

TABAGISME ET THERAPIES MEDICAMENTEUSES

DIU DE TABACOLOGIE
janvier 2019

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

AVANT TOUT IL FAUT:

- **Gerer la dependance physique**
- **Gerer la dependance psychologique**
- **Gerer la dependance comportementale**

LA DÉPENDANCE COMPORTEMENTALE: CHANGER LES COMPORTEMENTS, LES HABITUDES

- **Au début le fumeur a appris à fumer : il va apprendre à ne plus fumer**
- **La cigarette est associée à des rites, à des automatismes, le fumeur va apprendre à **casser ses habitudes****
- **Travailler sa motivation, ses objectifs**

LA DÉPENDANCE PSYCHOLOGIQUE: APPRENDRE À GÉRER SES ÉMOTIONS AUTREMENT

- **La cigarette est une « amie de longue date » qui permet de gérer ses émotions**
 - **émotions négatives: stress, colère, contrariété**
 - **émotions positives: détente, plaisir**
- **Il faut apprendre à gérer ses émotions et à se faire plaisir autrement que par la cigarette**
- **Intérêt de la sophrologie, méditation, sport, cohérence cardiaque....**

«UNE RECHUTE N'EST PAS UN ECHEC MAIS UN SUCCES DIFFERE» (PR LAGRUE)

- **Le tabagisme est une maladie chronique, la rechute fait partie de la maladie**
- **Les récepteurs nicotiques gardent en mémoire le produit et peuvent être réactivés si l'ex fumeur reprend une cigarette, même une seule**
- **Il y a souvent plusieurs rechutes avant l'arrêt définitif**
- **Elle est souvent mal vécue: sensation d'échec: il faut déculpabiliser, dédramatiser**
- **L'analyse de la rechute servira pour un arrêt ultérieur**



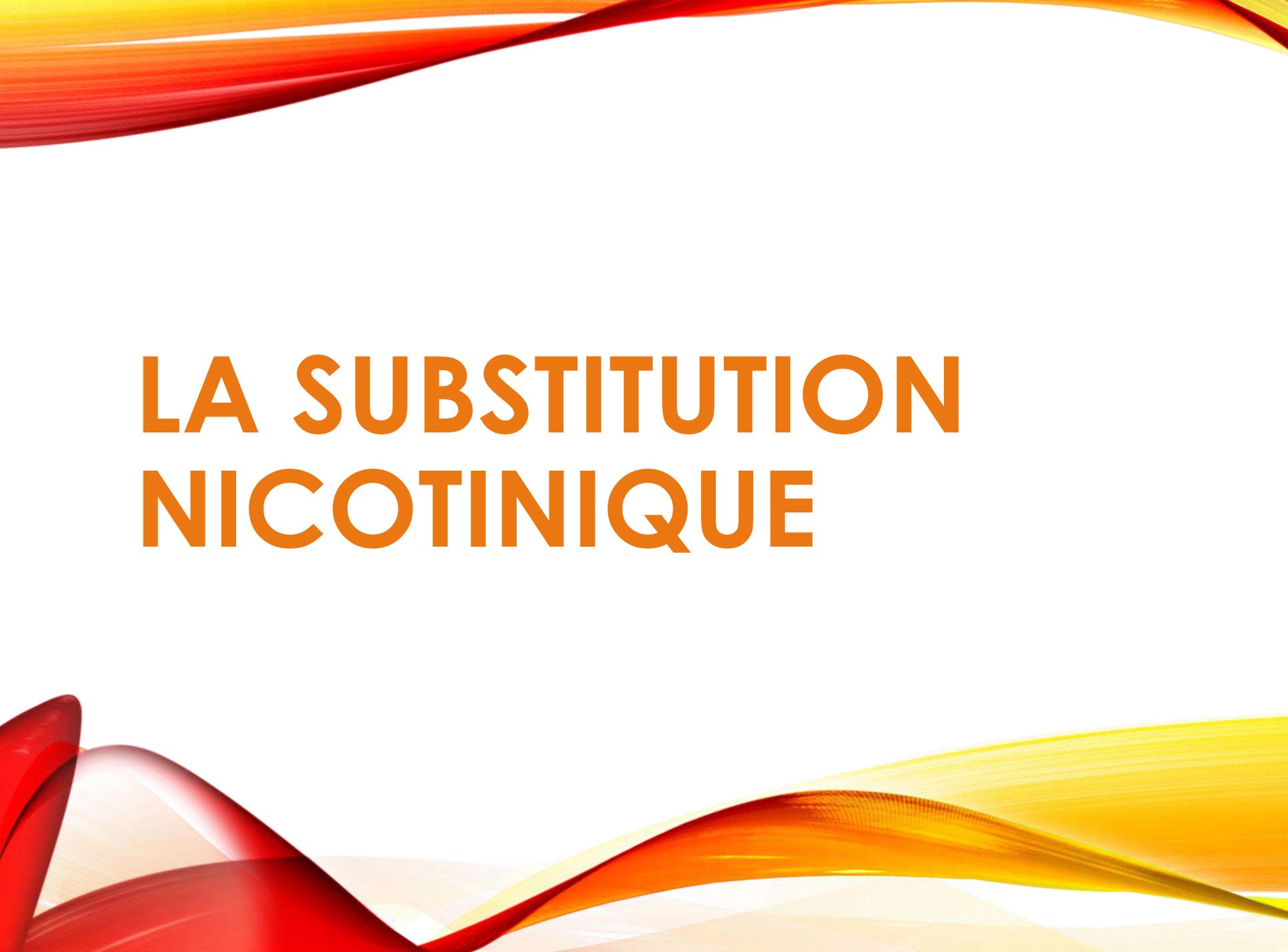
LES THÉRAPIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES: TCC

- Les TCC sont axées sur un **Processus de changement**
Apprendre à changer son comportement/cigarette
Apprendre à gérer ses émotions, à se faire plaisir
autrement que par la cigarette

- **Empathie ++++**
- **Alliance thérapeutique**
- **Balance décisionnelle: avantages/ inconvénients**
- **Entretien motivationnel:**

Questions ouvertes

- **Ecoute active en echo**
- **Mettre le doigt sur les contradictions**
- **Renforcer le sentiment de liberté de choix**
- **Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle**
- **Reformuler**
- **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.**



LA SUBSTITUTION NICOTINIQUE

LA SUBSTITUTION NICOTINIQUE: CORRIGER LES IDÉES REÇUES

La nicotine
est
dangereuse
pour la santé

J'ai mis le
patch le
plus fort et
j'ai toujours
envie de
fumer

Il est
dangereux
de fumer
sous patch

Les patchs
sont contre-
indiqués aux
femmes
enceintes

Je suis très motivé
pour arrêter de
fumer, je n'ai pas
besoin de patch

J'ai peur de
devenir
dépendant
aux patchs

La substitution nicotinique

30 ANS DE PRATIQUE CLINIQUE

DES L'AGE DE 15 ANS

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

PAS DE Contre-Indication!



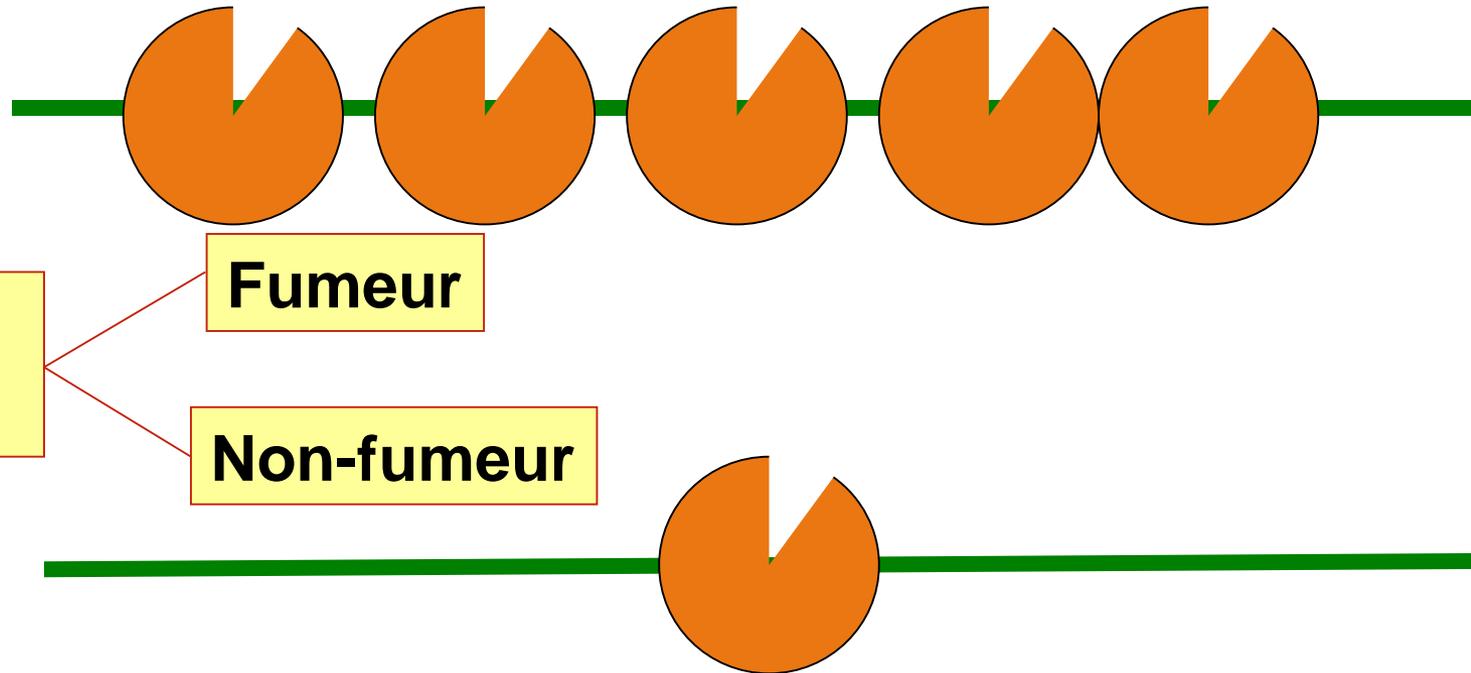
CHEZ LE PATIENT CORONARIEN

PAS DE Contre-Indication!

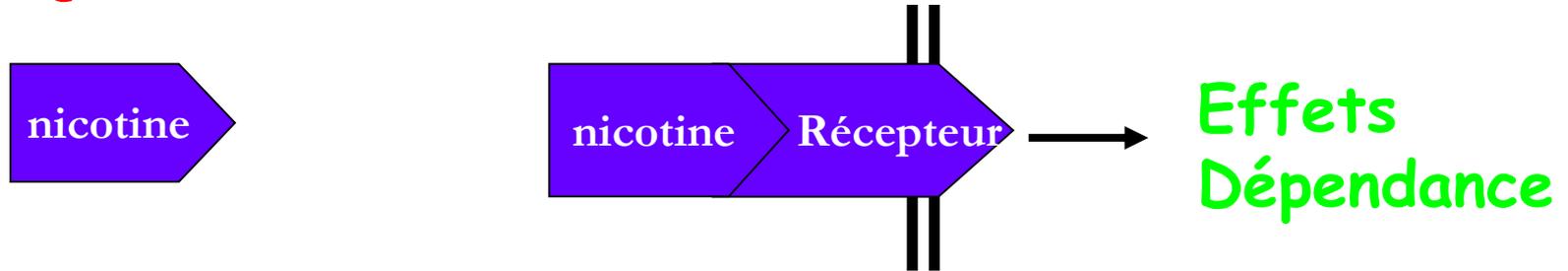


Les récepteurs à la nicotine

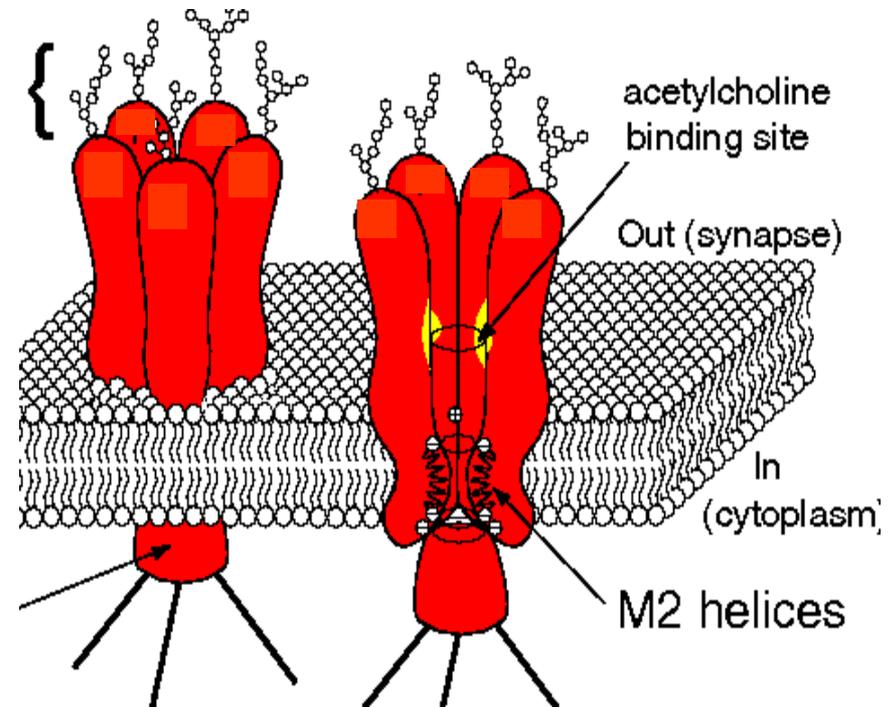
Membrane neurone zone réceptive
fumeur et non-fumeur



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

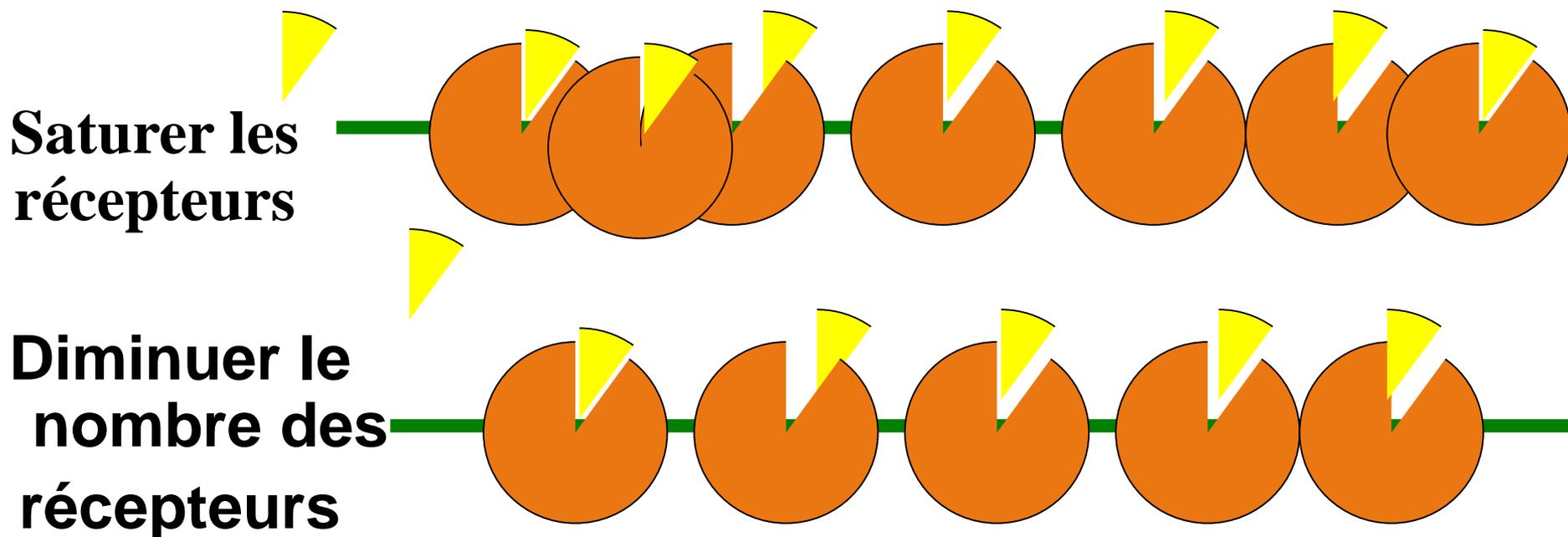


But du sevrage en nicotine

BDN2003-14DEP-004

Le traitement nicotinique à 2 objectifs :

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



Conditions d'efficacité des substituts nicotiques

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 récives.

Outils de la substitution nicotinique

Timbres (patches)

Formes orales

gommes
pastilles sublinguales
comprimés
inhaleurs
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 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

Risque de dépendance à la nicotine : 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

- **Coller le timbre le matin avant le lever et le garder 24 heures pour éviter le craving du matin sauf si troubles du sommeil (cauchemars, réveils nocturnes)**
- **Un nouveau patch est appliqué chaque jour**
- **Emplacement changé tous les jours**
- **Le patch peut être gardé sous la douche**
- **On peut couper les patchs et augmenter ainsi le dosage par 1/2**

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 1/2 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**
- **NIQUITIN 2 mg**
- **NIQUITIN 4mg**
- **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**

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

INFLUENCE DU TYPE DE TABAC



➤ **1 cigarette roulée = 2 cigarettes manufacturées**

➤ **1 cigarillo = 3 cigarettes manufacturées**

➤ **1 cigare = 7 cigarettes**

➤ **1 joint de cannabis = 7 cigarettes**

➤ **1 chicha de 45' = 45 cigarettes**

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**
- **Possibilité de 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, 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**

dans ce cas soupçonner : états anxieux et états dépressifs.

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



LES PATCHS

remboursé 65%

- NICORETTE SKIN
25 mg -15 mg -10mg sur 16h



remboursé 65%

- NICOPATCH
21mg-14mg-7mg sur 24h



remboursé 65%

- NICOTINELL
21mg-14mg-7mg sur 24h



remboursé 65%

- NIQUITIN
21mg-14mg-7mg sur 24h





Formes Orales

**Gommes 2 mg et 4 mg
remboursées à 65%**



**Comprimés à sucer
remboursés à 65%**



Microtabs



**Spray
bucal**



Inhaleur



Nicorette Comprimés à sucer est disponible en 2 conditionnements (1 ou 4 doses) selon votre tabac.

UTILISATIONS DES FO

- **Les SN oraux ont une absorption buccale**
- **Petit bolus de nicotine + composante comportementale**
- **Posologie: 1 à 10/jour**
- **Utilisation des gommes: ne pas mâcher comme un chewing-gum, éviter si appareil ou mauvais état dentaire**
- **Effets secondaires: hoquets, brûlures gastriques**
- **Risques rares de dépendance aux substituts oraux**

CONDITIONS D'EFFICACITÉ DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES

- **Un dosage adapté pour éviter le manque**
- **Il n'y a pas de « dose maximale » à ne pas dépasser**
- **La dose utilisée est la dose de CONFORT pour la personne**
- **Tenir compte du type de tabac (roulées, cigarillos, cannabis...)**
- **Réévaluer en fonction du ressenti**

BON DOSAGE= pas d'envie en général, mais possibilité d'envie à un moment donné (comportemental ou psychologique)

SOUS DOSAGE= MANQUE envie+++ de fumer, énervement, grignotage

SURDOSAGE: céphalées, nausées, palpitations, bouche pâteuse

**Depuis l'été 2018, la plupart de ces traitements sont désormais remboursables à 65 %
Il n'existe plus le forfait à 150 euros**



EFFICACITE DES SUBSTITUTS NICOTINIQUES

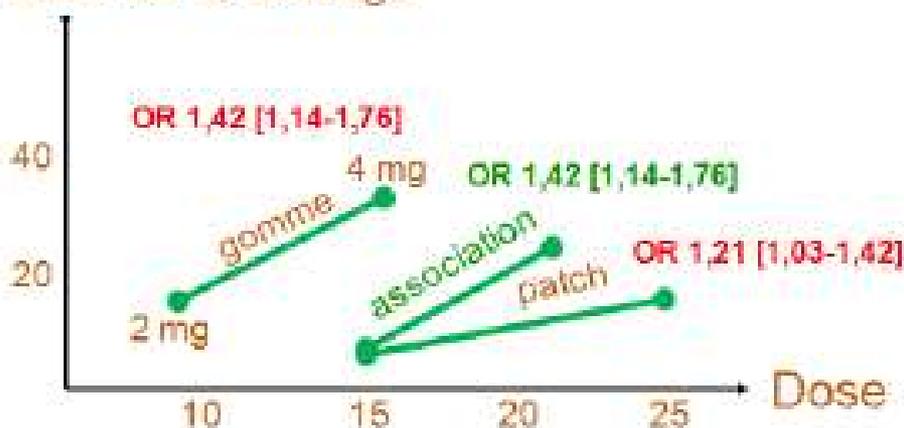
MÉTA ANALYSE 2008 SUR 83 ÉTUDES

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

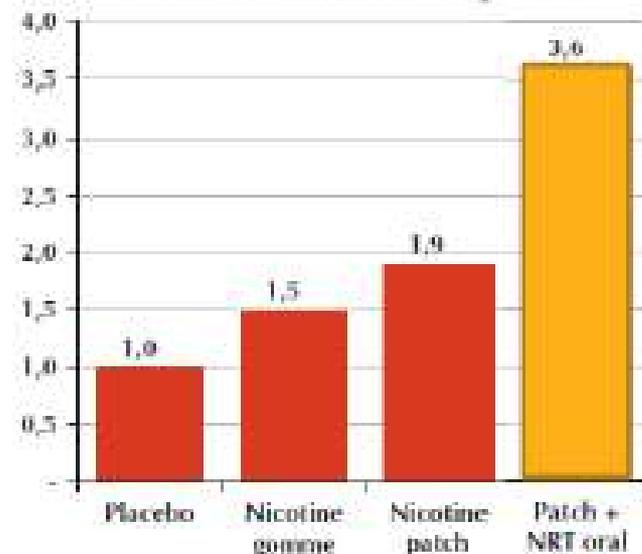
Optimiser l'efficacité par la dose :

augmenter les dosages des TSN ou associer plusieurs formes

Effet sur le sevrage



OR abstinance à 6 mois/placebo



Silagy et al Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000148.

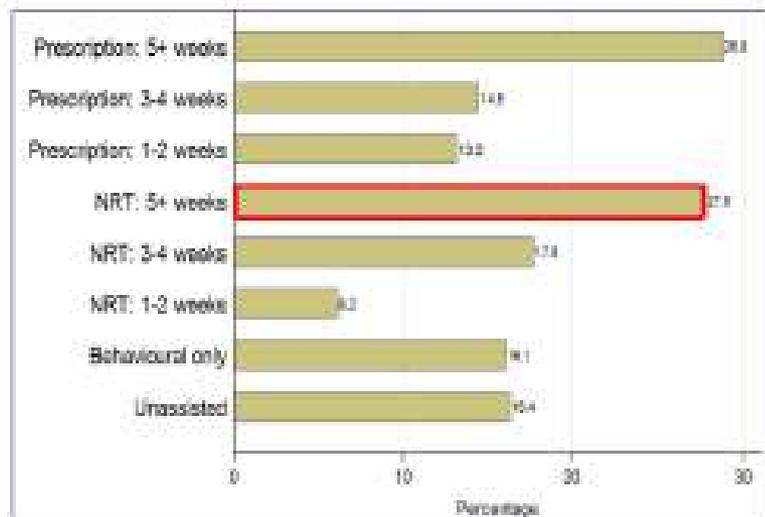
| Medication | Number of arms | Estimated odds ratio (95% C.I.) | Estimated abstinence rate (95% C.I.) |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <u>Placebo</u> | 80 | 1.0 | 13.8 |
| Nicotine Patch (6–14 weeks) | 32 | 1.9 (1.7–2.2) | 23.4 (21.3–25.8) |
| Patch (long-term; > 14 weeks) + ad lib 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.

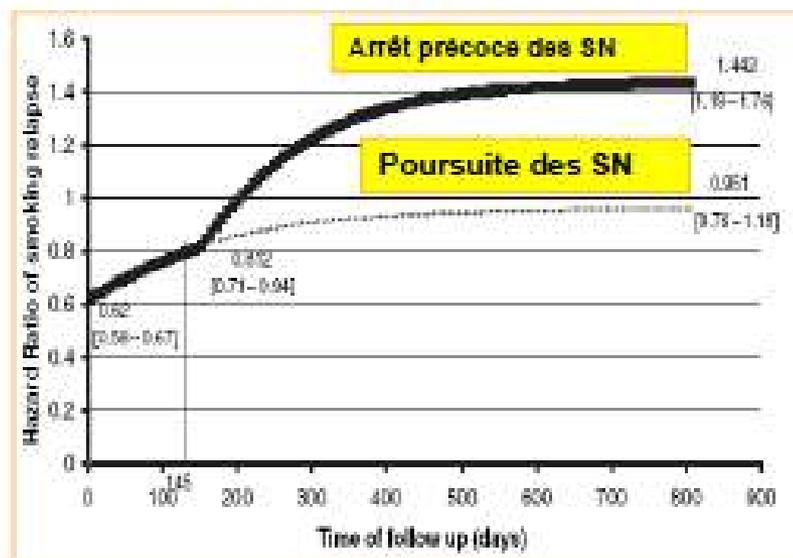
Optimiser l'efficacité par la durée

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 nicotique 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 nicotique 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 nicotiniques 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 nicotiniques 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

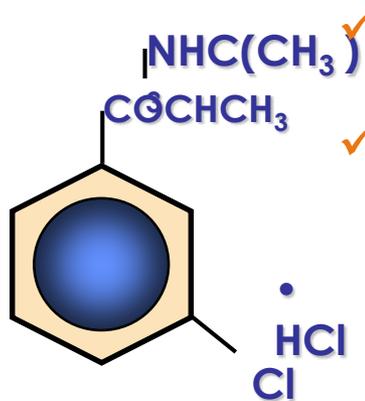
**The Association Between Treatment Adherence to
Nicotine Patches and Smoking Cessation in Pregnancy :
A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial**

**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

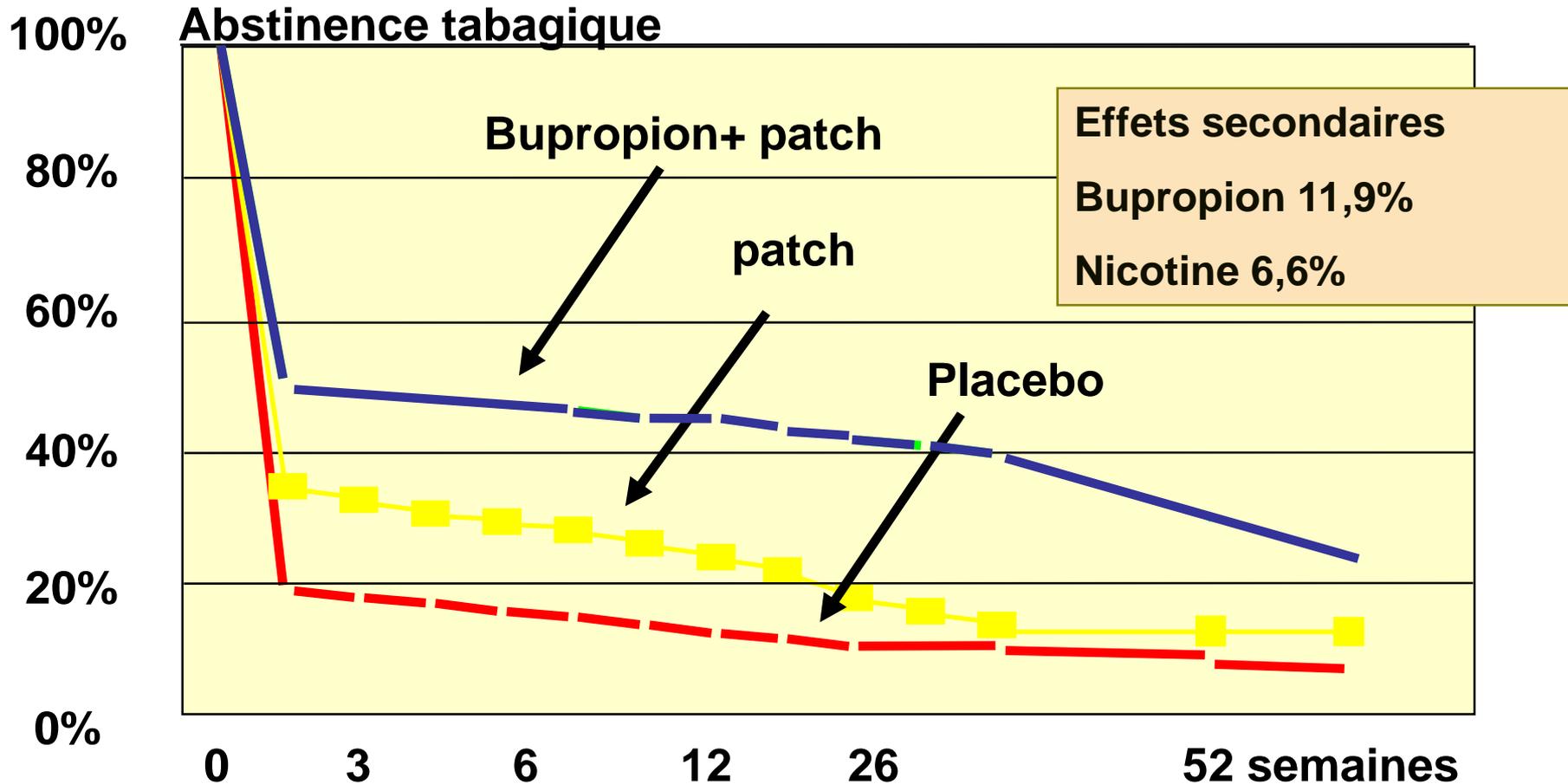


- ✓ Aide les patients motivés à l'arrêt du tabac
- ✓ Réduit les symptômes de sevrage
- ✓ Limite la prise de poids
- ✓ Sur les études disponibles : dérivé de la bêta-phényléthylamine à l'origine de l'adrénaline, noradrénaline, dopamine mais aussi amphétamine. Médicament non-nicotinique de la famille des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



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

Source : Jorenby NEJM 1999, 340, 685

Bupropion: Contre-indications

BDN0109-17MED-009

- ✓ 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 épiléptogène**: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

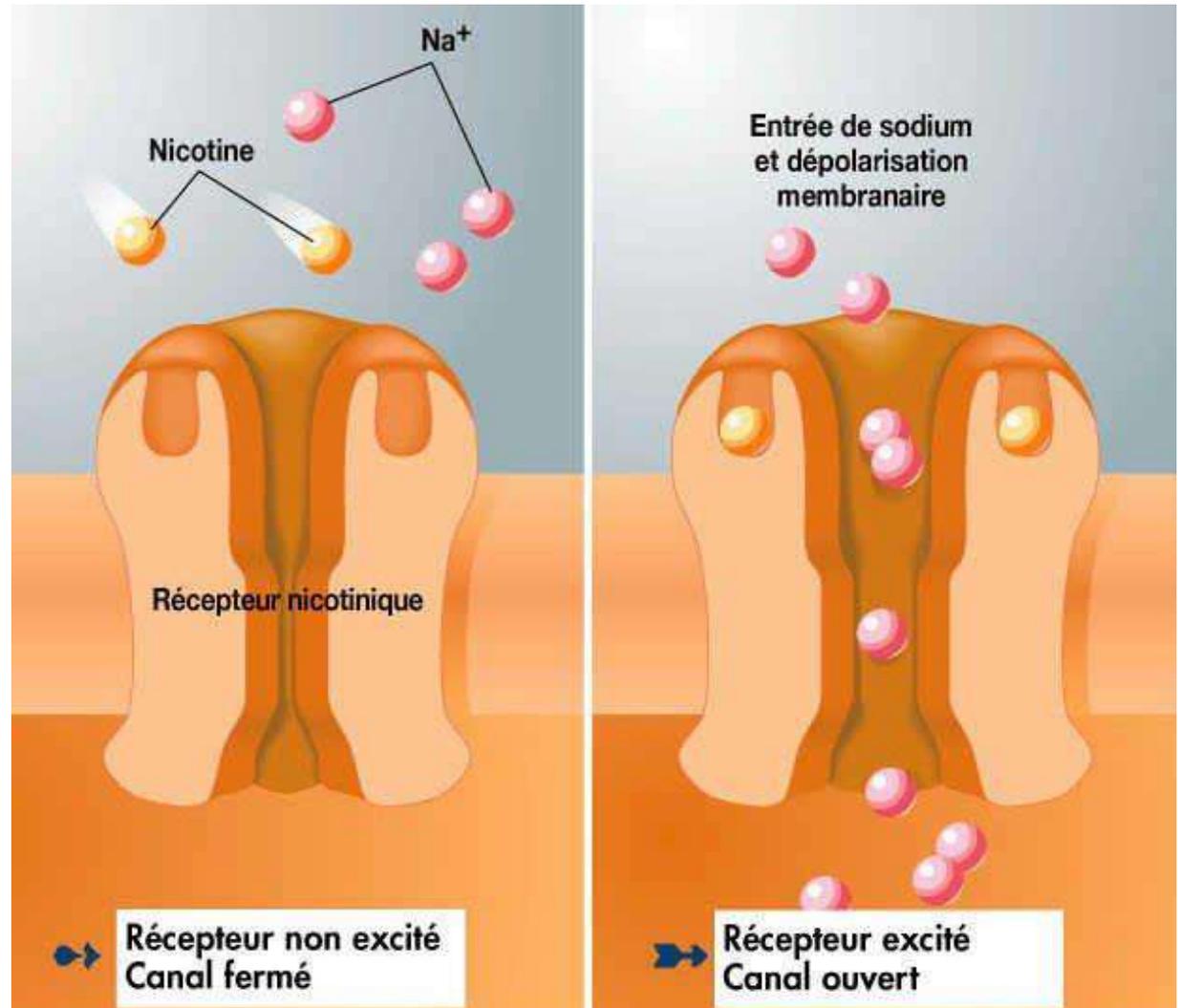
TRAITEMENT DE 2^{NDE} INTENTION

LA VARENICLINE

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

LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES

*Les récepteurs
cholinergiques
nicotiniques*



Source : I.BERLIN

LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES

- 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**

- **Chez les patients psychiatriques : étude Jimenez-Ruiz**
- **▪ N=349; TSN et varenicline : 44% abstinentes 9-24 sem.**
- **▪ 39% avec TSN (patches) 53.7% varenicline ▪**
- **Résultats > chez l'homme OR 1.85 95%; bonne tolérance**
- **Jimenez-Ruiz C. Rev Port Pneumol 2017 Dec 21. pii: S2173-5115(17)30167-7**

LE CHAMPIX



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, hématomène, 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. GUNNEL OCT 2009

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

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

ETUDE GUNNELL EN 2009 DANS BMJ

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

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

CHAMPIX ET SÉCURITÉ NEUROPSYCHOLOGIQUE

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

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 | Cohorte non psychiatrique |
|---|---|
| Varénicline 1 mg X 2/jour N = 1026 patients traités | Varénicline 1 mg X 2/jour N = 990 patients traités |
| Bupropion LP 150 mg X 2/jour N = 1017 patients traités | Bupropion LP 150 mg X 2/jour N = 989 patients traités |
| Patch transdermique nicotinique 21 mg/j N = 1016 patients traités | Patch transdermique nicotinique 21 mg/j N = 1006 patients traités |
| Placebo N = 1015 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

| 2 Cohortes | Varénicline | Bupropion | Patch à la Nicotine | Placebo |
|------------|-------------|-----------|---------------------|---------|
| | 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.**

USE OF THE NICOTINE METABOLITE RATIO AS A GENETICALLY INFORMED BIOMARKER OF REPOSE 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 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 NICOTINIQUES 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 Varénicline.

Les traitements étaient accompagnés d'une thérapie comportementale.

Le suivi a duré 1 an.

LA VARENICLINE PLUS EFFICACE QUE LES PATCHS CHEZ LES METABOLISEURS « 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.

Nicotine: le nicotine metabolite ratio NMR

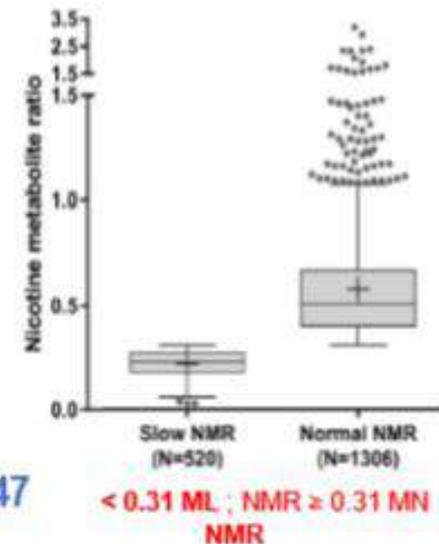
Shahab L. Sci Rep. 2017 Dec 14;7(1):17613

- Rapport 3'-hydroxycotinine / cotinine = NMR :
 - Métaboliseurs normaux (MN) ou lents (ML) (Caucasiens : 1/3 ML, 2/3 MN)
 - **Chez les ML efficacité \equiv TSN ou varenicline**
 - Chez MN varenicline efficacité X 2 / NRT

Lerman C et al Lancet Respir Med. 2015 ;3(2):131-138.
- NMR prédit les rechutes !
 - **Si NMR plus élevé : sevrage plus élevé** (OR 2,67, IC 95%: 1,25 à 5,68).

Fix BV et al Nicotine Tob Res. 2017 Sep 1;19(9):1040-1047
- Informer sur le métabolisme : meilleurs résultats
 - **Chez les métaboliseurs lents (ML) \rightarrow TSN,**

Wells QS et al Nicotine Tob Res. 2017 Oct 14.
- Cochrane 2017 : prudence: manques d'études !
Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 8;9:CD011823.



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



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)

- **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 (Epiotomax©)** 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.

The background features abstract, flowing waves in shades of red, orange, and yellow, creating a dynamic and energetic feel. The waves are layered and have a slight transparency, giving a sense of depth and movement.

AUTRES PSYCHOTROPES

AUTRES PSYCHOTROPES

ANXIOLYTIQUES

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

Débuter à 1/2 -1/2-1/2

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

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

Effets secondaires:nausées,somnolence....

DÉPRESSION ET TABAC

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

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 Pippier ME et al 2009

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

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

ASSOCIATION DES TNS À D'AUTRES MÉDICAMENTS DU SEVRAGE TABAGIQUE

Etude Smith SS, et al 2009

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

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

ASSOCIATION DES TNS À D'AUTRES MÉDICAMENTS DU SEVRAGE TABAGIQUE

Association TNS et Bupropion

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

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

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

ASSOCIATION DES TNS À D'AUTRES MÉDICAMENTS DU SEVRAGE TABAGIQUE

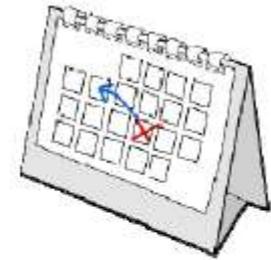
Association TNS et Varénicline

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

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

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

Pré-traitement par varenicline préalablement à l'arrêt :



■ Etude Hajek :

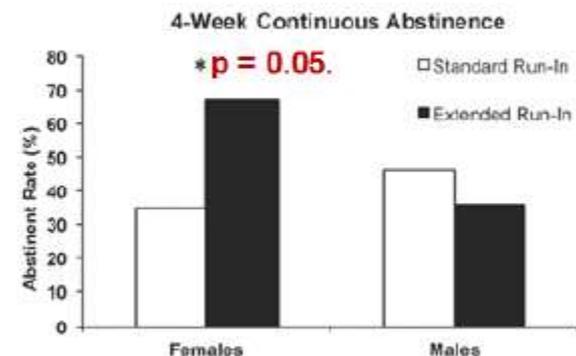
- 4 semaines de varenicline pré-quitdate + 11 sem.
- ou traitement standard (3 sem. placebo, 1sem varenicline) + 11 sem.

| 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

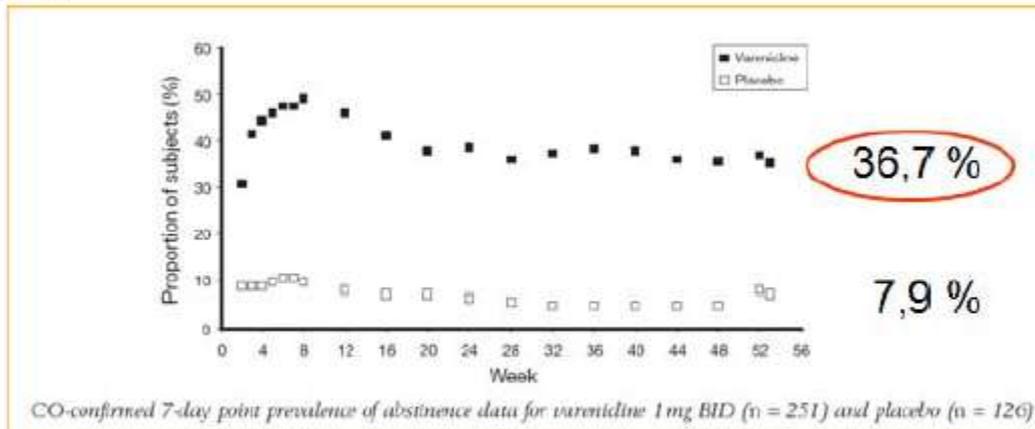
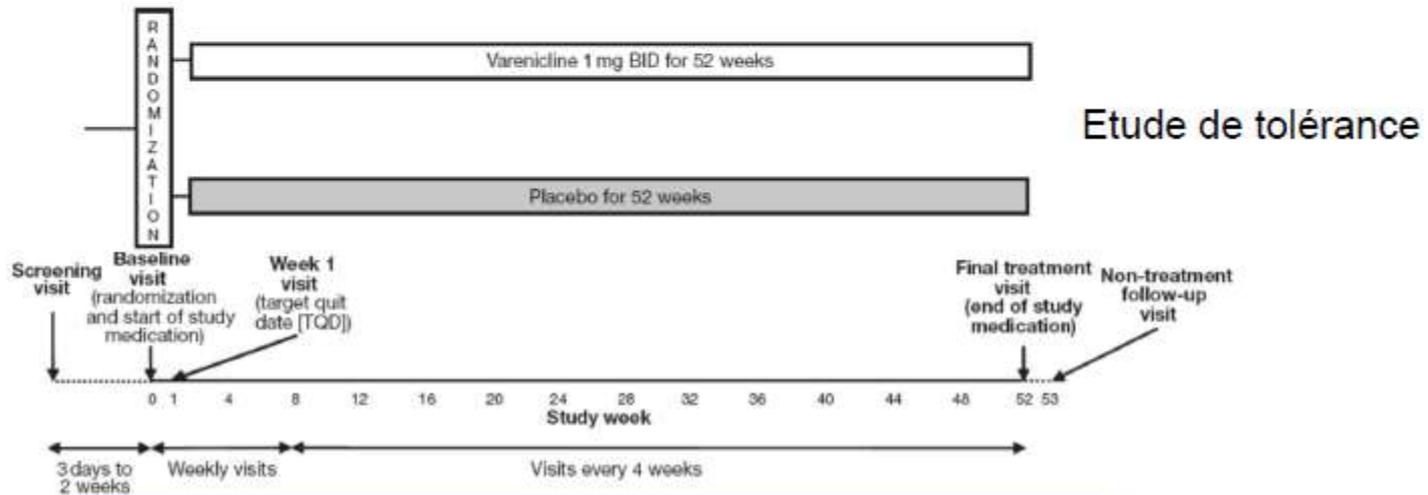
- Puis 11 semaines de varenicline
- **42% d'arrêt vs. 24%, $p < 0.01$**
- **Chez la femme** : 67% d'arrêt vs. 35%



Hajek P. and al Arch Intern Med. 2011;171(8):770-777
Hawk LW and al Clin Pharmacol Ther. 2012; 91: 172-180

Optimiser l'efficacité par la durée

Varenicline: 52 sem. de traitement actif versus placebo



Bonne tolérance
Pas d'AMM

The background features several flowing, wavy bands of color in shades of red, orange, and yellow, creating a sense of movement and energy. The colors transition smoothly from deep red to bright yellow. The text is centered in the upper half of the image.

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 nicotiniques 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 inhalateur ou patches).**
 - **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% abstinent 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. A 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 JO](#)¹, [Hughes JR](#)², [West RJ](#)³ [JAMA](#). 2015 Feb 17;313(7):687-94. doi: 10.1001/jama.2015.280**

The background features abstract, flowing waves in shades of red, orange, and yellow, creating a dynamic and energetic feel. The waves are layered and semi-transparent, giving a sense of movement and depth.

**MAIS ATTENTION AUX
PETITS FUMEURS ?**

IL N'Y A PAS DE SEUIL EN-DESSOUS DUQUEL LE TABAC EST SANS RISQUE

- **les personnes fumant de 1 à 4 cigarettes par jour ("petits fumeurs") ont un taux de mortalité 1,5 fois plus élevé, toutes causes confondues, que les non-fumeurs.**
- Une étude norvégienne a porté sur une population de plus de 43.000 hommes et femmes, âgés de 35 à 49 ans, ayant participé à un programme de dépistage des risques cardiovasculaires dans les années 70. Après un suivi jusqu'en 2002, les décès de tous types ont été enregistrés. Les sujets qui fument une à quatre cigarettes par jour présentent un risque de décès par maladie cardiaque ischémique qui triple par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.
- Un homme fumant de 1 à 4 cigarettes par jour a 3 fois plus de risque de décéder d'un cancer du poumon qu'un non-fumeur, et une femme 5 fois plus de risque. Quant au risque de décès toutes causes confondues, il est multiplié respectivement par 1,57 et 1,47 pour les hommes et les femmes. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. Tobacco Control. October 2005, Vol. 14 (5), pp. 315-20.

Des l'adolescence un tabagisme peu important pendant une courte durée a un effet athérogène (diminution du HDL cholestérol sérique) , une faible consommation provoque les mêmes effets délétères sur la fonction vasodilatatrice endothéliale qu'un tabagisme important

Il existe une association significative positive entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et le risque de décès par maladie coronarienne (risque doublé pour une à quatre cigarettes par jour et triplé pour cinq à 14 cigarettes par jour).

Chez les fumeurs intermittents, le risque de mortalité globale et de mortalité cardiovasculaire est plus élevé chez les hommes, mais non chez les femmes.

Un homme fumant de 1 à 4 cigarettes par jour a 3 fois plus de risque de décéder d'un cancer du poumon qu'un non-fumeur, tandis qu'une femme a 5 fois plus de risque!

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.

M. Underner ^{a, *} , G. Peiffer ^b

Volume 27, numero 10
pages 1150-1163 (décembre 2010)

Doi : 10.1016/j.rmr.2010.10.003

Reçu le : 2 avril 2010 ; accepté le : 31 mai 2010

Petits fumeurs et fumeurs intermittents

Light and intermittent ^{close} tobacco smokers

M. Underner ^{a, *} , G. Peiffer ^b

Il n'y a pas actuellement de définition précise de cette catégorie de fumeurs, bien que de nombreux termes soient utilisés dans la littérature. Comparativement aux autres fumeurs, les petits fumeurs et les fumeurs intermittents sont plus jeunes, plus souvent de sexe féminin, non mariés, d'un niveau d'éducation plus élevé et appartenant à des minorités raciales ou ethniques. Le niveau de tabagisme nécessaire ou suffisant pour provoquer une dépendance nicotinique est mal connu. Bien que fumant moins de cigarettes par jour, les petits fumeurs et les fumeurs intermittents ont des taux de morbidité et de mortalité plus importants qu'attendus. Un tabagisme quotidien peu important est associé à un risque plus important de décès par maladies cardiaques ischémiques dans les deux sexes et par cancers du poumon chez les femmes. Un tabagisme intermittent est significativement associé à une mortalité cardiovasculaire plus importante. Un tabagisme peu important augmente le risque de maladies cardiaques ischémiques, d'accidents vasculaires cérébraux et de cancers du poumon. Un tabagisme intermittent augmente la prévalence de la toux et de la dyspnée.

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

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).

EX FUMEUR



UNE ENVIE
DE
CIGARETTE
DURE 2 à 3
MINUTES

TRUCS ET ASTUCES

QUE FAIRE QUAND J AI ENVIE DE FUMER?

- **Boire un verre d'eau**
- **Manger une pomme, un yaourt**
- **Prendre une pastille ou une gomme de nicotine**
- **Macher un chewing gum sans sucre**
- **Biopastilles de tisane**
- **Se brosser les dents**
- **Sortir faire un tour**
- **Changer d'activité**
- **Téléphoner à un ami**
- **Respirer: inspirations et expirations longues x 10**
- **Me répéter les raisons de l'arrêt: les noter et les mettre sur le frigo, dans mon sac, au travail**
- **Quels sont mes bénéfices depuis l'arrêt du tabac**

TRUCS ET ASTUCES

Que faire quand je suis stressé?

- **Sortir à l'extérieur , regarder la nature**
- **Faire du sport, marcher**
- **Respirer à fond lentement**
- **La respiration en 4 temps**
- **La respiration abdominale**
- **Contractions du corps et on lâche**
- **Faire des moulinets avec les bras en bloquant la respiration en fin d' inspiration**
- **La cohérence cardiaque**

TRUCS ET ASTUCES

Comment ne pas prendre du poids?

La prise de 3 à 4 kg est normale mais pas systématique

- **Ne pas grignoter**
- **Ne pas sauter de repas**
- **Eviter les sucres rapides**
- **Boire de l'eau, des tisanes**
- **Monter les escaliers au lieu de l'ascenseur**
- **Marcher, faire du sport**
- **Redécouvrir des légumes, les épices**
- **Manger des fruits , des pommes (faire une collation)**
- **Manger moins gras, moins salé**

TRUCS ET ASTUCES

Arrêter de fumer :

- **C'est prendre soin de moi**
- **C'est me faire plaisir**
- **C'est prendre du temps pour moi**
- **Je ne me prive pas de mes sorties mais**

j apprends à dire NON

- **Je me félicite**
- **J' ai confiance en moi**
- **Je suis fière de moi**



**ATTENTION À
L'ALCOOL**



LES LUNDIS DE LOIRÉADD'



“ En partenariat avec les consultations
de tabacologie de la Loire ”

Nos objectifs :



- Vous aider à renforcer votre motivation
- Vous aider à vous préparer à l'arrêt
- Vous apporter soutien et conseils avant, pendant et après la période de sevrage

Nos moyens :



- Un accompagnement en groupe autour des questions liées à l'arrêt du tabac, encadré par des tabacologues du département
- Des séances de relaxation / sophrologie
- Des conseils en diététique / nutrition

SÉANCES GRATUITES

Renseignements et inscriptions à Loiréadd'

Gilles PEREIRA | ☎ 04 77 80 33 20
Coordination Loiréadd' | ✉ loireadd.chargedemission@orange.fr
| 🌐 www.loireadd.org

Les séances se déroulent à l'IREPS - Éducation Santé Loire
26 avenue de Verdun - 42000 Saint-Étienne

CENTRE D'EXAMEN DE SANTE

Atelier collectif «Le tabac parlons-en»

En présence d'un médecin, d'une infirmière et d'une **INFIRMIÈRE TABACOLOGUE**.
Estimation de la dépendance tabagique, présentation des aides au sevrage, remise gratuite et personnalisée de patchs Nicotiniques.

- **lundi 19 novembre de 13 h 30 à 16 h**
- **jeudi 22 novembre de 9 h à 11 h 30**
- **lundi 26 novembre de 13 h 30 à 16 h**
- **jeudi 29 novembre de 9 h à 11 h 30**

Centre d'examens de santé de la Loire
10 allée des artilleurs - SAINT-ÉTIENNE

RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION AU 04 77 42 23 23