

En savoir plus : la varénicline

Structurellement dérivée de la cytisine - alcaloïde présent dans le cytise (*Cytisus Laburnum*) et également utilisé pour le sevrage tabagique, la varénicline (Champix®) est approuvée depuis 2006 par la Food and Drug Administration (FDA) et par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Malheureusement plus disponible sur le marché mondial actuellement, ce composé agit comme un agoniste partiel sur la sous-unité $\alpha 4\beta 2$ du récepteur nicotinique, principalement dans la région mésolimbique (9). Ce mécanisme contribue à diminuer le relargage de dopamine par la nicotine dans le noyau accumbens (*nucleus accumbens septi*), diminuant le renforcement positif chez les fumeurs et le craving chez les patients sevrés de la cigarette. La varénicline possède également une faible affinité agoniste pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{3A}, effet qui pourrait contribuer à l'apparition de certains effets secondaires dose-dépendants telles les nausées (10).

Après prise orale, la varénicline est complètement absorbée (biodisponibilité > 90%) dans le tractus gastro-intestinal et un pic plasmatique est observé environ 3 à 4 heures après la prise. Elle est rapidement distribuée dans l'organisme avec une faible liaison aux protéines plasmatiques. Hormis quatre voies métaboliques mineures (métabolites équivalant à moins de 10% de la dose de varénicline initiale), la varénicline ne subit pas de métabolisme hépatique important et plus de 90% de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines (11). La varénicline présente une demi-vie allant de 23,8 à 33 heures, mais augmentant en moyenne à 56 heures chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$). En accord avec cette demi-vie prolongée, les patients souffrant d'une insuffisance sévère ont une exposition à la varénicline (définie comme la surface sous la courbe) augmentée d'un facteur 2 en comparaison des patients sains, motivant une adaptation posologique pour ces patients (12). À noter que les patients ayant une insuffisance rénale modérée ($CL_{CR} \geq 30$ and $\leq 50 \text{ mL/min}$) ont une exposition à la varénicline augmentée d'un facteur 1,5; augmentation considérée comme cliniquement insignifiante, par conséquent, aucune adaptation posologique n'est proposée pour cette catégorie de patient (13).

La varénicline n'est pas sujette à des interactions cliniquement significatives avec la warfarine, la digoxine, cimétidine ou le bupropion (Wellbutrin®), toutes étudiées prospectivement pour le dossier d'enregistrement (11). En raison de son élimination majoritairement rénale, il est peu probable d'avoir des interactions pharmacocinétiques

cliniquement relevantes avec d'autres molécules influençant l'activité des CYP450 (inducteurs telle la carbamazépine ou inhibiteurs telle la paroxétine).

Avec un drop-out rate de 9,5% pour la varénicline vs 8,2% pour le placebo, la varénicline semble globalement bien tolérée dans les essais cliniques randomisés. La nausée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (29% vs 9,1% dans les bras placebo). En majorité de sévérités faibles à moyennes, les épisodes nauséeux apparaissaient dans les 6 jours suivant l'introduction du traitement, duraient en médiane 10 jours et étaient à l'origine de 2,5% des drop-out. Les rêves anormaux (11,7% vs 4,5% pour le placebo) font partie des autres effets indésirables fréquemment observés dans ces essais cliniques, au même titre que les maux de tête et les insomnies qui, contrairement aux nausées, ont une prévalence comparable au bras placebo (environ 14% vs 12% pour le placebo) (14).

À noter que ces effets secondaires mentionnés ci-dessus sont issus d'essais cliniques excluant les participants ayant des antécédents psychiatriques, population très fréquente chez les fumeurs. Basées sur des données post-marketing, différentes agences sanitaires ont émis en 2007 une alerte concernant le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques, tels que des changements comportementaux, agitation, idéations suicidaires, demandant ainsi une prudence particulière aux prescripteurs lors de l'introduction de ce traitement chez des populations psychiatriques. Plusieurs analyses de données de pharmacovigilance sont effectuées, analyses ne pouvant pas établir une incidence précise et, par conséquent, devant être interprétées prudemment. Incluant des données américaines et anglaises, 227 cas de tentative de suicide et/ou d'apparition d'idéations suicidaires ont été rapportés entre 2006 et 2007 chez des patients traités sur une période de 20 mois (15). Utilisant la même méthodologie, la FDA rapporte 116 cas d'idéation suicidaire et 37 passages à l'acte, nombre de cas bien plus élevés que chez les patients traités par bupropion (46 cas d'idéation suicidaire et 29 passages à l'acte) (16). Une seconde analyse incluant des cas jusqu'à 2010 chez des patients traités par varénicline (n=2925), substituts nicotiniques (n=95) ou bupropion (n=229), confirme que la varénicline est plus à risque (OR 8,4, IC95: 6,8-10,4) (17). Quatre analyses rétrospectives de bases de données de prescriptions n'ont pas pu confirmer des observations ci-dessus. La première incluant 10'973 patients britanniques traités par varénicline, 63'265 patients avec substituts nicotiniques et 6422 patients traités par bupropion pendant 2 ans démontre une incidence de passage à l'acte de 0,5%, 0,8% et 0,5% pour les trois traitements respectivement (18). En utilisant une méthode statistique limitant les facteurs confondants sur cette même base de données (mais plus exhaustive), les auteurs rapportent des incidences de passage à l'acte de 0,08%, 0,09% et 0,06% respectivement, sans différence significative entre traitement (19). Des données

américaines incluant des patients traités par varénicline ou substitution nicotinique (uniquement patch transdermique) n'a pas pu mettre en évidence une augmentation des hospitalisations en lien avec des effets secondaires neuropsychiatriques. Dans cette étude, 5 cas de tentatives de suicide ont été identifiés, 2 dans le groupe varénicline et 3 dans le groupe substitut nicotinique (20, 21). Finalement l'analyse de données danoises portant sur 17'935 patients traités par varénicline matché par âge et sexe avec 17'935 patients traités par bupropion n'a pas démontré de différences en termes d'effets indésirables psychiatriques (0,22%, 0,26% respectivement). À noter que, dans cette étude, aucun cas d'admission aux urgences psychiatriques ou d'hospitalisation psychiatrique n'a été identifié (22).

Finalement, une analyse post-hoc de 10 essais cliniques double aveugle et randomisés n'a pas permis d'identifier des cas d'idéation suicidaire (23). Cependant deux cas d'idéation suicidaire étaient identifiés dans des études ouvertes, exclues par les auteurs pour des raisons méthodologiques.

En conclusion, les effets secondaires neuropsychiatriques, tel le comportement suicidaire, sont très rares, raison pour laquelle il est difficile de les identifier dans les différents essais cliniques. Les différentes analyses rétrospectives tendent à démontrer un risque comparable de la varénicline en comparaison des autres traitements utilisés par le sevrage tabagique.

Références

9. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005;48(10):3474-7.
10. Lummis SC, Thompson AJ, Bencherif M, Lester HA. Varenicline is a potent agonist of the human 5-hydroxytryptamine₃ receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;339(1):125-31.
11. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(12):799-816.
12. Information sur les médicaments: Swissmedic; [Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/>].
13. Potts LA, Garwood CL. Varenicline: the newest agent for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(13):1381-4.
14. Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB, Jr., et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav.* 2008;32(6):664-75.
15. Furberg TJMMRCCD. Strong Safety Signal Seen for New Varenicline Risks: Institute for Safe Medication Practices [Available from: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-01/2007Q4.pdf>].
16. Kuehn BM. Studies linking smoking-cessation drug with suicide risk spark concerns. *Jama.* 2009;301(10):1007-8.
17. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One.* 2011;6(11):e27016.
18. 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.
19. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *Bmj.* 2013;347:f5704.
20. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, Graham DJ, Mosholder AD, Williams JR, et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction.* 2013;108(1):203-10.
21. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry.* 2013;170(12):1460-7.
22. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction.* 2013;108(7):1336-43.

23. 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 analysis. *Drug Saf.* 2010;33(4):289-301.

