Un nouveau médicament pour arrêter de fumer. Faut-il modifier les recommandations ?

par le Dr Jeannine Gailly*

* Médecin généraliste
Groupe des recommandations de bonne pratique de la SSMG
6061 Montignies-sur-Sambre

L'arrivée d'un nouveau traitement pour arrêter de fumer est en soi une bonne nouvelle étant donné les risques liés au tabagisme, les difficultés à arrêter et les limites de notre arsenal thérapeutique actuel. Quelle place pouvons-nous actuellement proposer à la varénicline dans la stratégie d'accompagnement du fumeur décrite dans les RBP ?

ABSTRACT

The varenicline is a partial agonist of the nicotinic receptors that allows medicamentous assistance for the nicotinic withdrawal. This new molecule does not modify the recommendations of good practice published in 2005. The varenicline is useful in the attempts at withdrawal for patients that are motivated and healthy, after failure of the nicotinic substitutes and in conjunction with an accompanying programme.

Keywords : tobacco, withdrawal, varenicline, RBP.

RÉSUMÉ

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques mis à disposition pour l'aide médicamenteuse au sevrage tabagique. Son arrivée ne modifie pas les recommandations de bonne pratique éditées en 2005. La varénicline est utile dans les tentatives de sevrage chez des patients motivés et en bonne santé, après échec des substituts nicotiniques et en association avec un programme d'accompagnement.

Mots clefs : tabac, sevrage, varénicline, RBP.

La SSMG a édité des recommandations de bonne pratique (RBP) « Arrêter de fumer » [1] en 2005. Depuis lors, un nouveau médicament, la varénicline, est apparu. Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs à l'acétylcholine qui a obtenu autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Association (FDA) [2] et par l'European Medicines Agency (EMEA) [3] en 2006. Il est commercialisé en Belgique sous le nom de Champix®.

UN MODE D'ACTION SIMILAIRE À CELUI DE LA NICOTINE

La nicotine est une amine tertiaire, une structure analogue à celle de l'acétylcholine, ce qui explique son affinité pour le récepteur cholinergique [4] avec lequel elle se lie et déclenche la libération de dopamine qui joue un rôle dans le plaisir de fumer. Au cours du sevrage, le taux de dopamine chute et on pense que cette chute est associée au désir obsédant de fumer [5].
La varénicline agit également sur ces récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. D'une part elle a une action similaire à celle de la nicotine (agoniste) en provoquant une libération de dopamine ce qui aide à soulager les symptômes de manque, et d'autre part, elle agit contre la nicotine (antagoniste) en prenant sa place, ce qui permet de réduire les effets de plaisir liés au tabagisme [3].

UNE HYPOTHÈSE PHYSIOLOGIQUE TENTANTE

À la différence de la nicotine, la varénicline est un agoniste partiel et l'effet de libération de dopamine n'augmente plus au-delà d'une certaine dose. L'hypothèse physiologique est donc tentante : on espère maintenir un taux de dopamine suffisant pour diminuer l'envie obsédante de fumer, sans atteindre les taux responsables des troubles psychomoteurs [5]. Une hypothèse physiologique est à confirmer par des preuves de l'efficacité sur le nombre d'arrêts du tabac et la non nocivité en pratique clinique. Qu'en savons-nous actuellement ?

AUCUNE CONCLUSION POSSIBLE PAR RAPPORT AUX SUBSTITUTS NICOTINIQUES

L'efficacité d'un nouveau traitement doit toujours être comparée à celle du meilleur traitement de référence existant. Pour l'arrêt du tabac, le premier choix est l'utilisation de substituts nicotiniques, à la fois efficaces et sûrs [1]. Des études comparant directement l'efficacité de la varénicline à celle des substituts nicotiniques sont donc indispensables, mais actuellement inexistantes. Il est dès lors impossible de savoir si l'efficacité de la varénicline est moindre, égale ou supérieure à celle des substituts nicotiniques.

PROBABLEMENT PLUS EFFICACE QUE LE BUPROPION

Une récente méta-analyse de la Cochrane [6] fait la synthèse des études actuellement parues et analyse l'efficacité de la varénicline sur le taux d'arrêt du tabac. Trois études [7, 8, 9] incluent un groupe de patients expérimentant le bupropion. Par rapport au bupropion, l'odds ratio pour la varénicline est de 1.66 (IC 95 % 1.28-2.16). Ce qui est en faveur de la varénicline mais selon les auteurs de la méta-analyse, la qualité et le nombre des études actuellement disponibles ne permettent pas d'affirmer avec certitude que l'efficacité de la varénicline est supérieure à celle du bupropion.

CERTAINEMENT PLUS EFFICACE QUE LE PLACEBO

Cinq études [7, 8, 9, 10, 11] comparent l'efficacité entre un groupe de fumeurs utilisant de la varénicline et un groupe utilisant un placebo. L'odds ratio pour une abstinence continue durant 12 mois pour la varénicline versus placebo est de 3.22 (IC 95 % 2.43-4.27), ce qui signifie que la varénicline triple environ la chance d'un arrêt confirmé du tabac [12] si on compare avec le taux d'arrêt lié à la prise d'un placebo. Il s'agit donc d'un médicament plus efficace qu'un placebo.

PAS EFFICACE DANS LA PRÉVENTION DES RECHUTES

Une étude [13] concerne la prévention des rechutes (prescription de longue durée après l'arrêt) et compare la varénicline au placebo. L'efficacité de la varénicline dans la prévention des rechutes n'est pas établie.

DES EFFETS INDÉSIRABLES ENCORE INCONNUS

Dix pour cent des patients traités par la varénicline ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable en relation avec le médicament [3]. Il s'agit le plus souvent de nausées (légères à modérées), de céphalées, d'insomnies, de perturbations de rêves et de symptômes de sevrage (irritabilité et troubles du sommeil); ce dernier point suggérant la possibilité d'une dépendance physique à la varénicline. Une éventuelle toxicité cardiaque au long cours n'est pas exclue (incidence des accidents ischémiques et des troubles du rythme plus importante dans les groupes traités) [5]. Un récent avis de la FDA [14] relate de fréquentes pensées suicidaires, des épisodes de comportement agressif ou erratique (favorisé par l'alcool) et des vertiges qui pourraient être attribués à la varénicline.

PAS DE TESTS DANS DES POPULATIONS D'INTÉRÊT EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Le rapport de l'EMEA [3] précise que comme les études effectuées ont exclu certains groupes de patients (personnes âgées, patients présentant une maladie cardiaque ou pulmonaire ou d'autres pathologies dont la psychose, ainsi que les femmes enceintes), la société se doit de réaliser d'autres études et de surveiller l'utilisation de la varénicline chez ces patients afin de garantir l'identification précise des effets indésirables. De plus le rapport propose que soit réalisée une étude évaluant une réduction progressive des doses (tapering) versus une arrêt brutal du traitement en termes d'efficacité.

QUELLE PLACE POUR LA VARÉNICLINE EN MÉDECINE GÉNÉRALE ?

Rien ne permet d'affirmer actuellement que la varénicline est aussi (ou moins ou plus efficace) que les substituts nicotiniques, qui restent dés lors le premier choix de traitement en cas de sevrage tabagique. Le médicament n'a pas été étudié chez des patients présentant une pathologie associée ou une polymédication, prudence donc. La varénicline trouve sa place après l'échec d'un traitement bien conduit par les substituts nicotiniques chez des patients en bonne santé, motivés à arrêter, et bénéficiant d'un programme d'accompagnement.

COMMENT L'UTILISER ?

Le patient doit d'abord fixer une date pour arrêter de fumer. L'administration de varénicline doit débuter 1 à 2 semaines avant cette date. La dose initiale est d'un comprimé à 0,5 mg par jour pendant 3 jours, puis d'un comprimé à 0,5 mg deux fois par jour pendant les quatre jours suivants. Ensuite, la posologie est d'un comprimé à 1 mg deux fois par jour jusqu'à la fin du traitement (12 semaines). Un conditionnement spécial d'initiation du traitement contient les quantités correctes des deux dosages. La dose peut être réduite à 0,5 mg deux fois par jour chez les patients qui ne tolèrent pas la dose biquotidienne de 1 mg. Pour les patients présentant des problèmes rénaux, la dose doit être d'1 mg une fois par jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas [3].

L'INTÉGRER DANS UNE APPROCHE GLOBALE DU TABAGISME EN MÉDECINE GÉNÉRALE

La RBP de la SSMG [1] intègre la phase d'arrêt du tabac dans un contexte plus global d'accompagnement du fumeur vers l'arrêt du tabac. Nous en reprenons ici les grandes lignes, en y insérant la varénicline. Pour des informations plus détaillées, le lecteur peut se référer à la version complète des RBP disponible sur le site de la SSMG.

LE FUMEUR NE VOUS DEMANDE RIEN

En médecine générale, l'action la plus importante dans l'arrêt du tabac reste **l'intervention brève :** demander à chaque patient s'il est fumeur et prendre 3 (à 10) minutes avec chaque fumeur de la patientèle pour donner un conseil d'arrêt et augmenter la motivation à l'arrêt. Le fumeur arrêtera plus tôt que ce qu'il n'aurait fait spontanément. Ce qui permet de raccourcir le temps individuel d'exposition et donc de réduire les risques liés au tabac. Certains fumeurs arrêteront seuls, sans aide. D'autres consulteront.

LE FUMEUR CONSULTE POUR ARRÊTER

Si la motivation reste ambivalente, quelques consultations basées sur la méthode de l'entretien motivationnel seront probablement nécessaires avant d'aborder (ou non) l'étape d'arrêt proprement dit.
Si la décision d'arrêter est **sans ambivalence**, un accompagnement de l'arrêt est programmé. Les médicaments ne sont alors qu'une partie de l'aide; le **soutien motivationnel** (approche

cognitivo-comportementale) comptant pour beaucoup dans la réussite. Si l'on considère la balance bénéfice/risque individuelle pour le fumeur, **un traitement bien conduit par substituts nicotiniques** reste actuellement le premier choix de traitement médicamenteux. Si l'échec d'un traitement préalable peut être attribué à une mauvaise conduite du traitement, comme par exemple un dosage insuffisant, à un manque d'accompagnement psychologique du fumeur, à un contexte difficile ou à une motivation personnelle déficiente, une nouvelle tentative dans de bonnes conditions est à conseiller. En cas d'échec d'un traitement bien conduit par substituts nicotiniques, les autres traitements médicamenteux (**varénicline** ou **bupropion**) dont la balance bénéfices/risques reste actuellement moins étudiée ou moins favorable, seront proposés.

Après l'arrêt, il reste important de soutenir la motivation de l'ex-fumeur, surtout durant la première année sans tabac.

Tout l'accompagnement peut être réalisé par le généraliste s'il le souhaite. Une autre possibilité pour le médecin est de référer son patient fumeur à un centre spécialisé (centres d'aide aux fumeurs ou CAF) avec lequel il a établi une relation de confiance.

GLOSSAIRE (15)

Méta-analyse : C'est une synthèse méthodique dans laquelle les résultats d'études cliniques comparables sont sommés (poolés) et recalculés. Cette technique permet de tirer des conclusions plus fiables sur l'efficacité d'interventions ou traitements.

Odds ratio ou Rapport de cotes : L'odds ratio représente le rapport entre deux cotes, à savoir (a/b)/(c/d). Par exemple, le rapport entre (a) le nombre de fumeurs qui ont arrêté avec la varénicline sur le (b) nombre total des fumeurs du groupe varénicline, et (c) le nombre de fumeurs qui ont arrêté avec un placebo sur (d) le nombre total de fumeurs dans le groupe placebo.

IC 95 % ou Intervalle de confiance à 95 % : L'intervalle de confiance nous donne le champ (la fourchette) des valeurs dans lequel la valeur réelle se situe dans la population avec un certain degré de vraisemblance. Un intervalle de confiance à 95 % est souvent choisi. Ceci signifie que, si l'enquête ou étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné. Cela s'appelle un intervalle de confiance à 95 %. L'intervalle de confiance nous renseigne sur la fiabilité des valeurs trouvées dans l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gailly J. Arrêter de fumer. Recommandation de bonne pratique. SSMG 2005 ; supplément au n° 224 de la Revue de la Médecine Générale. http://www.ssmg.be/new/files/RBP_Tabac.pdf
2. FDA autorisation de mise sur le marché en juillet 2006 http://www.fda.gov/fdac/features/2006/406_smoking.html
3. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) EMEA/H/C/699 www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-fr1.pdf
4. Martinet Y, Bohadana A. Le tabagisme, de la prévention au sevrage. Abrégés Masson. 2e édition 2001.
5. La Revue Prescrire. Varenicline. Sevrage tabagique : pas mieux que la nicotine. *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 645-8.
6. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews 2007. Issue 1.
7. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, and al Varenicline phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; **296** (1) : 56-63.
8. Gonzales D, Rennard S, Nides M, Oncken and al Varenicline phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; **296** (1) : 47-55.
9. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, and al Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist : results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006 ; **166** (15) : 1561-8.
10. Reeves KR, Watsky EJ, Williams KE, Azoulay S, and al The safety of varenicline taken for 52 weeks for smoking cessation. Society for research on Nicotine and Tobacco 12th Annual Conference Orlando Fla, USA 2006. (Unpublished data used by Cahill in the Cochrane review)
11. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky Ej and al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006 ; **166** (15) : 1571-7.
12. De Sutter A. Varénicline et cytisine pour arrêter de fumer. *Minerva* 2007 ; **6** (8) : 120-1.
13. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams Ke and al Varenicline phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 ; **296** (1) : 64-71.
14. FDA. Early Communication About an Ongoing Safety Review Varenicline (November 2007) http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm
15. Van Driel M. Glossaire des termes utilisés en Evidence Based Medicine. Minerva. http://www.minerva-ebm.be/articles/fr/woordenlijst_fr/woordenlijst%20frans.pdf

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. **Le mode d'action de la varénicline est similaire à celui de la nicotine.**
2. **La varénicline est plus efficace que le placebo, probablement plus efficace que le bupropion.**
3. **Les études comparatives manquent par rapport aux substituts nicotiniques.**
4. **Les effets indésirables de la varénicline sont encore inconnus et le médicament n'a pas été encore testé dans une population présentant une pathologie associée et polymédiquée.**
5. **La varénicline trouve sa place après l'échec d'un traitement substitutif bien conduit chez des patients en bonne santé, motivés pour arrêter avec un programme d'accompagnement.**
6. **Il faut l'intégrer dans une approche globale du tabagisme**
7. **L'intervention brève est l'action la plus importante dans l'arrêt du tabac.**
8. **Tout l'accompagnement de cessation tabagique peut être réalisé par le généraliste s'il le souhaite.**

La rédaction

ADDENDUM : CES CONCLUSIONS SONT-ELLES TOUJOURS VALABLES EN 2010 ?

La varenicline est plus efficace qu'un placebo

Dans l'article de la Revue de la Médecine Générale (n°250 de février 2008), la varénicline était déjà évaluée comme plus efficace qu'un placebo. Cette affirmation reste confirmée à ce jour.

- Une revue systématique de la « Cochrane library » (Cahill 2008) a fusionné les résultats de 7 études et conclut que le risque relatif est de 2.33 à 6 mois, ce qui veut dire que le fumeur a 2,33 fois plus de chances d'être non fumeur à 6 mois avec la varenicline, par rapport à un placebo.
- L'intervalle de confiance à 95 % va de 1.95 à 2.80. Ce qui veut dire qu'il y a 95 % de probabilité que le résultat soit entre ces 2 valeurs (et 5 % de risque d'être en dehors)
- Cet intervalle de confiance n'inclut pas la valeur 1 (qui est la valeur neutre où les 2 traitements sont équivalents), le résultat est donc considéré comme statistiquement significatif.

Mais les substituts nicotiniques ont également prouvé qu'ils ont une efficacité supérieure à celle d'un placebo. Une comparaison directe de l'efficacité de la varénicline et de celle des substituts nicotiniques est donc indispensable pour décider si un médicament a une efficacité supérieure à l'autre.

Aucune conclusion possible par rapport aux substituts nicotiniques ?

Il existe maintenant une étude de type RCT (Aubin 2008) qui compare le taux d'arrêt du tabac à 52 semaines entre un groupe (378 fumeurs) qui utilise de la varénicline et un groupe (379 fumeurs) qui utilise des patchs de substituts nicotiniques. L'étude est financée par la firme qui commercialise la varénicline.

- Il s'agit d'un « randomized controlled trial » (ou RCT), c.-à-d. une étude où les participants ont été répartis de façon aléatoire entre les 2 groupes. Cela correspond bien au type d'étude permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement.
- Il s'agit cependant d'une étude « open label » c.-à-d. qu'elle n'a pas été réalisée en aveugle, ni pour le fumeur ni pour les médecins. Quand le patient sait ce qu'il prend et que l'observateur connaît ce qu'il teste, cela peut fausser le résultat de l'étude.
- On peut parfois accepter des études « open label » quand une intervention en aveugle n'est pas possible mais ici, il aurait suffi que le groupe qui teste la varénicline reçoive également un patch de placebo et que le groupe qui teste les patchs de nicotine reçoive également un placebo per os, ce qui sont des pratiques courantes dans les études.
- Les résultats montrent un risque relatif de 1.31 à 52 semaines, ce qui veut dire qu'avec la varénicline le fumeur a 1,31 fois plus de chance d'être non fumeur à 52 semaines qu'avec les patchs de substituts nicotiniques.
- L'intervalle de confiance (95 % CI 1.01 to 1.71) n'inclut pas la valeur 1 (qui montre une équivalence entre les traitements étudiés), mais la limite inférieure en est cependant vraiment très proche (1,01). Il est possible que la différence d'efficacité entre les traitements étudiés soit réellement minime.

Étant donné les limites importantes de cette étude, les résultats devraient être confirmés par une autre étude de bonne qualité (c.-à-d. une RCT en double aveugle) avant de pouvoir conclure que l'efficacité de la varénicline est supérieure à celle des substituts nicotiniques.

Que choisir ?

Les substituts nicotiniques (seuls ou en combinaison entre eux) restent encore actuellement le traitement de référence (efficace et sûr) à proposer en première intention chez le fumeur qui souhaite arrêter.

La varenicline et le bupropion sont 2 traitements qui ont également démontré un taux d'arrêt du tabac à un an supérieur à celui du placebo, mais au prix parfois d'effets indésirables graves et imprévisibles (et maintenant bien connus) dont il faut tenir compte au moment de la décision médicale individuelle.

Références

1. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No. : CD006103. DOI : 10.1002/14651858.CD006103.pub3.
2. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation : results from a randomised, open-label trial. *Thorax*2008 ; **1** : 1-8.