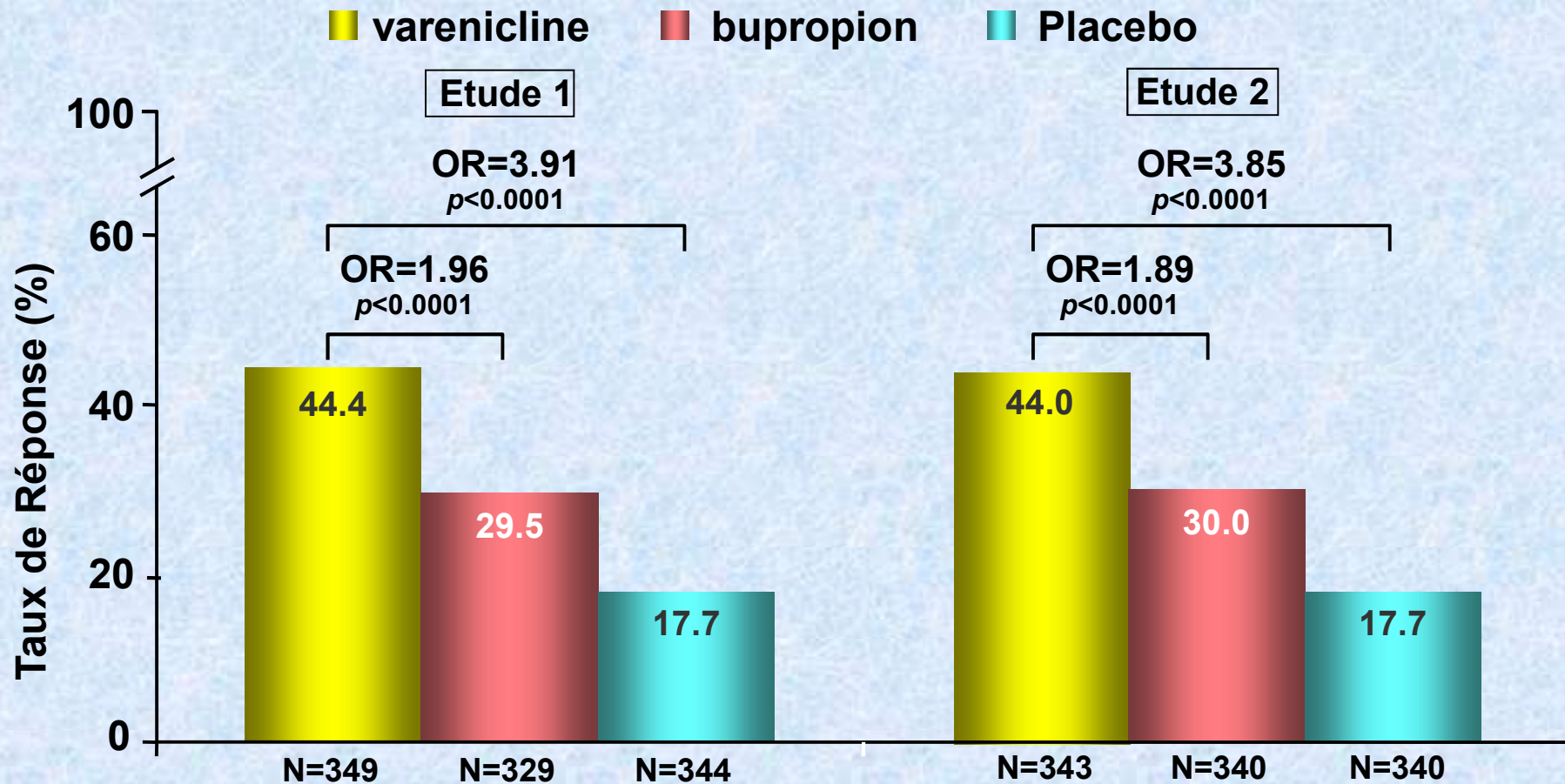
Etudes 1 & 2 : répartition des patients



* Les patients pouvaient arrêter le traitement étudié, tout en restant dans l'essai jusqu'à la fin.

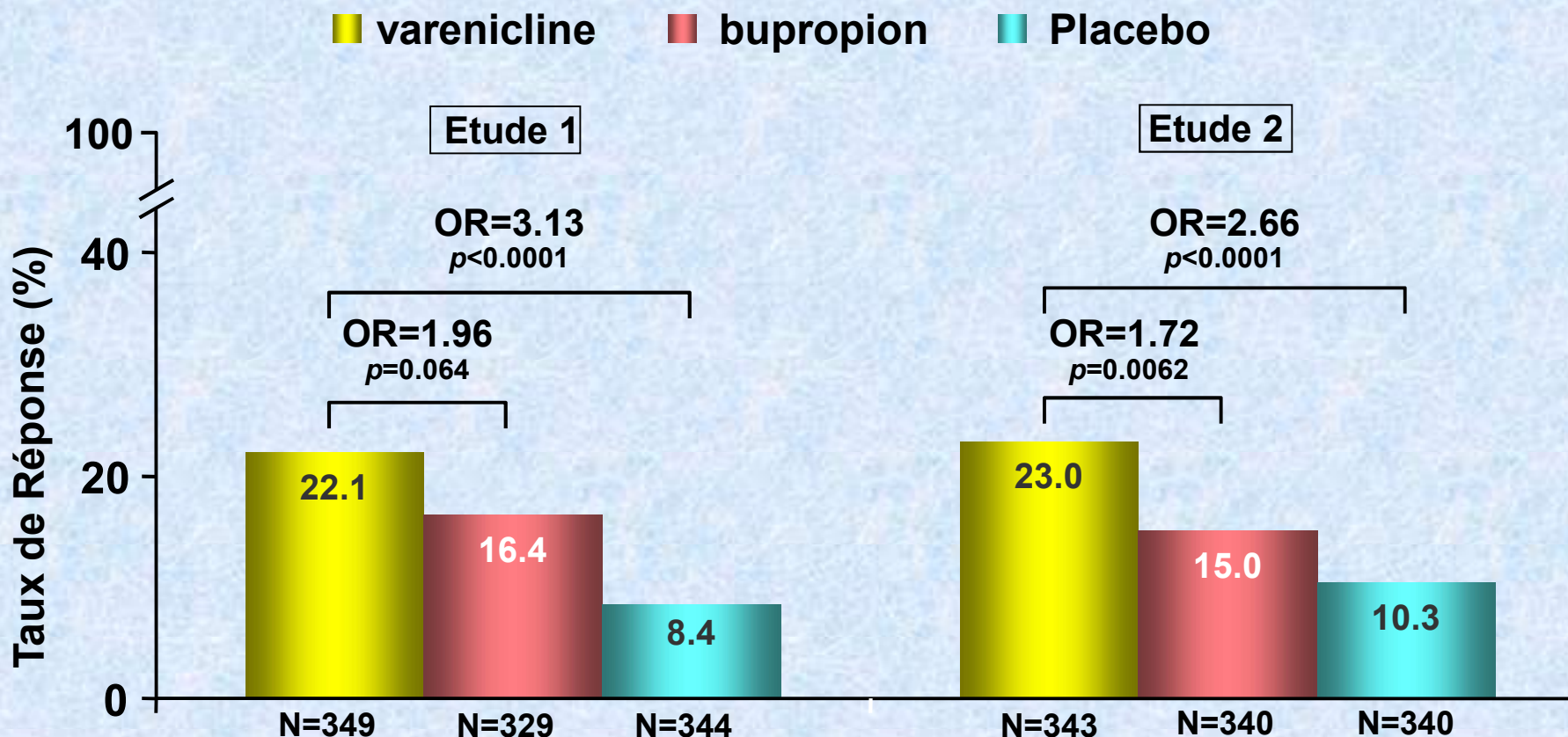
Abstinence continue au cours des sem 9-12

Critère d'efficacité primaire



Les chances de succès sont x par 2,6 versus placebo (passant de 17,7% à 44,4%) et par 1,5 versus bupropion (passant de 29,5% à 44%)

Abstinence continue au cours des sem 9-52 Critère d'efficacité secondaire



Les chances de succès sont x par 2,6 versus placebo (passant de 8,4% à 22,1%) et par 1,3 versus bupropion (passant de 16,4% à 22,1%)

Études 1 & 2 : événements indésirables

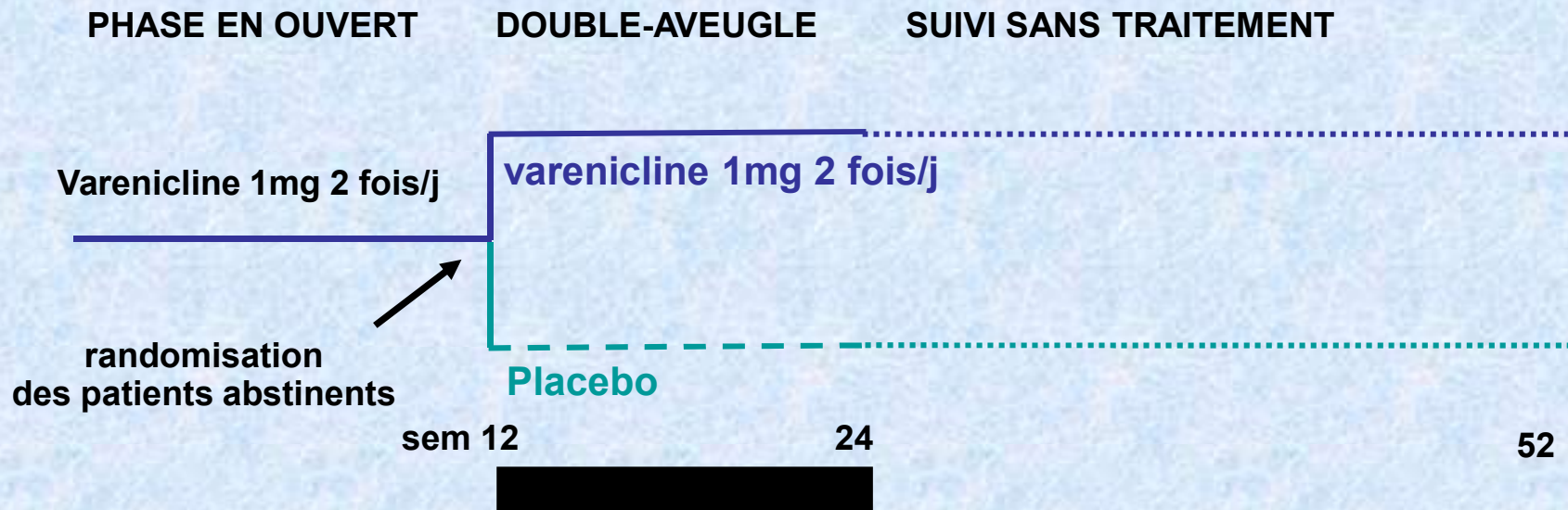
événements indésirables les plus fréquents (varenicline)

	Etude 1			Etude 2		
	V N=349	B N=329	P N=344	V N=343	B N=340	P N=340
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NAUSEES	98 (28.1)	41 (12.5)	29 (8.4)	101 (29.4)	25 (7.4)	33 (9.7)
Moyennes*	70 (71.4)	27 (65.9)	22 (75.9)	72 (71.3)	14 (56.0)	30 (90.9)
Modérées*	26 (26.5)	12 (29.3)	5 (17.2)	25 (23.8)	10 (40.0)	3 (9.1)
Sévères*	2 (2.0)	2 (4.9)	2 (6.9)	5 (5.0)	1 (4.0)	0 (0)
CEPHALEES	54 (15.5)	47 (14.3)	42 (12.2)	44 (12.8)	27 (7.9)	43 (12.6)
REVES ANORMAUX	36 (10.3)	18 (5.5)	19 (5.5)	45 (13.1)	20 (5.9)	12 (3.5)
FLATULENCE	20 (5.7)	14 (4.3)	10 (2.9)	20 (5.8)	7 (2.1)	8 (2.4)
CONSTIPATION	19 (5.4)	23 (7.0)	13 (3.8)	31 (9.0)	22 (6.5)	5 (1.5)

Études 1 & 2 : Arrêts prématurés de traitement

	Etude 1						Etude 2					
	V		B		P		V		B		P	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tous évènements indésirables	30	(8.6)	50	(15.2)	31	(9.0)	36	(10.5)	43	(12.6)	25	(7.4)
Evènements indésirables reliés au traitement	28	(8.0)	43	(13.1)	22	(6.4)	27	(7.9)	38	(11.2)	22	(6.5)
Nausées	9	(2.6)	6	(1.8)	1	(0.3)	8	(2.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

Maintien de l'abstinence : Schéma de l'étude



Critère d'efficacité primaire :

abstinence continue au cours des semaines 13–24, vérifiée par CO expiré

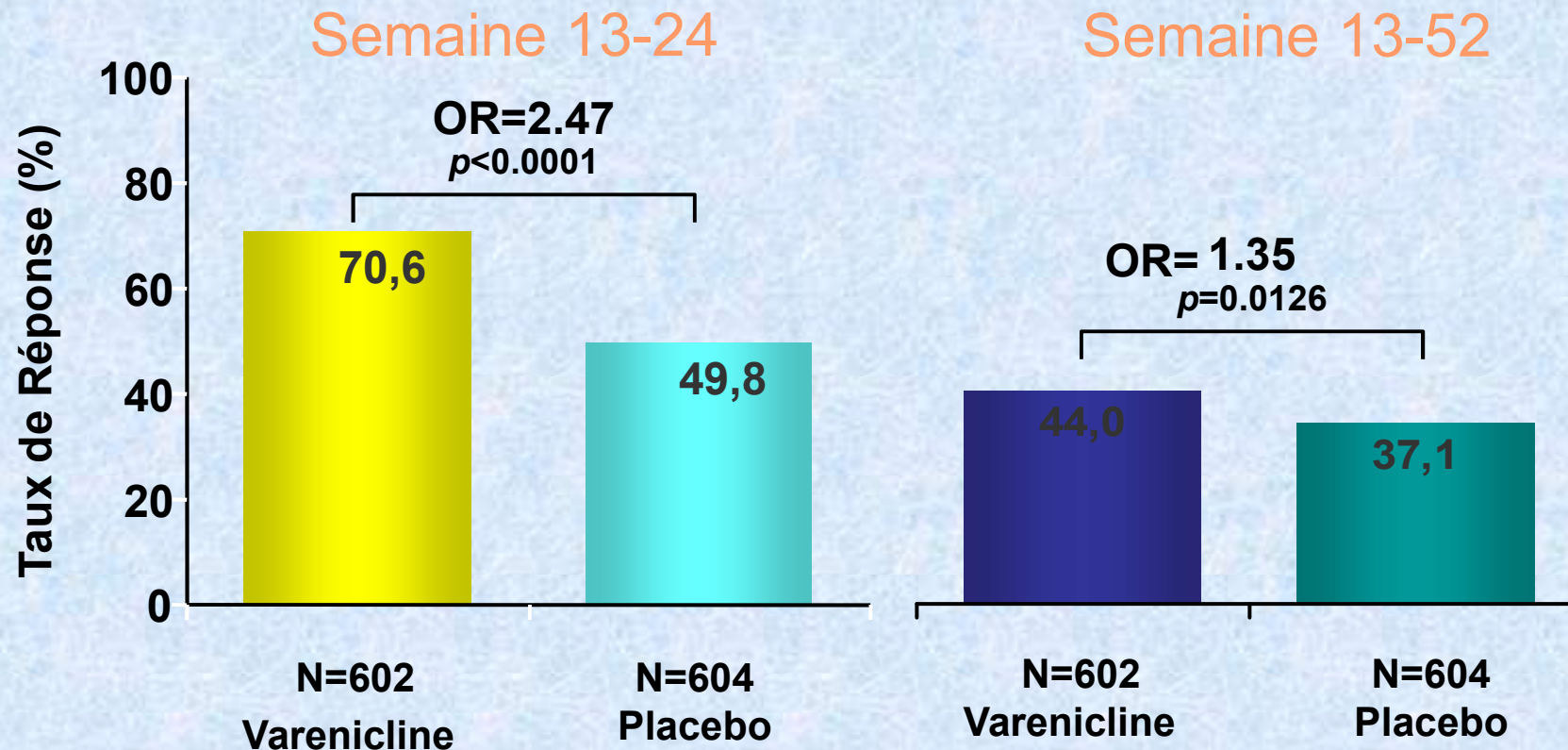
Critère d'efficacité secondaire :

abstinence continue au cours des semaines 13–52, vérifiée par CO expiré

Patients

- Hommes ou femmes fumeurs
- 18-75 ans, motivés à l'arrêt du tabac
- Moyenne de ≥ 10 cigarettes/jour durant l'année précédente

Étude de maintien de l'abstinence : Abstinence continue confirmée par mesure du CO



Les chances de succès versus placebo sont x par 1,4 (passant de 49,8% à 70,6%) entre la semaine 13 et 24, et par 1,2 (passant de 37,1% à 44,0%) entre la semaine 13 et 52

Étude de maintien de l'abstinence : Événements indésirables

Effets secondaires les plus fréquents (Phase en ouvert)

	Etude en ouvert V n (%)	Nouvellement apparus Double aveugle	
		V n (%)	P n (%)
NAUSEES	645 (33.5)	7 (1.2)	4 (0.7)
Moyennes*	452 (70.1)	5	4
Modérées*	162 (25.1)	2	0
Sévères*	31 (4.8)	0	0
INSOMNIES	377 (19.6)	16 (2.7)	17 (2.8)
CEPHALEES	304 (15.8)	17 (2.8)	12 (2.0)
REVES ANORMAUX	276 (14.3)	6 (1.0)	0 (0)

Étude de maintien de l'abstinence : Arrêts prématurés de traitement

	Phase en ouvert V	Double aveugle V P	
	n (%)	n (%)	n (%)
Tous événements indésirables	229 (11.9)	10 (1.7)	8 (1.3)
événements indésirables liés au traitement	200 (10.4)	6 (1.0)	4 (0.7)
Nausées	62 (3.2)	0 (0)	0 (0)

DISCUSSION.

1. LA PRISE EN CHARGE EST CODIFIEE

ELLE DOIT OBEIR AUX REGLES DE L'EVIDENCE BASED MEDICINE ET S'ADAPTER AUX BESOINS DE CHAQUE FUMEUR.

- Importance de l'évaluation initiale (alliance et décisions thérapeutiques).
- Clinique, outils, expérience du thérapeute.
- Différents niveaux d'intervention (prise en charge globale).

CONDUITE DE LA PRISE EN CHARGE (ROLES RESPECTIFS DE THERAPEUTE ET FUMEURS AUTOUR D'UN OBJECTIF COMMUN).

2. QUE PENSER DE CETTE EVALUATION ?

DES REGLES CLAIRES DOIVENT ETRE DEFINIES.

- Objectif, population (inclusion, exclusion).
- Définition de la prise en charge et du suivi.
- Validation de l'arrêt.

DES BIAIS MULTIPLES.

- Il n' y a pas de "fumeur moyen".
- Les essais cliniques sont réalisés dans des centres spécialisés.
- Arrêt et maintien dans l'abstinence sont des notions différentes (rôle du suivi).

CONCLUSION.

LE "FUMEUR MOYEN" N'EXISTE PAS, COMMENT FACILITER L'ARRET ?

- **DEVELOPPER LES MOYENS D'AUTO ASSISTANCE**
- **EFFICACITTE DES THERAPIES DE GROUPE**
- **AMELIORER LA FORMATION DES ACTEURS SANITAIRES**
- **COORDONNER ET HIERACHISER L'INTERVENTION EN TABACOLOGIE**
- **TOUTE AIDE EST-ELLE BONNE A PRENDRE ?**

ATTITUDE CRITIQUE VIS A VIS DES METHODES D'AIDE A L'ARRET

- **QUALITE METHODOLOGIQUE DES ESSAIS ?**
- **ESSAIS CLINIQUES ET PRATIQUE CLINIQUE ?**

QCM 1

LA CONSULTATION INITIALE D'AIDE A L'ARRÊT DU TABAGISME EVALUE :

- | | | |
|--|--|-------------------------------|
| l'histoire du tabagisme et les tentatives d'arrêt antérieurs | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| les éléments du pronostic (troubles anxio-dépressifs, co-dépendance) | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| le niveau de dépendance par le test de Fagerström | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| le niveau d'anxiété dépression par le test HAD | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| le niveau de motivation à l'arrêt par le test de RICHMOND | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| les freins à la tentative d'arrêt | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |

LORS DES CONSULTATIONS DE SUIVI, ON DOIT :

- | | | |
|---|--|-------------------------------|
| à chaque consultation, fixer la date de la suivante | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| assurer un suivi ≥ 6 mois (12 mois) | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| valider l'arrêt : mesure du COE | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| apprécier la qualité de vie et réaliser test HAD | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| Evaluer syndrome de sevrage et craving | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |
| Rechercher des effets secondaires du sevrage | Vrai <input checked="" type="checkbox"/> | Faux <input type="checkbox"/> |

PROTOCOLE D'INTERVENTION :

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Utilisez vous dans votre pratique professionnelle un protocole | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| Si NON envisagez-vous d'en utiliser un | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

QCM 2

	VRAI	FAUX
La Substitution Nicotinique (SN) est contre-indiquée chez les cardiaques et femmes enceintes. Les formes galéniques ne peuvent être associées.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Les grands principes de la SN sont : éviter le sous dosage initial, durée du traitement suffisante, diminution progressive de la posologie.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La SN (versus placebo) permet de doubler le taux d'arrêt à court terme (fin du traitement) et long terme (12 mois).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La SN peut donner lieu à des abstinences temporaires ou à une stratégie de réduction de la consommation.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'association des formes galéniques (FO et TD) accroît le taux de succès dans l'arrêt à long terme (vs une seule forme).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chez le fumeur fortement dépendant, les FO les plus dosés permettent d'améliorer significativement la réduction de la consommation de tabac et l'abstinence durable.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le dosage de la cotinine permet d'adapter le TNS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QCM 3**EFFETS SECONDAIRES DU SEVRAGE ET/OU MEDICAMENTS DU SEVRAGE**

	SYNDROME DE MANQUE	NICOTINE (PATCH)	NICOTINE (ORALE)	BUPROPRION	VARENICLINE
Activité onirique accentuée, durée de nuit raccourcie, absence d'asthénie psychique ou physique au réveil		X		X	X
Prise de poids, impression de faim, constipation, bradycardie	X				
Eruption cutanée prurigineuse apparaissant quelques jours après le début de la tentative.		X		X	X
Hoquet, gastralgies, aphtes.			X		X
Syndrome cutané sévère avec fièvre, arthralgies ou convulsions				X	
Hypotension, bradycardie, asthénie psychique et/ou physique, constipation	X				
Nausées, troubles du sommeil, colopathie, vertiges					X

QCM 4**EFFETS SECONDAIRES DU SEVRAGE ET/OU MEDICAMENTS DU SEVRAGE**

	SYNDROME DE MANQUE	NICOTINE (PATCH)	NICOTINE (PERLINGUALE)	BUPROPRION	VARENICLINE
Absence de manque mais tachycardie, hypertension artérielle et bouffées vasomotrices				X	?
Céphalées, palpitations, tachycardie, gastralgies, excitation, diarrhée		X			?
Difficulté de concentration, diminution des capacités mnésiques, impression de « tête vide »	X				?
Sécheresse buccale, agueusie, nausées.			X	?	X
Flatulences, nausées, troubles du sommeil	X			?	X
Irritabilité, colère, tremblement, accès de violence, impatience.	X			?	?