

LE MÉDICAMENT DU MOIS

La varénicline (CHAMPIX®)

X. VANDEMERGEL (1)

RÉSUMÉ : Le fléau du tabagisme tue prématurément plus de 20.000 personnes par an en Belgique. Paradoxalement, peu de traitements se sont révélés efficaces pour, d'une part, accroître les taux d'arrêt et, d'autre part, pour diminuer les risques de rechute. Jusqu'il y a peu, seuls les substituts nicotiques et le bupropion étaient validés dans ces indications. La varénicline (Champix®), agoniste partiel des récepteurs nicotiques, fait partie d'une nouvelle classe médicamenteuse mise sur le marché dans notre pays et semble prometteuse. Cet article revient sur les études publiées récemment concernant l'efficacité de ce traitement. Le positionnement, les avantages et inconvénients de ce traitement sont passés en revue.

MOTS-CLÉS : *Sevrage tabagique - Varénicline*

En 2000, le tabagisme était responsable de 5 millions de morts prématurées dans le monde (1, 2). Le sevrage tabagique est de prise en charge difficile et les arrêts spontanés aboutissent à des résultats très mitigés, de l'ordre de 3 à 5 % d'abstinence continue à 1 ans (3). Ceci est la conséquence de la gravité de la dépendance physique, psychologique et comportementale. Les études utilisant les substituts nicotiques et/ou le bupropion font état de taux d'abstinence continu à 1 ans de l'ordre de 7 à 30 % en fonction de l'importance du soutien cognitivo-comportemental (4-6). L'apport de nouvelles molécules est donc nécessaire.

La varénicline (Champix®, Pfizer) a été développée spécifiquement dans cette indication. Initialement, la cytisine, un extrait végétal avec des propriétés d'agoniste partiel du récepteur à la nicotine, était utilisée en Europe de l'Est lors du sevrage (7-8). La varénicline a été développée sur cette base et possède des propriétés d'agoniste partiel des récepteurs nicotiques en se liant spécifiquement au sous-type $\alpha 4\beta 2$ et en modulant ainsi la libération de dopamine dans le nucleus accumbens (Fig. 1) (9-11). L'effet agoniste de la varénicline sur la libération de dopamine est de 35 à 60 % inférieur à ce qui est observé avec la nicotine, à la fois suffisant pour éviter les signes et symptômes de sevrage et pour éviter l'induction d'une dépendance (9).

Lors de l'administration d'un milligramme par voie orale, la concentration maximale (C_{max}) est de 4,8 ng/ml et la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est de 20 heures (12). L'alimentation n'affecte pas la concentration sérique et l'élimination est rénale (13).

Dans une étude multicentrique, randomisée et contrôlée *versus* placebo pendant 12 semaines, Oncken et al. (14) n'ont pas démontré de différence en termes d'abstinence entre la dose de 0,5 mg administrée deux fois par jour (soit

VARENICLINE (CHAMPIX®)

SUMMARY : Smoking is responsible for 20.000 premature deaths per year in Belgium. Paradoxically, few drugs are efficient to induce tobacco cessation and to decrease relapse. Until a few weeks ago nicotine replacement therapy and bupropion only were validated in this indication. Varenicline (Champix®), a partial agonist of nicotinic receptors, is a novel type of drugs currently also accepted for sale for smoking cessation. This article dwells on recent publications about efficacy of varenicline. Position, side-effects and advantages of the drug are discussed.

KEYWORDS : *Smoking cessation - Varenicline*

doses complètes d'emblée, soit doses progressives) et la dose de 1 mg, également administrée deux fois par jour. L'efficacité était vérifiée par la mesure du CO expiré. On peut en conclure qu'on peut réduire sans problème la dose de 2 x 1 mg à 2 x 0,5 mg chez les sujets intolérants à l'égard du produit, d'autant plus que l'incidence de nausées n'était pas différente entre le groupe placebo et le groupe où la dose de 2 x 0,5 mg était atteinte progressivement (16,3 % *versus* 14,9 %). Ce point est très important puisque, comme nous le verrons plus loin, l'apparition de nausées constitue la manifestation indésirable la plus fréquemment rencontrée.

Au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, Jorenby et al (15) ont comparé l'administration de varénicline à la dose de 1 mg 2 x par jour au bupropion SR 2 x 150 mg par jour et au placebo pendant 12 semaines chez 1027 patients. Ceux-ci bénéficiaient également d'un soutien psychologique et comportemental hebdomadaire. Le critère d'évaluation principal était le taux d'abstinence continue au cours des quatre dernières semaines du traitement avec, comme critère secondaire, le taux d'abstinence de la 9^{ème} à la 52^{ème} semaine. Le taux d'abstinence continue au cours des 4 dernières semaines de traitement (entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine) est de 43,9 % dans le groupe varénicline et 17,6 % dans le groupe placebo (OR 3,85 IC 95 % : 2,69-5,5). Par comparaison, le taux d'abstinence dans le groupe bupropion était de 29,8 % (OR 1,9 IC 95 % : 1,38-2,62 par rapport au placebo). A la fin de l'étude (52^{ème} semaine), 23 % des patients du groupe varénicline étaient toujours abstinents contre 10,3 % dans le groupe placebo et 14,6 % pour le bupropion. La différence entre le bupropion et le placebo n'était pas significative. A la fin du traitement, l'OR en faveur de la varénicline par rapport au bupropion est de 1,77 (1, 19-2, 63), différence statistiquement significative.

Tonstad et al. (16) se sont posé la question de savoir si la prolongation du traitement de 12 à 24 semaines permettait d'augmenter le taux

(1) Service de Médecine Interne Générale et Centre d'Aide aux Fumeurs, CHR, Nivelles.

TABLEAU 1 : POURCENTAGE D'ABSTINENCE À 4 SEMAINES, DÉTERMINÉE PAR QUESTIONNAIRE, ET ODDS RATIO (OR) PAR RAPPORT AU PLACEBO LORS D'UN TRAITEMENT PAR VARÉNICLINE À DIFFÉRENTES DOSES OU PAR BUPROPION (ADAPTÉ DE NIDES ET AL., 17). IC 95% : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %.

Traitement	Pourcentage d'abstinence	OR (IC 95 %), p
2 x 1 mg	48,0	4,71 (2,6-8,53), p<0,001
1 mg	37,3	2,97 (1,63-5,4), p<0,001
0,3mg	28,6	1,97 (1,07-3,65), p=0,3
Bupropion	33,3	2,53 (1,38-4,63), p=0,002
Placebo	17,1	

d'abstinence. Cette étude, également randomisée, contrôlée et multicentrique, a inclus 1.210 patients après un traitement initial de 12 semaines de varénicline (phase ouverte). Le critère d'évaluation était, ici encore, l'abstinence continue déterminée par mesure du CO expiré de la semaine 13 à la semaine 24 chez les sujets en abstinence ponctuelle à la 12^{ème} semaine. Ce taux est de 70,5 % sous varénicline contre 49,6 % dans le groupe placebo (p<0,001). Les résultats restent significatifs, bien que moindres (43,6 % versus 36,9 % ; p = 0,02), pour la période s'étendant de la semaine 13 à la semaine 52. Le nombre de cas à traiter pour obtenir chez les abstinentes à la 12^{ème} semaine un taux d'abstinence continu supplémentaire de la 13^{ème} à la 24^{ème} semaine est de 5 et est de 14 pour la période s'étendant de la 13^{ème} à la 52^{ème} semaine. Le temps de rechute est également prolongé de 87 jours à 198 jours. Cette étude montre que la prolongation d'un traitement de 12 à 24 semaines permet d'améliorer le taux d'abstinence jusqu'à un an. Point important, l'incidence des manifestations indésirables entre la varénicline et le placebo ne sont pas différents dans la phase de prolongation de traitement. La critique de cette étude porte évidemment sur le fait que les patients qui ont rechuté avant la 12^{ème} semaine n'ont pas été inclus et il est donc possible qu'il y ait une surestimation de l'efficacité globale du produit.

Nides et al. (17) ont comparé la varénicline et le bupropion. Dans cette étude de phase III multicentrique, randomisée et en double aveugle, 638 fumeurs ont été randomisés selon les posologies suivantes : varénicline 0,3 mg 1x, 1 mg 1x, 1 mg 2x, bupropion SR 150 mg 2x ou placebo et ce, pour une durée totale de 7 semaines. Les patients stoppaient le tabagisme après une semaine et étaient vus toutes les semaines. Ils bénéficiaient également d'un soutien cognitivo-comportemental. A la fin des 7 semaines, ils pouvaient, s'ils le désiraient, continuer la poursuite du soutien psychologique. Parmi les nombreux critères d'exclusion, citons l'existence d'une dépression majeure dans l'année. L'abs-

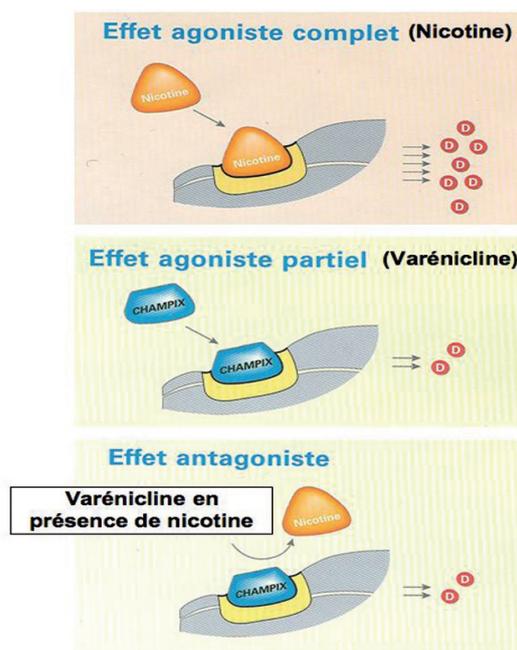


Figure 1 : Illustration de l'effet agoniste partiel intrinsèque de la varénicline (Champix®) et de son effet antagoniste en présence de nicotine sur les récepteurs nicotiques α4β2 du système nerveux central, conduisant à moduler la libération de dopamine (D).

tinence était évaluée à l'aide d'un questionnaire et par la mesure du CO expiré. Le critère d'évaluation principal était l'abstinence continue pour toute la période considérée. Le critère secondaire était la valeur du CO expiré. En moyenne, les patients fumaient 20 cigarettes/j depuis 24 ans. A la 4^{ème} semaine les taux d'abstinence continue dans les groupes varénicline et bupropion étaient supérieurs à celui du groupe placebo (Tableau I). Ces résultats sont confirmés, quoique revus légèrement à la baisse, lors de l'évaluation de la mesure du CO expiré. A la 52^{ème} semaine, l'abstinence continue est de 14,4 % dans le groupe 2 x 1 mg contre 6,3 % dans le groupe bupropion et 4,9 % dans le groupe placebo. Seule la prise de 2 mg était associée à un taux statistiquement différent de la prise de placebo. Signalons encore que le gain de poids était de 4,4 kg dans le groupe placebo alors qu'il n'était respectivement que de 1,96 et 1,68 kg dans les groupes varénicline 2 mg et bupropion. Les effets secondaires étaient peu nombreux et n'induisaient un arrêt de traitement que dans 11,2 % des cas (9,8 % dans le groupe placebo).

La survenue de manifestations indésirables est difficile à évaluer lors de la gestion d'un sevrage tabagique. En effet, l'arrêt du tabac en lui-même entraîne toute une série de manifestations liées au syndrome de manque qu'il faut distinguer d'un véritable effet secondaire. Ainsi, dans l'étude de Nides et al., 9,8 % des patients rapportent des manifestations indésirables ... sous placebo. Lors de l'utilisation de varénicline, l'effet secondaire le plus souvent rencontré est la nausée, dont la fréquence varie entre 30 et 50 % (15-17). Insomnie et cépha-

lées sont parfois présentes, mais de façon moins fréquente que lors d'un traitement par bupropion (15-17). Par contre, des rêves anormaux sont plus souvent présents que lors d'un traitement par bupropion (de l'ordre de 13 à 15 %) (15-17). Toutefois, ces manifestations indésirables n'induisent que rarement un arrêt de traitement. La survenue de crise d'épilepsie n'a pas été décrite.

Plusieurs conclusions doivent être tirées de ces études. D'abord soulignons qu'il est important de déterminer des critères d'efficacité reproductibles et fiables. En effet, utiliser un taux d'abstinence isolé et ponctuel, obtenu sur la seule base d'un interrogatoire comme cela a été fait dans des études antérieures, est assez discutable et l'on doit reconnaître que les études ici rapportées ont utilisé des critères plus fiables, quoique encore imparfaits, tels que la mesure du CO expiré et le taux d'abstinence continue. Les résultats, encourageants, doivent être tempérés par le fait que les patients inclus dans ces études avaient pour la plupart déjà essayé d'arrêter de fumer, ce qui peut surévaluer le taux d'abstinence. Il est, en effet, bien connu que le cycle d'arrêt du tabac comporte souvent de nombreux essais. Notons encore les nombreux critères d'exclusion dans les études concernées qui ne conservent que les fumeurs adultes bien portants. Des données font défaut à ce jour pour les autres catégories de fumeurs chez qui les effets de la varénicline ne sont pas connus. Il faudra aussi se méfier de l'engouement de la population avec, comme conséquence, une demande mal motivée d'utilisation de la part des patients, ce qui avait déjà été remarqué systématiquement dans le passé lors de la mise sur le marché des autres traitements du sevrage tabagique. Signalons aussi que si les résultats dans le court terme sont souvent très bons, le taux d'abstinence continue à un an est encore très imparfait, ce qui démontre, s'il fallait encore le faire, que le suivi du sevrage tabagique est une prise en charge chronique avec la nécessité de faire intervenir, à tout le moins dans les cas difficiles, une équipe pluridisciplinaire comprenant tabacologue mais également psychologue, diététicienne et médecin de famille. Pour favoriser une approche globale du patient fumeur et contribuer à accroître le taux d'abstinence au long cours, un programme d'accompagnement interactif gratuit, appelé «Champix-Life Rewards», est proposé par la firme Pfizer aux patients souhaitant arrêter de fumer. Quoi qu'il en soit, devant le faible arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement pour traiter cette terrible dépendance, la varénicline, drogue d'une toute nouvelle classe, constitue une alternative plus qu'intéressante et prometteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor AL, Bettcher DW.— WHO Framework convention on tobacco control : a global "good" for public health. *Bull World Health Organ*, 2000, **78**, 920-929.
2. Ezzati M, Lopez AD.— Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*, 2003, **362**, 847-852.
3. Hughes JR, Keely J, Naud S.— Shape of the relapse curve and long term-abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 2004, **99**, 29-38.
4. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al.— Treating tobacco use and dependence : clinical practice guideline. Washington, DC : Public Health service, 2000.
5. National Institute for Clinical Excellence.— Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NTR) and bupropion for smoking cessation. Washington, DC: National Institute for clinical excellence. March 2002, Technical appraisal report 39.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.— A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 685-691.
7. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G.— Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking. *Dtsch Gesundheitsw*, 1971, **26**, 463-465.
8. Etter JF.— Cytisine for smoking cessation : a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 1553-1559.
9. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al.— Varenicline : an $\alpha\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*, 2005, **48**, 3474-3477.
10. Dani JA, De Biasi M.— Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, **70**, 439-446.
11. 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.
12. Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, et al.— Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and non smokers. *J Clin Pharmacol*, 2006, **46**, 91-98.
13. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al.— Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha\beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*, 2006, **34**, 121-130.
14. 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.
15. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti N, et al.— Efficacy of varenicline, an $\alpha\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA*, 2006, **296**, 56-63.
16. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al.— Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA*, 2006, **296**, 64-71.
17. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al.— Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 1561-1568.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. X.Vandemergel, Service de Médecine Interne Générale, CHR Nivelles-Tubize, Rue Samiette 1, 1400 Nivelles, Belgique.
e-mail : vandemergel.x@infonie.be