

Le sevrage tabagique : une nouvelle molécule orale, la varenicline (Champix®)

Varenicline : an aid to smoking cessation therapy

S. Perez-Bogerd¹ et J. Sternon²

¹Service de Pneumologie, C.H.U Saint-Pierre, ²Chargé de cours honoraire, U.L.B.

RESUME

La varenicline est un agoniste partiel oral des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine indiqué, selon la FDA et MEA, pour aider le sevrage tabagique. Elle est plus efficace que le bupropion ; sa supériorité sur les substituts nicotiques n'est pas établie.

Elle est responsable de nausées chez près de 30 % des patients, n'entraîne pas de réduction de la prise de poids. Elle est fort coûteuse et ne bénéficie aujourd'hui d'aucun remboursement. Sa sécurité à long terme est encore inconnue.

La motivation pour le sevrage et une psychothérapie prolongée de soutien représentent les armes majeures de la prise en charge du fumeur. Sur le plan médicamenteux, la varenicline se situe aujourd'hui en seconde position, après échec d'un substitut nicotinique.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 523-6

ABSTRACT

Varenicline orally administered nicotine acetylcholine receptor partial agonist is approved by the US FDA and the MEA for use as an aid to smoking cessation therapy.

Varenicline is more effective than bupropion but does not reduce weight gain after cessation.

The superiority of de varenicline on the nicotine is not demonstrated.

Nausea is a frequent adverse effect.

The long term safety of varenicline is unknown.

The major weapons for smoking cessation are represented by the motivation of the patient and a long term psychotherapy.

As to the subject of drugs, varenicline is situated in second position, after the failure of a nicotine substitute.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 523-6

Key words : smoking cessation, varenicline, evaluation

INTRODUCTION

Il existe dans le monde plus de 1,25 milliards de fumeurs. Leurs risques sont considérables en termes de :

- cancers (bronches, sphère O.R.L., vessie et autres) ;
- BPCO ;
- pathologies thrombo-emboliques dans les territoires cardiaques, cérébraux et périphériques ;
- augmentation de la mortalité anténatale et périnatale.

En 2000, près de 5.000.000 de décès prématurés étaient attribués au tabagisme.

En fait, le tabagisme est une pathologie chronique réclamant une prise en charge de longue durée. La dépendance à la nicotine est puissante, comparable à la dépendance à la cocaïne, aux opiacés, aux amphétamines^{1,2}.

Les rechutes après sevrage sont fréquentes (en moyenne 5 à 7) ; la plupart pendant les 3 premiers mois en raison de symptômes de sevrage (Tableau 1)³.

En vue d'un sevrage tabagique, 5 prérequis sont indispensables à toute prise en charge du fumeur :

- évaluer sa dépendance physique (Tableau 2) ;
- connaître ses comorbidités et leurs traitements ;
- connaître ses échecs thérapeutiques ;
- tester sa motivation ;

Tableau 1 : Les symptômes de sevrage³.

- Besoin irrésistible de tabac.
- Dépression.
- Insomnies.
- Irritabilité.
- Anxiété.
- Perte de concentration.
- Agitation.
- Prise de 4 à 6 kg par boulimie de compensation.

Tableau 2 : Les symptômes de dépendance au tabac³.

- Tolérance : diminution de l'effet tabagique à dose égale.
- Syndrome de sevrage après arrêt du tabac.
- Perte de contrôle de la consommation de tabac, prolongée et accrue.
- Echecs des tentatives de sevrage.
- Chasse pour se procurer des cigarettes.
- Renoncement aux activités habituelles.
- Pas de renoncement au tabagisme malgré de graves conséquences parfaitement connues par le fumeur.

- éliminer les fausses solutions et assurer une thérapie comportementale de longue durée.

Sur le plan thérapeutique, la psychothérapie occupe une place privilégiée.

Jusqu'ici, deux traitements médicamenteux étaient disponibles pour tenter d'obtenir exclusivement chez les fumeurs motivés une abstinence tabagique, à savoir la substitution nicotinique, et l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrenaline par le bupropion (Zyban®).

Leur efficacité et leur tolérance sont l'objet de diverses controverses.

La substitution nicotinique (SN) par Nicorette®, Nicotelle® ou Niquitin® permet d'obtenir, à un an, le sevrage de ± 16 % des fumeurs. Ses effets indésirables sont variés : vertiges, nausées, palpitations, céphalées, irritations du contact selon la formulation (gommes, comprimés sublinguaux, pastilles, spray nasal, *patches*). Il n'existe actuellement aucune contre-indication absolue à la prescription de SN en association (*patches* et formes orales) ainsi qu'en cas de grossesse ou d'infarctus myocardique récent. Il convient cependant de prendre en compte un risque de surdosage

Le bupropion (Zyban®) à raison de 300 mg/jour en deux prises était prescrit aux USA comme anti-dépresseur ; il assure un sevrage tabagique à 3 mois chez 30 % des fumeurs. Après 12 mois, les taux d'abstinence sont de 20 % avec bupropion et de 35 % avec bupropion + nicotine et de 15 % avec un substitut nicotinique⁶. Ses effets indésirables les plus fréquents comprennent insomnies, céphalées, sécheresse de bouche, anorexie.

Peuvent survenir également :

- des troubles digestifs (épigastralgies, diarrhée, dysgeusie) ;
- des troubles neurologiques (hallucinations, anxiété, convulsions (1 cas/1.000) ;
- des réactions allergiques.

Un surdosage peut provoquer un coma convulsif, des arythmies.

Il existe, pour le bupropion plusieurs contre-indications, à savoir l'épilepsie, la grossesse et l'allaitement, la coprescription d'un IMAO, les troubles bipolaires et les troubles du comportement alimentaire.

Diverses recommandations sont formulées : la prudence posologique en cas de coprescription de molécules abaissant le seuil épileptique comme, par exemple la théophylline, les neuroleptiques et certains anti-dépresseurs.

La cure de bupropion doit se prolonger pendant 8 à 10 semaines. Le Zyban® est relativement coûteux et les conditions de remboursement sont sévères.

L'association de bupropion avec un *patch* nicotinique en cure de 9 semaines est indiquée en cas de forte dépendance et de sevrage difficile.

C'est dans ce contexte difficile et peu motivant pour le patient et le praticien qu'apparaît la **varenicline** approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration* – USA) et la MEA (Agence Européenne du Médicament) depuis septembre 2006 dans le but de mieux assurer le sevrage tabagique, tout en évitant certains effets indésirables et sources de malobservance⁴.

Les réticences de certains experts vis-à-vis de la mise sur le marché de la varenicline sont la conséquence de l'absence d'études dans certaines indications, sur le long terme, sur l'impact pharmaco-économique (voir les questions en suspens et le dossier noir).

PHARMACOLOGIE DE LA VARENICLINE

Son mécanisme d'action

La varenicline est un agoniste partiel d'un des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine qui mime l'action de la nicotine, augmente le taux de dopamine et maîtrise les signes de sevrage^{7,8}. Sa fixation sur les récepteurs nicotiques se traduit par un double effet :

- la libération modérée de dopamine diminuant en principe le besoin impérieux (*craving*) de nicotine et les symptômes de sevrage (effet agoniste partiel) ;
- le blocage du récepteur nicotinique limitant le plaisir associé au tabac (effet antagoniste).

Pharmacocinétique

L'absorption de la varenicline, au niveau de la muqueuse gastrique, est quasiment totale avec une haute biodisponibilité⁸. L'état d'équilibre (*steady state*) est atteint après 4 jours grâce à une posologie quotidienne répétée (co de 0,5 et de 1 mg).

La varenicline subit un faible métabolisme hépatique et est excrétée dans les urines sous une forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination de 24 h. Les taux plasmatiques sont accrus en cas d'insuffisance rénale, même modérée.

LA VARENICLINE : DOSSIER BLANC⁸⁻¹²

Trois études randomisées, en double aveugle, multicentriques ont été publiées.

Les deux premières^{10,11} ont été réalisées selon un protocole identique et comparent la varenicline (1 mg x 2/jour) avec le bupropion *Slow Release* (SR) (150 mg x 2/jour) et avec le placebo.

Après 9 à 12 semaines, les taux de sevrage tabagique, dans les deux études, ont été de 18 % avec le placebo, 30 % avec le bupropion et 44 % avec la varenicline. Ce sont des différences statistiquement significatives.

Neuf mois après arrêt du traitement, le maintien du sevrage dans les deux études a été obtenu chez 8 et 10 % avec le placebo, 15 et 16 % avec le bupropion, 22 et 23 % avec la varenicline.

La troisième étude¹², sur près de 2.000 fumeurs, a évalué le bénéfice chez les patients en sevrage d'une prolongation de la cure de varenicline pendant 3 mois, à raison d'1 mg x 2/jour vs placebo.

Le taux de cessation du tabagisme a été significativement supérieur avec la varenicline de la semaine 13 à la semaine 24 (71 %) qu'avec le placebo (50 %) et de la semaine 13 à la semaine 52, de 44 % vs 37 %.

Par ailleurs, la varenicline semble atténuer le *craving* et les symptômes de sevrage, mais d'une manière moins consistante.

LE DOSSIER NOIR DE LA VARENICLINE

- Des effets indésirables :

Les interruptions de cure, en raison d'effets indésirables, s'élèvent à 9-10,5 % dans le groupe varenicline, à 13-15 % dans le groupe bupropion SR, à 7-9 % dans le groupe placebo^{10,11}.

Les nausées représentent les effets secondaires les plus fréquents (29,4 %) ¹². Elles sont légères à modérées. Leur incidence est moindre grâce à une titration progressive durant la 1^{ère} semaine de traitement (voir chapitre posologie).

La prise de poids après 3 mois de cure s'élève à 3 kg, à 2 kg avec le bupropion SR et à 4 kg avec le placebo (différences non significatives)¹⁰.

La prise de poids représente une cause majeure de rechute chez la femme.

La varenicline peut également provoquer constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, insomnies, céphalées, syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal et troubles neuropsychiques.

- **Les effets** de la varenicline sur la **dépendance** sociale et psychologique liée ne s'avèrent pas meilleurs que ceux des substituts nicotiques et du bupropion. Parmi les causes d'échec et les difficultés de sevrage se retrouvent un faible niveau de motivation, de médiocres conditions de vie, une cotoxicomanie, une comorbidité. Le traitement médicamenteux ne traite que la dépendance physique.

- **Des contre-indications** : grossesse, allaitement, insuffisance rénale grave.
- **Des mesures de prudence** en cas d'épilepsie et d'alcoolisme.
- **L'absence d'études comparatives** avec les substituts nicotiques transdermiques.
- **Des interactions**¹³ :
 - Avec les antihistaminiques H2 : cimetidine (Tagamet®) et ranitidine (Zantac®). Cette interaction se traduit par une diminution de la clearance rénale et une augmentation des concentrations plasmatiques de près de 30 %.
 - La coprescription de nicotine transdermique se traduit par davantage de nausées, de vomissements, de dyspepsie, de céphalées, d'asthénie, de vertiges. Cette coprescription provoque un arrêt de la cure varenicline dans plus d'un tiers des cas.
- **Le coût fort élevé** : 3 € par jour.
 - pour la phase initiale : 49 € (11 co de 0,5 mg et 14 co de 1 mg) ;
 - pour la phase d'entretien : 22 €/semaine pendant 12 semaines ;
 - pour la phase de consolidation : même durée, même posologie : même coût.Prix de la cure totale : 264 € sans remboursement à ce jour, quelles que soient les indications.

LES POSOLOGIES DE LA VARENICLINE^{14,15}

La FDA et la MEA ont approuvé récemment la posologie de 1 mg, 2 fois par jour, à débiter une semaine avant la date choisie par le patient pour arrêter son tabagisme. Sa motivation est essentielle.

Durant cette semaine, la varenicline doit être titrée très progressivement, à savoir 0,5 mg/jour les 3 premiers jours, puis 0,5 mg 2 x/jour les 4 jours suivants. A partir du 8^{ème} jour, date du sevrage (phase initiale), la posologie sera de 1 mg 2 x/jour. Cette posologie doit être poursuivie pendant 3 mois, à raison d'1 mg 2 x/jour (phase d'entretien). En cas de succès, pour maintenir le sevrage sur le long terme, il est recommandé de poursuivre la cure pendant 12 semaines supplémentaires (phase de consolidation).

LES QUESTIONS EN SUSPENS

1. Certaines **indications** par absence d'études :
 - comparant la varenicline à la nicotine ou à l'association nicotine/varenicline ;
 - chez les fumeuses enceintes ;
 - chez les psychotiques ;
 - dans des populations européennes.
2. La **sécurité** à long terme.
3. L'**impact pharmaco-économique** du sevrage tabagique obtenu grâce à la varenicline.

4. Les conditions d'un éventuel **remboursement**.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benowitz NL : Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1318-30
2. Frishman WH, Mitta W, Kupersmith A, Ky T : Nicotine and non nicotine smoking cessation pharmaco-therapies. *Cardiol Rev* 2006 ; 14 : 57-73
3. Etter JF : Evaluation de la dépendance du tabac. *Rev Med Suisse* 2006 ; 2 : 2744-8
4. Foulds J, Steinberg MB, Williams JM, Ziedonis DM : Therapy for tobacco dependence : past, present and future. *Drug Alcohol Rev* 2006 ; 25 : 59-71
5. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA : A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 685-91
6. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW : Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006 ; 70 : 801-5
7. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS *et al.* : Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, *in vivo* and *in vitro*. *Drug Metab Dispos* 2006 ; 34 : 121-30
8. Nides M, Oncken C, Gonzales D *et al.* : Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ 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 : 1561-8
9. Oncken C, Gonzales D, Nides M *et al.* : Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1571-7
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M *et al.* : Varenicline an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation : a randomized, controlled trial. *JAMA* 2006 ; 296 : 47-55
11. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA *et al.* : Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 296 : 56-63
12. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P *et al.* : Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 296 : 64-71
13. Foulds J : The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotinic dependence : varenicline. *Int J Clin Pract* 2006 ; 60 : 571-6
14. The Medical Letter : Varenicline for tobacco-dependance 2006 ; 48 : 66-9
15. Keating GM, Siddiqui MA : Varenicline Aid to Smoking Cessation Therapy. *Aids Drug Evaluation* 2006 ; 20 : 946-56

Correspondance et tirés à part :

S. PEREZ-BOGERD
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Pneumologie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : silvia_perezbogerd@stpierre-bru.be

Travail reçu le 9 mars 2007 ; accepté dans sa version définitive le 30 août 2007.