Sevrage tabagique : peut-il y avoir un intérêt à associer la varénicline et les substituts nicotiniques ?

J. PERRIOT
Dispensaire Emile Roux, CLERMONT-FERRAND.

Le tabagisme, source d'une lourde morbi-mortalité, est devenu un enjeu majeur de Santé publique. L'aide à l'arrêt des fumeurs en impasse dans leurs tentatives de sevrage est nécessaire. Ces dernières années ont été marquées par des progrès dans cette aide : codification de la prise en charge et évaluation des mesures d'aide à l'arrêt, mise sur le marché de nouveaux médicaments du sevrage tabagique dont la varénicline [1-4]. Dans cet article, nous essaierons de répondre à la question : peut-il y avoir un intérêt à associer lors du sevrage tabagique varénicline et substituts nicotiniques pour améliorer les résultats du sevrage ?

LA DEPENDANCE TABAGIQUE (*fig. 1 et 2*)

Elle relève d'un mécanisme analogue à celui des substances psychoactives par intervention du système hédonique du cerveau : l'aire tegmentaire ventrale (ATV), le système limbique, le cortex préfrontal, qui sont reliés par les voies dopaminergiques corticomésolimbiques, la fixation de nicotine sur les récepteurs nicotiniques de l'ATV aboutissant à une augmentation du taux de dopamine dans le nucleus accumbens [5, 6].

Si la nicotine n'est pas le seul alcaloïde présent dans la fumée de tabac (les β carbolines également présentes expriment une action IMAO), c'est quantitativement le plus important et sans doute un acteur décisif dans l'installation de la

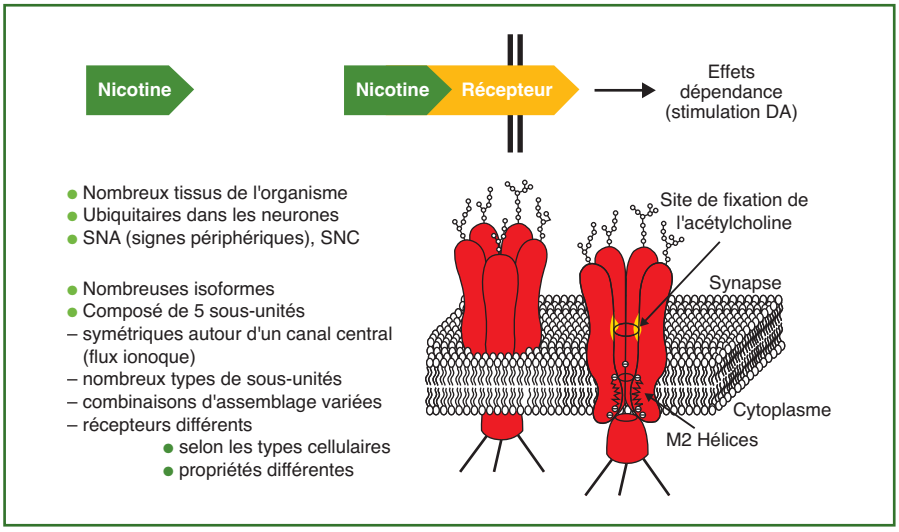

Fig. 1 : *Quel est le mécanisme d'action de la nicotine ?*

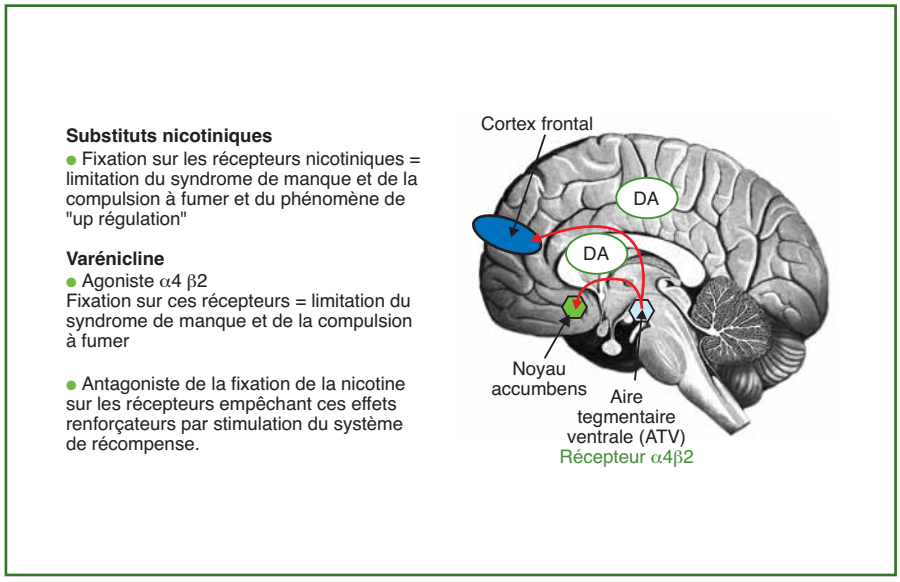

Fig. 2 : *La dépendance au tabac passe par la libération de dopamine (DA) dans le mésencéphale (ATV) qui active le système de récompense du cerveau.*

dépendance tabagique. Par ailleurs, si les récepteurs nicotiniques sont multiformes, les récepteurs α4 β2 particulièrement présents dans l'ATV jouent un rôle central dans la dépendance au tabac. A l'égal de toute autre dépendance à une substance psychoactive, le déficit d'apport (en nicotine) se caractérise par un syndrome de manque et une compulsion ("craving") à prendre la substance. Le fumeur chronique subit également un phénomène de tolérance, une sensibilisation comportementale, une désorganisation morphologique et fonctionnelle des réseaux neuronaux cérébraux [5, 6]. L'ensemble rend compte de la perte de contrôle de la consommation de tabac et explique la difficulté à arrêter de fumer.

LE SEVRAGE TABAGIQUE *(tableaux I et II)*

Arrêter de fumer est difficile ; sur une tentative spontanée, moins de 5 % des individus restent abstinents au bout d'un an [7] ; 50 % des échecs du sevrage se produisent dans le premier mois de la tentative d'arrêt et seulement 30 % des consultants des centres spécialisés ne fument plus à un an [8].

La prise en charge du sevrage tabagique est globale, s'intéresse aux différents aspects de la dépendance (pharmacologique, psychologique, comportementale), s'étale dans le temps (phase de préparation, d'arrêt effectif, de maintien dans l'abstinence). Elle doit être personnalisée, et sur fond d'accompagnement empathique vise à permettre un transfert de compétence du thérapeute vers le patient, ce qui souligne que le tabagisme, à l'égal de toute addiction, est une maladie chronique [7].

Indépendamment des thérapies cognitivo-comportementales, trois médicaments sont autorisés en France dans le sevrage tabagique. Il s'agit de la substitution nicotinique (SN) et du bupropion (Zyban) qui doublent le taux d'arrêt vs placebo à court et long termes [4, 6, 7], et de la varénicline (Champix) qui s'est révélée supérieure au bupropion et exprime un double mécanisme d'action en se fixant sur les récepteurs nicotiniques α4 β2 du cerveau (ATV) : d'une part, un effet agoniste limitant le syndrome de manque et l'envie compulsive de fumer et, d'autre part, un effet antagoniste vis-à-vis de la nicotine en empêchant sa fixation et les effets renforçateurs induits par la stimulation du système de récompense du cerveau. Plusieurs études soulignent son efficacité et sa bonne tolérance [10-12].

Comparaison	n	Nb patients	Pooled OR (IC 95 %)
Gomme	52	17 783	1,66 (1,52-1,81)
Patch	37	16 691	1,81 (1,63-2,02)
Spray nasal	4	887	2,35 (1,63-3,38)
Inhaleur	4	976	2,14 (1,44-3,18)
Tablettes	4	2 739	2,05 (1,62-2,59)
Combinaison vs traitement isolé	7	3 202	1,42 (1,14-1,76)
Traitement substitutif vs contrôle	103	39 503	1,77 (1,66-1,88)

Tableau I : *Effet du traitement substitutif.*

	OR	IC 95 %
12 semaines vs placebo, varénicline-abstinence continue à S52 (4 études)	3,22	2,43-4,27
52 semaines vs placebo, varénicline-abstinence ponctuelle à S52 (1 étude)	6,71	3,35-13,45
12 semaines vs buproprion, varénicline-abstinence continue à S52 (3 études)	1,66	1,28-2,16
– Action de limitation du manque et du craving par fixations aux récepteurs α4 β2 (ATV). – Action antagoniste vis-à-vis de la nicotine.		
Cochrane Database Syst Rev Cahill *et al.* 2007.		

Tableau II : *Varénicline : agoniste partiel des récepteurs nicotiniques.*

Y A-T-IL UNE PLACE POUR L'ASSOCIATION VARENICLINE – SUBSTITUTS NICOTINIQUES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE ?

Pas plus qu'il n'existe d'essai clinique connu ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association varénicline-bupropion, il n'y en a pas qui ait étudié l'association varénicline-SN. Pour mémoire, on rappellera que l'association bupropion-SN n'a pas fait la preuve d'un intérêt significatif dans le sevrage tabagique. Peut-être des essais cliniques détermineront-ils dans l'avenir le possible intérêt de l'association varénicline-SN. On ne peut cependant qu'être dubitatif sur cette éventualité.

Certes, on ne peut limiter l'action de la nicotine sur le système hédonique du cerveau à son seul impact sur les récepteurs α4 β2, mais les souris génétiquement modifiées et dépourvues du monomère β2 se désintéressent de la nicotine,

ce qui souligne leur importance dans l'induction de la dépendance. Certains auteurs ont évoqué l'intervention des récepteurs α7 situés sur les terminaisons glutamatergiques issues en provenance du cortex cérébral (par ailleurs riches en récepteurs contenant la sous-unité α6) pour prendre le relais chez les souris déficitaires en récepteurs β2. D'autres évoquent que l'équilibre entre les différents récepteurs pourrait être impliqué dans la dépendance au tabac dans différentes pathologies psychiatriques [4, 5].

Il paraît en tout cas singulier, hormis une étape préalable de réduction de la consommation de tabac aidée par l'utilisation de SN sous forme orale dont l'efficacité est démontrée [13], d'utiliser dans un même sevrage des médicaments qui participent de logiques d'intervention opposées… Et même si on espérait au-delà d'un impact sur les récepteurs nicotiniques α4 β2 saturer tous les récepteurs nicotiniques par adjonction de SN à la varénicline de façon à réduire à son niveau minimum le syndrome de manque, la compulsion, voire le processus de "up-régulation", marqué par une augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques chez le fumeur chronique. On se remémorera l'échec de la tentative d'association de la mécamylamine, inhibiteur des récepteurs nicotiniques centraux aux SN dans l'aide à l'arrêt du tabagisme.

De plus, la mention légale de la varénicline rappelle que son association à une SN transdermique pendant 12 jours s'est accompagnée d'une notable majoration des effets secondaires dus à cette combinaison pharmacothérapique.

CONCLUSION

Il n'y a actuellement aucune justification scientifique, ni aucun essai clinique qui permette de recommander l'association de varénicline et de substituts nicotiniques dans le sevrage tabagique. Au contraire, cette association paraît marquée d'antagonisme dans son principe avec risque d'accroître les effets secondaires du traitement, sans aucune preuve de bénéfice dans le sevrage tabagique. ■

Bibliographie

1. L'arrêt de la consommation de tabac. Conférence de Consensus – Paris 8-9 octobre 1998. Paris : Editions EDK, 1998.

2. Les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandation de Bonne Pratique AFSSAPS. *Alcool Addictol*, 2003 ; 25 (Suppl. 2) : 3 S-44 S.

3. Mc Ewen A, Hajek P, Mc Robbie H, West R. Manual of Smoking Cessation. Oxford : Blackwell Publishing, 2006.

4. George TP. Medication Treatments for Nicotine Dependence. New York : Taylor & Francis, 2006.

5. Tabac, Comprendre la dépendance pour agir. Expertise INSERM. Paris : Editions Inserm, 2004.

6. Reynaud M. Traité d'Addictologie. Paris : Flammarion, 2007.

7. Perriot J, Llorca PM, Boussiron D, Schwan R. Tabacologie et Sevrage Tabagique. Paris : John Libbey Eurotext, 2003.

8. Etter JF, Perneger TV, Ronchi A. Distribution of smokers by stage : international comparison and association with smoking prevalence. *Prev Med*, 1997 ; 26 : 580-5.

9. Perriot J. La conduite de l'aide au sevrage tabagique. *Rev Mal Respir*, 2006 ; 23 (Suppl. 1) : 3S85-3S105.

10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C *et al*. Varenicline, an α4β2 nicotinic acethylcholine receptor partial agonist vs sustained – release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2006 ; 296 ; 47- 55.

11. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S *et al*. Efficacy of varenicline an α4β2 nicotinic acethylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained – Release Bupropion for Smoking Cessation. A randomized controlled trial. *JAMA,* 2006 ; 296 : 56-63.

12. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE *et al*. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. A randomised controlled trial. *JAMA*, 2006 ; 296 : 64-71.

13. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X *et al*. Smoking reduction with oral nicotine inhalers double blind randomized trial of efficacy and safety. *BMJ,* 2000 ; 321 : 329-33.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.