

Dr Patrick Dupont*

* Tabacologue, Département de psychiatrie et addictologie, Hôpital Paul Brousse (AP-HP), 14, avenue Paul Vaillant Couturier, BP 200, F-94804 Villejuif Cedex. Courriel : patrick.dupont@pbr.aphp.fr
Reçu juin 2007, accepté novembre 2007

Tabagisme et varénicline

Résumé

Le tabagisme touche 13 à 14 millions de Français, dont 50 % ont une dépendance moyenne ou forte, et tue prématurément 66 000 personnes par an en France. On estime qu'un fumeur sur deux décède d'une maladie liée à son tabagisme. La varénicline (Champix®) a fait l'objet de six études cliniques d'efficacité et de tolérance dans le sevrage tabagique. Tous les auteurs s'accordent pour dire qu'elle est efficace dans l'aide à l'arrêt du tabac avec un traitement de 12 semaines à doses croissantes de 0,5 à 2 mg par jour en deux prises. Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans cette indication tant aux États-Unis, en août 2006, qu'en Europe. Comparée jusqu'à présent qu'au placebo et au bupropion (Zyban LP®), il se dégage un accord sur la nécessité de comparaisons directes avec les traitements de substitution nicotiques et de nouveaux essais avec le bupropion pour établir l'efficacité relative de ces traitements. Si la tolérance globale est jugée bonne (l'effet indésirable le plus fréquent étant la nausée) et si le pourcentage d'effets indésirables graves reste faible, la Food and Drug Administration (FDA) retrouve quant à elle une augmentation du risque cardio-vasculaire avec la varénicline et a noté depuis sa commercialisation des cas de dépression et autres troubles psychiatriques. Compte tenu des nombreux critères d'exclusion des six études de phase II et III, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a mis en place un plan de gestion des risques et demandé la réalisation d'études complémentaires dans certaines populations exclues jusqu'à présent. L'une des études de phase III conclut à l'intérêt d'une prolongation du traitement (12 semaines supplémentaires) dans la prévention de la reprise du tabagisme. Plusieurs limites de cette étude ont été relevées par son auteur, et la méta-analyse de la Cochrane Library conclut que l'efficacité de la varénicline comme aide à la prévention des rechutes n'a pas été clairement établie. L'arrivée de la varénicline ajoute une possibilité thérapeutique pour les fumeurs. Cependant, de nouvelles études devraient apporter des réponses aux questions qui persistent sur ce médicament et permettre de préciser sa place dans les consensus internationaux sur l'aide à l'arrêt du tabac.

Mots-clés

Tabagisme – Aide à l'arrêt du tabac – Varénicline – Bupropion – Gestion des risques.

Summary

Smoking and varenicline

There are 13 to 14 million smokers in France, 50 % of whom are moderately or severely dependent, and smoking is responsible for 66,000 premature deaths per year in France. It has been estimated that one in every two smokers dies from a smoking-related disease. Six clinical trials of the efficacy and safety of varenicline (Champix®) in smoking cessation have been conducted. All studies confirmed that varenicline is an effective aid to smoking cessation with a 12-week treatment at increasing doses from 0.5 to 2 mg per day in two divided doses. Varenicline was approved in this indication in the USA in August 2006 and in Europe. To date, it has only been compared with placebo and bupropion (Zyban LP®), but direct comparison with nicotine replacement therapy and new trials versus bupropion are necessary to establish the relative efficacy of these treatments. Although the overall safety is considered to be good (the most frequent adverse effect is nausea) and although the frequency of serious adverse effects remains low, the Food and Drug Administration (FDA) has reported an increased cardiovascular risk with varenicline and cases of depression and other psychiatric disorders since its release onto the market. In view of the numerous exclusion criteria of the six phase II and III trials, the *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* (French Agency for the Safety of Health Products) has set up a risk management plan and has requested complementary studies in certain populations previously excluded from these trials. A phase III trial concluded on the value of extended treatment (an additional 12 weeks) in the prevention of smoking relapse. However, this study presents several limitations and the Cochrane Library meta-analysis concluded that the efficacy of varenicline as an aid to prevention of relapse has not been clearly established. Varenicline constitutes a new treatment option for smokers, but further studies should help to answer unresolved questions on this drug and define its place in international guidelines on smoking cessation.

Key words

Smoking – Smoking cessation support – Varenicline – Bupropion – Risk management.

Le tabagisme touche 13 à 14 millions de Français, dont 50 % ont une dépendance moyenne ou forte, et tue prématurément 66 000 personnes par an en France (1). On estime qu'un fumeur sur deux décède d'une maladie liée à son tabagisme. Il est donc évident qu'une thérapeutique aidant les fumeurs à arrêter leur tabagisme est d'une grande utilité en termes de santé tant publique qu'individuelle.

La varénicline (Champix®) a fait l'objet de six études cliniques d'efficacité et de tolérance dans le sevrage tabagique : deux études de dose/efficacité de phase II – Oncken *et al.* (2) ; Nides *et al.* (3) – ; deux études d'efficacité et de tolérance sur 12 semaines de prise médicamenteuse – Gonzales *et al.* (4) ; Jorenby *et al.* (5) – ; une étude sur la prévention de la reprise – Tonstad *et al.* (6) – ; une étude sur la tolérance d'un an de prise médicamenteuse – Williams *et al.* (7) –. Les trois études de phase III (4-6) ont été retenues pour prouver l'efficacité de la varénicline dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication "sevrage tabagique chez l'adulte" (8).

La varénicline est le premier agoniste partiel des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ à la nicotine dont le rôle essentiel dans la dépendance nicotinique a été confirmé (9, 10). Il est attendu d'un agoniste partiel qu'il produise un effet suffisant pour soulager les symptômes de besoin impérieux et de manque (effet agoniste), tout en entraînant simultanément une réduction des effets de récompense (plaisir) et de renforcement du tabagisme en empêchant la liaison de la nicotine aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (activité antagoniste) (4, 8).

Efficacité de la varénicline dans le sevrage tabagique

Oncken *et al.* (2) ont réalisé, sur une population de 647 personnes randomisées en cinq bras (0,5 mg deux fois par jour, avec et sans titration ; 1 mg deux fois par jour avec et sans titration ; placebo) traitées pendant 12 semaines, une étude recherchant la meilleure dose/efficacité de la varénicline dans le sevrage tabagique. Les patients exclus de cette étude étaient les personnes ayant eu une dépression dans l'année précédente, un trouble panique, une maladie bipolaire, une pathologie cardio-vasculaire, une maladie en cours, un abus ou une dépendance à une drogue illicite ou à l'alcool dans l'année précédente, l'utilisation d'une substitution nicotinique, de bupropion, dans les trois mois précédents, la prise d'autres produits du tabac que la cigarette ou de cannabis dans le mois précédant l'étude. Les auteurs concluent que la varénicline est efficace dans le sevrage tabagique à la dose de 1 mg (49,4 %) et à

la dose de 0,5 mg (44 %) contre 11,6 % d'arrêt du tabagisme entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine pour le groupe placebo (respectivement OR = 8,07 ; IC à 95 % = 4,42-14,70 et OR = 6,32 ; IC à 95 % = 3,47-11,50).

Nides *et al.* (3) ont réalisé une étude de phase II, multicentrique en double aveugle contre placebo auprès de 1 023 personnes âgées de 18 à 65 ans. Les critères d'exclusion étaient proches de ceux de l'étude d'Oncken *et al.* Ces personnes étaient randomisées en cinq groupes : varénicline 0,3 mg par jour ; varénicline 1 mg par jour ; varénicline 1 mg deux fois par jour ; bupropion (Zyban LP®) 150 mg deux fois par jour ; et placebo. Les patients des trois groupes varénicline recevaient le traitement actif pendant six semaines puis le placebo la 7^{ème} semaine. Les patients sous bupropion le recevaient pendant sept semaines. Au terme de ces sept semaines de traitement, sur le critère principal d'arrêt du tabagisme entre la 4^{ème} et la 7^{ème} semaine, les patients ayant reçu la varénicline à 1 mg deux fois par jour avaient plus arrêté que ceux sous placebo (respectivement 48 % versus 17,1 % ; OR = 4,71 ; IC à 95 % = 2,60-8,53 ; $p < 0,001$) ainsi que ceux ayant reçu 1 mg de varénicline une fois par jour (37,3 % versus 17,1 % ; OR = 2,97 ; IC à 95 % = 1,63-5,40 ; $p < 0,001$). Le bupropion était également plus efficace que le placebo (33,3 % ; OR = 2,53 ; IC à 95 % = 1,38-4,63 ; $p = 0,002$). Par contre, après ajustement statistique, les auteurs concluaient que la dose de 0,3 mg une fois par jour n'était pas plus efficace que le placebo (28,6 % versus 17,1 % ; OR = 1,97 ; IC à 95 % = 1,07-3,65 ; $p = 0,03$). Seule la varénicline à la dose de 1 mg deux fois par jour restait supérieure au placebo à 12, 24 et 52 semaines. Le *craving* était réduit également par cette dose avec une différence significative à chaque contrôle.

Deux études de phase III (4, 5), multicentriques, réalisées en double aveugle ont inclus au total 2 045 personnes randomisées en trois groupes : varénicline, bupropion et placebo. Le critère principal d'efficacité était l'abstinence complète entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement. Les sujets devaient fumer plus de dix cigarettes par jour pour participer à cette étude. La moyenne était de 22 cigarettes par jour. Le test de Fagerström était de 5,6 en moyenne (11). Les deux études montrent une efficacité significativement supérieure de la varénicline sur le placebo et sur le bupropion pour le critère principal. L'analyse de monoxyde de carbone a confirmé l'abstinence entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement dans l'étude de Gonzales *et al.* (4) chez 44 % des patients du groupe varénicline contre 17,7 % de ceux du groupe placebo (OR = 3,85 ; IC à 95 % = 2,70-5,50 ; $p < 0,001$) et 29,5 % de ceux du groupe bupropion (OR = 1,93 ; IC à 95 % = 1,40-2,68 ; $p <$

0,001), ainsi que dans l'étude Jorenby et al. (5) : 43,9 % dans le groupe varénicline versus 17,6 % dans le groupe placebo (OR = 3,85 ; IC à 95 % = 2,69-5,50 ; p < 0,001) et versus 29,8 % dans le groupe bupropion LP (OR = 1,90 ; IC à 95 % = 1,38-2,62 ; p < 0,001).

Entre les semaines 1 et 7 de l'étude de Jorenby et al., les sujets du groupe varénicline ont rapporté moins d'envies irrépressibles de fumer (p < 0,001) et moins d'affects négatifs (p < 0,001) par rapport au groupe placebo. Le bupropion a apporté une réduction similaire des envies irrépressibles de fumer et des affects négatifs par rapport au placebo, mais il a augmenté de façon significative les scores d'insomnie.

À 52 semaines, le pourcentage de patients encore abstinents est plus élevé pour la varénicline dans l'étude de Jorenby *et al.* que pour le bupropion et pour le placebo, soit 23 % avec la varénicline versus 10,3 % dans le groupe placebo (OR = 2,66 ; IC à 95 % = 1,72-4,11 ; p < 0,001) et 14,6 % dans le groupe bupropion (OR = 1,77 ; IC à 95 % = 1,19-2,63 ; p = 0,004). Dans l'étude de Gonzales et al., le pourcentage est de 21,9 % dans le groupe varénicline versus 8,4 % dans le groupe placebo (OR = 3,09 ; IC à 95 % = 1,95-4,91 ; p < 0,001), mais la différence n'est pas significative entre la varénicline (22,10 %) et le bupropion (16,40 %) (OR = 1,46 ; IC à 95 % = 0,99-2,17 ; p = 0,057).

Les critères d'exclusion des études sont ceux habituels pour ce type d'étude, renforcés par les contre-indications et précautions d'emploi du bupropion : personnes atteintes de pathologie graves ou instables au cours des six derniers mois (cancer, tuberculose, pathologies cardio-vasculaires, diabète sous insuline ou non...) et celles traitées pour dépression majeure ou ayant des antécédents de trouble panique, de psychose ou d'un trouble bipolaire.

Tolérance à la varénicline

L'effet indésirable le plus fréquent est la nausée : 30 % des patients traités dans les études de Jorenby et al. (5) et de Gonzales et al. (4), et 52 % dans l'étude de phase II de Nides et al. (3). Les nausées n'ont entraîné l'arrêt du traitement que dans 2,3 à 2,7 % des cas dans les études de phase III. Dans un travail récent, Williams et al. (7) ont étudié la tolérance de la varénicline versus placebo sur une période de 52 semaines de traitement : 251 personnes ont reçu de la varénicline à la posologie de 1 mg matin et soir après une phase de titration de sept jours ; 125 sujets ont reçu un placebo. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que ceux des études de phase III. 53,8 % des patients sous

varénicline ont terminé l'étude et 46,8 % de ceux sous placebo. 25,9 % des patients sous varénicline ont arrêté l'étude du fait d'effets indésirables contre 10,3 % de ceux de l'autre bras. Dans ce travail, l'effet indésirable le plus fréquent est également la nausée survenant dans 40 % des cas.

Les autres effets indésirables les plus souvent retrouvés dans toutes les études sont : l'insomnie (dans 14 % des cas), les rêves anormaux (13 % des cas dans l'étude de Jorenby et al. et 10 % dans celle de Gonzales et al.) et les céphalées (13 % dans l'étude de Jorenby et al. et 15 % dans celle de Gonzales et al.).

Prise de poids

Dans l'étude de Jorenby et al. (5), la prise de poids a été de 2,29 kg en moyenne dans le groupe varénicline versus 1,52 kg dans le groupe placebo et 1,32 dans le groupe bupropion. La comparaison de la prise de poids chez les patients qui ont arrêté de fumer à 12 semaines montre une prise plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe varénicline et dans le groupe bupropion (dans l'étude de Gonzales et al. (4), la prise a été de 2,37 kg dans le groupe varénicline versus 2,12 dans le groupe bupropion et 2,92 dans le groupe placebo ; dans celle de Jorenby et al., les chiffres sont respectivement de 2,89, 1,88 et 3,15 kg).

Nides et al. (3) retrouvent une plus faible prise de poids chez les patients ayant arrêté sous varénicline que sous placebo avec une prise de poids inversement proportionnelle à la dose de varénicline prescrite (+ 2,47 kg à la dose de 0,3 mg par jour ; + 2,14 kg à la dose de 1 mg par jour ; + 1,96 kg à la dose de 1 mg deux fois par jour ; versus + 1,68 kg avec 150 mg deux fois par jour de bupropion et + 4,00 kg avec le placebo).

Autres effets indésirables

Tous les effets indésirables survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo ont été répertoriés dans le dossier d'AMM (8) par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de sévérité. À titre d'exemple, un certain nombre d'effets indésirables ont été répertoriés comme peu fréquents : fibrillation auriculaire, léthargie, scotome, myopie, acouphènes, augmentation de la pression artérielle, perturbation du bilan hépatique (selon les études,

élévation des transaminases ou de la bilirubine), diminution de la calcémie...

Grossesse et l'allaitement

L'absence d'études chez la femme enceinte ou allaitante justifie les contre-indications dans ces deux populations. Ont été observées dans la descendance de rates gravides une diminution de la fertilité et une augmentation de la réponse de sursaut auditif à des doses supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme (8).

Effets indésirables à l'arrêt du traitement

Une augmentation de l'irritabilité, de l'envie de fumer, de la dépression et/ou de l'insomnie a été constatée lors de l'arrêt de la varénicline dans les différentes études à la fin du traitement pour tout au plus 3 % des patients (12).

Effets indésirables graves

Plusieurs effets indésirables graves ont été imputés à la varénicline dans les différentes études avec une fréquence très faible (13). L'ensemble des études de phase II et III publiées avant août 2006 retrouvait sous varénicline une augmentation des accidents ischémiques sévères et des troubles du rythme. Pour la Food and Drug Administration (FDA), une éventuelle toxicité cardiaque de la varénicline au long cours ne peut être exclue (14).

Dans les études sur la varénicline, Nides et al. (3) font état d'un cas d'atteinte ischémique transitoire chez un patient atteint d'une sténose de l'artère carotide considérée par l'investigateur comme étant en relation possible avec le produit. Dans l'étude récente de Williams et al. (7), un patient a arrêté le traitement au bout de 191 jours du fait d'une atteinte coronarienne, un autre à J7, en raison d'un infarctus du myocarde. Deux patients ont présenté une bradycardie, quatre une tachycardie, dont un cas évalué comme événement indésirable grave mais non imputé à la varénicline par l'investigateur. Dans cette même étude, un seul effet indésirable grave a été imputé directement à la varénicline : une cataracte subcapsulaire bilatérale.

Risques d'abus et de dépendance

L'Agence européenne du médicament (EMA) dans sa *scientific discussion* (15) fait état de propriétés renforçatrices identiques ou plus basses que celles de la nicotine. Une

étude randomisée, en double aveugle, a été réalisée chez 42 patients utilisateurs d'amphétamine (21 fumeurs et 21 non-fumeurs). Les patients ont pu recevoir soit des amphétamines (15 ou 30 mg), soit de la varénicline (1 ou 3 mg), soit du placebo. L'évaluation a été réalisée par une analyse multivariée de la potentialité d'abus et une évaluation des effets physiologiques ressentis par les patients (*Drug liking scale*). Les fumeurs ne font la différence entre la varénicline et le placebo qu'à la dose de 3 mg de varénicline. Les non-fumeurs parviennent à distinguer la varénicline dès la dose de 1 mg. Ils décrivent recevoir une "drogue", mais celle-ci n'est pas considérée comme agréable par comparaison aux amphétamines. Aucun effet renforçateur n'a été mis en évidence avec la varénicline. Elle ne provoque pas d'euphorie et les nausées en limitent l'utilisation. À la dose de 3 mg, la réponse subjective décrite aussi bien par les fumeurs que par les non-fumeurs est de façon constante un effet désagréable (13, 15).

Les études menées chez le rat et chez le singe sur une période de neuf mois suggèrent que la varénicline n'a pas ou a seulement un faible potentiel de dépendance physique (8).

Étude du maintien de l'arrêt

L'étude réalisée par Tonstad et al. (6) a tenté de mettre en évidence une baisse du nombre de reprises du tabagisme en prolongeant de 12 nouvelles semaines la prise de varénicline chez les personnes ayant arrêté de fumer après 12 premières semaines de traitement. Cette étude montre chez 1 927 patients randomisés ayant arrêté de fumer après 12 semaines de varénicline et acceptant l'étude (sur 2 416 personnes sélectionnées) un taux d'arrêt persistant plus important dans le groupe varénicline (n = 603) que dans le groupe placebo (n = 607) à 24 semaines (12 semaines de varénicline + 12 semaines de placebo, critère principal) avec une différence significative (70,6 % pour le groupe varénicline de personnes toujours non fumeuses versus 49,8 % dans le groupe placebo : OR = 2,48 ; IC à 95 % = 1,95-3,16 ; p < 0,001). La différence reste significative entre les deux groupes à 52 semaines : 44 % versus 37 % (critère d'efficacité secondaire, taux d'abstinence continue de la semaine 13 à la semaine 52 : OR = 1,34 ; IC à 95 % = 1,06-1,69 ; p = 0,02).

La conclusion des auteurs est que "cette étude de maintenance a démontré le bénéfice d'un traitement supplémentaire de 12 semaines par varénicline à la dose de 1 mg deux fois par

jour par rapport au placebo dans l'abstinence continue à un an chez des patients qui avaient arrêté avec une première cure de 12 semaines de varénicline”.

Discussion

Lors de la sortie d'un nouveau médicament sur le marché, plusieurs questions sont de règle. Outre l'avis des auteurs des six études référencées sur la varénicline, plusieurs publications ont posé ces questions et tenté d'y répondre : les agences américaines et européennes du médicament (8, 13) ; deux méta-analyses, de Wu et al. et de Cahill et al. de la Cochrane Library (16, 17) ; deux articles critiques parus en 2006, l'un de Klesges et al. dans le *JAMA* (18) et l'autre dans *Prescrire* sous la rubrique “Rayon des nouveautés” (19).

Tous les auteurs s'accordent pour dire que la varénicline est efficace dans l'aide à l'arrêt du tabac. Elle a obtenu son AMM dans cette indication tant aux États-Unis, en août 2006 (13), qu'en Europe (8). À quels fumeurs la varénicline est-elle destinée ? Dans la discussion de leur étude, Jorenby et al. (5) signalent que les patients volontaires pour les essais cliniques sont en meilleur état général et par définition plus motivés que les individus appartenant à une population typique de soins primaires. Dans toutes les études, les patients souffrant de pathologies graves ou de dépression actuelle ou récente ont été exclus. Il n'est donc pas possible de conclure pour ces populations. Jorenby et al. signalent également que tous les patients ont reçu pendant 12 semaines de brefs conseils individuels sur l'arrêt du tabac, parallèlement au traitement. Ils concluent que cette étude n'évalue pas l'efficacité de la varénicline dans le contexte du conseil minimal. Autre limite possible des études de phase III, le nombre important de sorties d'essai. Jorenby et al. le citent comme limite de leur étude, et Klesges et al. (18) précisent que “en intention de traiter, si l'on considère que tous les patients sortis d'étude ont recommencé à fumer, cela favorise le groupe où il y a eu le moins de sorties (en l'occurrence le groupe varénicline) et a pu introduire un biais”.

Jorenby et al. posent également, mais indirectement, la question de l'efficacité de ce médicament selon le niveau de dépendance à la nicotine calculé par le test de Fagerström, mais sans donner de résultat. Swartz et al. (20) ont vérifié l'efficacité de la varénicline par rapport au placebo dans trois des études randomisées de phases II et III selon les niveaux du test de Fagerström (faible 0-3, moyen 4-6 et sévère 7-10) chez 1748 patients (944 varénicline et 804 placebo). La varénicline est supérieure au placebo sur le critère principal (arrêt entre la 9^{ème} et 12^{ème} semaine),

pour chaque niveau de dépendance : dans le groupe dépendance faible, 55,1 % versus 18,9 % (OR = 5,49 ; IC à 95 % = 3,38-8,93) ; dans celui dépendance moyenne, 48,4 % versus 20,7 % (OR = 3,42 ; IC à 95 % = 2,50-4,67) ; et dans celui dépendance sévère, 35,9 % versus 9,6 % (OR = 5,28 ; IC à 95 % = 3,25-8,59). Les différences restent significatives à 52 semaines : dépendance faible, 27,6 % versus 8,9 % (OR = 3,94 ; IC à 95 % = 2,12-7,34) ; dépendance moyenne, 23,0 % versus 11,3 % (OR = 2,39 ; IC à 95 % = 1,61-3,53) ; et dépendance sévère, 18,8 % versus 4,4 % (OR = 4,91 ; IC à 95 % = 2,50-9,64).

Dans les différentes études citées, la varénicline a été comparée au bupropion, mais pas aux traitements de substitution nicotinique (TSN). Wu et al. (16) ont sélectionné, à partir des données de dix bases électroniques (jusqu'en septembre 2006) et des bibliographies de revues générales, les essais randomisés évaluant les interventions d'aide au sevrage tabagique (TSN, bupropion et varénicline) à un an, avec confirmation biochimique (critère principal : arrêt du tabac à un an ; critères secondaires : arrêt du tabac à court terme et effets adverses). Cette méta-analyse a sélectionné 86 études avec les résultats suivants :

- 70 essais TSN versus contrôle à un an (OR = 1,71 ; IC = 1,55-1,88 ; $p < 0,0001$) ; résultat concordant pour les essais concernant les gommes (OR = 1,60 ; IC = 1,37-1,86) ou les patchs (OR = 1,63 ; IC = 1,41-1,89).

- 12 essais bupropion versus placebo à un an (OR = 1,56 ; IC = 1,10-2,21 ; $p = 0,01$) ; deux essais versus TSN à un an (OR = 1,14 ; IC = 0,20-6,42).

- Quatre essais varénicline versus placebo à un an : (OR = 2,96 ; IC = 2,12-4,12 ; $p < 0,0001$) ; trois essais varénicline versus bupropion à un an : (OR = 1,58 ; IC = 1,22-2,05). Cahill et al. (17) concluent sur ce sujet qu’*il y a aussi besoin de comparaisons directes avec les traitements de substitution nicotinique et de nouveaux essais avec le bupropion, pour établir l'efficacité relative de ces traitements*”.

La tolérance globale du traitement à la dose proposée et pour les populations étudiées est considérée comme bonne, tant par les auteurs des différentes études que par les instances internationales (8, 12, 20). Aucun risque majeur n'a été identifié (12). La FDA retrouve toutefois une augmentation du risque cardio-vasculaire (14). L'EMEA/Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a ajouté au RCP la phrase suivante : “Après commercialisation de Champix, des cas d'IDM ont été rapportés chez les patients traités par varénicline” (8). Après 15 mois de prescription, la FDA a ajouté une recommandation en direction des patients quant au risque de somnolence au volant ou lors de la conduite de machines. Elle a également relevé

des cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide, d'agitation et de changement des conduites pour lesquels le rôle de la varénicline n'est pas clairement établi. (21)

La varénicline est contre-indiquée chez la femme enceinte, la femme allaitante, les personnes de moins de 18 ans et chez les personnes ayant une hypersensibilité à la molécule. Il est conseillé de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal à 1 mg une fois par jour (8). N'étant pas métabolisée par le cytochrome P450, il est peu probable que la varénicline altère les paramètres pharmacocinétiques des composés métabolisés par cette voie. De même, n'inhibant pas les protéines de transport rénal humaines aux concentrations thérapeutiques, il est là aussi peu probable que la varénicline affecte les principes actifs éliminés par sécrétion rénale, d'après l'EMA (8). Seule la cimétidine a augmenté l'exposition systémique à la varénicline de 29 %.

L'association avec des traitements de substitution nicotinique a augmenté l'incidence des effets indésirables de la varénicline : nausées, céphalées, vomissements, vertiges, dyspepsie et fatigue. Dans une étude associant pendant 12 jours 1 mg de varénicline deux fois par jour à un patch de 21 mg de nicotine ou placebo, huit patients sur 22 (36 %) ayant le patch actif ont été amenés à arrêter prématurément le traitement du fait des effets indésirables contre un patient sur 17 (6 %) dans le groupe patch-placebo (13).

Aucune donnée clinique n'existe sur l'interaction éventuelle entre l'alcool et la varénicline. De même, ce produit n'a pas été étudié en cas d'épilepsie.

L'absence de données sur les populations qui ont été exclues des études sus-citées a conduit l'EMA à demander des études complémentaires dans le cadre du Plan de gestion des risques. La question se pose donc pour elles, aussi bien sur l'efficacité du produit que sur sa tolérance : sujets de moins de 18 ans, patients présentant une pathologie cardio-vasculaire, une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou une psychose (12).

Des effets indésirables à type d'irritabilité, d'envie de fumer, de dépression et/ou d'insomnie ayant été constatés chez 3 % des patients à l'arrêt du traitement, l'AFSSAPS propose un arrêt progressif du traitement (12). Pour la revue *Prescrire*, ces symptômes suggèrent la possibilité d'une certaine dépendance physique au produit (19).

La prolongation du traitement de 12 semaines chez les patients ayant arrêté de fumer sous varénicline semble, d'après l'étude de Tonstad et al. (6), réduire le nombre de

reprises du tabagisme. Outre le fait que l'utilisation d'un traitement de substitution nicotinique pendant la phase de traitement de l'étude n'a pas empêché de considérer les participants comme abstinents pendant les visites, les auteurs font quatre remarques dans la discussion de leur article : 1. la population étudiée, du fait des critères d'exclusion, empêche de généraliser les conclusions de cette étude ; 2. ils constatent sans conclure qu'une augmentation temporaire du taux de rechute (mesuré par le critère strict d'une seule bouffée) est survenue dans le groupe varénicline à l'arrêt du traitement ; 3. la période de suivi de l'étude ayant été de six mois – durée minimale acceptable pour un suivi à long terme –, ils proposent d'envisager des périodes de suivi plus prolongées à l'avenir ; 4. ils font remarquer qu'à la fin de cette étude, comme dans toute la littérature existante sur le sevrage tabagique avec un an de suivi, plus de 50 % des participants de chaque groupe ont recommencé à fumer ! Cahill et al. concluent dans leur méta-analyse que l'efficacité de la varénicline comme aide à la prévention des rechutes n'a pas été clairement établie (17).

Conclusion

La varénicline est donc une thérapeutique utile dans l'aide à l'arrêt du tabac, mais certaines analyses restent critiques. Klesges et al. (18) concluent que "*la varénicline n'est pas la panacée. De nombreux participants de ces essais ont subi des effets adverses, arrêté de prendre leur médicament avant le moment prévu et sont sortis des études. Plus important, la majorité des participants de ces trois études n'ont pas cessé de fumer, même avec la varénicline*". Cahill et al. (17) terminent leur analyse en précisant le besoin d'essais indépendants varénicline versus placebo pour confirmer les résultats des premières études.

Compte tenu des études publiées et des observations rapportées depuis sa commercialisation, la tolérance de la varénicline en population générale doit encore être étudiée et comparée à celles des autres thérapeutiques afin de définir le meilleur rapport bénéfice/risque.

Les différentes recommandations nationales, Conférence de consensus sur le sevrage tabagique de 1998 (22), les Recommandations de bonnes pratiques de l'AFSSAPS de 2003 sur les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses pour l'aide à l'arrêt du tabac (23) et les recommandations internationales (24-27) sont proches les unes des autres et peuvent ainsi être résumées :

. Rien n'est possible sans la motivation et la décision personnelle du sujet à arrêter de fumer, qu'il faut essayer d'évaluer et éventuellement renforcer. Chez un sujet non

motivé, il convient de recourir à des conseils généraux ; chez les sujets indécis des entretiens motivationnels peuvent s'avérer utiles (23).

. La dépendance au tabac est une maladie chronique qui justifie de répéter le traitement jusqu'à ce que l'abstinence à long terme ou permanente soit accomplie. Tous les professionnels de santé doivent être en mesure de délivrer des conseils d'arrêt, de la documentation et de prescrire un traitement efficace de la dépendance au tabac qui devrait être proposé à tout fumeur souhaitant arrêter de fumer. Il y a une relation dose-réponse entre l'intensité du conseil d'aide au sevrage tabagique et son efficacité. Les traitements impliquant des contacts interpersonnels (soutien individuel, de groupe ou téléphonique proactif) sont considérés comme constamment efficaces. Leur efficacité augmente avec l'intensité du traitement (durée et nombre de contacts). Trois thérapies cognitives et comportementales ont démontré leur intérêt : la fourniture de conseils pratiques (résolution de problèmes/développement des compétences) ; l'offre d'un soutien psychosocial dans le cadre du traitement ; l'encouragement à un soutien social en dehors du traitement. Deux traitements doivent toujours être utilisés en association avec une aide psychologique et un suivi chez les patients dépendants en l'absence de contre-indication : TSN et bupropion.

L'arrivée de la varénicline ajoute une possibilité thérapeutique. De nouvelles études devraient apporter des réponses aux questions qui persistent sur ce médicament et permettre à terme de cibler pour chaque fumeur la stratégie thérapeutique la plus adaptée. ■

P. Dupont

Tabagisme et varénicline

Alcoologie et Addictologie 2008 ; 30 (1) : 29-35

Références bibliographiques

- 1 - Guilbert P, Gauthier A. Baromètre Santé 2005. Paris : INPES, 2006.
- 2 - 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 : 1571-1577.
- 3 - Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. 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 (15) : 1561-1568.
- 4 - Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline phase 3 Study Group. 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 (1) : 47-55.
- 5 - Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Varenicline phase 3 Study Group. 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 (1) : 56-63. Erratum in : *JAMA* 2006 ; 296 (11) : 1355.
- 6 - Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Varenicline phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 296 (1) : 64-71.
- 7 - Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 (4) : 793-801.
- 8 - EMEA. Champix (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-Pl-fr.pdf>).
- 9 - Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 393 : 295-314.
- 10 - Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R et al. Nicotine activation of $\alpha 4$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004 ; 306 : 1029-1032.
- 11 - Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991 ; 86 : 1119-1127.
- 12 - Afssaps. Champix (<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/filcoprs/fiche-pgr-champix.pdf>).
- 13 - FDA. Chantix (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928lbl.pdf>).
- 14 - US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number NDS 21-928. *Clinical Safety Review* 2006 ; 9 May : 173.
- 15 - EMEA. Champix (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-en6.pdf>).
- 16 - Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006 ; 6 : 300.
- 17 - Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24 ; (1) : CD006103. Review PMID: 17253581.
- 18 - Klesges RC, Johnson KC, Simes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006 ; 296 (1) : 94-95.
- 19 - Rédaction. Varénicline. Sevrage tabagique : pas mieux que la nicotine. *Prescrire* 2006 ; 26 (276) : 645-648.
- 20 - Swartz S, Gonzales D, Billing Jr Clare B, Watsky E, Gong J, Williams K, Reeves K. The effect of nicotine dependence level on quit outcomes with varenicline: results from a pooled-analysis of controlled trials. SRNT, 2006 : PA 11-1 (<http://www.srnt.org/meeting/2007/pdf/onsite/2007SRNTAbstracts-FINAL.pdf>).
- 21 - FDA. Chantix (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix>).
- 22 - ANAES. Conférence de consensus sur le sevrage tabagique. Paris : EDK, 1998.
- 23 - Afssaps. Recommandations de bonnes pratiques. Les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. *Alcoologie et Addictologie* 2003 ; 25 (2 Suppl.) : 15-445.
- 24 - Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US public health service report. *JAMA* 2000 ; 283 (24) : 3244-3254.
- 25 - National Health Committee. Guidelines for smoking cessation, revised 2002 (http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0025/Smoking_Cessation_full.pdf).
- 26 - Department of Health and Aging, Australian Government. Smoking cessation guidelines for Australian general practice, 2004 (http://www.quitsa.org.au/cms_resources/documents/AustralianGeneralPracticeGuidelineHandbook.pdf).
- 27 - Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline, June 2000 (http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf).