



***LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES
MEDICAMENTEUSES ET NON MEDICAMENTEUSES
DE L'AIDE A L'ARRET DU TABAC :
Fiche de pratique thérapeutique : le bupropion LP (Zyban®)***

LE BUPROPION LP (ZYBAN®)

Efficacité

Il s'agit d'un médicament utilisé dans certains pays comme antidépresseur. Il agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau synaptique dans le système nerveux central. Son efficacité dans le sevrage tabagique a été démontrée dans plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus un total de 2292 patients non déprimés (Niveau de preuve = I). Les méta-analyses font apparaître une supériorité légère mais régulière du bupropion LP par rapport au traitement de substitution nicotinique. Il n'existe pas de preuve que l'association du bupropion LP et de substituts nicotiques soit plus efficace que chacun des produits utilisé seul (Niveau de preuve = III). A ce jour, la seule étude ayant évaluée cette association ne montre pas de différence d'efficacité entre le bupropion LP seul ou en association avec les substituts nicotiques.

La durée habituelle de traitement par le bupropion LP est de 8 semaines (7 à 9 semaines) (Grade A).

L'efficacité du bupropion LP a été démontrée dans des essais thérapeutiques comportant des critères d'inclusion restrictifs. Son efficacité dans d'autres populations de patient reste à démontrer. Le bupropion LP a été démontré efficace chez :

1) - Des fumeurs chroniques âgés de plus de 18 ans, en bon état de santé général, indemnes de pathologies cardiaque, rénale, endocrinienne, cutanée, neurologique, psychiatrique et d'hypertension artérielle

- fumant plus de 15 cigarettes/jour
- motivés à l'arrêt du tabac

2) - Des fumeurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) débutante ou modérée : stade I (VEMS > 50 %) et stade II (50 % < VEMS > 35 %) de la classification internationale, motivés à l'arrêt du tabac et consommant au moins 15 cigarettes/j l'année précédente et ne s'étant pas arrêté de fumer plus de 3 mois l'année précédente.

Modalités du traitement par le bupropion LP

Les modalités suivantes de prescription du bupropion LP sont recommandées (grade A) :

- *Respect strict des contre-indications :*
 - antécédents d'hypersensibilité au bupropion, ou à l'un de ses excipients
 - troubles convulsifs évolutifs
 - antécédents de convulsion
 - tumeur du système nerveux central
 - troubles bipolaires (ex psychose maniaco-dépressive)
 - sevrage alcoolique
 - sevrage en benzodiazépine et produits apparentés
 - traitement par IMAO
 - anorexie, boulimie, actuelles ou anciennes
 - insuffisance hépatique sévère
- *Recherche systématique chez tous les patients de facteurs de risque de convulsions qui abaissent le seuil épileptogène :*
 - administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène. (ex : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes administrés par voie systémique, quinolones et antihistaminiques sédatifs). En cas de prescription de médicament de ce type chez un patient en cours de traitement par le bupropion LP, la dose maximale de 150 mg par jour est préconisée pour la durée de traitement restante.
 - abus d'alcool
 - antécédent de traumatisme crânien
 - diabète traité par antidiabétiques oraux ou par insuline
 - utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes.
- *Il est recommandé de se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de sa prescription en raison des précautions d'emploi et des modalités posologiques particulières.*
- *L'administration du bupropion est déconseillée au cours de la grossesse et de l'allaitement*
- *Le bupropion LP n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables.*

Effets indésirables

Le bupropion LP présente un risque de convulsions (estimé à 1/1000, soit 0,1 %). Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-cloniques. Il s'agit de l'effet indésirable le plus grave et le plus redouté du produit, d'où ses contre-indications d'emploi. D'un point de vue pratique, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est l'insomnie qui impose de décaler la prise du 2^{ème} comprimé en respectant toujours un intervalle de 8 heures. Les médecins doivent connaître la possibilité d'usage détourné du bupropion LP dans un but psychostimulant et/ou récréatif.

Tableau des principaux effets indésirables du bupropion LP

Système– organe	Fréquence	Effets indésirables
Appareil cardio-vasculaire	Peu fréquents (> 1/10 000, < 1/100)	Tachycardie, élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vaso-motrices.
	Rares (> 1/ 10 000, < 1/1 000)	Vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope
SNC	Très Fréquents (>1/10)	insomnie
	Fréquents (> 1/100, < 1/10)	tremblements, troubles de la concentration, céphalées, sensations vertigineuses, dépression, agitation, anxiété.
	Peu fréquents (> 1/10 000, < 1/100)	Confusion.
	Rares (> 1/ 10 000, < 1/1 000)	Crises convulsives (voir supra), irritabilité, agressivité, hallucinations, dépersonnalisation, dystonie, ataxie, syndrome parkinsonien, fasciculations, troubles de la coordination.
Système endocrinien et métabolisme	Peu fréquents (> 1/10 000, < 1/100)	Anorexie.
	Rares (> 1/ 10 000, < 1/1 000)	Modifications de glycémie
Système gastro-intestinal	Fréquents (> 1/100, < 1/10)	Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation.
Etat général	Fréquents (> 1/100, < 1/10)	Fièvre
	Peu fréquents (> 1/10 000, < 1/100)	Douleur thoracique, asthénie

Système– organe	Fréquence	Effets indésirables
------------------------	------------------	----------------------------

Systeme hépatobiliaire	Rares ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Elévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite.
Peau/hypersensibilité	Fréquents ($> 1/100, < 1/10$)	Eruption cutanée, prurit, sueurs. Réactions d'hypersensibilité telles que urticaire.
	Rares ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant œdème de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Arthralgies, myalgies et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés. Exacerbation d'un psoriasis
Organes des sens	Fréquents ($> 1/100, < 1/10$)	Troubles du goût.
	Peu fréquents ($> 1/10\ 000, < 1/100$)	Acouphènes, troubles visuels.

Place du bupropion LP dans l'aide à l'arrêt du tabac

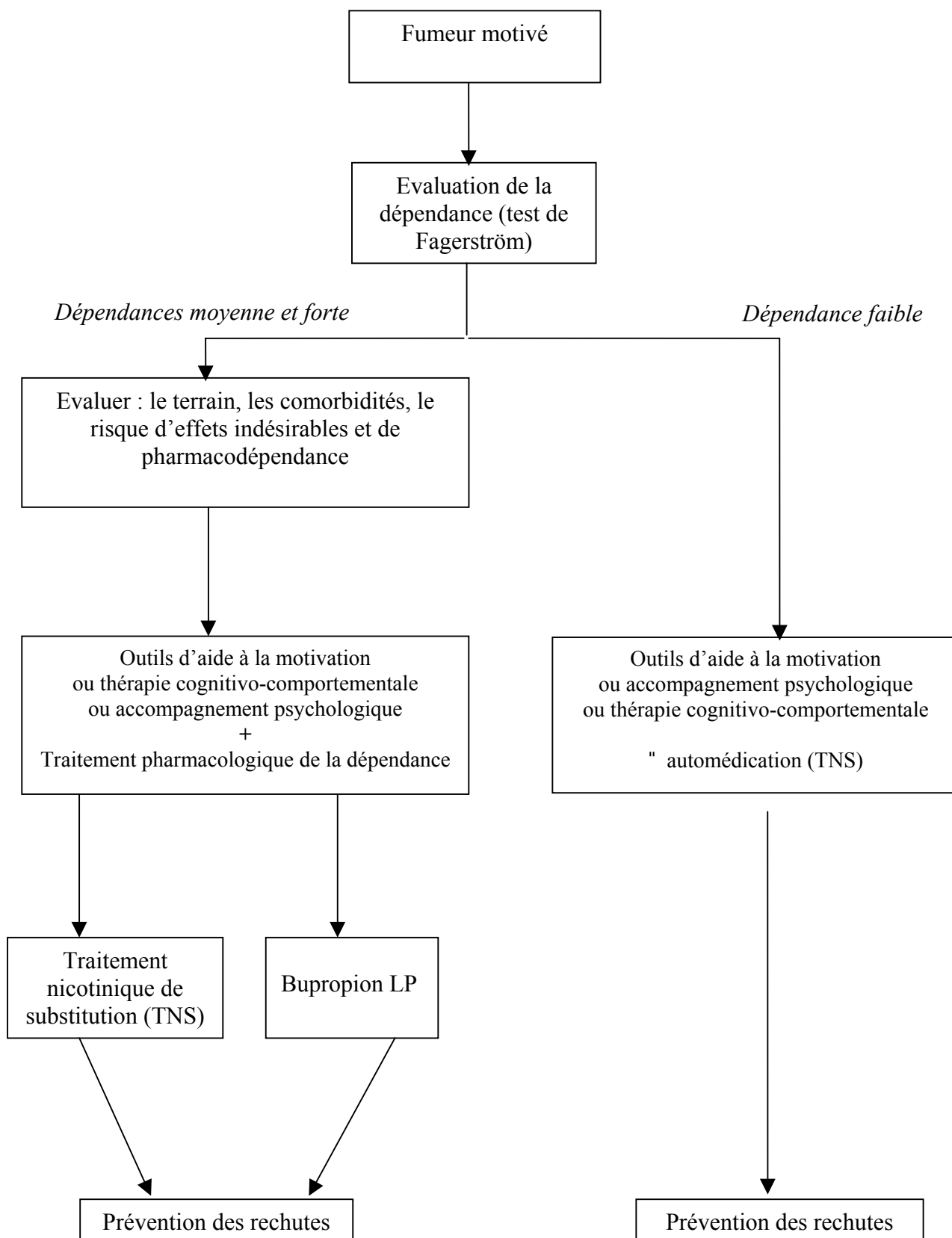
Le praticien doit encourager les tentatives d'arrêt de chaque patient fumeur et soutenir sa démarche (conseil minimal¹). Pour un patient prêt à entreprendre une tentative d'arrêt, trois méthodes ont démontré leur efficacité : les traitements nicotiques de substitution (TNS), les thérapies cognitives et comportementales (TCC) et le bupropion LP. Le traitement nicotinique de substitution est la thérapeutique la plus ancienne et la mieux évaluée. Le traitement nicotinique de substitution présente un rapport bénéfice/risque particulièrement élevé.

Les traitements pharmacologiques doivent être utilisés en association avec un conseil minimal et un soutien psychologique suivi. Ces traitements pharmacologiques sont indiqués chez les patients dépendants (score de dépendance moyen et élevé au test de Fagerström) afin de diminuer ou d'annuler les symptômes du sevrage. Le choix de leur utilisation est fondé sur les antécédents du patient, le risque d'effets indésirables, le degré de dépendance nicotinique, l'existence de contre-indications éventuelles à ces produits, les pathologies associées, les risques éventuels de pharmacodépendance et de mésusage, les compétences du praticien et les préférences du patient (Accord professionnel). Il n'y a pas de bénéfice actuellement à associer substituts nicotiques au bupropion LP : cette association n'est pas recommandée (grade C).

La durée recommandée de traitement par le bupropion LP est de 7 à 9 semaines (Grade A). Des traitements plus prolongés ne sont pas recommandés à ce jour (Accord professionnel).

¹ Conseil minimal : consiste pour un professionnel de santé à indiquer à un fumeur qu'il est bénéfique pour sa santé de s'arrêter de fumer. A cette occasion un document d'information peut être remis au patient.

Arbre de décision



BUPROPION LP : PRINCIPAUX ESSAIS

Auteur	Année	Nombre sujets inclus	Caractéristiques des patients	Type d'essai	Doses et durée	Principaux résultats cliniques		
						Abstinence tabagique à 6 semaines	Abstinence tabagique à 6 mois	Abstinence tabagique à 12 mois
HURT et Coll	1997	615	> 18 ans, >15 cigarettes/j, bonne santé générale (exclusion : antécédents de convulsion, dépression, anorexie, boulimie, troubles psychiatriques, dépendance à l'alcool, addiction à des drogues, pathologies cardiaques, pulmonaire, endocrine, rénale, hépatique, HTA, grossesse, allaitement) dépendance forte au test de Fagerström > 6, motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 52 semaines (1 an)	<u>Durée 8 semaines</u> Placebo (n=153) Bupropion 100 mg/j (n=153) Bupropion 150 mg/j (n=153) bupropion 300 mg/j (n=156)	19 % 28,8* % 38,6* % 44,2* %	15,7 % 24,2 % 27,5* % 26,9* %	12,4 % 19,6 % 22,9* % 23,1* %
JOENBY et Coll	1999	893	> 18 ans, > 15 cigarettes/j, bonne santé générale, (exclusion : antécédents de convulsion, dépression, anorexie, boulimie, troubles psychiatriques, dépendance à l'alcool, addiction à des drogues pathologies cardiaque, pulmonaire, endocrine, rénale, hépatique, HTA, grossesse, allaitement) dépendance forte au test de Fagerström > 6, motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 52 semaines (1 an)	<u>Durée 9 semaines</u> Placebo (n=160) Patch nicotine (n=244) (21 mg x 7 semaines puis 14 mg x 1 semaine puis 7 mg x 1 semaine) Bupropion 300 mg (n=244) Bupropion 300 mg + patch nicotine (n=245)		18,8 % 21,3 % 34,8* % 38,8 %	15,6 % 16,4 % 30,3* % 35,5* %
TASHKIN et Coll	2001	404	Adulte avec BPCO, stade I VEMS > 50 % et stade II (VEMS > 35 % < 49 %) > 15 cigarettes/j dépendance forte au test de Fagerström > 6 motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 26 semaines (6 mois)	<u>Durée 12 semaines</u> Placebo (n=200) Bupropion 300 mg (n=204)	17 % 29* %	9 % 16* %	

*Significatif versus placebo

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

VEMS : volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde

REDACTION DE LA FICHE DE PRATIQUE THERAPEUTIQUE

Dr Guy ROSTOKER (Afssaps)
Dr Bernard LE FOLL (INSERM)
Dr Catherine DENIS (Afssaps)
Pr Gilbert LAGRUE (Tabacologue – Créteil)

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Pr. Gilbert LAGRUE Tabacologue CRETEIL
Chargé de projet : Dr Bernard LE FOLL INSERM PARIS
Chargé de projet : M. Pascal MELIHAN-CHEININ Economiste PARIS
Coordinateur : Dr Guy ROSTOKER Afssaps

Pr. Jean ADES Psychiatre COLOMBES
Dr Renaud de BEAUREPAIRE Pharmacopysychologue VILLEJUIF
Dr Yvan BERLIN Pharmacologue PARIS
Dr Anne BORGNE Tabacologue BONDY
Dr Paul CONINX Cancérologue REIMS
Pr. Bertrand DAUTZENBERG Pneumologue PARIS
Pr. Sylvain DALLY Toxicologue PARIS
Mme Catherine DIVINE Pharmacien hospitalier CRETEIL
Dr Catherine DENIS Afssaps
Dr Nathalie DUMARCET Afssaps
Dr Patrick DUPONT Tabacologue CRETEIL
Mme Anne JEANJEAN Afssaps
Pr. Georges LAGIER Président de la Commission N^{ale} des Stupéfiants et des Psychotropes
Pr. François LEBARGY Pneumologue REIMS
Mr Jean-Marc LEDER Pharmacien PARIS
Dr Patrick LEGERON Psychiatre PARIS
Pr. Claude LE PEN Economiste PARIS
Dr Michel MALLARET Pharmacovigilance GRENOBLE
Pr. Joël MENARD Santé publique PARIS
Mme Catherine MESSINA Afssaps
Pr. Robert MOLIMARD Tabacologue VILLEJUIF
Mr Bertrand MUSSETTA Afssaps
Dr Gérard PEIFFER Pneumologue METZ
Dr Florence PONS Afssaps
Dr Isabelle ROBINE Afssaps
Dr Béatrice SAINT-SALVI Afssaps
Dr Anne STOEBNER Cancérologue MONTPELLIER

COMITE DE VALIDATION

Pr Gilles BOUVENOT Président, Professeur de Thérapeutique, MARSEILLE
Pr Jean-François BERGMANN Vice-Président, Professeur de Thérapeutique, PARIS
Pr Charles CAULIN Président de la Commission d'AMM PARIS
Pr Bernard DUPUIS Président de la Commission de la Transparence LILLE

Pr Michel AUBIER Pneumologue PARIS
Pr Bernard BANNWARTH Pharmacologue, Rhumatologue BORDEAUX
Dr Bruno CAMELLI Omnipraticien PARIS
Dr Anne CASTOT Afssaps
Dr Catherine DENIS Afssaps
Dr Nathalie DUMARCET Afssaps
Pr Christian FUNK-BRENTANO Pharmacologue clinicien, Cardiologue PARIS
Pr Claire LE JEUNNE Thérapeute PARIS

Dr François MEYER Afssaps
Pr Michel PETIT Psychiatre SOTTEVILLE LES ROUEN
Pr Olivier REVEILLAUD Omnipraticien BIEVRES
Pr Christian RICHE Pharmacologue BREST
Dr Guy ROSTOKER Afssaps
Pr Claude THERY Cardiologue LILLE
Dr François TREMOLIERES Infectiologue, Interniste MANTES LA JOLIE
Pr Jean-Hugues TROUVIN Afssaps
Dr Olivier WONG Omnipraticien PARIS

METHODOLOGIE GENERALE

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prend en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence et les données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance. Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de validation le 7 novembre 2002 puis transmis à la Commission de la transparence pour avis.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau I</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision fondée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau II</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Etudes comparatives non randomisées bien menées- Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau III</u> : <ul style="list-style-type: none">- Etudes cas-témoin <u>Niveau IV</u> : <ul style="list-style-type: none">- Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

En l'absence de preuves scientifiques tirées de la littérature, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.