

Dr Jean Perriot*, Dr Michel Underner**, Dr Georges Brousse***

* Dispensaire Émile Roux – Centre d'aide à l'arrêt du tabagisme, Centre de lutte anti-tuberculeuse (CLAT), 11, rue Vaucanson, F-63100 Clermont-Ferrand, France. Courriel : jean.perriot@cg63.fr

** Unité de tabacologie, Service de pneumologie, CHU de Poitiers, France

*** Service de psychiatrie-addictologie, CMP B, CHU de Clermont-Ferrand, France

Reçu septembre 2012, accepté décembre 2012

Effets indésirables des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac

Résumé

Introduction : le tabac est une cause majeure de maladie et la première cause de mort évitable dans le monde. Son arrêt permet de réduire la surmortalité qui lui est associée. Les médicaments d'aide à l'arrêt du tabac permettent de doubler ou de tripler le taux d'arrêt à six mois, comparativement au placebo. Actuellement, trois médicaments sont disponibles en France. **Méthode :** une recherche bibliographique, sur la base des revues Cochrane, a été réalisée sur Medline et Pascal. La sélection et l'examen des articles en anglais et en français ont concerné les médicaments commercialisés en France. **Résultats :** le traitement nicotinique substitutif (TNS) a le meilleur profil de tolérance ; il est recommandé chez le coronarien pour faciliter l'arrêt du tabagisme. Le bupropion induit des événements indésirables fréquents, mais rarement graves, en particulier les convulsions. L'utilisation de la varénicline est associée à divers effets indésirables : les plus fréquents sont les nausées et les troubles du sommeil. Des événements neuropsychiatriques, incluant idéations et comportements suicidaires, ont donné lieu à des enquêtes de pharmacovigilance. Celles-ci n'ont pas conclu à la responsabilité du médicament. **Conclusion :** chaque médicament présente un rapport bénéfice-risque très positif. Leur utilisation doit être recommandée aux praticiens afin de faciliter l'arrêt du tabac des fumeurs dépendants.

Mots-clés

Traitement nicotinique substitutif – Bupropion – Varénicline – Tolérance – Sevrage tabagique.

Le tabac est à l'origine de la mort d'un fumeur sur deux. L'arrêt de sa consommation est la mesure la plus efficace pour réduire la surmortalité qui lui est associée. Le tabagisme induit une forte dépendance qui en fait une maladie

Summary

Adverse events of medications for the treatment of tobacco use and dependence

Introduction: smoking is a major cause of many illnesses and the primary cause of avoidable death in the world. Stopping smoking reduces mortality associated with tobacco use. Medications for the treatment of tobacco use and dependence double or triple the cessation rates after six months compared with a placebo. Presently, three medications are available in France. **Method:** a literature research was conducted on the basis of Cochrane reviews and realised on Medline and Pascal. The selection and review of the articles in English and in French were for drugs marketed in France. **Results:** nicotine replacement therapy (NRT) has the best tolerance profile. Bupropion induces frequent adverse events but rarely seizures. The use of varenicline is associated with adverse events, the most frequent are nausea and sleep disorders. Neuropsychiatric events including suicidal thoughts and behaviours have led to post marketing surveillance. **Conclusion:** each medication has a very positive benefit-risk ratio and can help dependent smokers to stop smoking. Medications for the treatment of tobacco use and dependence must be recommended to medical practitioners.

Key words

Nicotine replacement therapy – Bupropion – Varenicline – Tolerability – Smoking cessation.

chronique d'évolution longue, marquée de rechutes. L'aide à l'arrêt du tabac est souvent indispensable. En dehors du soutien nécessaire à l'arrêt, des médicaments d'aide facilitent le sevrage. Leur utilisation peut être à l'origine

d'effets indésirables dont une surenchère médiatique s'est fait l'écho. Cet article a pour objectif d'exposer les données actuelles sur la tolérance des médicaments d'aide à l'arrêt ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Le tabagisme, une priorité de santé publique

La toxicité générale du tabagisme

Le tabagisme est impliqué dans la genèse de nombreuses maladies en tant que cause principale, facteur de risque ou cause aggravante (1). L'analyse coût-bénéfice du tabagisme en France pour les années 2000 a révélé un déficit de 14 milliards d'euros (2). Le tabagisme a été à l'origine de 73 000 morts dans ce pays en 2004 (3).

La dépendance tabagique : une maladie chronique

Le tabagisme est sous-tendu par une dépendance qui s'appuie sur des composantes génétiques, pharmacologiques et environnementales. Moins de 10 % des sujets demeurent abstinents 12 mois après un arrêt spontané, ce qui justifie les stratégies d'accompagnement adaptables "à chaque fumeur" (4, 5).

L'efficacité des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac

L'aide à l'arrêt du tabagisme réalise une prise en charge globale étalée dans le temps (6). Les thérapies comportementales et cognitives permettent d'accroître le taux d'arrêt à six mois comparativement à l'absence d'intervention (5). Les médicaments d'aide à l'arrêt doublent ou triplent le taux d'arrêt à six mois comparativement au placebo (5). Trois médicaments ont reçu une AMM pour l'aide à l'arrêt du tabac en France.

Le traitement nicotinique substitutif (TNS)

C'est la thérapeutique la plus ancienne, son efficacité est indépendante de l'aide associée (7). La forme transdermique permet de doubler le taux d'arrêt à six mois comparativement au placebo ; elle le triple en association avec les formes orales (5). Le TNS est efficace chez l'adolescent pendant la durée de son utilisation, mais il ne permet pas

le maintien de l'abstinence sur le long terme ; le profil de tolérance est le même que celui de l'adulte (8).

Le bupropion

C'est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Son efficacité est voisine de celle du TNS. Il permet de doubler le taux d'arrêt à six mois comparativement au placebo (5).

La varénicline

C'est un agoniste partiel des récepteurs $\alpha 4 \beta 2$. À la posologie de 1 mg deux fois par jour et comparativement au placebo, il permet de tripler le taux d'arrêt à six mois (5). Ce résultat est obtenu que l'arrêt s'effectue à une date fixée dans la deuxième semaine du traitement, ou entre le huitième et trente-cinquième jour après son début (9). Deux études ont constaté la supériorité de la varénicline sur le TNS standard en fin de période thérapeutique (10, 11).

Le tableau I présente l'évaluation de l'efficacité des médicaments d'aide à l'arrêt.

Méthode

La base référentielle de cet article est constituée par les revues Cochrane portant sur les différents médicaments d'aide à l'arrêt du tabac (12-14). Elles ont été complétées par une recherche sur Medline pour la période 2008-2012 en utilisant les mots-clés suivants : *nicotine replacement therapy*, *bupropion*, *varénicline*. Chacun a été associé à *safety* et/ou *tolerability*. Une recherche complémentaire a été réalisée sur Pascal. La sélection des articles en anglais et en français a été guidée par un souci d'actualisation des connaissances. Cette étude ne concerne que les médicaments commercialisés en France.

Effets indésirables des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac

Observance du traitement

Environ 25 % des patients atteints de maladies chroniques sont mal observants de leur traitement (15). Un même constat est fait lors de la prise en charge des addictions et de l'aide à l'arrêt du tabagisme (16). La crainte d'effets indésirables induits par les médicaments du sevrage tabagique peut être une cause d'inobservance (17).

Tableau I : Évaluation de l'efficacité des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac, d'après Fiore et al. (5)

Médicament		Nombre de bras	Odd ratio (IC ₉₅ %)	Taux d'abstinence estimé à six mois (IC ₉₅ %)
Placebo		80	1,0	13,8
Monothérapies	Varénicline (2 mg/j)	5	3,1 (2,5-3,8)	33,2 (28,9-37,8)
	Timbre à la nicotine, doses élevées (> 25mg ; durée habituelle ou longue durée)	4	2,3 (1,7-3,0)	26,5 (21,3-32,5)
	Gommes à la nicotine (> 14 semaines)	6	2,2 (1,5-3,2)	26,1 (19,7-33,6)
	Varénicline (1 mg/j)	3	2,1 (1,5-3,0)	25,4 (19,6-32,2)
	Nicotine inhaleur	6	2,1 (1,5-2,9)	24,8 (19,1-31,6)
	Bupropion SR	26	2,0 (1,8-2,2)	24,2 (22,2-26,4)
	Timbre à la nicotine (6-14 semaines)	32	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)
	Timbre à la nicotine (durée > 14 semaines)	10	1,9 (1,7-2,3)	23,7 (21,0-26,6)
	Gommes à la nicotine (6-14 semaines)	15	1,5 (1,2-1,7)	19,0 (16,5-21,9)
Combinaisons thérapeutiques	Timbre (durée > 14 semaines) + TNS* ad libitum (gommes ou spray**)	3	3,6 (2,5-5,2)	36,5 (28,6-45,3)
	Timbre + bupropion	3	2,5 (1,9-3,4)	28,9 (23,5-35,1)
	Timbre + inhaleur	2	2,2 (1,3-3,6)	25,8 (17,4-36,5)

* Traitement nicotinique substitutif ; ** non commercialisé en France.

Traitement nicotinique substitutif

La tolérance générale du TNS est bonne. En 2008, la revue Cochrane (6) a étudié 132 essais cliniques portant sur plus de 40 000 fumeurs.

Les troubles du sommeil (rêves nombreux, insomnies) sont plus fréquents avec le TNS, surtout par voie transdermique, qu'avec le placebo. Leur fréquence moyenne est de 11,4 % (OR = 1,42 % ; IC₉₅ % : 1,21-1,66 ; p < 0,001) (18) ; il existe une relation dose-effet. Ces troubles peuvent être supprimés ou diminués en retirant le timbre avant le coucher (4).

Des troubles digestifs – à type de nausées, vomissements, dyspepsie, constipation, diarrhées – peuvent être associés à toutes les formes galéniques (12, 19). Ils semblent plus fréquents avec les formes orales (12, 19) ; une relation dose-effet est notée (18, 19).

Les effets indésirables cardio-vasculaires les plus fréquents sont les palpitations : 2 à 3 % dans l'étude de Tonnesen et al. (20). Dans l'étude de Hughes et al. (21), elles concernent 6 % des patients ayant une substitution transdermique à 42 mg et qui continuent de fumer. Dans la revue Cochrane (12), aucun excès de risque cardio-vasculaire associé au TNS transdermique n'a été constaté (22). Le même constat a été fait dans les études réalisées chez des fumeurs ayant des antécédents cardiaques (23). Depuis 2003, les recommandations de l'Afssaps préconisent l'utilisation du TNS chez les patients coronariens. Ce traitement peut être prescrit au décours immédiat d'un

infarctus du myocarde, dès la sortie de l'unité de soins intensifs (4).

Une irritation de la muqueuse buccale et du pharynx, ainsi que des crises de hoquet sont les effets indésirables les plus fréquents avec les formes orales de TNS (12, 18). Des aphtes peuvent survenir lors de sevrages avec ou sans TNS ; ils semblent être liés à l'arrêt du tabagisme plus qu'à l'utilisation des substituts nicotiniques (15). La toux, rare avec les gommes ou les pastilles, est plus fréquente avec l'inhalateur si le fumeur inhale en direction du pharynx (24).

Des réactions cutanées allergiques, avec érythème, irritation et prurit au niveau des zones d'application, peuvent survenir avec les formes transdermiques. Leur fréquence est de 10 à 25 %, mais leur intensité est le plus souvent légère à modérée. Les manifestations allergiques systémiques restent exceptionnelles (18).

Les formes de TNS libérant rapidement la nicotine peuvent présenter un potentiel addictif (4). Toutefois, à un an, la persistance d'une utilisation des formes transdermiques n'est que de 2 % et celle des formes orales est inférieure à 10 % (25). L'utilisation spontanée de TNS par des sujets non utilisateurs de tabac n'est pas décrite (26), mettant en doute leur caractère addictif. Des études ont montré la possibilité de réduire de façon durable la consommation de cigarettes grâce à l'utilisation simultanée du TNS, sans majoration de risque pour la santé (27). Même si une dépendance au TNS apparaissait, il est probable que le sujet qui ne fume plus conserve un bénéfice global pour sa santé (4).

Le bupropion

Les effets indésirables associés à l'usage du bupropion sont fréquents, mais rarement graves. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

Les événements indésirables les plus fréquents sont l'insomnie (30 à 40 %) et la sécheresse buccale (10 %) (13). Ces troubles paraissent être dose-dépendants (28), contrairement à l'anxiété, à l'agitation ou aux tremblements. Ces derniers pourraient relever du syndrome de sevrage (28). Des céphalées, nausées, diarrhées sont possibles. L'ensemble des troubles est responsable de 7 à 12 % des sorties d'essai de sevrage tabagique avec ce médicament (13).

Des cas d'hypertension artérielle ont été rapportés, notamment lors de l'association avec le TNS (13). Des réactions allergiques (rashes cutanés, angio-œdèmes, crises d'asthme), relevant de mécanismes d'hypersensibilité immédiate ou retardée, peuvent survenir dans 1 % des cas lors de la prise de bupropion (13). Des érythèmes polymorphes ont également été décrits (29).

Le bupropion peut provoquer des convulsions (13). Ce risque est évalué à 1/1 000 par la revue Cochrane (13). Il est plus élevé chez le sujet épileptique ou ayant des antécédents comitiaux et pour des posologies égales ou supérieures à 450 mg par jour (15, 30). La posologie recommandée de 300 mg par jour (en deux prises de 150 mg, séparées par au moins huit heures) doit être respectée. Toute autre situation favorisant la survenue de convulsions (tumeur du système nerveux central, sevrage alcoolique, des benzodiazépines ou de produits apparentés, etc.) contre-indique sa prescription (4).

L'adaptation posologique est indispensable chez l'insuffisant hépatique et rénal, car ce médicament est métabolisé par le foie puis éliminé par le rein (4). De multiples interactions médicamenteuses, et notamment la coadministration de médicaments abaissant le seuil épiléptogène, doivent inciter à une prudence d'emploi et une surveillance particulière (31).

La responsabilité du bupropion dans la survenue d'idées ou comportements suicidaires a été envisagée par la Food and Drug Administration (FDA) en 2009 à la suite de la description d'un certain nombre d'entre eux chez des patients traités (32). Les études de suivi après sa commercialisation au Royaume-Uni, où il n'a reçu une AMM que pour le sevrage tabagique, n'avait pas montré de

risque significatif (33, 34). En 2002, le rapport de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) (35) a conclu qu'aucun élément ne permettait d'incriminer le bupropion dans leur survenue et rappelait le caractère positif du rapport bénéfice-risque. Toutefois, le bupropion est contre-indiqué chez le patient ayant un trouble bipolaire (4).

En 2001, une étude de surveillance par questionnaire anonyme adressé à 4 000 pharmaciens d'officines en France (36) a permis de vérifier qu'il n'y avait pas de mésusage ou de dépendance au bupropion. Ce médicament a des effets stimulants centraux, car il dérive de la β -phényl-éthylamine, substance à l'origine de toutes les amines sympathomimétiques endogènes ou synthétiques (31).

La varénicline

Ses effets indésirables ont fait l'objet d'une importante médiatisation. Les tableaux II et III présentent les événements indésirables simples ou graves (EIG) constatés dans les essais de sevrage tabagique avec la varénicline.

L'effet indésirable le plus fréquent est la nausée ; sa fréquence est de 27 à 47 % selon les études (37-43). Dans les essais de phase II (varénicline vs bupropion vs placebo), parmi les fumeurs traités par la varénicline (1 mg, deux fois par jour), les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées et les rêves anormaux (44, 45). Le taux d'interruption de la varénicline ou du placebo en raison de ces troubles était identique dans chaque étude (7 à 14 %). Les nausées étaient plus fréquentes avec la varénicline qu'avec le bupropion ; en revanche, les insomnies l'étaient moins. L'incidence des nausées paraît dose-dépendante (46, 47) et l'adaptation de la posologie entre 0,5 et 2 mg par jour permet souvent d'en réduire l'intensité (47). Dans les études cliniques, elles se manifestent surtout en début de traitement ; leur intensité est légère à modérée. Elles ont été à l'origine de moins de 5 % des sorties d'essais (15).

Des effets indésirables variés ont été rapportés : céphalées, dyspepsie, modification du goût, flatulences, constipation, acouphènes, myopie, etc. (48). Comparativement aux études menées en population générale, les essais cliniques d'aide à l'arrêt du tabac utilisant la varénicline en monothérapie chez les fumeurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (38) ou de maladies cardio-vasculaires contrôlées (49) n'ont pas mis en évidence de différence dans le profil de tolérance de la molécule.

Une méta-analyse portant sur 14 essais comparant la varénicline au placebo a constaté une augmentation significative du risque de complications cardio-vasculaires associée à la varénicline (OR = 1,72 ; IC_{95 %} : 1,09-2,72) chez les patients présentant des antécédents cardio-vasculaires, comparativement au placebo (50). Cependant, l'incidence des complications était faible (1,06 % avec la varénicline et 0,82 % avec le placebo), soit une différence de 0,24 % correspondant à un nombre d'événements graves très faible en valeur absolue. Les patients sous placebo étaient suivis deux fois moins longtemps et plus souvent perdus de vue, ce qui représentait des biais suffisants pour invalider les résultats de l'étude (51). En 2012, une autre méta-analyse sur 22 essais (52), bénéficiant d'une étude statistique approfondie, n'a pas révélé d'augmentation significative du risque d'événements cardio-vasculaires graves (ischémie, nécrose myocardique, arythmie) associés à la prise de varénicline. L'essai de la varénicline dans le

sevrage tabagique chez les patients ayant une pathologie cardiaque (49) n'avait pas retrouvé de proportion différente d'événements indésirables graves selon la nature du traitement (varénicline : 6,5 % ; placebo : 6 %) ; aucun décès n'avait été rapporté.

Après commercialisation du médicament, des cas d'idéation et de comportement suicidaire chez des patients utilisant la varénicline ont été rapportés. À la fin de l'année 2007, la FDA avait recensé 147 cas (32). Cependant, la méta-analyse de Tonstad et al. (53) portant sur dix essais n'a pas révélé une fréquence plus élevée d'événements indésirables neuropsychiatriques chez les patients utilisant la varénicline (RR = 1,02 ; IC_{95 %} : 0,82-1,22), comparativement au placebo, en dehors des troubles du sommeil. En 2011, Moore et al. (54) ont identifié, grâce au système de recueil des événements indésirables de la FDA, un sur-risque de comportements suicidaires et de dépressions

Tableau II : Événements indésirables rapportés par plus de 5 % des patients dans quatre essais de sevrage tabagique, d'après Hays et al. (15)

Événements indésirables	Essai de phase III Gonzales et al. (40) – N (%)		Essai de phase III Jorenby et al. (41) – N (%)		Essai/MCV* Rigotti et al. (49) – N (%)		Essai/BPCO** Tashkin et al. (38) – N (%)	
	Varénicline	Placebo	Varénicline	Placebo	Varénicline	Placebo	Varénicline	Placebo
Nausées	98 (28,1)	29 (8,4)	101 (29,4)	33 (9,7)	104 (29,5)	30 (8,6)	67 (27)	20 (8)
Céphalées	54 (15,5)	42 (12,2)	44 (12,8)	43 (12,6)	45 (12,7)	39 (11,1)	20 (8,1)	20 (6)
Insomnie	49 (14)	44 (12,8)	49 (14,3)	42 (12,4)	42 (11,9)	23 (6,6)	24 (9,7)	15 (6)
Vomissements	ND***	ND***	6 (1,8)	29 (8,2)	29 (8,2)	4 (1,1)	18 (6,5)	6 (2,4)
Rêves anormaux	36 (10,3)	19 (5,5)	12 (3,5)	28 (7,9)	28 (7,9)	6 (1,7)	27 (10,9)	7 (2,8)

* Fumeurs atteints de maladie cardio-vasculaire contrôlée ; ** fumeurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive légère à modérée ; *** données non rapportées.

Les quatre essais étaient multicentriques randomisés et contrôlés ; ils s'étalaient sur 12 semaines. La varénicline était utilisée à la dose de 1 mg par jour, atteinte après une semaine d'augmentation posologique.

Tableau III : Événements indésirables graves dans les essais de sevrage tabagique avec la varénicline, d'après Hays et al. (15)

Étude	EIG*	Médicament			EIG*
	Total	Varénicline	Bupropion TNS**	Placebo	Attribués à la varénicline***
Aubin et al. (10)	10	2	8		
Gonzales et al. (40)	14	4	3	7	1
Jorenby et al. (41)	17	6	6	5	1
Nakamura et al. (46)	13			3	2
Niaura et al. (47)	3			0	0
Nides et al. (44)	5	1	4	0	1
Oncken et al. (45)	11	9		2	0
Stapleton et al. (11)	2	2			0
Tonstad et al. (53)*	35	30		5	0
Tsai et al. (43)	6	3		3	1
Rigotti et al. (49)**	45	23		21	0
Tashkin et al. (38)	15	7		11	0

* Événement indésirable grave ; ** traitement nicotinique substitutif ; *** les événements indésirables sont possiblement ou probablement causés par la varénicline ; * fumeurs avec pathologie cardio-vasculaire contrôlée ; ** fumeurs avec broncho-pneumopathie chronique obstructive légère à modérée.

associés à la prise de varénicline (OR = 8,4 ; IC_{95 %} : 6,8-10,8), comparativement au TNS. Une surestimation du nombre de ces événements a été évoquée (14). Enfin, une étude de cohorte, réalisée en Grande-Bretagne sur plus de 80 000 fumeurs traités par des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac (dont 11 000 par varénicline) n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre la varénicline, le bupropion et le TNS en ce qui concerne les idéations, les comportements suicidaires et les traitements antidépresseurs induits (55).

Le risque d'abus ou de dépendance après évaluation par l'EMA et la FDA paraît absent (56).

Discussion

L'arrêt du tabac est la mesure la plus efficace pour diminuer le surrisque de mortalité qui lui est associé (1, 57). Moins de 10 % des tentatives d'arrêt spontané sont associées au maintien de l'abstinence à un an. En revanche, le recours aux médicaments du sevrage tabagique permet de tripler le taux d'arrêt (4). Ces médicaments facilitent tout particulièrement le sevrage des fumeurs fortement dépendants, peu sensibles aux mesures de contrôle du tabac, gros consommateurs de cigarettes et très exposés aux conséquences morbides du tabagisme (58, 59). L'utilité des médicaments du sevrage tabagique est indéniable. À ce titre, les prises de position fracassantes, qui un jour récusent la toxicité du tabagisme passif et le lendemain vitupèrent contre la toxicité ou l'inefficacité du traitement médicamenteux d'aide à l'arrêt du tabac, laissent dubitatifs.

Les médicaments d'aide à l'arrêt du tabac sont à l'origine d'effets indésirables divers, mais lors des essais de sevrage tabagique, les événements sérieux sont rares (15). Le TNS présente la meilleure balance efficacité-tolérance, mais tous les médicaments ont un rapport bénéfice-risque très positif (15). La confirmation du bénéfice de la varénicline comme médicament d'aide à l'arrêt du tabac par l'EMA (60) et par la FDA (61) en 2011 est justifiée.

L'observation et la médiatisation d'événements indésirables graves chez les utilisateurs de médicaments d'aide à l'arrêt du tabagisme ne constitue pas un fait nouveau (4). La FDA a, par le passé, réalisé une étude d'imputabilité à la suite d'accidents coronariens survenus chez des utilisateurs de TNS transdermique qui continuaient à fumer, permettant de disculper le timbre (62). Le groupe de travail réuni par la FDA en 2010 afin de réfléchir aux conséquences d'une utilisation sur le long terme du TNS a

par ailleurs conclu que les risques potentiels de cet usage étaient incomparablement inférieurs à ceux du tabagisme (63). Ces événements n'ont pas révélé de faille dans notre système de pharmacovigilance. Ils ont souligné que les procédures de développement de ces spécialités pharmaceutiques avaient été bien respectées. En juin 2009, la commission de transparence de la Haute autorité de santé a ainsi recommandé que la varénicline soit utilisée après échec du TNS (64).

Fumer accroît le risque de suicide ; ce risque augmente avec le niveau de consommation quotidienne (65). De récentes études ont mis en évidence que l'augmentation du risque de suicide chez le fumeur était indépendante de l'existence d'une comorbidité psychiatrique (66). La prévalence du tabagisme est supérieure chez les personnes atteintes de pathologies psychiatriques (67). Une corrélation bidirectionnelle entre tabagisme et dépression est connue (67). Tous ces faits pourraient apporter une part d'explication aux événements neuropsychiatriques rattachés à la prise des médicaments d'aide à l'arrêt. Ils sont, en tout cas, une justification aux recommandations faites par l'EMA en 2002 (35) d'évaluer le risque de dépression lors d'une tentative d'arrêt du tabagisme.

En 2011, Balmford et al. (68) ont constaté, parmi un échantillon de fumeurs ou ex-fumeurs ayant interrompu prématurément des médicaments d'aide à l'arrêt, que ce phénomène était moins fréquent en cas d'utilisation de bupropion ou de varénicline (59,6 %) que du TNS (71,4 %) ; les utilisateurs de TNS délivrés en libre accès (OTC) interrompaient plus fréquemment leur traitement (76,3 %). Si la reprise du tabagisme était en cause dans 41,2 % des interruptions, les effets secondaires ne l'étaient que dans 18,3 %. Les résultats de cette étude soulignent le rôle du médecin dans l'accompagnement à l'arrêt du tabac pour, en préalable à l'arrêt, renforcer la motivation du fumeur et choisir un traitement médicamenteux de première intention correspondant à ses besoins. Il doit aussi le préparer aux éventuels effets indésirables, l'encourager à la poursuite du traitement en cas de reprise temporaire du tabagisme et favoriser l'observance afin d'améliorer l'abstinence à long terme. Il saura enfin ajuster le traitement médicamenteux en fonction des résultats du sevrage.

Conclusion

Le tabagisme est à l'origine d'une lourde morbi-mortalité. Il est sous-tendu par une dépendance qui conduit à de fréquents échecs des tentatives de sevrage spontané, jus-

tifiant ainsi l'aide à l'arrêt du tabagisme. Les médicaments d'aide disponible en France (TNS, bupropion et varénicline) permettent de doubler ou tripler le taux d'arrêt à six mois comparativement au placebo. Ils induisent des événements indésirables ; si le TNS a le meilleur profil de tolérance, tous sont en général très bien supportés. Chaque médicament présente un rapport bénéfice-risque très positif. Ils constituent un élément indispensable de l'aide à l'arrêt du fumeur dépendant. ■

Conflit d'intérêt. – Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt dans le cadre de cet article.

Le Dr Jean Perriot déclare avoir eu des collaborations à titre occasionnel pour expertise ou participation à des symposiums avec Inserm-ANRS, INCa, CDMR Auvergne, IRAAT, Pierre Fabre, GSK, Pfizer, Chiesi, Novartis.

Le Dr Michel Underner déclare avoir eu des collaborations à titre occasionnel pour expertise ou participation à des symposiums avec Pierre Fabre, Novartis Santé Familiale, Pfizer, GSK.

Le Dr Georges Brousse déclare avoir eu des collaborations à titre occasionnel pour expertise ou participation à des symposiums avec Euthérapie, Lundbeck, Lilly, Janssen, Merck Serono, Bristol-Myers Squibb, Sanofi.

J. Perriot, M. Underner, G. Brousse
Effets indésirables des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac
Alcoologie et Addictologie 2013 ; 35 (1) : 25-32

Références bibliographiques

- 1 - Perriot J, Underner M, Doly-Kuchcik L. Tabac. Quels risques pour la santé ? *Rev Prat.* 2012 ; 62 (3) : 325-29.
- 2 - Kopp P. Les drogues sont-elles bénéfiques pour la France ? *Revue Économique.* 2011 ; 62 (5) : 889-913.
- 3 - Hill C. Épidémiologie du tabagisme. *Rev Prat.* 2012 ; 62 (3) : 325-29.
- 4 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Recommandation de bonne pratique. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. *Alcool et Addictologie.* 2003 ; 25 (2 Suppl.) : 155-445.
- 5 - Fiore MC, Jaén CR, Kaker TB, Bailey WC, Benowitz NL et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline 2008 update. Washington : US Department of Health and Human Services ; May 2008.
- 6 - Aubin HJ, Luquiens A, Dupont P, Borgne A. Stratégies thérapeutiques contre la dépendance tabagique. *Rev Prat.* 2012 ; 62 (3) : 347-53.
- 7 - West R, Zhou X. Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the "real world" ? Finding from a prospective multinational cohort study. *Thorax.* 2007 ; 62 (11) : 930-31.
- 8 - Bailey SR, Crew EE, Riske EC, Ammerman S, Robinson TN, Killar JD. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies to aid smoking cessation in adolescents. *Paediatr Drugs.* 2012 ; 14 (2) : 91-108.
- 9 - Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Artega C, St-Aubin LB, Russ C. A randomized placebo-controlled trial

- of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res.* 2012 ; 14 (3) : 343-50.
- 10 - Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Cong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation; results from a randomized, open-label trial. *Thorax.* 2008 ; 63 (8) : 717-24.
- 11 - Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, Sutherland G. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy an evaluation in those with mental illness. *Addiction.* 2008 ; 103 (1) : 146-54.
- 12 - Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Sys Rev.* 2008 ; 1 : CD000146.
- 13 - Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Sys Rev.* 2004 ; 4 : CD000031.
- 14 - Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Sys Rev.* 2012 ; 4 : CD006103.
- 15 - Hays JT, Hebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs.* 2010 ; 70 (18) : 2357-72.
- 16 - Burns EK, Levison AH. Discontinuation of nicotine replacement therapy among smoking-cessation attempts. *Am J Prev Med.* 2008 ; 34 (3) : 212-5.
- 17 - Vogt F, Hall S, Marteau TM. Understanding why smokers do not want to use nicotine dependence medications to stop smoking: qualitative and quantitative studies. *Nicotine Tob Res.* 2008 ; 10 (8) : 1405-13.
- 18 - Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177, 390 individuals. *Tob Induc Dis.* 2010 ; 8 : 8.
- 19 - Ossip DJ, Abrams SM, Mahoney MC, Sall D, Cummings KM. Adverse effects of nicotine replacement therapy among quitline clients. *Nicotine Tob Res.* 2009 ; 11 (4) : 408-17.
- 20 - Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, Rijken B, Sawe V. Higher dosage nicotine patches increase one year smoker cessation rates: result from the European Trial. *Eur Resp J.* 1999 ; 13 (2) : 238-46.
- 21 - Hughes JR, Lesmes GR, Hatsukami DK, Richmond RL, Lichtenstein E, Jorenby DE, Broughton JO, Fortman SP, Leischow SJ, McKenna JP, Rennard SI, Wardlaw WC, Heatley SA. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine Tob Res.* 1999 ; 1 (2) : 169-74.
- 22 - Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 (24) : 1792-8.
- 23 - Joseph AM, Fuss SS. Safety Issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovascular Dis.* 2003 ; 45 (6) : 429-41.
- 24 - Lunell E, Mollander L, Ekberg K, Wahren J. Site of nicotine absorption from a vapour inhaler: comparison with cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 ; 55 (10) : 737-41.
- 25 - Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatment effects of product type, patient characteristics and cost to user. *Prev Med.* 2007 ; 44 (3) : 230-4.
- 26 - McNeill A, Foulds J, Bates C. Regulation of nicotine replacement therapies (NRT): a critique of current practice. *Addiction.* 2001 ; 96 (12) : 1757-68.
- 27 - Martinet Y, Bohadana A, Wirth N, Spinosa A, Béguinot E. La réduction de risque en tabacologie. *Rev Mal Respir.* 2006 ; 23 (4 Suppl.) : 135109-18.
- 28 - Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasea TH, De Vaughn-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and the safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2001 ; 3 (2) : 131-40.
- 29 - Lineberry TW, Peters GE Jr, Bostwick JM. Bupropion-induced erythema multiforme. *Mayo Clinic Proc.* 2001 ; 76 (6) : 664-6.
- 30 - Davidson J. Seizures and bupropion a review. *J Clin Psychiatry.* 1989 ; 50 (7) : 256-61.

- 31 - Berlin I. Pharmacologie clinique du bupropion. *La Lettre du Pharmacologue*. 2002 ; Suppl. 16 (4-5) : 13-8.
- 32 - US Food and Drug Administration. The smoking cessation aides varenicline (marketed as Chantix®) and bupropion (marketed as Zyban® and generics): suicidal ideation and behavior. *FDA Safety Newsletter*. 2009 ; 2 (1) : 1-4.
- 33 - Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of bupropion (Zyban®) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 ; 59 (10) : 767-73.
- 34 - Hubbard R, Lewis S, West J, Smeeth C, Codfrey C, Smith L, Farrington P, Britton J. Bupropion and the risk of sudden death: a self-controlled case-series analysis using The Health Improvement Network. *Thorax*. 2005 ; 60 (10) : 848-50.
- 35 - European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Proprietary Medicinal Products. Opinion following an article 36 referral. Bupropion hydrochlorid. Londres : CPMP ; 2002 (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bupropion_hydrochloride__36/WC500011827.pdf).
- 36 - Daury B, Aubin HJ, Lebargy F, Venant F, Sayat L. Surveillance du bon usage de Zyban® LP. Enquête sur 1 698 questionnaires. *Alcool et Addictologie*. 2004 ; 26 (4) : 317-22.
- 37 - Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat T, Abreu P, Correia EA, Park PW, Chopra P. Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24 week randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2011 ; 33 (44) : 465-77.
- 38 - Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking in mild-to-moderate COPD: a randomised controlled trial. *Chest*. 2011 ; 139 (3) : 591-9.
- 39 - Steinberg MB, Randall J, Greenhaus S, Schmelzer AC, Richardson DL, Carson JL. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized controlled-pilot trial using varenicline. *Addict Behav*. 2011 ; 36 (12) : 1127-32.
- 40 - 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 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.
- 41 - Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CE, Cong J, Reeves KR. 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.
- 42 - Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteagac, SE, Aubin LB, Russ C, Flexible Quit Date Study Group. A randomized placebo controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res*. 2012 ; 14 (3) : 343-50.
- 43 - Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB, Williams KE. A randomized placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther*. 2007 ; 29 (6) : 1027-39.
- 44 - Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watski EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha 4 beta 2 nicotinic receptor partial agonist: result from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1 year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 (5) : 1561-8.
- 45 - Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watski EJ, Billing CB, Anziano R, Reeves KR. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 1571-7.
- 46 - Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12 week randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40 week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*. 2007 ; 29 (6) : 1040-56.
- 47 - Niaura R, Hays JJ, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, Williams KE, Billing CB Jr. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008 ; 24 (7) : 1931-41.
- 48 - Dupont P, Gillet C, Guérin M, Kalamarides S, Larinier E, Meignan C, Moreau A, Guillaumin C, Perriot J. Tolérance de la varénicline en pratique courante. *Presse Méd*. 2010 ; 39 (1) : e17-24.
- 49 - Rigotti NA, Pipe A, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 ; 121 (2) : 221-9.
- 50 - Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011 ; 183 (12) : 1359-66.
- 51 - Hays JT. Varenicline for smoking cessation: is it a heartbreaker? *CMAJ*. 2011 ; 183 (12) : 1346-7.
- 52 - Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 ; 344 : e2856.
- 53 - Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysed. *Drug Saf*. 2010 ; 33 (4) : 289-301.
- 54 - Moore TJ, Furberg CD, Glenmuller J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*. 2011 ; 6 (11) : e27016.
- 55 - Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ*. 2009 ; 339 : b3805.
- 56 - Dupont P. Mode d'action de la varénicline et efficacité dans la population générale des fumeurs. In : Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques. Conférence d'experts. Paris : OFT Entreprise ; 2009.
- 57 - Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994 ; 309 (6956) : 901-11.
- 58 - West R, McNeill A, Britton J, Bauld L, Raw M, Hajek P, Arnott D, Jarvis M, Stapleton J. Should smokers be offered assistance with smoking? *Addiction*. 2010 ; 105 (1) : 1867-9.
- 59 - Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, de Chazeron I, Doly-Kuchcik L. Le sevrage tabagique des "fumeurs difficiles". *Rev Mal Respir*. 2012 ; 29 (4) : 448-61.
- 60 - European Medicines Agency. European Medicines Agency confirms positive-risk balance for varenicline. Londres : EMA ; 2011 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109177.pdf).
- 61 - Food and Drug Administration Drug Safety Communication. Chantix® (varenicline) drug label now contains update efficacy and safety information. Rockville : FDA ; 2011 (<http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm259161.htm>).
- 62 - Balfour D, Benowitz N, Fagerström K, Kuntze M, Keil V. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on replacement therapy. A status report. *European Heart J*. 2000 ; 21 (6) : 438-45.
- 63 - Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Risks and benefits of long term use of nicotine replacement therapy products. Public workshop ; Arlington ; 26-27 October 2010 (<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm221185.htm>).
- 64 - Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de transparence. Champix® (varénicline). Intérêt clinique en seconde intention dans le sevrage tabagique après échec des traitements nicotiniques de substitution. Paris : HAS ; 2009 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/synthese_davis_champix_ct-6677_2009-09-22_15-52-30_590.pdf).
- 65 - Miller M, Hemenway D, Rimm E. Cigarettes and suicide: a prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health*. 2000 ; 90 (5) : 768-73.
- 66 - Covey LS, Berlin I, Hu MC, Hakes JK. Smoking and suicidal behaviours in a sample of US adults with low mood: a retrospective analysis of longitudinal data. *BMJ Open*. 2012 ; 2 (3) : e000876.
- 67 - Collectif. Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques. Conférence d'experts. Paris : OFT Entreprise ; 2009.
- 68 - Balmford J, Borland R, Hammond D, Cummings KM. Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. *Nicotine Tob Res*. 2011 ; 13 (3) : 94-102.