



TABAGISME ET THERAPIES MEDICAMENTEUSES

DIU DE TABACOLOGIE
janvier 2017

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

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

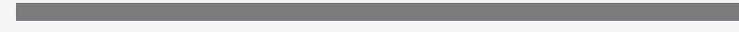
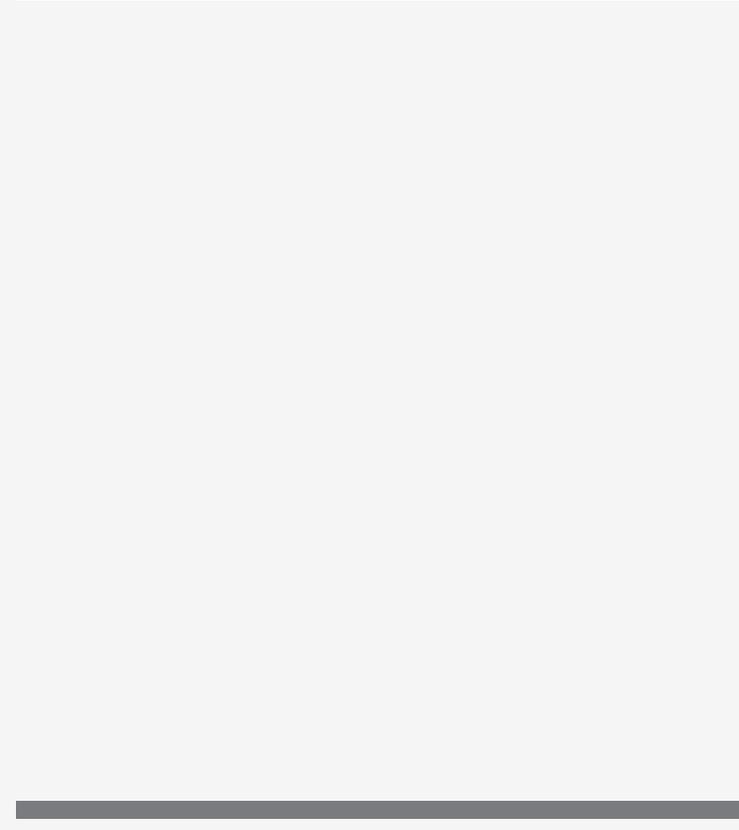


DEPENDANCE AUX SUBSTANCES (OMS 1975)

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 LA DEPENDANCE (perte de contrôle de l'usage)

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

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 .

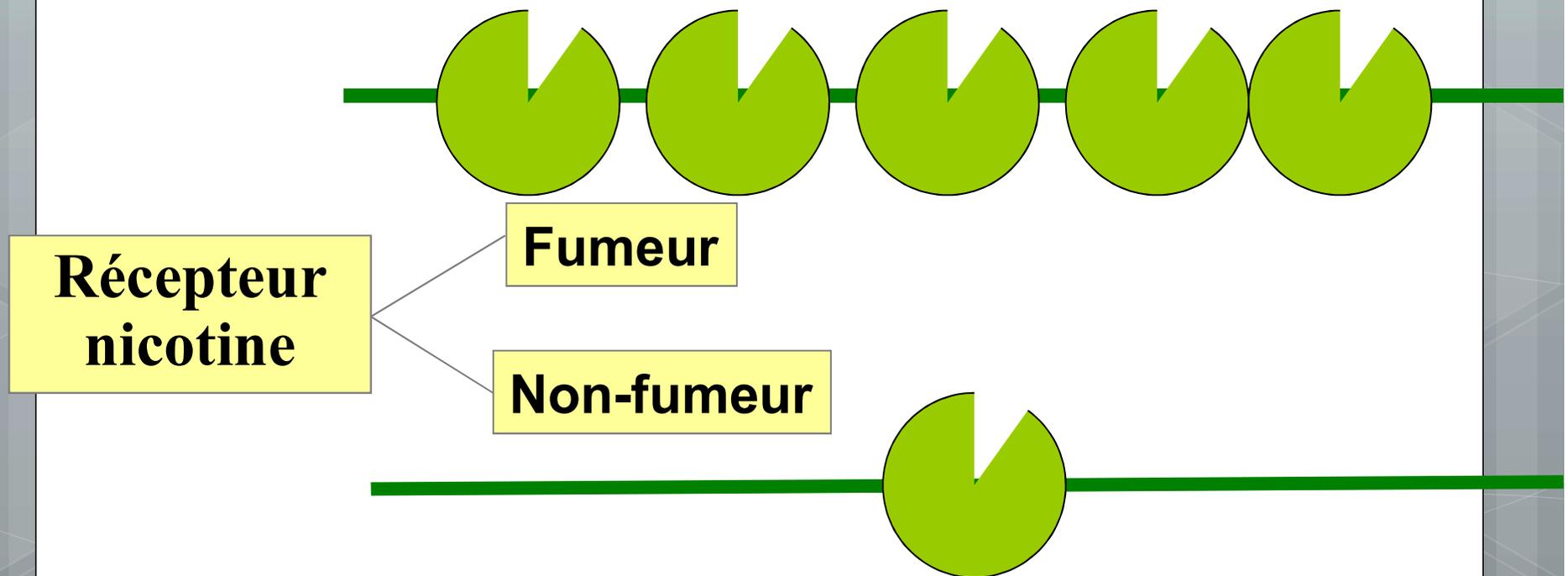
Progrès nécessaires : posologie, durée du suivi, prévention récidive...

Source : G. Lagrue

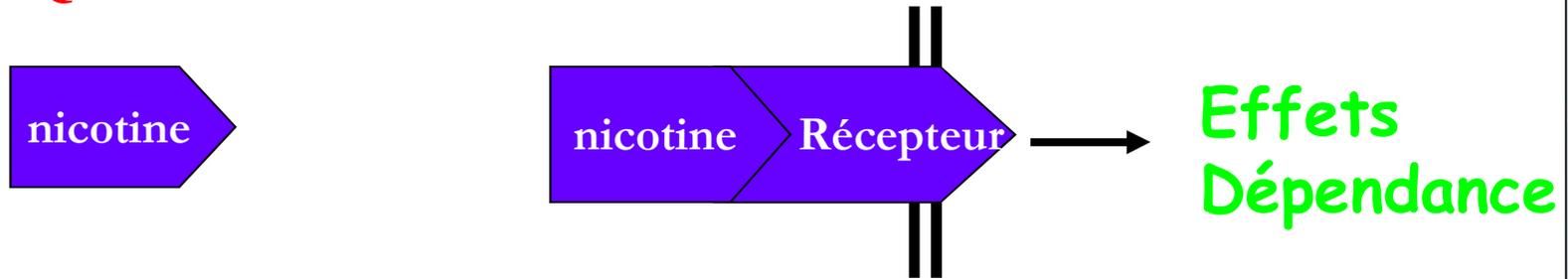
Les récepteurs à la nicotine

BDN2003-14DEP-002

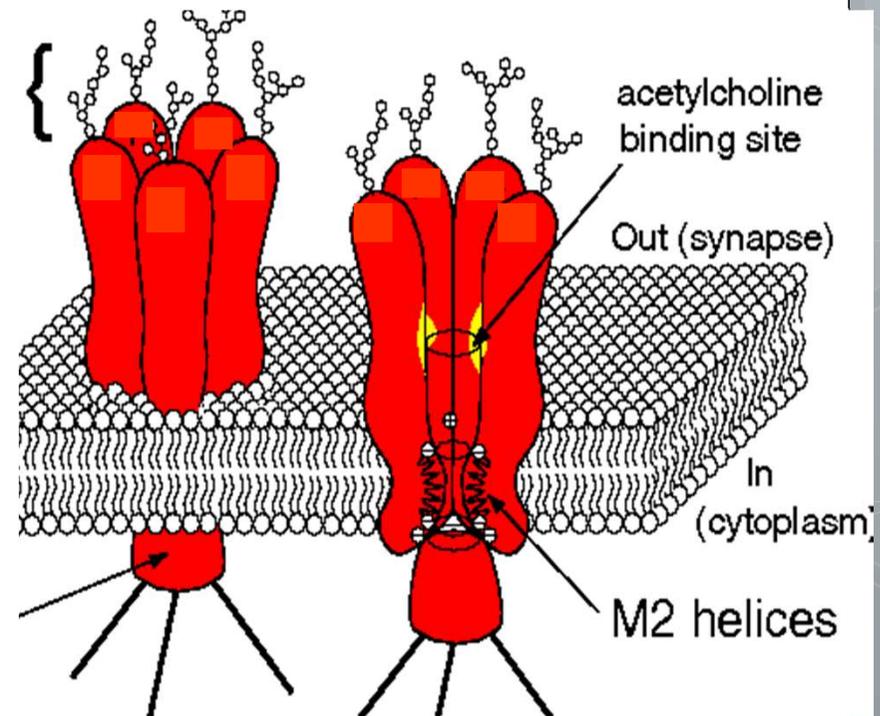
Membrane neurone zone réceptive
fumeur et non-fumeur



Quel est le mécanisme d'action de la nicotine ?



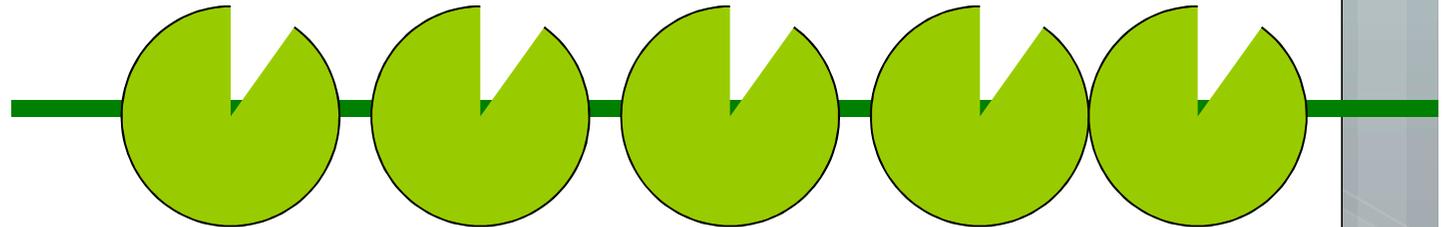
- Action de la nicotine sur les récepteurs à acétylcholine
- Nombreux tissus de l'organisme
SNA (signes périphériques), SNC
- Composé de 5 sous-unités
 - symétriques autour d'un canal central
 - Nombreux types de sous-unités
 - Combinaisons d'assemblages variées
 - Récepteurs α et β au niveau central



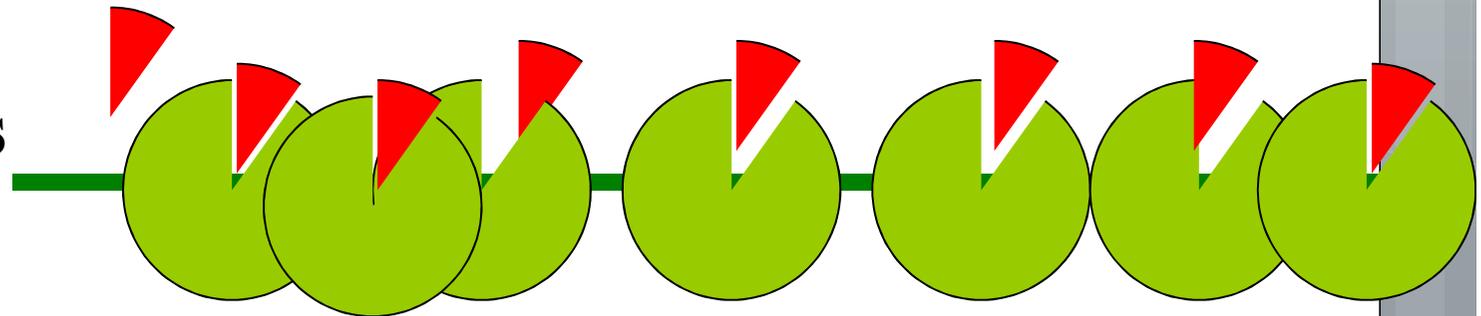
Les effets de la nicotine sur les récepteurs

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

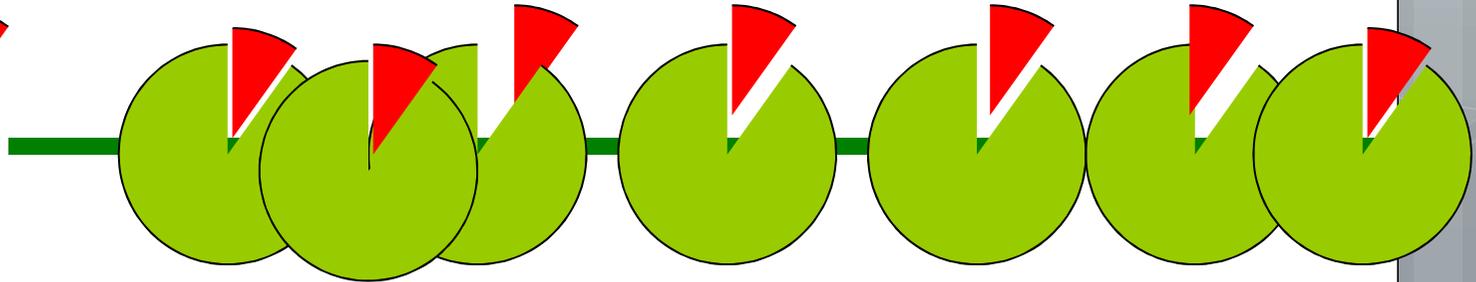
But du sevrage en nicotine

BDN2003-14DEP-004

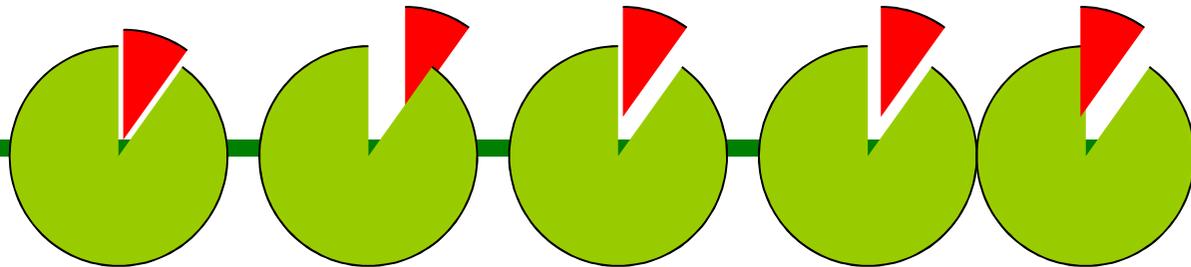
Le traitement nicotinique à 2 objectifs :

- 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.

Outils de la substitution nicotinique

Timbres (patches)

Formes orales

gommes
pastilles sublinguales
comprimés
inhalateurs
Spray bucal

Les outils de la substitution

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%

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

- TIMBRES:

- Nicotine délivrée en continu à doses importantes (7 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, eczéma

Possibilité utiliser Cerat frais de galien 1 application 2 fois/jour
crème dermocorticoïde 1/jour en 2ème intention

Conseils pour l'utilisation des patchs

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 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 outils de la substitution nicotinique

- INHALEUR : apporte de la nicotine orale sous forme de micro-gouttelettes. Il compense la gestuelle et les manques immédiats
- SPRAY buccal 1 mg

Gommes



Microtabs



Comprimés à sucer



Spray buccal



Inhaleur

M-H
FERREIRA
CETAF
2014

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

- 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
- 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

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 nbre 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 25 mg ou 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 + 1/2 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.

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 → réveildans ce cas soupçonner : états anxieux et états dépressifs.

Etude sommeil sous substitution

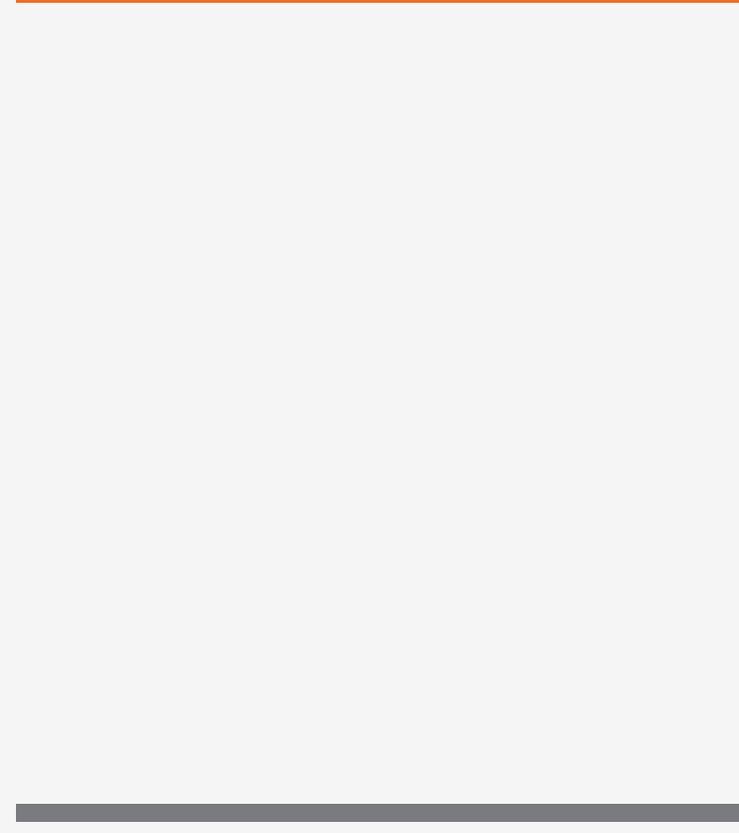
- Etude de H.J. AUBIN
- 18 patients
- Augmentation du sommeil lent
- Diminution microreveils
- Augmentation densité sommeil paradoxal
- Peu d'impacts sur aspects subjectifs du sommeil

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 DES 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
○ Gomme > 14 semaines	2,2	6 études
○ Varenicline 2 mg/jour	3,1	5 études
○ Nicotine inhalateur études	2,1	6
○ 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.

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 :

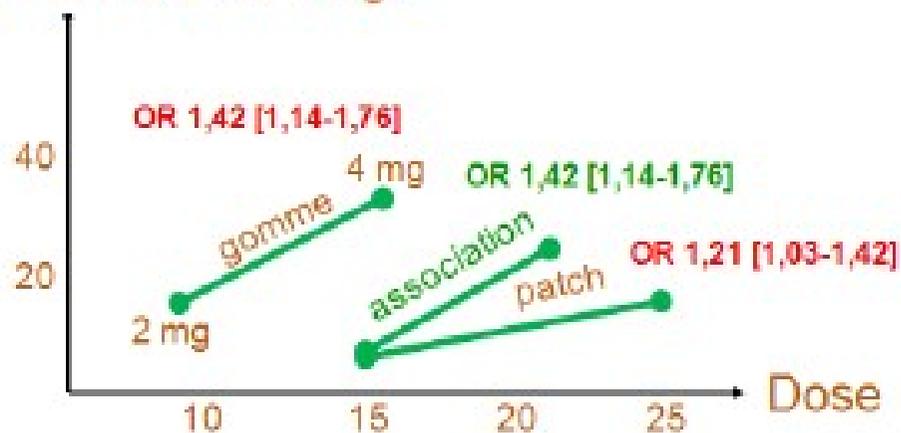
- Aide à la réduction de consommation avant arrêt complet.
- Limitation de la prise de poids pendant le temps du TNS

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

Optimiser l'efficacité par la dose :

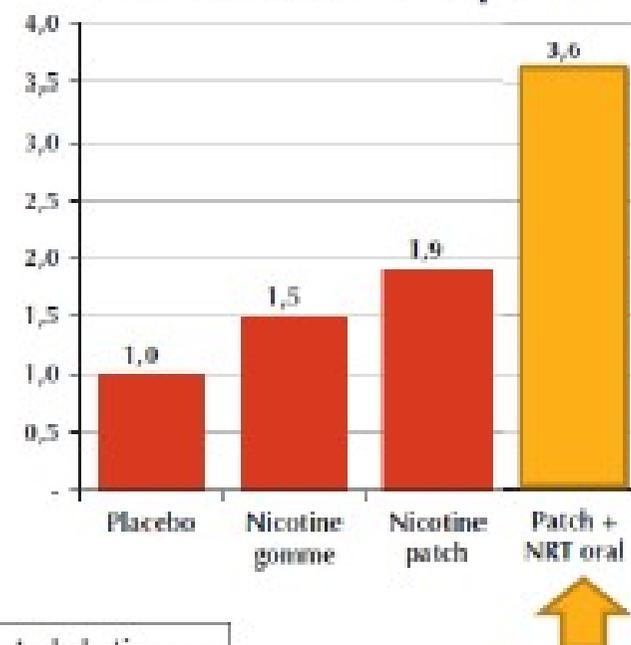
augmenter les dosages des TSN ou associer plusieurs formes

Effet sur le sevrage



Silagy et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000146.

OR abstinence à 6 mois/placebo



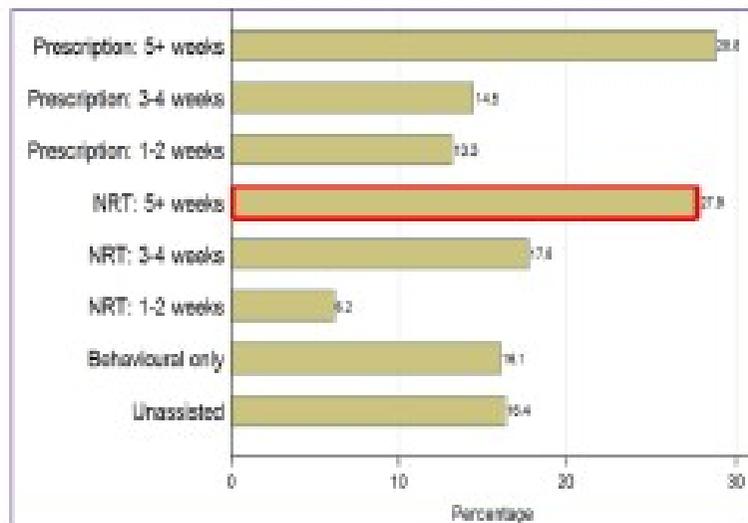
Medication	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
<u>Placebo</u>	80	1.0	13.8
Nicotine Patch (6-14 weeks)	32	1.9 (1.7-2.2)	23.4 (21.3-25.8)
Patch (long-term; > 14 weeks) + <i>ad lib</i> NRT (gum or spray)	3	3.6 (2.5-5.2)	36.5 (28.6-45.3)

Fiore MC et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline 2008

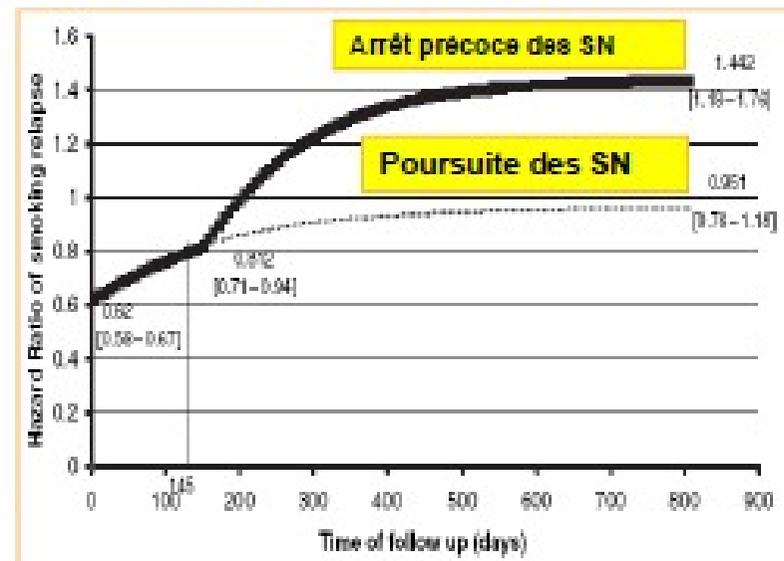
Optimiser l'efficacité par la durée

Les substituts nicotiques

- Etude Siahpush :
 - TSN prescrits < 5 semaines :
 - ➔ résultats moins bons



- Etude Schnoll : mieux si prescrits jusqu'à 6 mois; au-delà résultats pas meilleurs
- Etude Medioni et Berlin :



Siahpush M, et al. BMJ Open 2015;5:e006229.

Schnoll RA et al JAMA Intern Med. 2015;175(2):272-273

Medioni J, Berlin I., Mallet A. Addiction 2005 100 247-54

ETUDE SNIPP Ivan Berlin

- Au total, 402 femmes ont été randomisées pour recevoir, soit des timbres nicotiques (10-30 mg/16h), soit un placebo. Les participantes ont été revues tous les mois et ont reçu un soutien comportemental régulier d'aide à l'arrêt du tabac.
- La durée médiane de traitement était de 105 jours avec plus de 80% d'observance.
- L'abstinence complète jusqu'à l'accouchement a été obtenue par seulement 5,5% des femmes recevant la substitution nicotinique et par 5,1% des femmes du groupe placebo (différence non significative).
- étude d'**Ivan Berlin** et coll. l'essai **SNIPP (Study of Nicotine Patch in Pregnancy)** (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) publiée en mars dans le *BMJ* montre qu'à la date de l'accouchement, les femmes qui ont reçu une substitution nicotinique pendant la grossesse fument autant que celles qui ont reçu un placebo. En outre, aucune amélioration des paramètres périnataux (poids de naissance, périmètre crânien, score d'Apgar...) n'est constatée chez les bébés. En revanche, les femmes qui ont arrêté le tabac avec ou sans nicotine ont eu des bébés dont le poids de naissance a été significativement plus élevé d'environ 300 g, souligne Ivan Berlin.

ETUDE SNAP

L'essai **SNAP (Smoking and Nicotine in Pregnancy)** de Tim Coleman et coll. publié dans le *NEJM* en 2012 [2] n'a pas montré d'efficacité non plus des timbres nicotiques pour aider les femmes enceintes fumeuses à arrêter de fumer.

Dans l'essai SNAP, 1050 femmes enceintes fumeuses (au moins 5 cigarettes par jour) âgées de 16 à 45 ans ont été recrutées entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de grossesse dans 7 hôpitaux anglais entre le 1er mai 2007 et le 26 février 2010. Elles ont été randomisées pour recevoir soit 4 à 8 semaines de patchs (15 mg/16h) (n=521) soit un placebo (n=529). Les deux groupes ont bénéficié d'une aide comportementale d'arrêt du tabac. La durée médiane de traitement était de 4 semaines de traitement avec 10% d'adhérence au traitement. La publication secondaire de l'étude SNAP par **Sue Cooper** et coll. (University of Nottingham, University Park, Nottingham, Royaume-Uni) en août dans le *Lancet Respiratory Medicine*, en revanche, montre que deux ans après la naissance, les enfants des femmes qui ont reçu les patchs nicotiques ont moins de problèmes de développement intellectuel, comportemental et moteur que les enfants des femmes qui ont reçu les patchs placebo pendant la grossesse

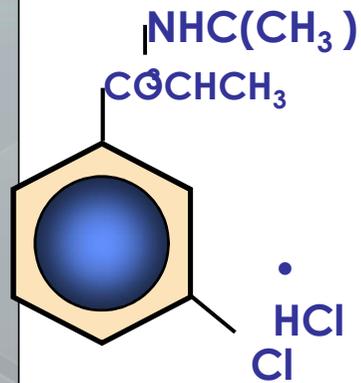
Grossesse et sevrage tabagique

The Association Between Treatment Adherence to Nicotine Patches and Smoking Cessation in Pregnancy : A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial
Nicotine Tob Res. 2016 Oct ; 18 (10) : 1952-9.

Luis R. Vaz PhD1

- Une meilleure observance aux patchs est associée à un meilleur taux d'arrêt du tabac OR 2.47, 95 %
- Alors qu'une meilleure observance au placebo, n'entraîne pas plus d'arrêt.
- Les femmes enceintes les plus dépendantes → observance faible au TSN.

BUPROPION:ZYBAN



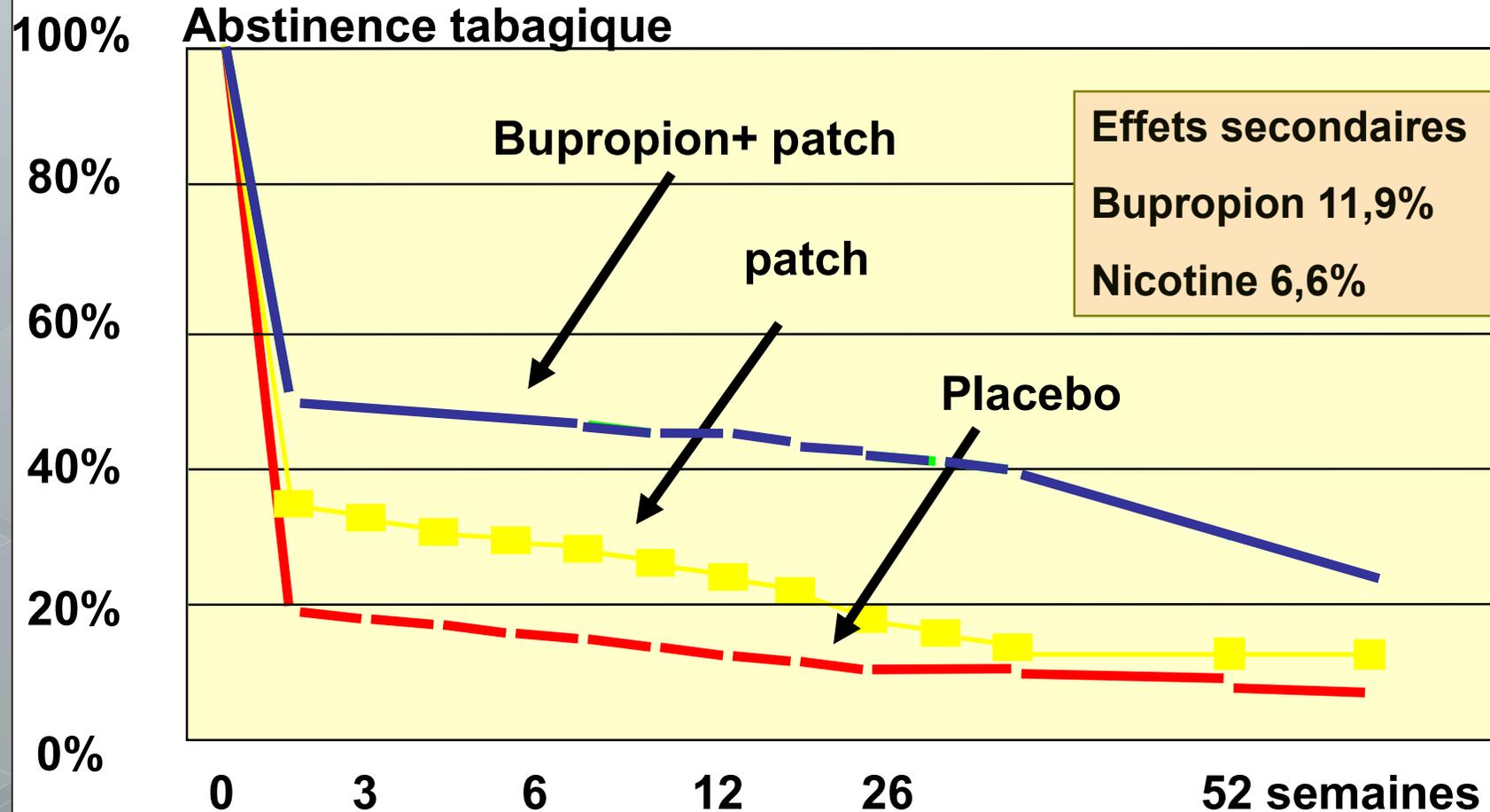
- ✓ Aide les patients motivés à l'arrêt du tabac
- ✓ Réduit les symptômes de sevrage
- ✓ Limite la prise de poids
- ✓ Sur les études disponibles : dérivé de la bêta-phényléthylamine à l'origine de l'adrénaline, noradrénaline, dopamine mais aussi amphétamine. Médicament non-nicotinique de la famille des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

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

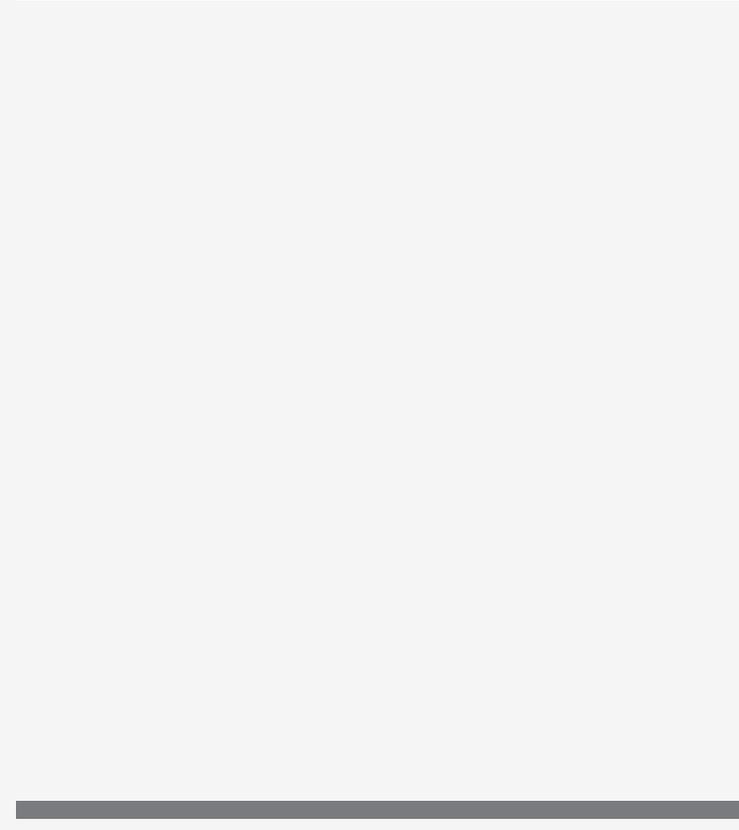
○ 372 CAS sur 524 000 PERSONNES

- **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: CHAMPIX

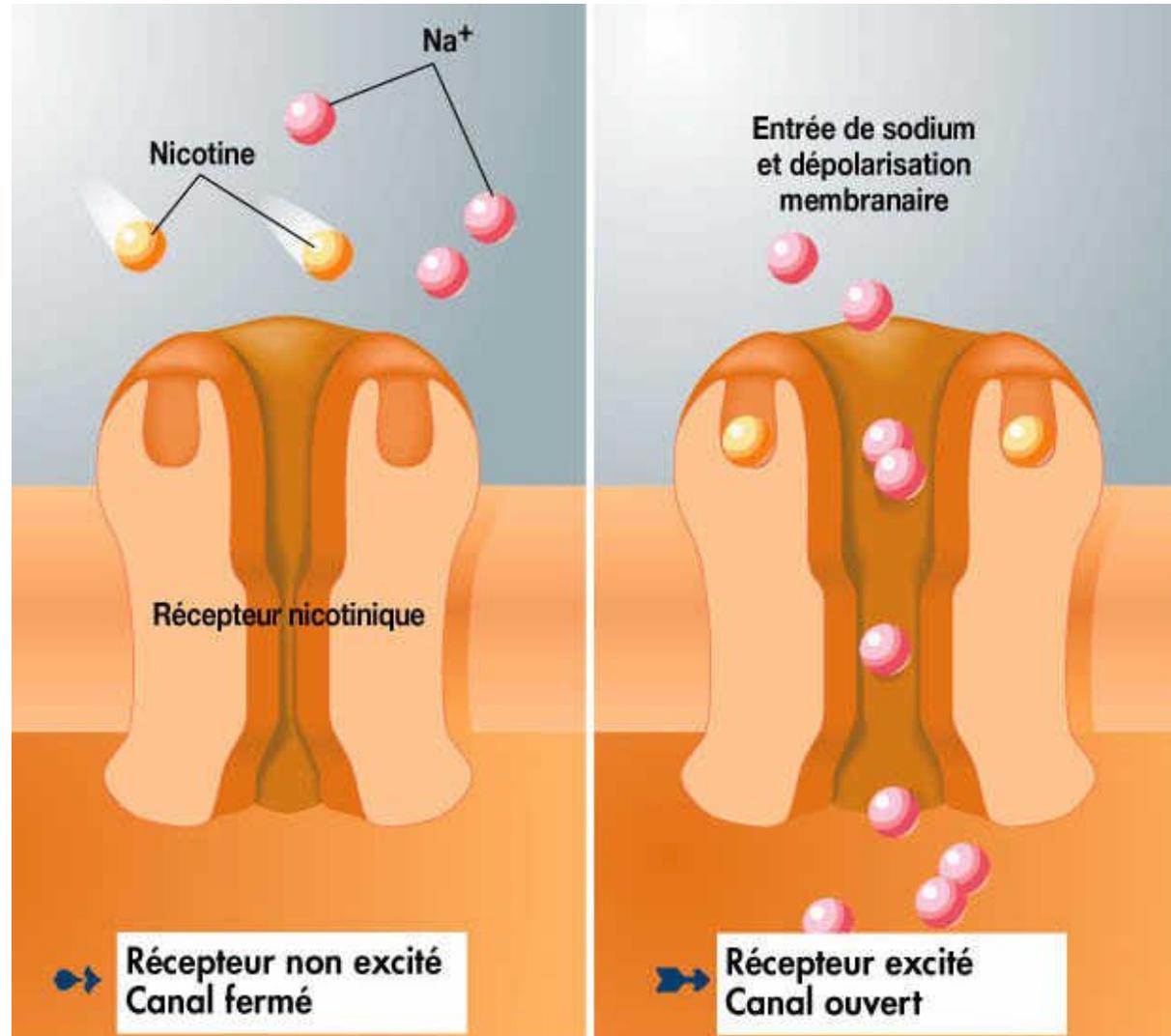


LA VARENICLINE

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

Les récepteurs nicotiques

*Les récepteurs
cholinergiques
nicotiques*



Source : I.BERLIN

Les récepteurs nicotiques

- 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 $\beta 4$
 - ⇒ 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) (Maskos et al. 2005)

Qu'est-ce un agoniste partiel ?

- A une forte affinité au récepteur
- Stimule le récepteur comme l'agoniste
- Par son affinité supérieure 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 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, hématomèse, 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 %

**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 D. Gunnell 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

Gunnell 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'événements dans les 2 groupes peut modifier odd ratio.

+ de perdus de vue dans groupe placebo.

CHAMPIX

- L'étude **EAGLES**: étude multinationale, randomisée, en double aveugle, active et placebo contrôlée réalisée dans 140 centres dans 16 pays incluant des sujets âgés de 18 à 75 ans, fumant 10 cigarettes par jour ou plus avec un $co > 10$ ppm, avec ou sans troubles psychiatriques définis selon le DSM-IV-TR
- 2 cohortes de patients
- **Cohorte psychiatrique : N = 4116**
 - Un trouble de l'humeur incluant un épisode dépressif majeur, un trouble bipolaire, des troubles anxieux, des troubles psychotiques, un trouble borderline de la personnalité.
- **Cohorte non psychiatrique : N = 4028**

4 groupes de traitement

Cohorte psychiatrique

Varénicline 1 mg X 2/jour
N = 1026 patients traités

Bupropion LP 150 mg X 2/jour
N = 1017 patients traités

Patch transdermique nicotinique
21 mg/j
N = 1016 patients traités

Placebo
N = 1015 patients traités

Cohorte non psychiatrique

Varénicline 1 mg X 2/jour
N = 990 patients traités

Bupropion LP 150 mg X 2/jour
N = 989 patients traités

Patch transdermique nicotinique
21 mg/j
N = 1006 patients traités

Placebo
N = 999 patients traités

Critères d'évaluation

- **Survenue des événements indésirables neuropsychiatriques (NPS) combinés suivants :**
épisodes sévères d'anxiété, de dépression, de sensation anormale ou d'hostilité et/ou épisodes sévères ou modérés d'agitation, d'agressivité, de délire, d'hallucinations, d'intention d'homicide, de manie, de panique, de paranoïa, de psychose, idées ou comportements suicidaires ou suicide versus placebo.
- **Taux d'abstinence continue sur 4 semaines au cours des semaines 9 à 12, de Varénicline et de Bupropion.**
- **Taux d'abstinence continue confirmée par la mesure de monoxyde de carbone expiré ≤ 10 ppm au cours des semaines 9 à 24.**

Evènements indésirables Neuropsychiatriques

Ensemble des 2 cohortes	Varénicline	Bupropion	Patch à la Nicotine	Placebo
Evenements indésirables Neuropsychiatriques	4,0 %	4,5 %	3,9 %	3,7 %

Cohorte psychiatrique	Varénicline	Bupropion	Patch à la Nicotine	Placébo
Evénements indésirables Neuropsychia triques	6,5 %	6,7 %	5,2 %	4,9 %
Cohorte non psychiatrique	Varénicline	Bupropion	Patch à la Nicotine	Placebo
Evénements indésirables Neuropsychia triques	1,3 %	2,2 %	2,5 %	2,4 %

Taux d'abstinence continue aux semaines 9 à 12

Cohorte psychiatrique	Varénicline	Bupropion	Placebo
	29,2 %		11,4 %
Cohorte non psychiatrique	Varénicline	Bupropion	Placebo
	38,0 %	26,1 %	13,7 %

Taux d'abstinence continue aux semaines 9 à 24

	Varénicline	Bupropion	Patch à la Nicotine	Placebo
Cohorte psychiatrique	18,3%	13,7%	13%	8,3
COHORTE NON PSYCHIATRIQUE	25,5%	18,8%	18,5%	10,5%

Taux d'abstinence continue aux semaines 9 à 24

	Varénicline	Bupropion	Patch à la Nicotine	Placebo
2 Cohortes	21,8 %	16,2 %	15,7 %	9,4 %

Cochrane : agonistes partiels de la nicotine : Varenicline, cytisine

Cahill K et Al Cochrane Syst Rev. 2016 May 9 ; (5)

- 39 essais Varenicline : N = 25290 ; 11 801 sous Varenicline.
 - RR abstinence ponctuelle ou continue à 6 mois ou plus versus placebo : 2.24.
 - 2 essais cytisine N = 937 RR 3.98 (95 % CI 2.01 – 7.87)
 - 1 essai cytisine versus TSN N = 1310 bénéfique pour la cytisine à 6 mois RR 1.43,

Recommandations

- 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 mois

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
- Utiliser prudemment si:
 - Trouble bi-polaire,
 - Trouble psychiatrique sévère,
 - Schizophrénie,
 - Épilepsie,
 - Convulsions.
- On attend 3 mois post IDM

Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation : a randomised, double-blind 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 nicotiques. A l'inverse, les métaboliseurs lents présenteraient davantage d'effets indésirables avec la varénicline pour une efficacité de sevrage comparable aux patchs.



L'étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle versus placebo, menée de novembre 2010 à septembre 2014.

1 246 participants à l'étude, fumant au moins 10 cigarettes par jour depuis au moins 6 mois, souhaitant arrêter de fumer.

On a identifié le profil de métabolisation de la nicotine pour chaque participant, métaboliseurs lents et les métaboliseurs normaux. Ils ont mesuré les taux sanguins de deux métabolites de la nicotine inhalée, la 3'-hydroxycotinine et la cotinine.

L'activité de l'enzyme CYP2A6, principale enzyme intervenant dans la dégradation de la nicotine.

662 ont été classés comme métaboliseurs lents et 584 comme métaboliseurs normaux.

Comparaison de la Varenicline et des patchs nicotiques en double aveugle, versus placebo

3 groupes

- 408 dont 215 métaboliseurs lents et 193 normaux, comprimés placebo et des patchs placebo ;
- 418 dont 227 métaboliseurs lents et 191 normaux, des patchs de nicotine (Nicoderm, laboratoire GSK) et des comprimés placebo. La posologie de nicotine était décroissante (6 semaines à 21 mg, 2 à 14 mg et 3 à 7 mg).
- 420 dont 220 métaboliseurs lents et 200 normaux, patchs placebo et un comprimé de Varenicline.

Les traitements étaient accompagnés d'une thérapie comportementale.

Le suivi a duré 1 an.



La Varenicline plus efficace que les patchs chez les métaboliseurs « normaux » OR 2.17,

L'efficacité Varénicline/patchs nicotinique était comparable chez les métaboliseurs lents ; le taux de survenue d'effets indésirables avec la varénicline était plus élevé chez les métaboliseurs lents.

Le circuit de la récompense serait stimulé plus intensément chez les métaboliseurs rapides, ce qui expliquerait l'efficacité supérieure de médicaments qui augmentent le taux de dopamine au niveau des voies cérébrales de la récompense.

LES TRAITEMENTS DU CRAVING

LES TRAITEMENTS DU CRAVING

- THERAPIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES
- -contrôle des situation déclenchantes et du craving
- -méditation de pleine conscience (en être conscient, ne pas s'y accrocher)
- ACTIVITE PHYSIQUE (aérobie/anaérobie ; intensité et durée variables)^{6,7} DIVERS (smartphone^{8,9} , yoga¹⁰, élastique, hypnose, etc.¹¹)

- TRAITEMENT NICOTINIQUE SUBSTITUTIF (TNS)
- TNS TD Fortes posologies plus efficaces¹

réponse aux stimuli

- TNS FO Formes les plus dosées, les plus efficaces (G=P)²
- Spray buccal plus rapidement efficace³
- TNS TD + FO Effets complémentaires (Synd. sevrage et craving)

1.Shiffman S, et al. Psychopharmacology 2006 ; 184:634-44

2.Shiffman S. Clin Ther 2008 ; 30:1401-75

3.Kraiczi H, et al. Nicotine Tob Res 2011 ; 13:1176-82

4.Schneider NG, et al. Hum Pharmacol 2008 ; 23:513-7

- VARENICLINE Agoniste nAChR $\alpha 4\beta 2$. Efficacité sur le craving¹ supérieure au Bupropion²
- BACLOFEN (GABA B+) Franklin TR, et al. Drug Alcohol Depend 2009 ; 103-6
- E-CIGARETTE Dawkins L, et al. Psychopharmacology 2013 ; 227:377-84 Effets sur le manque et le craving Rôle de la nicotine et/ou du throat it ?

- **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 Psy Psychol Med* 2010 ; XIV : 113 :38-43.

TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

Nortryptiline.

- Antidépresseur inhibiteur de la recapture de NE et SER.

Clonidine.

- Anti HTA agoniste/récepteurs α_2 adrénergiques.

THERAPEUTIQUES POUR DEMAIN

Autres agonistes $\alpha_4\beta_2$ nAChR

Médicaments IMAO A ou B

Vaccin anti Nicotine

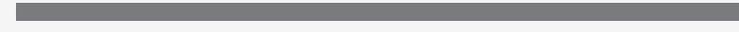
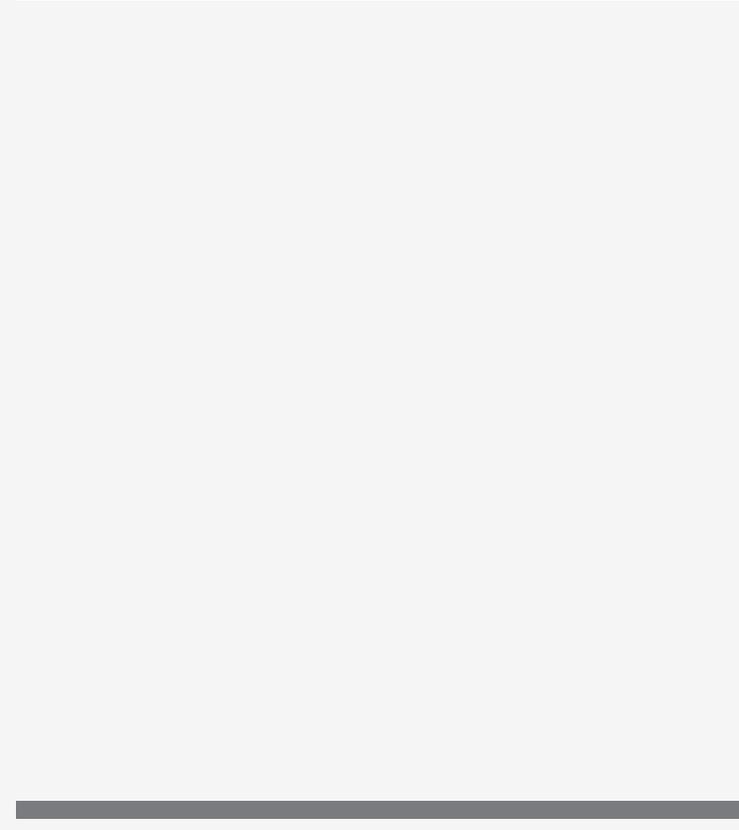
Antagonistes des R. Dopamine (D3).

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.

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

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 MEDICAMENTEUSES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Etude de Pipher 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.

Pipher 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.

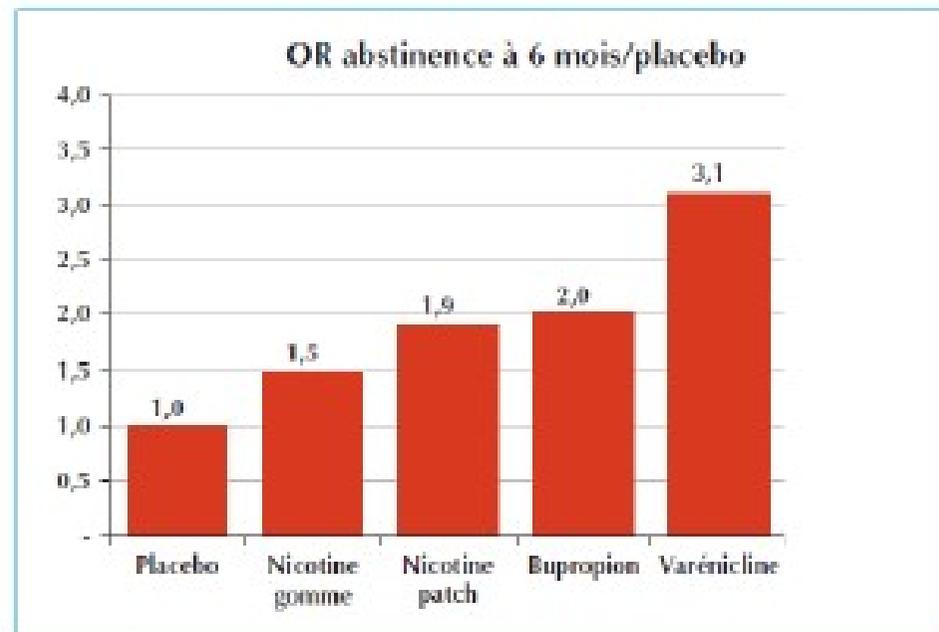
Association des TNS à d'autres médicaments du sevrage tabagique

Association TNS TD – Nortriptyline

- o 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).
- o 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 Department of Public Health and Human Services

Effets des médicaments utilisés séparément :



**x 2 à x 3 le
taux
d'abstinence
par rapport au
placebo
à 6 mois**

Figure 2. Résultat comparant différents substituts nicotiniques à un groupe témoin et médicaments de prescription (*odds ratio* = 1,0) pour l'abstinence au tabac à six mois

Fiore MC et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline 2008 update. (www.ahrq.gov/path/tobacco.htm#Clinic).

Dautzenberg B. Bull Cancer. 2012; 99(11):1007-1015

Traitements personnalisés en fonction du profil génétique: pour le futur ?



- Métabolisme de la nicotine :
 - Variations génétiques des enzymes hépatiques Cyt P450 CYP2A6 *
métaboliseurs **rapides** / métaboliseurs lents
 - Métaboliseurs **rapides** fument plus, sont plus addicts, inhalent plus profondément, ont des taux CO expiré plus élevés

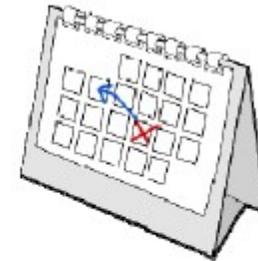
- TSN / Varenicline
 - Métaboliseurs lents répondent mieux aux TSN
 - **Métaboliseurs rapides répondent moins bien aux TSN**
(Benowitz, Tyndale, et al 2000s)
 - La varenicline serait plus efficace chez les métaboliseurs rapides
(à confirmer)

- A suivre !

Lerman C et al Lancet Respir Med. 2015 Jan 9. pii: S2213-2600(14)70294-2.

Jiménez-Ruiz CA et al Searching for phenotypes in smoking cessation treatment.. Int J Clin Pract 2014, 68, 12, 1530–1539

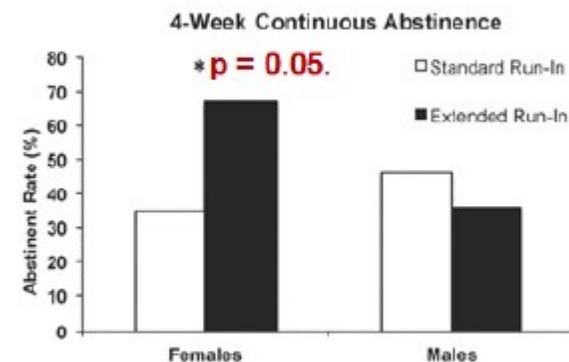
Pré-traitement par varenicline préalablement à l'arrêt :



- Etude Hajek :
 - 4 semaines de varenicline pré-quitdate + 11 sem.
 - ou traitement standard (3 sem. placebo, 1sem varenicline) + 11 sem.

Effect	No. (%)		Pearson Product Moment Correlation χ^2	P Value
	Varenicline Group (n=53)	Placebo Group (n=48)		
Continuous abstinence ^a				
At 4 wk	26 (49.1)	16 (33.3)	2.56	.11
At 12 wk	19 (35.8)	7 (14.6)	5.96	.02
Sustained abstinence at 12 wk ^b	25 (47.2)	10 (20.8)	7.72	.005

- Etude Hawk :
 - 4 semaines de varenicline pré-quitdate
ou traitement standard
 - Puis 11 semaines de varenicline
 - **42% d'arrêt vs. 24%, p < 0.01**
 - **Chez la femme : 67% d'arrêt vs. 35%**



Hajek P. and al Arch Intern Med. 2011;171(8):770-777

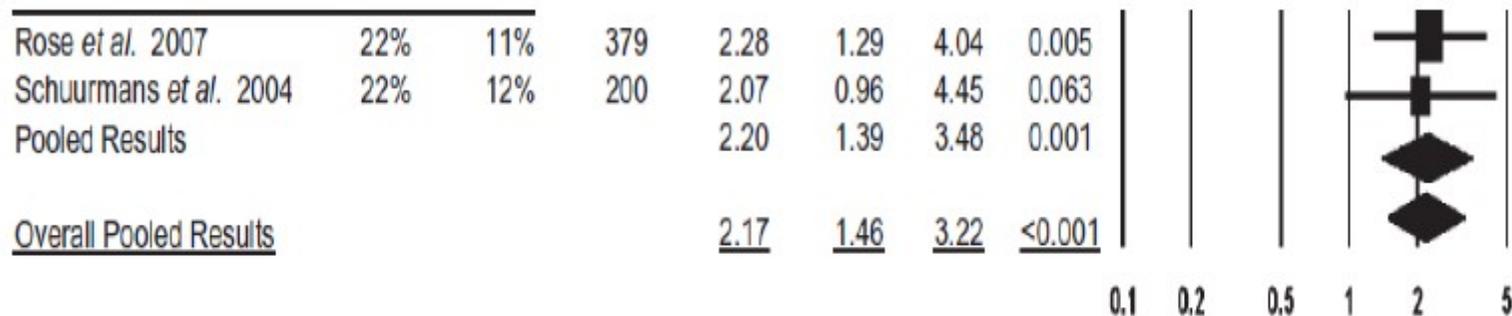
Hawk LW and al Clin Pharmacol Ther. 2012; 91: 172-180

Pré-traitement par TSN préalablement à l'arrêt :

■ Etude Schuurmans :

- Patch 15 mg/ 16 h versus patch-placebo **15 jours avant l'arrêt**, puis patch 15 mg/ 16 h pendant 12 semaines
- A 6 mois, abstinence: **22% patch** - 12% patch-placebo, $p = 0.03$
tolérance identique

■ Méta-analyse de Shiffman : à 6 mois



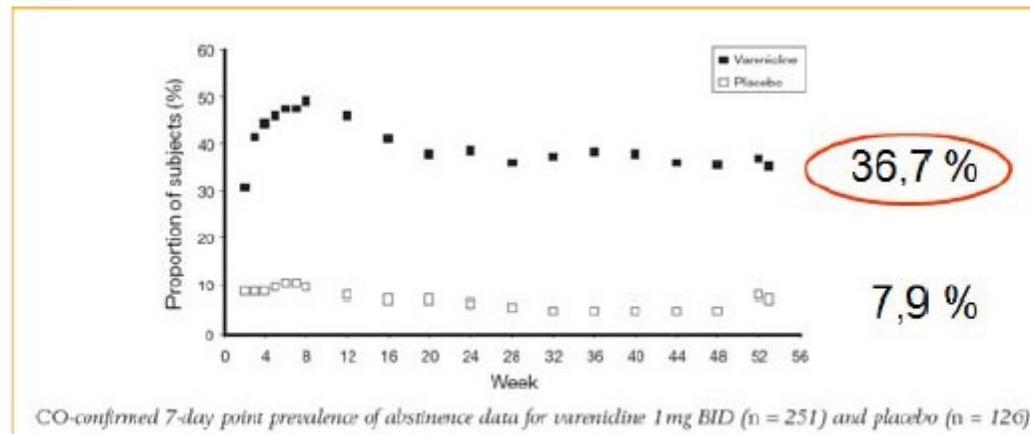
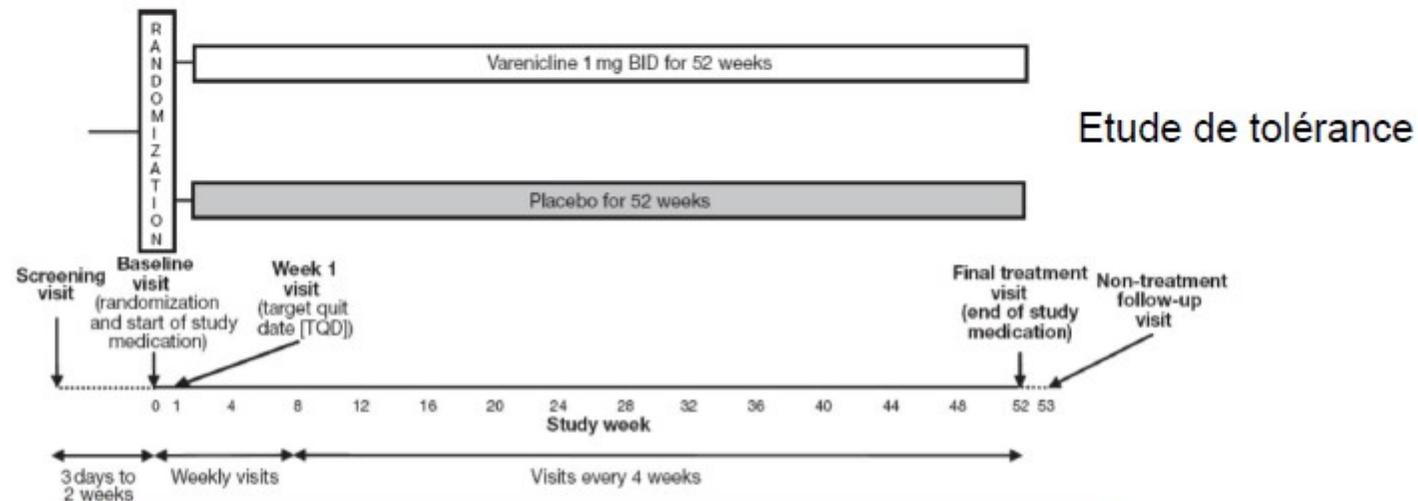
OR = 2.17, 95% CI: 1.46-3.22

Schuurmans MM *et al* *Addiction* 2004; 99: 634–640

Shiffman S *et al* *Addiction* 2008; 103: 557-63.

Optimiser l'efficacité par la durée

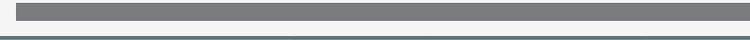
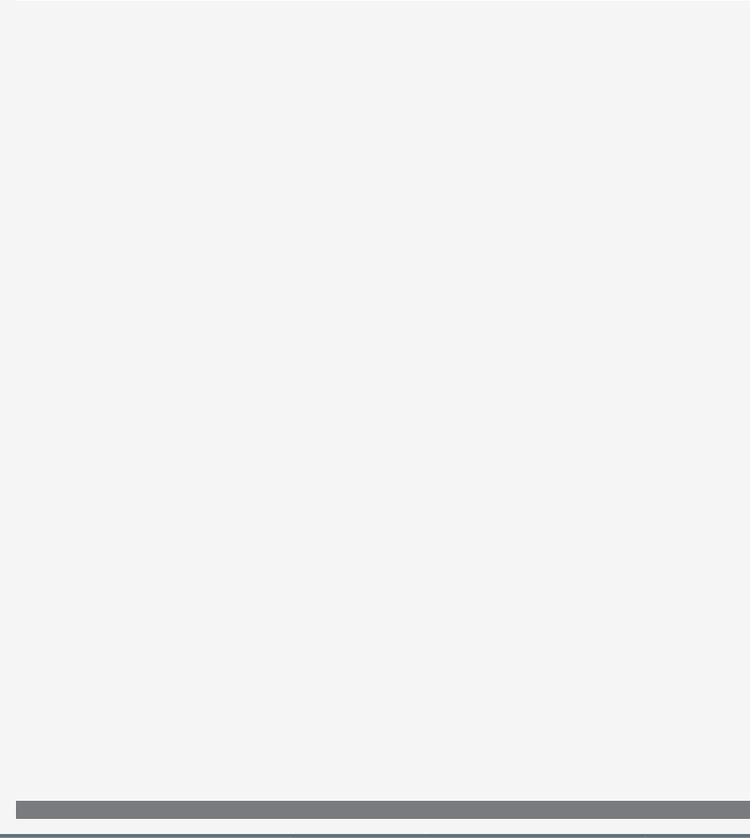
Varenicline: 52 sem. de traitement actif versus placebo



Bonne tolérance
Pas d'AMM

Williams KE et al Curr Med Res Opin. 2007;23(4):793-801

LA REDUCTION DU RISQUE





L'arrêt du tabac reste une aventure personnelle souvent difficile

- 74%* des fumeurs ne se sentent pas prêts à arrêter de fumer dans les 6 prochains mois.**
- ils ne sont pas prêts mais l'hospitalisation ou la maladie intervient: ils ne peuvent pas fumer comme d'habitude mais refusent un arrêt complet.**

Réduction sans substitut nicotinique

- Le fumeur décide de réduire volontairement le nombre de cigarettes fumées sans substituts nicotiniques :
 - Des cigarettes très attendues (*lutte permanente*).
 - Des cigarettes fumées plus intensément: les besoins en nicotine doivent être comblés avec moins de cigarettes.
 - Shoots puissants.
 - Pénétration plus profonde et plus intense de la fumée, et des produits toxiques.
 - Dépendance intacte, perte de motivation à l'arrêt.



Définition de la réduction du risque

**Une diminution de l'ensemble des
cigarettes fumées avec les substituts
nicotiques dans le but d'un arrêt total.**

Mode d'emploi

- **Le fumeur choisit les cigarettes qu'il fumera et, entre temps, utilise des substituts nicotiques (formes orales ou inhaler ou patchs).**
 - **Moins de cigarettes fumées.**
 - **Des cigarettes fumées « normalement ».**
 - **Nicotinémie conservée, avec moins de shoots.**
 - **Moins de fumée inhalée et taux de CO inférieurs.**
 - **Réduction globale de l'exposition à la fumée.**

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

Résultat à court terme

- Réduction réelle du nombre de cigarettes fumées.
- Vraie réduction de la quantité de substances toxiques inhalées avec la fumée.
- Un but plus facile à atteindre dans un premier temps par rapport a un arrêt brutal.

REDUCTION SOUS VARENICLINE

- Essai clinique multinational randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo avec une période de traitement de 24 semaines et un suivi de 28 semaines effectué entre juillet 2011 et juillet 2013 dans 61 centres dans 10 pays. Les 1510 participants étaient des fumeurs de cigarettes qui n'étaient pas prêts à arrêter de fumer dans le mois suivant mais qui voulaient réduire le tabagisme et faire une tentative de renoncement dans les 3 prochains mois.
- Le groupe varénicline (n = 760) 15 à 24 vs le groupe placebo (n = 750) (32,1% abstin pour le groupe varénicline vs le groupe placebo 6,9% pour le groupe placebo; % [IC à 95%, 21,4% -29,0%], risque relatif (RR), 4,6 [IC à 95%, 3,5-6,1]). Le groupe varénicline présentait des taux d'abstinence continus significativement plus élevés comparativement au groupe placebo au cours des semaines 21 à 24 (37,8% pour le groupe varénicline vs 12,5% pour le groupe placebo, DR 25,2% [IC 95%, 21,1% -29,4%] RR , 3,0 [IC 95%, 2,4 à 3,7]) et semaines 21 à 52 (27,0% pour le groupe varénicline vs 9,9% pour le groupe placebo, RD, 17,1% [IC95%, 13,3% 2,7 [IC 95%, 2,1-3,5]). Des effets indésirables graves sont survenus chez 3,7% du groupe varénicline et 2,2% dans le groupe placebo (p = 0,07).
- CONCLUSIONS ET PERTINENCE:
- Parmi les fumeurs qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas cesser de fumer au cours du mois suivant mais qui souhaitent réduire la consommation de cigarettes et tenter de cesser de fumer à 3 mois, l'utilisation de la varénicline pendant 24 semaines comparativement au placebo augmente significativement les taux de renoncement au tabac à la fin du traitement. À 1 an. Varenicline offre une option de traitement pour les fumeurs dont les besoins ne sont pas abordés par des lignes directrices cliniques recommandant cessation abrupte de fumer.
- Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial.
- Ebbert JO¹, Hughes JR², West RJ³ JAMA. 2015 Feb 17;313(7):687-94. doi: 10.1001/jama.2015.280

Stratégie de réduction de la consommation de cigarettes et arrêt total du tabagisme selon J.PERRIOT

FUMEUR DEPENDANT A LA NICOTINE

1. Proposer l'arrêt complet et immédiat du tabac

OUI

NON

REUSSITE

ECHEC

Rechute

Maintien

EX FUMEUR

2. Refus total de sevrage, motivation insuffisante, trouble anxio-dépressif non compensé : préférer une stratégie de réduction du tabagisme en préalable à l'arrêt complet (diminution du nombre de cigarettes quotidiennes avec utilisation de SNFO*).

Si au-delà de 8 semaines après son début, la réduction a échoué (consommation > 50 %, COE augmenté) : reconsidérer la stratégie (nouvelle évaluation de la situation).

3. Tentative d'arrêt total dans les 6 mois.

Si au delà de 9 mois après le début du traitement, la tentative d'arrêt complet du tabac a échoué : Reconsidérer la stratégie (nouvelle évaluation de la situation).

* Score au test de Fagerström ≥ 3

Tabac moins d'une cigarette par jour expose à des risques

- N = 290215 (59 à 82 ans) / questionnaire tabac à 7 moments de leur vie.

N = 159 fumaient moins d'une cigarette par jour.

Une personne qui fume moins d'une cigarette par jour durant toute sa vie → un risque 64 % plus élevé de décès prématuré qu'un non fumeur.

Inoue-Choi et Al Jama Intern Med. Online 6 Dec 2016.