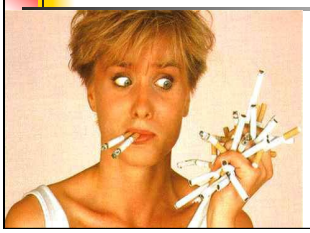
TABAGISME ET THERAPIES MEDICAMENTEUSES

Dr **C.DENIS-VATANT**
DR **MALECOT**

DIU DE TABACOLOGIE
28 janvier 2016

- La dépendance: rappels
- Les substituts nicotiniques
- Zyban
- Varénicline
- Psychotropes
- Avenir

LA DEPENDANCE PHYSIQUE

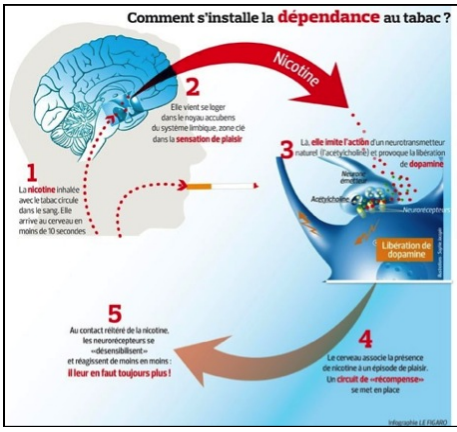


RAPPELS

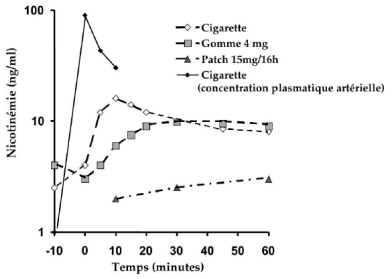
LA DEPENDANCE PHYSIQUE

- 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

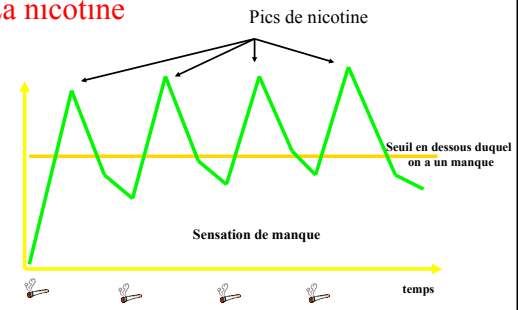


Variabilité individuelle de l'absorption et du métabolisme de la nicotine dans l'organisme influençant le comportement du fumeur et la dépendance La nicotine est lipophile et est donc vite absorbée au niveau buccal ou au niveau pulmonaire Elle peut arriver en 7 secondes au cerveau



Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette, d'une gomme de nicotine à 4 mg ou d'un patch de nicotine à 15 mg/16 h (d'après Henningfield, 1995)

La nicotine



A chaque nouvelle cigarette on crée un pic de nicotine (appelé shoot)
Phénomène d'autotitration: nicotinémie 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

LA SUBSTITUTION NICOTINIQUE

La substitution nicotinique

***Un tournant dans l'histoire du sevrage tabagique* :**

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

Pas de contre indication chez la femme enceinte , ni chez le cardiaque en dehors post infarctus immédiat

Mais encore nombreuses reprises à court terme .

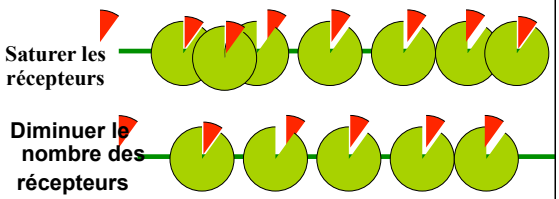
Progrès nécessaires : posologie, durée du suivi, prévention récidive…

Source : G. Lagrue

But du sevrage en nicotine

BDN2003-14DEP-004

Le traitement nicotinique a 2 objectifs :
- Saturer les récepteurs et calmer le manque
- Diminuer le nombre de récepteurs et les ressensibiliser



Conditions d'efficacité des substituts nicotiniques (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.

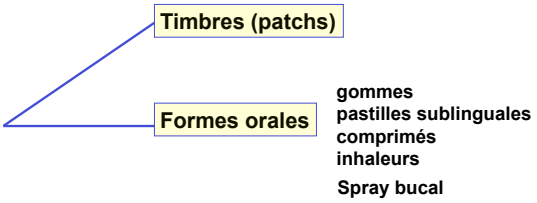
Suivi prolongé .

Prévention des récidives.

Source : Conférence Consensus 1998

2 outils de la substitution nicotinique

BDN2003-16SUB-006



gommes
pastilles sublinguales
comprimés
inhaleurs
Spray bucal

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 moindres 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 café ou substance acide, espacer de 20'

Risque de dépendance inférieur à 10%

Les outils 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) et longtemps.
- Posologie à fixer.
- Difficulté : délivrance continue, donc parfois difficultés à gérer une charge émotionnelle imprévue.

Pas de dépendance

EFFETS SECONDAIRES:
- prurit,eczema :
  - Changer de modèle de patch
  - possibilité utiliser Cérat frais de Galien (1 application 2 fois/jour) et crème dermocorticoide 1/jour en 2ème intention
  - Essai de mettre les pathcs sous la plante des pieds (mieux supporté)
- Troubles du sommeil si mis la nuit (prévenir le patient et le laisser décider ce qu'il veut faire car mettre le patch ma nuit permet de ne pas avoir de manque le matin

Les outils de la substitution nicotinique

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

A volonté

- **SPRAY buccal 1 mg: avaler la salive, tirer la langue, spray sur langue, rentrer la langue, attendre une minute avant d'avaler la salive**

Très fort en nicotine et délivrance rapide (hoquet et gout prononcé) ; matin hard core smokers !

60 pulvérisations par jour au maximum avec un délai entre deux pulvérisations

AMM : arrêt du tabac impératif !

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 : sauf si c'est nécessaire !)
Le garder sous la douche est possible (et même à la piscine)…
Sa taille est fonction du dosage souhaité de nicotine
Les meilleurs emplacements : la face externe des bras ou le haut de la fesse (mais tous les lieux sont autorisés !)

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 SKIN15 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

- MICROTABS NICORETTE 2 mg sublingual
- NICORETTE 2 mg
- NICOPASS 1,5 mg à sucer menthe et menthe-réglisse et eucalyptus
- NICOPASS 2,5mg menthe
- NICOTINELL 1mg menthe
- NICOTINELL 2mg menthe

comprimés

- GOMMES NICORETTE 2 mg -4 mg menthe fraiche,fruits,nature,menthe glaciale
- GOMMES NIQUITIN 2 mg -4 mg menthe
- GOMMES NICOTINELL 2 mg-4 mg menthe ou fruits
- INHALEUR NICORETTE cartouches 10mg
- SPRAY BUCCAL 1 mg

Quel dosage prescrire pour commencer ?

Certains professionnels utilisent l'équivalence suivante pour savoir à quel dosage débuter le traitement : soit 1 cigarette = 1 mg de nicotine.
Par exemple, un patient fumant 20 cigarettes par jour recevra un patch de 21 mg/jour pour commencer. S'il fume encore sept cigarettes/jour avec ce patch, alors on ajoutera un patch de 7 mg et ainsi de suite.
Cette équivalence n'est pas démontrée et est donnée à titre indicatif. « Il est tout à fait possible de débuter avec un autre dosage. Il ne faut pas oublier que le nombre de cigarettes fumées ne définit pas le niveau de dépendance ».

HAS : recommandations de bonne pratique octobre 2013 : Arrêt de la consommation de tabac Du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours

Associer patchs et substituts nicotiniques oraux

La dose totale est calculée pour le patch !

Quelque soit la dose de patch donnée, toujours ajouter

- Pastilles de nicotine jusqu'à 12/j
- Et/ou gommes de nicotine jusqu'à 12/j
- Et inhaleur de Nicorette : à volonté
- Et/ou spray de Nicorette : 60 pulvérisations/jr (attention ds les recommandations du Spray : l'arrêt du tabac doit être impératif)

Le patch seul multiplie par deux les chances de réussite

Le patch + substituts oraux multiplie par trois les chances de réussite

Les équivalences

Recommandées par les tabacologues

- 1 cigarette roulée = 2 cigarettes manufacturées
- 1 cigare= 1 cigarillos = 4 cigarettes manufacturées
- 1 joint = 4 cigarettes manufacturées

1 cigarette manufacturée = 1 mg de nicotine
« Il faut toujours surdoser en nicotine »

Exemples d' équivalence nicotine:
10 cigarettes manufacturées/j = 14 mg de nicotine/ 24h au minimum
15 cigarettes manufacturées/j = 7 roulées = 4 cigarillos = 2 joints/j = 21 mg de nicotine/24h au minimum
25 cigarettes manufacturées/j = 21 mg + 14 mg de nicotine/24h

Recommandations tabacologues

Ordonnance type 25 à 30 cig/jour

(= 30 cig manufacturées = 15 cig roulées)

- Patch de 21 mg sur 24 heures
  - Mettre **DEUX** patchs le matin et les enlever le lendemain matin
  - On peut se doucher avec le patch
  - Changer d' emplacement tous les jours
- Gommes et/ou pastilles de nicotine
  - Choisir le parfum avec le pharmacien
  - Jusqu'à douze par jour
  - Gommes : ne pas mâcher comme un chewing gum : croquer une fois et mettre contre la joue puis attendre 1 minute avant de recommencer
  - Pastilles : ne pas sucer, croquer ou avaler : « l' oublier» dans la bouche sous la langue ou contre la joue
- Inhaleur de Nicorette et/ou spray de Nicorette
  - Inhaleur : Aspiration dans la bouche et pas dans les poumons : à volonté
  - Spray : avaler la salive, tirer la langue, faire un spray sur la langue, rentrer la langue et ne pas avaler la salive pendant une minute

Durée du traitement

PATCH

- Au moins trois mois mais possible un an
- Au moins la même dose pendant un mois après l'arrêt puis le patient diminue progressivement en faisant des essais

SUBSTITUTS ORAUX

- A volonté !
- Pas d'effets nocifs

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 nicotiniques en dehors des formes orales pour aider au travail comportemental
- Fagerström 4-6 débuter par dosage 14mg ou 10mg
- Fagerström 7-8 débuter par dosage 21mg ou 15mg
- Fagerström 9-10 débuter par dosage 25 mg ou 21mg+ 14mg ou 21mg+1/2 15mg, voir 2 fois 21mg

- TENIR COMPTE DES AUTRES INDICATEURS:
  - échec d'un sevrage antérieur sous patch car sous dosage
  - dosage CO
  - nombre de cigarettes fumées actuellement et au maximum

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 15jours avec prudence
- Si problème de poids , ne pas hésiter à doser un peu plus

Difficultés d'adaptation initiale de la posologie à l'aide de la cotininurie

- 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
- Impression d'avoir trop fumé

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.

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, inhaleur).

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

EFFICACITE SUBSTITUTS NICOTINIQUES : les études

Méta analyse 2008 sur 83 études

Abstinence mesurée à 6 mois/placebo ETUDES	RATIO	NB
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

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 thérapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 2004 ; (3) : CD 000146

Traitement Nicotinique Substitutif (TNS)

Premier traitement d'aide à l'arrêt
(Nicotine : acteur principal de la dépendance)

Différentes formes galéniques (absorption transdermique, buccale)
Bonne tolérance et sécurité d'emploi. Efficacité de toutes les formes TNS

- G/PCB : 1,43 (IC 95 % : 1,33 -1,53)
- SN/PCB : 2,03 (IC 95 % : 1,49 -3,73)

Combinaison des formes transdermiques et d'action rapide : résultats améliorés
Autres intérêts :
- Aide à la réduction de consommation avant arrêt complet.
- Limitation de la prise de poids pendant le temps du TNS

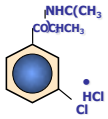
Etude :HJ.AUBIN and allPHARMACOTHERAPIE FOR CESSATION:PHARMACOGICAL PRINCIPLES AND CLINICAL PRACTICE ; BJCP British journal of clinical pharmacothérapie 2014

- L'utilisation de la substitution nicotinique pendant au moins cinq semaines est associée à une probabilité augmentée de succès dans l'arrêt du tabac.
- Siahpush M and all**Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation BMJ Open janvier 2015**

BUPROPION:ZYBAN

Bupropion (Zyban®)

BDN2003-17MED-003



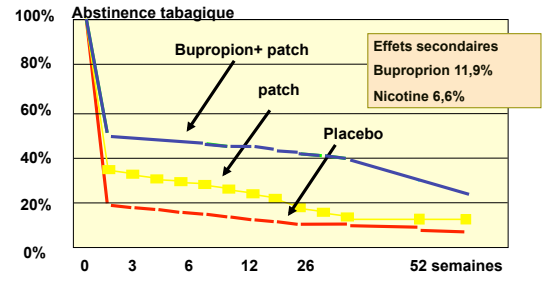
- Aide les patients motivés à l'arrêt du tabac
- Réduit les symptômes de sevrage
- Limite la prise de poids
- Sur les études disponibles : dérivé de la béta-phényléthylamine à l'origine de l'adrénaline,noradrénaline,dopamine mais aussi amphétamine. Médicament non-nicotinique de la famille des inhibiteurs 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 nicotiniques
- 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 nicotiniques

BDN2003-17MED-005



NB : les substituts nicotiniques sont données à une dose non optimale

Source : Jorenby NEJM 1999, 340, 685

RESULTATS ETUDES

- 153 patients placébo/153 bupropion150mg/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 nicotiniques cholinergiques $\alpha 4\beta 2$

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

- **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 éliminé 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: O,5/ jour
- JOURS 4 à 7: O,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, hématémèse, 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

CHAMPIX

- 1 étude française de tolérance – Dupond Presse Médicale 2009

10 centres 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.

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 évenement psy

- Rigotti Na, Benowith 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, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, Sutherland G
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 OOO 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 nicotiniques
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'évenements dans les 2 groupes peut
modifier odd ratio.

+ de perdu de vue dans groupe placebo.

Recommandations Ivan Berlin

- Continuer à prescrire Champix,
- Rester dans l'AMM,
- Substituts nicotiniques 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, traitement
- Trouble comportemental,
- Anxiété,
- Dépression sévère,
- Tendance suicidaire.

arrêt et poursuivre surveillance

Utiliser prudemment si

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

Quelque soit terrain :

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

⇒ Surveillance

Diminuer progressivement la posologie.
Sur le plan cardiaque, FA, palpitations peu fréquentes,

On attend 3 mois post IDM.

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.

BUPROPION		VARENICLINE
Inhibitateur de la recapture de NE et SER (antagoniste nAChR)	**MODE D'ACTION**	**Agoniste a4 β2 nAChR** (a7 R) affinite X 16 (vs Nicotine)
PB/ PCB : 1,69 (IC 95 % ; 1,53-1,85)	**EFFICACITE**	**V/PCB : 2,27 (IC 95 % : 2,02-2,55)** Supérieur à B et TNS toute dose préférée par les Tt de 1ère ligne ?
150 mg X 2/J **Insomnie, sècheresse buccale** Métabolisation CYB6 **CI** : - prise associée d' IMAO - sevrage alcool et BZD **- risques de crises comitiales**	**TOLERANCE SECURITE D' EMPLOI**	1 mg X 2/J **Nausées, vomissements** (30 – 40 %) **Activité onirique, insomnie.**
Etats dépressifs, comportements suicidaires, suicides ? Meta-analyse BP vs TNS : **Pas d' augmentation des comportements sucidaires**	**SUIVI « POST MARKETING »**	**Etats dépressifs, comportements suicidaires, suicides ?** 10 essais cliniques « poolés » (N = 5000) : troubles du sommeil Etude rétrospective (N = 80 600) TNS, BP. Varénicline : **suicides (idem)** **Risques cardiovasculaires (écartés)**

Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of reponse to nicotine patch or varenicline for smoking cessation : a randomised, double-lind placebo-controlled trial. C. Lerman et coll, The Lancet Respiratory Medicine, janvier 2015.

Une étude publiée le 12 janvier 2015 dans The Lancet Respiratory Medicine démontre que l'efficacité du traitement médicamenteux du sevrage tabagique est influencée par les caractéristiques individuelles de métabolisation de la nicotine.

La Varénicline (Champix) serait plus efficace chez les métaboliseurs normaux, c'est-à-dire ceux qui dégradent plus rapidement la nicotine, en comparaison aux patchs nicotiniques. A l'inverse, les métaboliseurs lents présenteraient davantage d'effets indésirables avec la varénicline pour une efficacité de sevrage comparable aux patchs.

TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE

Nortryptiline.

- Antidépresseur inhibiteur de la recapture de NE et SER.

Clonidine.

- Anti HTA agoniste/récepteurs a2 adrénergiques.

THERAPEUTIQUES POUR DEMAIN

Autres agonistes a4β2 nAChR
Médicaments IMAO A ou B
Vaccin anti Nicotine
Antagonistes des R. Dopamine (D3).

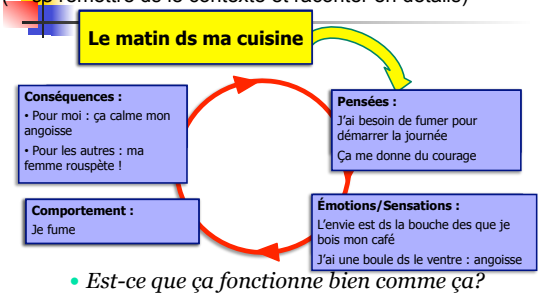
A ASSOCIER AUX THERAPIES MEDICAMENTEUSES

- 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.

Comment faire ?

2. L'analyse fonctionnelle (AF) = CONTEXTUALISER
(= se remettre ds le contexte et raconter en détails)



- *Est-ce que ça fonctionne bien comme ça?*

Charly Cungi : *Faire face aux dépendances*, Retz, 2000

Diagnostic et « traitement » de la dépendance comportementale

Date Heure	Durée de l'envie Quantité fumée	Dans quelle situation ?	Quel état d'esprit ? *Seul(e), détente, stimulant, plaisir…*	Que proposez vous comme solution ?
21/02 13h	***1 cigarette***	***Après le repas***	***Besoin d'un stimulant***	***Pas de café mais marche***
21/02 23h	***Envie pendant 20mn***	***Avant de se coucher***	***Rituel d'endormissement***	***Autre rituel***
22/02 10h	***1 cigarette***	***Pause café***	***Coupure, détente***	***Trouver une autre rupture***

Les colonnes de BECK

Situation précise	Ce que je pense	A combien j'y crois %	Ce que je ressens	A combien j'en ai envie	Comment penser autrement	Que pourrais-je faire à la place de fumer
Un copain fume devant moi	**Il a de la chance, j'étais mieux avant …**	**95%**	**Je suis très mal, j'ai très envie …**	**88 %**	**Je ne me supportais plus en fumant, je me sens vraiment mieux …**	**Je sors de la pièce**

AUTRES PSYCHOTROPES

AUTRES PSYCHOTROPES

ANXIOLYTIQUES

- BUSPIRONE: agoniste 5HT1a, 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
- Dépression il y a moins de un an :
  - IRS à demi dose

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

LES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

Association des TNS à d' autres médicaments du sevrage tabagique

Etude de Pipper 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 6ème 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.

Pipper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, Baker TB. A Ranomized 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 6ème 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, Jakgon 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 accroit 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 laroxyl.

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

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS – 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 Departement of Public Health and Human Services

PERSPECTIVES D'AVENIR

- Le contrôle du « craving » parait 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 and 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 Psy Psychol Med* 2010 ; XIV : 113 :38-43.

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 , controlée 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 Pseudomenas 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 hémo-méningée 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