

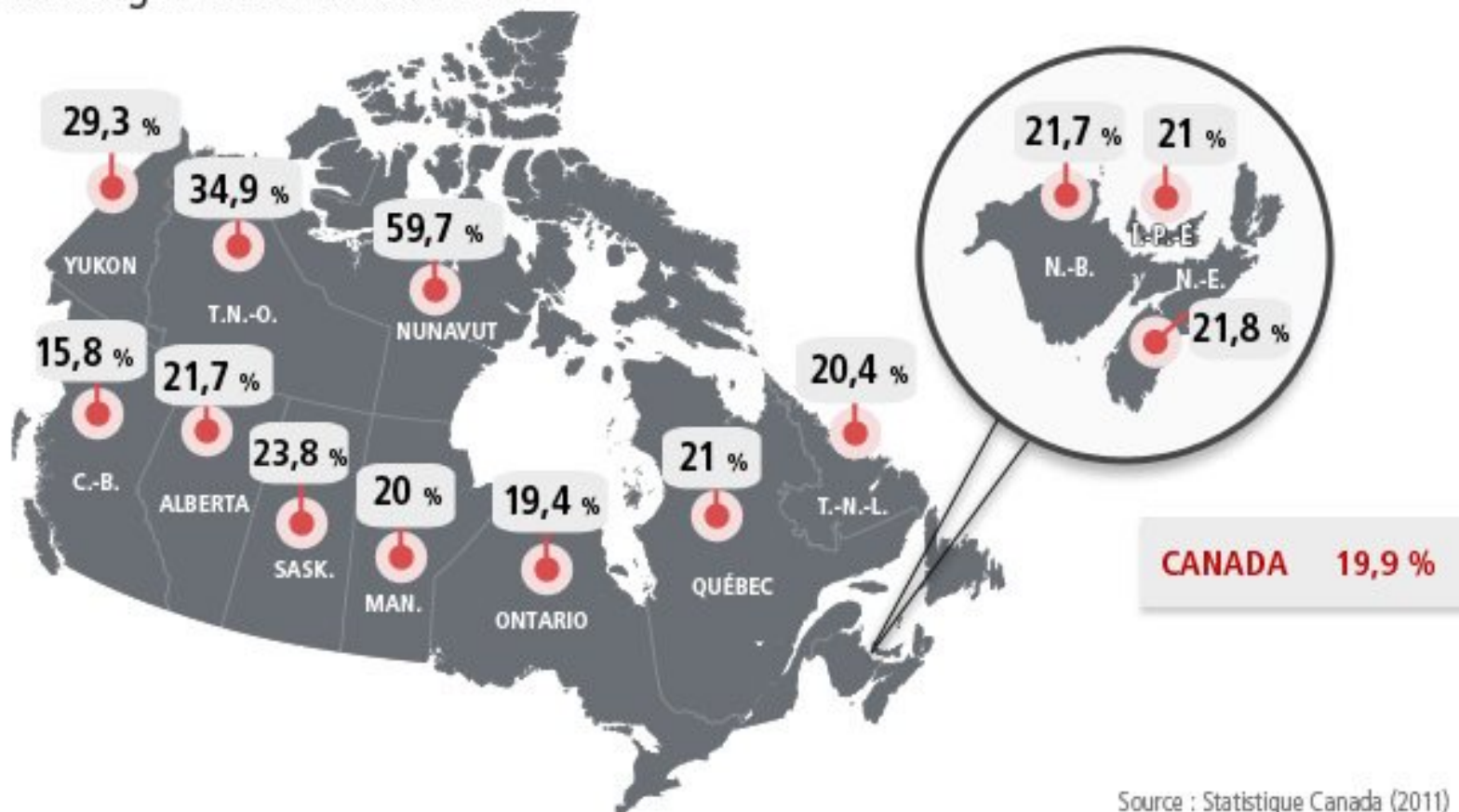
La varénicline et les effets secondaires neuropsychiatriques



Présenté par : Amélie Veilleux
Résidente 1, UMF Shawinigan
30 mai 2014

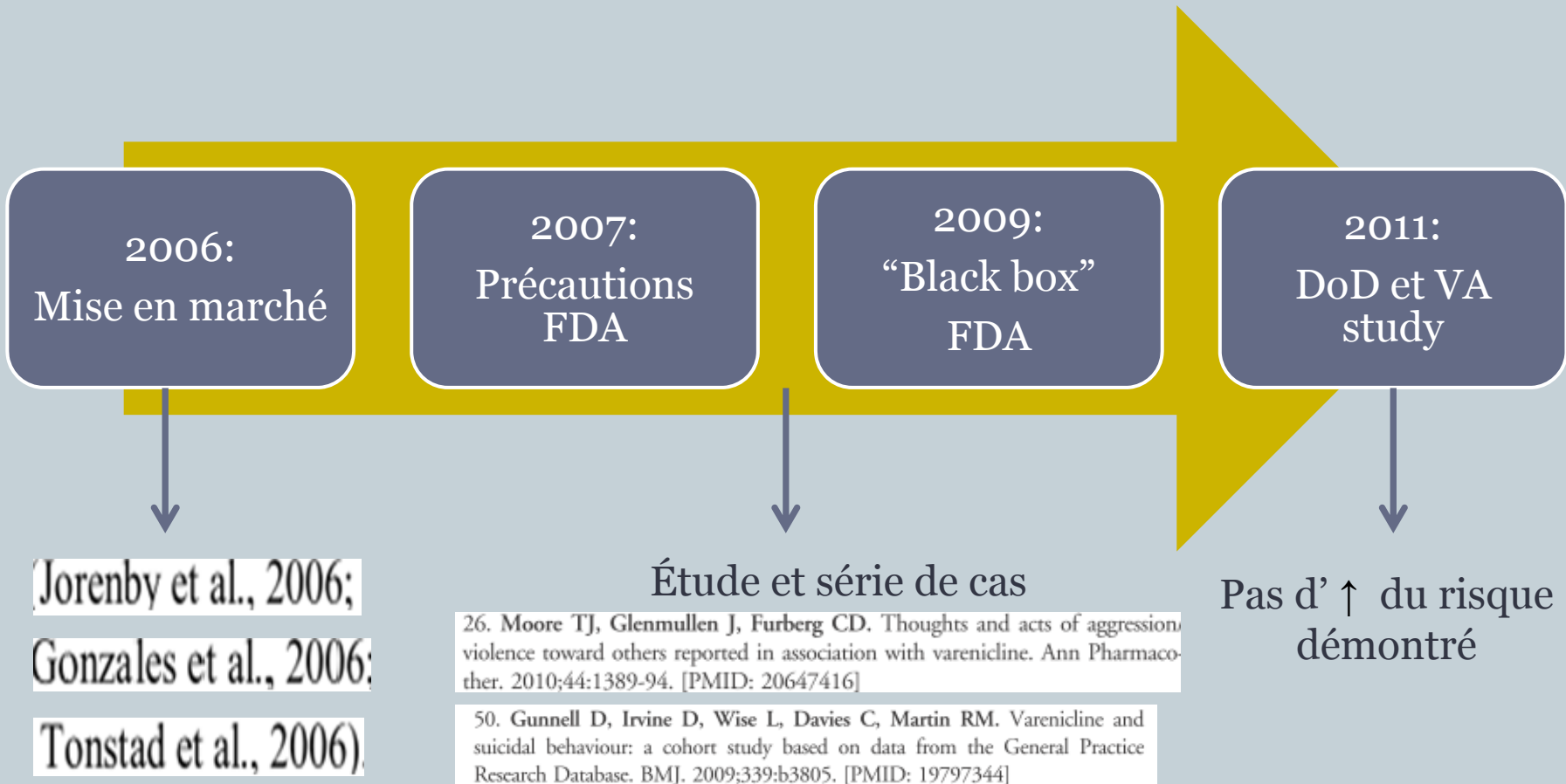
Introduction

Pourcentage des fumeurs au Canada



Santé Canada, Enquête de surveillance sur l'usage du tabac au Canada, sommaire des résultats de l'année 2011, disponible en ligne le 1 mai 2014, <http://www.hc-sc.gc.ca/>

Historique



2014: Où en sommes-nous?

**LA VARENICLINE AUGMENTE-ELLE LE RISQUE DE
SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES LORS DE SON
UTILISATION DANS LA CESSATION TABAGIQUE?**



Méthodologie

1.

- Pubmed : *varenicline, depression, anxiety, champix, neuropsychiatric adverse event*

2.

- N = 101 articles trouvés

3.

- Critères inclusion et exclusion (autre diapo)

4.

- N= 25 articles restants lus

5.

- 5 ont été sélectionnés selon leur pertinence et présentés

Critères

Inclusion

- 1. Études d'observation à visée étiologique ou expérimentale
- 2. Publication dans les 10 dernières années
- 3. Langue écrite en français ou en anglais

Exclusion

1. Études physiopathologique
2. Études pharmacologique
3. Études descriptives sans données probantes à analyser
4. Étude ou série de cas
5. Taille de l'étude insuffisante (moins que 100)
6. Étude de provenance de pays non-occidentaux
7. Duplicata
8. Lettre d'opinion

Étude	Objectif et mesure	Population	Résultats
<p><i>Gonzalez et al</i> Juillet 2006 États-Unis Étude randomisée</p>	<p>Évaluer l'efficacité et la sécurité de la varénicline vs placebo et vs bupropion.</p> <p>Groupes</p> <p>-Varenicline 1mg PO bid (n=352)</p> <p>-Bupropion 150 mg PO bid (n=329)</p> <p>-Placebo(n=344)</p>	<p>Population : Fumeurs de 18 à 75 ans, en bonne santé générale, fumant plus 10 cigarettes par jour (n= 1025)</p> <p>Instruments :</p> <p>Monoxyde carbone expiré chaque visite</p> <p>Visite clinique hebdomadaire durant traitement (effets secondaires et observance)</p> <p>Visite ensuite mensuelle</p>	<p>-Seuls les effets secondaires décrit chez > 5 % et jusqu'à 7 jours après les traitements des patients ont été rapportés.</p> <p>-Dans les effets secondaires psychiatriques, seulement l'insomnie et les troubles du sommeil ont été rapporté ainsi que l'irritabilité sans augmentation statistiquement significative.</p>
<p><i>Tonstad et al.</i> Avril 2011 États-Unis et Norvège Méta-analyse</p>	<p>Évaluer l'incidence et le RR des symptômes psychiatriques dans 10 études randomisées comparant le placebo vs varenicline.</p> <p><u>Mesure :</u></p> <p>-Recueil des effets secondaires par un questionnaire à chaque visite hebdomadaire puis mensuel après traitement selon le MedDRA.</p>	<p><u>Études incluses :</u></p> <p>-Essais cliniques randomisés double-aveugle placebo vs varenicline complétés avant le 31 décembre 2008 n=10</p> <p><u>Population :</u> Patients de 18 à 75 ans fumant 10 cigarettes/jr dans la dernière année et qui sont motivés à cesser. (n=5096)</p> <p><u>Groupe :</u></p> <p>-Placebo (n=2005)</p> <p>-Varenicline 1 mg PO bid dans 7 études, 0,3 à 1 mg bid dans 3 études (n=3091)</p>	<p>Il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative du risque de symptômes psychiatriques autres que les troubles du sommeil RR 1.70 (1.50-1.92 IC 95%).</p>

Analyse

- 2006 : 3 essais cliniques randomisés, dont Gonzalez et all.
 - **1. Biais de sélection**
 - Perte au suivi importante (12,2% V, 10,9 % B, 14,2 % P durant Tx, 21,9%-19,8%-20,6 % au suivi) = ↓ validité interne
 - Impossibilité du “worst case scenario”
 - **2. Non-fidélité au traitement**
 - 68,2 % placebo, 73,6 % varénicline)
 - Tend à faire ressembler les 2 groupes, ↓ puissance
 - **3. Biais d'observation non-différentiel**
 - Désir de plaire (rapportés par le patient)
 - Rapportés si > 5 % et ad 7 jours post traitement
 - S'explique par le fait que “black box” non paru?

Méta-analyse *Tonstad et al*

- **1. 10 études randomisées commanditées par Pfizer**
 - Inclut les 3 études randomisés pour la commercialisation
 - Inclut 3 essais dans pays asiatique exclusivement, ↓ validité externe
- **2. Taille échantillon intéressante n= 5096**
 - Mais possibilité d'erreur β vu prévalence rare?
 - Exclusion des antécédents psychiatriques
- **3. Perte au suivi** aussi importantes mais bien réparti entre les 2 groupes :
 - Entre 10-20 % selon les études
- **4. Fidélité au traitement**
 - 60-70 %, ↓ puissance

Étude	Objectif et mesure	Population	Résultats
<p><i>Gibbons et al</i> Décembre 2013 USA Méta-analyse</p>	<p>Évaluer l'efficacité et la sécurité de la varénicline. <u>Mesure :</u> Révision des effets secondaires rapportés hebdomadairement durant le traitement selon le MedDRA</p>	<p><u>Études incluses :</u> -Essais cliniques randomisés double-aveugle placebo vs varenicline complétés avant décembre 2012 n= 17 <u>Population :</u> Patients de 18 à 75 ans fumant 10 cigarettes/jr dans la dernière année et qui sont motivés à cesser.(n=8027) <u>Groupe :</u> -Placebo (n=3204) Varenicline 1 mg PO bid dans 13 études, 0,3 à 1 mg bid dans 4 études(n=4823)</p>	<p>Il n'y a pas d'évidence statistiquement significative de l'association entre la varénicline et un risque accru d'effets secondaires psychiatriques. Le RR pour les pensées suicidaires est de 0,57 (0,23-1.38 IC 95 %), pour les symptômes dépressifs est de 1.01 (0,68-1.52 IC 95%), pour les symptômes anxieux/agitation est de 1.27 (0,85-1.92 IC 95 %)</p>
<p><i>Anthenelli et al</i> Septembre 2013 États-Unis Royaume-Uni Espagne Étude randomisé</p>	<p>Évaluer les changements dans l'humeur et dans l'anxiété ainsi que le taux d'abstinence chez les fumeurs dépressifs traités avec varénicline</p>	<p>Population : 525 adultes avec antécédents de dépression majeure ou une dépression majeure stable traitée Groupes à l'étude: 1. Traités avec varénicline 1 mg PO BID x 12 semaines (n =256) 2. Traités avec placebo (n = 269) Instruments : Taux de monoxyde de carbone (abstinence) Échelle MADRS (0, q sem durant traitement et 1 mois après traitement) Hamilton rating scale for anxiety (idem) Columbia suicide severity rating scale Suicidal Behavior questionnaire revised (idem)</p>	<p>Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes le changement dans les symptômes de l'humeur ou de l'anxiété. (intervalles de confiance se croisent). C.F. Addendum 1</p>

Méta-analyse Gibbons et al

- **1. 17 études randomisées**
 - Références très difficiles à trouver
 - 10/17 = idem à Tonstad et al ($5096/8027=64\%$)
 - Seulement 2 inclus antécédents psychiatriques
- **2. Pertes au suivi**
 - Améliorées dans les 7 nouvelles études
 - 3-5 % selon les études
- **3. Fidélité au traitement**
 - 70-85 %
- Peu de chance d'avoir nouveaux résultats vu majorité des patients = ceux de Tonstad et al...

Anthenelli

- **1. Perte au suivi**
 - Bon résultat (2%)
- **2. Fidélité au traitement**
 - Acceptable (78 et 84 %)
- **3. Taille moyenne**
 - (n=525) pour événements rares, erreur B?
- **Point fort :**
 - Population avec antécédent de trouble de l'humeur, donc théoriquement prévalence augmentée d'événements psychiatriques
- **À retenir :**
 - Dépression STABLE et donc attention à la validité externe
 - Biais d'observation non-différentiel toujours présents

Étude	Objectif et mesure	Population	Résultats
<p><i>McClure et al</i> États-Unis Février 2009 Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Comparer les changements dans l'humeur et les effets secondaires chez les patients ayant un antécédent ou non de dépression majeure et prenant de la varénicline.</p>	<p>Population : Patients de 18 ans et + fumant >10 cigarettes/jr dans la dernière année, se sentant prêt à arrêter de fumer et qui ont un accès téléphonique/internet</p> <p>Groupes à l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients avec un antécédent de dépression prenant varenicline (n=661) 2. Patients sans antécédents de dépression prenant varenicline (n= 516) <p>Instruments :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Échelle de symptômes dépressif à vie (Considéré + si oui à des symptômes de >2 semaines, à un moment de leur vie, d'anhédonie ou de sentiment dépressif -Hopkin symptom checklist au départ et au suivi 	<p>Les changements de score moyen dans l'échelle de la dépression étaient en baisse dans les 2 groupes mais plus marqués dans le groupe sans dépression (-0,22 vs -0,32 p – 0.02 à 3 mois) (ajusté au score initial)</p> <p>Les patients avec antécédents de dépression ont davantage rapporté des symptômes à 21 jours pour les effets suivants : Dépression OR 1.81 (1.28-2.58), Irritabilité OR 1.46 (1.10-1.93), Agitation OR1.39 (1.05-1.83) et à 3 mois pour l'anxiété OR 1.68 (1.21-2.34) p -0.002 et la dépression OR 1.90 1.32-2.71 p= 0,001)</p>

Mcclure et al

- **Points forts:**

- Population avec antécédent de dépression majeure
- La seule à démontrer un OR différent pour DH + vs DH – pour Sx dépressifs?

- **Points faibles**

- Pas de groupe contrôle (effet associé à cessation tabagique vs varenicline?) = MAJEUR
- Possibilité de biais de classement (mais tendance à diminuer la chance d'observer une différence), donc pourrait amener ↓ puissance

Analyse- Biais généraux

- **1. Toutes commanditées par Pfizer**
- **2. Perte au suivi** → biais de sélection
 - Importante dans plusieurs des études
 - ↓ validité interne
- **3. Non-fidélité au traitement**
 - ↓ puissance de l'étude en rendant comparable les 2 gr.
- **4. Échantillon restreint et prévalence rare**
 - Erreur type B non-exclue
- **2. Biais d'observation non-différentiel**
 - Sx rapportés par le patient, mais dans les 2 groupes
- **4. Peu de données probantes dans population à risque élevé**
 - Exclusion des patients avec antécédents de dépression

Conclusion

- **Conclusion commune des études** : Pas de risque accru d'effets neuropsychiatriques avec la varenicline dans la cessation tabagique.
- **Analyse** : Adéquat de l'utiliser chez un patient à faible risque psychiatrique, possiblement même avec un antécédent de dépression stable, après un counselling adéquat et un suivi dans les deux mois suivant le début de la molécule.
- **Clientèle psychiatrique** : Nécessite davantage de données probantes dans cette population.

Références

- . SANTE CANADA, *Enquête de surveillance sur l'usage du tabac au Canada, sommaire des résultats de l'année 2011*, disponible en ligne le 1 mai 2014, http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/_ctums-esutc_2011/ann_summary-sommaire-fra.php
-
- 2. LASSER et coll, 2000, *Smoking and mental illness: A population-base prevalence study*, JAMA, vol 284, no 20, p. 2606-2610.
-
- 3. JORENBY et all, *Efficacy of Varenicline vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation*, JAMA, Juillet 2006, vol 296, p.56-63.
-
- 4. GONZALEZ et all, *Varenicline vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation*, JAMA, juillet 2006, vol 296, p.47-55
-
- 5. TONSTAD et all, *Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation*, JAMA, juillet 2006, vol 296, p.64-71
-
- 6. MEYER et all, *Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement in the Military Health System*, Addiction 2013, p. 203-210
-
- 7. FDA, *Safety review uptodate of varenicline and risk of neuropsychiatric adverse events*, disponible en ligne depuis 10/2011, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>
-
- 8. TONSTAD et all, *Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varénicline; a pooled analysis*, Drug Safety, avril 2011, Vol 33, p. 289-301
-
- 9. GIBBONS et all, *Varenicline, smoking cessation and neuropsychiatric adverse events*, *American Journal of Psychiatry*, décembre 2013, AiA 1-8
-
- 10. Anthenelli et all, *Effect of varenicline on smoking cessation in adult with stably treated current or past major depression*, *Annals of internal medicine*, septembre, 2013, vol 159,p.390-400
-
- 11. McClure et all, *Mood, side-effects and smoking outcome among persons with and without probable lifetime major depression taking varénicline*, *Journal of General Internal Medicine*, février 2009, p.563-569