

# Perspectives de recherches concernant les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

Les traitements substitutifs nicotiques (TSN) sont indiscutablement efficaces selon les études contrôlées, randomisées. Ces derniers temps, certains auteurs ont cependant émis des doutes quant à leur efficacité lors de leur utilisation dans le « monde réel ».

## Différents constats concernant les traitements substitutifs nicotiques et le bupropion

L'efficacité des traitements substitutifs peut varier selon différents facteurs, qu'ils soient prescrits par un médecin ou simplement distribués par les pharmaciens, qu'ils s'adressent à un homme ou à une femme, à une femme enceinte ou à un adolescent.

### Traitements substitutifs nicotiques avec et sans prescription

Deux études récentes illustrent la situation. Shiffman et coll. (2002) ont comparé l'efficacité des TSN utilisés sans prescription (*over the counter*, OTC) et à la suite de prescription médicale en situation « monde réel » (*real world*). L'arrêt tabagique était plus élevé chez les fumeurs achetant les TSN par eux-mêmes (gomme : effectif total, n, = 2 981, timbre : n = 2 367) que parmi ceux qui les avaient obtenus sur prescription après avoir consulté un médecin et reçu de brefs conseils médicaux (gomme : n = 324, timbre : n = 669). Parmi les utilisateurs de gomme du groupe OTC, 16,1 % étaient abstinents à 6 semaines et 8,4 % à 6 mois ; chez ceux qui avaient eu la gomme sur prescription médicale, l'abstinence était de 7,7 % à 6 semaines et à 6 mois. Le timbre transdermique a donné des résultats similaires : dans le groupe OTC 19 % et 9,2 %, et dans le groupe avec prescription 16 % et 3 % (respectivement à 6 semaines et à 6 mois). Le succès des TSN sans prescription pourrait s'expliquer par la plus grande flexibilité individuelle des doses.

Dans une autre étude, rétrospective, était posée la question de l'impact de la vente grand public (OTC) des TSN sur la prévalence du tabagisme dans la population générale de Californie. Entre 1996 et 1999, la durée médiane d'utilisation des TSN était de 14 jours, largement inférieure à celle recommandée. Pendant les années étudiées, l'utilisation des TSN a augmenté le succès de l'arrêt à court terme chez les fumeurs modérés et à forte consommation de tabac. Une efficacité (abstinence) à long terme n'a été observée que pendant la période précédant l'introduction des TSN comme médicaments OTC. D'une façon générale, les fumeurs fumant moins de 15 cigarettes par jour ne bénéficiaient pas du tout des TSN (Pierce et Gilpin, 2002).

### Traitement substitutif nicotinique chez la femme enceinte

L'efficacité des TSN n'est pas démontrée par des études prospectives, randomisées, contre placebo chez la femme enceinte bien qu'il soit largement conseillé de les prescrire. Une seule étude a été publiée dans cette population. Elle a montré une observance faible, l'absence d'efficacité sur l'arrêt du tabac pendant la grossesse. Cependant, malgré la faible observance, on constate une augmentation significative du poids de naissance chez les nouveaux-nés des femmes du groupe recevant le timbre à la nicotine comparés aux nouveaux-nés de celles ayant reçu le placebo après randomisation (Wisborg et coll., 2000).

Des essais randomisés et contrôlés sont absolument indispensables pour évaluer l'efficacité des TSN chez la femme enceinte et le rapport bénéfice/risque chez le nouveau-né.

## **Traitement substitutif nicotinique chez l'homme et la femme**

Très récemment la question a été posée de savoir si les TSN ont une efficacité similaire chez la femme et chez l'homme. La majorité des études qui ont testé la différence d'efficacité homme/femme ont trouvé une efficacité diminuée chez les femmes, à doses de TSN égales (Perkins, 2001). Les raisons peuvent être nombreuses et pas nécessairement liées à la nicotine, comme des différences au niveau de la motivation, de la dépendance, des symptômes de sevrage, de l'effet de changement d'humeur lié au cycle menstruel et du comportement tabagique.

## **Traitement substitutif nicotinique chez les adolescents**

On ne dispose que de données succinctes et non contrôlées concernant l'efficacité des TSN chez les adolescents. L'enjeu étant majeur, des essais contrôlés, randomisés devraient être initiés le plus tôt possible dans cette population, malgré la grande difficulté de recrutement.

## **Efficacité du bupropion et du traitement substitutif nicotinique**

Le bupropion, antidépresseur stimulant, indiqué comme aide au sevrage tabagique, a été démontré efficace dans tous les essais thérapeutiques. Cependant là aussi des zones d'incertitudes subsistent, rendant des recherches complémentaires nécessaires.

Une seule étude a comparé l'efficacité du bupropion à celle d'un timbre à la nicotine de 21 mg/24 h et l'efficacité de l'association « timbre à la nicotine 21 mg/24 h + bupropion 300 mg/jour » (Jorenby et coll., 1999) à celle du bupropion seul (300 mg/jour), avec un double placebo. Cette étude montrait que l'efficacité du bupropion 300 mg/jour seul était équivalente à celle de l'association « timbre 21 mg/24 h + bupropion 300 mg/jour », et que l'efficacité de ces deux modalités de traitement était supérieure à celle du timbre à la nicotine 21 mg/24 h seul.

Mais une seule étude, avec un suivi court, est insuffisante pour juger de l'efficacité du bupropion par rapport aux TSN. Nous avons donc besoin d'études comparant le bupropion à différents TSN et à l'association bupropion + TSN.

## **Risque de dépendance au bupropion**

Avant et au moment de la commercialisation du bupropion en France, la question de son potentiel d'abus et de dépendance a été soulevée. Nous ne disposons pas de données prospectives et comparatives mais seulement des données post-marketing nord-américaines. Selon ces données, il semble peu probable que l'utilisation du bupropion comme aide au sevrage tabagique induise une dépendance chez les fumeurs qui l'utilisent dans cette indication. Le détournement d'usage est très peu fréquent, probablement pas plus qu'avec d'autres antidépresseurs. La faible marge thérapeutique du bupropion, en raison d'effets indésirables, peut être un frein à son détournement d'usage (Berlin, 2002). Les données de la pharmacovigilance française pourront mieux éclairer ces questions.

## **Effets indésirables**

Le risque d'effets indésirables avec le bupropion dans une population de fumeurs souhaitant arrêter de fumer est probablement plus important que le risque d'effets indésirables avec les TSN. Le bupropion est un médicament non substitutif et comme tout médicament, il possède des effets indésirables plus ou moins graves. Les TSN sont des traitements substitutifs, donnés aux personnes qui ont été exposées à la nicotine depuis plusieurs années et dont elles ont besoin. Il semble nécessaire d'évaluer d'une façon critique les effets indésirables sous bupropion en comparaison avec les TSN pour pouvoir estimer les rapports bénéfice/risque respectifs.

## **Futurs axes de recherches**

À la lumière des différents constats énoncés dans la partie précédente, il apparaît nécessaire de développer des recherches à court terme et à plus long terme.

### **Optimisation des traitements substitutifs nicotiques : dose et durée optimales**

L'objectif des essais thérapeutiques est de tester l'effet d'un médicament dans des groupes strictement comparables et, par définition, à variabilité réduite. Comme pour tout autre médicament, la réponse à un traitement substitutif nicotique est influencée par beaucoup de facteurs de variabilité dont on ne peut pas tenir compte lors des traitements individuels. La démarche dans la pratique clinique suit la règle « essai – contrôle clinique – ajustement posologique – essai – contrôle clinique ». Or pour les TSN nous ne disposons pas d'études, et donc aucun conseil ne peut être donné pour estimer la dose et la durée de traitement d'une façon optimale pour un individu donné en terme d'induction d'abstinence et en terme de maintien de l'abstinence. On a l'impression que les doses et durées recommandées par les mentions légales des TSN sont dépassées parce qu'inefficaces dans la pratique clinique.

On devrait donc essayer de réaliser des études pour répondre à la question : « Comment adapter la posologie et pendant combien de temps les TSN doivent-ils être administrés ? »

### **Études prospectives**

Si l'efficacité des TSN est démontrée, on n'a cependant pas démontré leur efficacité à très long terme. Contrairement aux grands essais cardiovasculaires qui ont été planifiés pour montrer une diminution de morbi-mortalité en prévention primaire ou secondaire avec des traitements chroniques comme les antihypertenseurs, hypocholestérolémiants, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dans le domaine du tabagisme nous ne disposons pas de données quant au bénéfice des TSN en termes de morbidité et mortalité liées au tabagisme. Cette évaluation d'efficacité en termes de morbidité et mortalité est encore plus impérative pour les traitements médicamenteux existants et futurs.

Comme mentionné plus haut, nous avons besoin d'essais prospectifs chez la femme enceinte pour évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement par substituts nicotiques.

### **Indication chez les adolescents**

Les TSN ne peuvent pas être prescrits chez les moins de 15 ans ou 18 ans (en fonction des spécialités). Or, la dépendance au tabac se développe très souvent avant 15-18 ans et s'établit très rapidement, en général, en 1 ou 2 ans après la première cigarette fumée. Les TSN proposés au stade de développement de la dépendance pourraient empêcher que la dépendance s'installe. Il nous faut donc des essais prospectifs et à long terme (> 6 mois, 1 an, voire plus) testant non seulement l'efficacité des TSN pour arrêter le tabac mais aussi leur efficacité dans la prévention primaire du développement de la dépendance : éviter de devenir un fumeur régulier.

L'intervention efficace dans l'adolescence pourrait largement diminuer le nombre de fumeurs, le nombre de fumeurs dépendants et, par conséquent, pourrait diminuer l'incidence des pathologies liées au tabagisme à l'âge adulte.

Des études ponctuelles, prospectives, physiopathologiques, ciblées sur le tabagisme chez l'adolescent sont aussi nécessaires pour mieux comprendre la progression d'un état de non-fumeur à un état de fumeur ou fumeur dépendant.

## Risques liés au traitement

Les professionnels de santé négligent souvent que l'arrêt du tabagisme – comme toute intervention induisant des changements – comporte des risques.

Le risque le plus fréquemment évoqué est la prise de poids. Malheureusement, nous ne pouvons pas proposer des interventions démontrées efficaces pour empêcher la prise de poids après arrêt du tabac. Des recherches ultérieures devraient s'attaquer spécifiquement à cette question.

Le risque d'apparition d'épisodes dépressifs dans l'année qui suit l'arrêt du tabac est démontré (Tsoh et coll., 2000 ; Glassman et coll., 2001). Nous devrions proposer des recommandations pour la prise en charge des épisodes dépressifs émergeant après l'arrêt du tabac.

## Projets à plus long terme

Une liste non exhaustive de recommandations de recherche peut être suggérée :

- développer de nouveaux médicaments à profil d'effets indésirables proche des TSN mais avec une meilleure efficacité et une marge thérapeutique plus large ;
- évaluer l'intérêt thérapeutique à long terme de la ré-administration des TSN et du bupropion après des rechutes ;
- évaluer avec une méthodologie rigoureuse les psychothérapies utilisées pour favoriser l'arrêt du tabac et comparer leur efficacité à celle des traitements médicamenteux existants ;
- favoriser la recherche pour élaborer de nouvelles psychothérapies spécifiquement adaptées à l'induction et au maintien de l'arrêt du tabagisme ;
- faciliter l'accès aux psychothérapies démontrées efficaces et promouvoir la formation du personnel de santé pour exécuter ces psychothérapies avec succès.

*Ivan Berlin*

*Pharmacologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

## BIBLIOGRAPHIE

BERLIN I. Pharmacologie clinique du bupropion. *La Lettre du Pharmacologue* 2002, **16** suppl. : 13-18

GLASSMAN AH, COVEY LS, STETNER F, RIVELLI S. Smoking cessation and the course of major depression : a follow-up study. *Lancet* 2001, **357** : 1929-1932

JOENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, RENNARD SI, JOHNSTON JA et coll. A Controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, **340** : 685-691

PERKINS K. Smoking cessation in women. Special considerations. *CNS Drugs* 2001, **15** : 391-411

PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-1264

SHIFFMAN S, ROLF CN, HELLEBUSCH SJ, GORSLINE J, GORODETZKY CW et coll. Real-world efficacy of prescription and over-the-counter nicotine replacement therapy. *Addiction* 2002, **97** : 505-516

TSOH JY, HUMFLEET GL, MUNOZ RF, REUS VI, HARTZ DT, HALL SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 368-374

WISBORG K, HENRIKSEN TB, JESPERSEN LB, SECHER NJ. Nicotine patches for pregnant smokers : a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000, **96** : 967-971