

**L'adaptation posologique des traitements
substitutifs nicotiques selon la cotinine salivaire
améliore-t-elle l'efficacité de ces traitements chez
des patients fumeurs à haut risque vital? Étude
ADONIS. (Adjustment of Doses of Nicotine in Smoking
Cessation)**

Subventions

PHRC Régional 2004

AFSSAPS AO Pharmacologie Clinique 2003

Laboratoire P. Fabre: mise à disposition de tous les
traitements

Ivan Berlin,
Université Paris 6, Faculté de médecine –
Hôpital Pitié-Salpêtrière - INSERM U894
Paris

Rationnel

- Les fumeurs qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer sont à risque vital dû à leur tabagisme
- TSN en population spécifique (CV, artérite, diabète et même BPCO) – très peu ou pas d'étude
- Optimisation de l'efficacité des TSN
- Chaque fumeur a sa dose de nicotine dont il/elle a besoin

La question

- L'adaptation posologique fondée sur la concentration salivaire de cotinine (**substitution à 100%**) améliore-t-elle, par rapport **à la prise en charge habituelle (décroissance de dose de timbre sur 3 mois: 21-14-7 mg/j + TSN à absorption buccale)**, l'abstinence dans une population de fumeurs avec maladies liées au tabac, à risque vital et malgré cela incapable d'arrêter de fumer?

Plan expérimental:

Étude randomisée, en simple aveugle, multicentrique

Calcul de puissance:

Nombre nécessaire pour montrer une différence cliniquement significative: 150/groupe

Principaux critères d'inclusion:

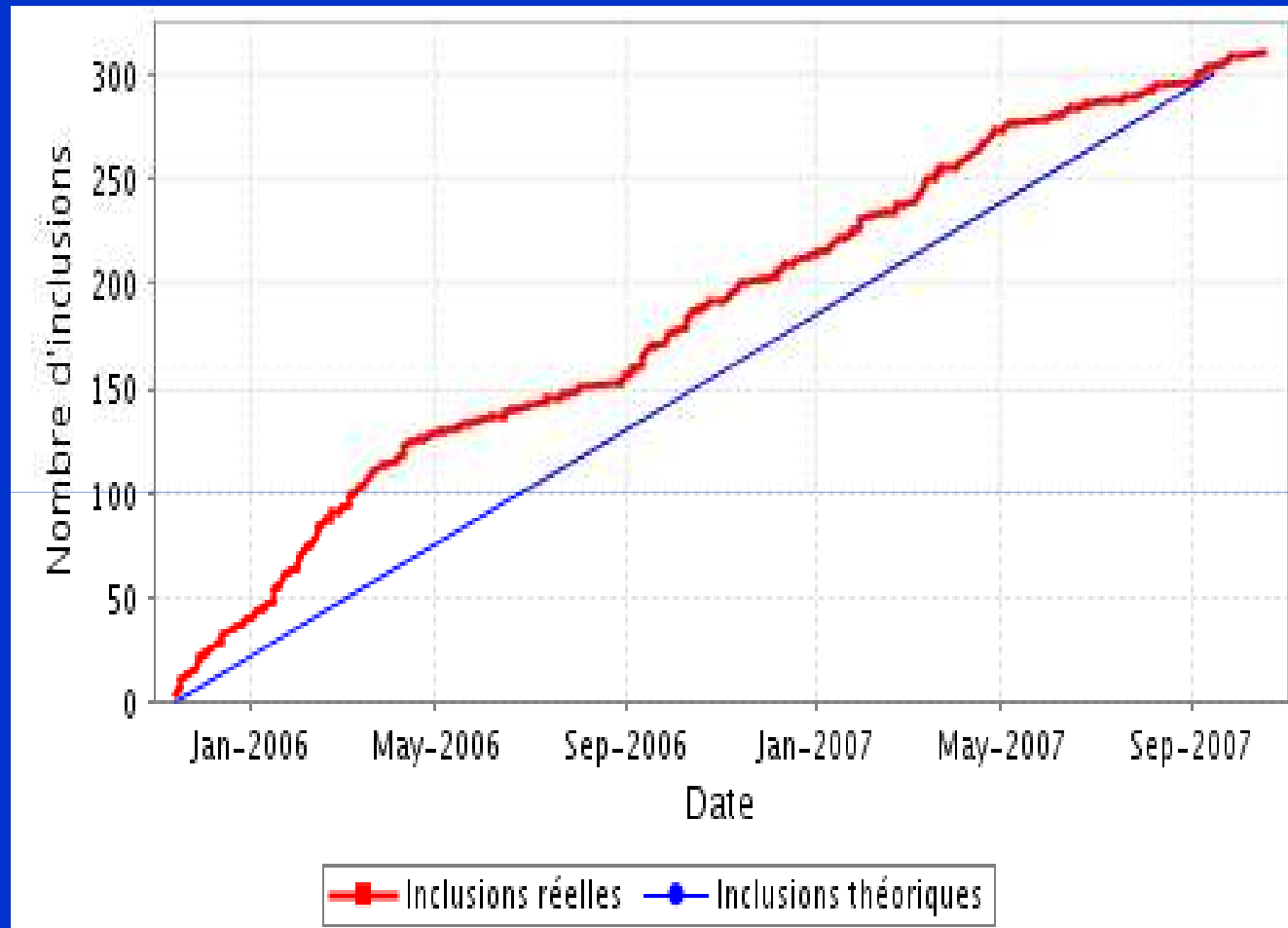
- ≥ 10 c/j depuis au moins 5 ans
- Maladie liées au tabac ou à risque si continue à fumer
- \geq Âge 18 ans
- Au moins un essai d'arrêt

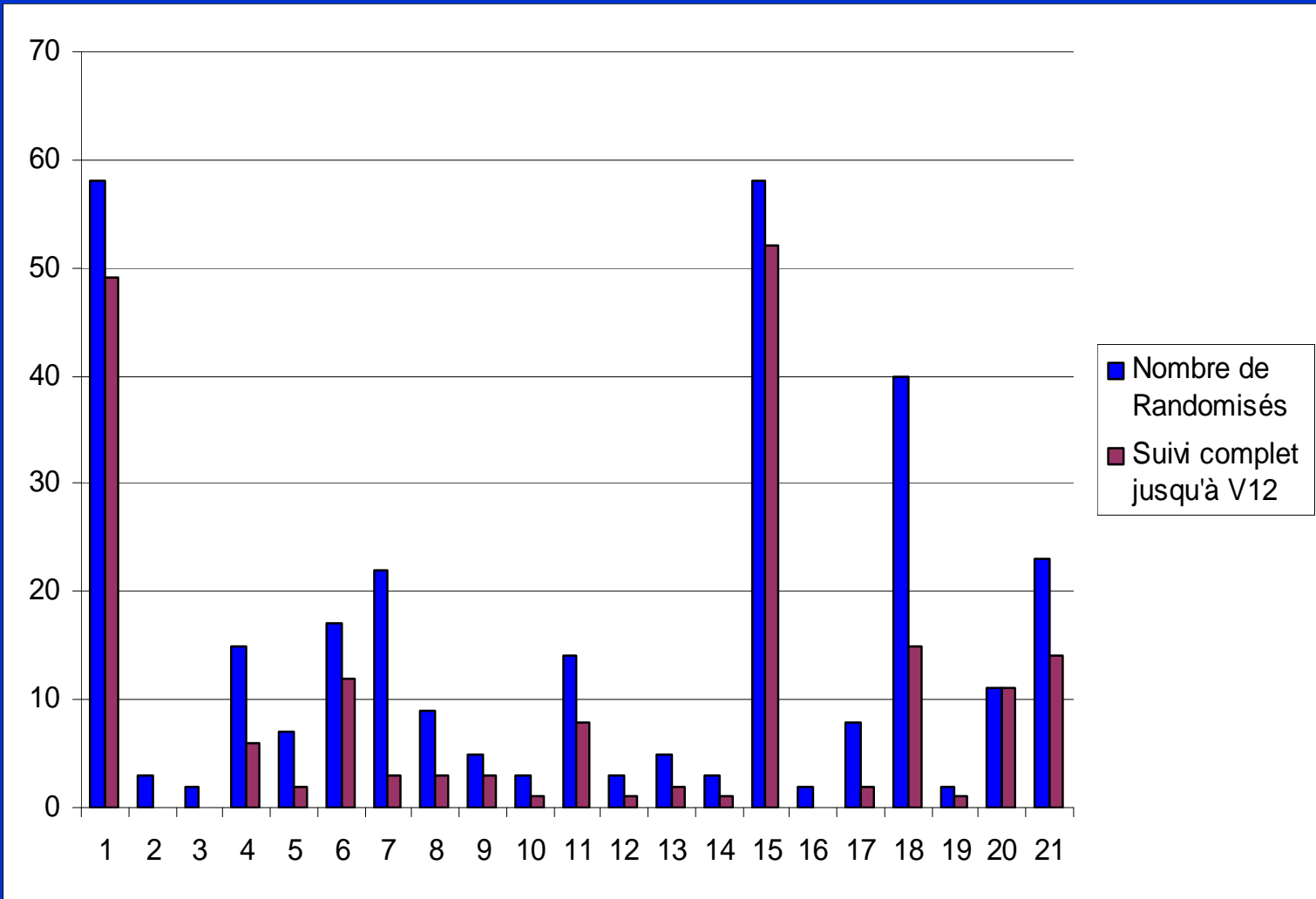
Adaptation posologique 5 fois; baseline: cotinine salivaire à l'état tabagique

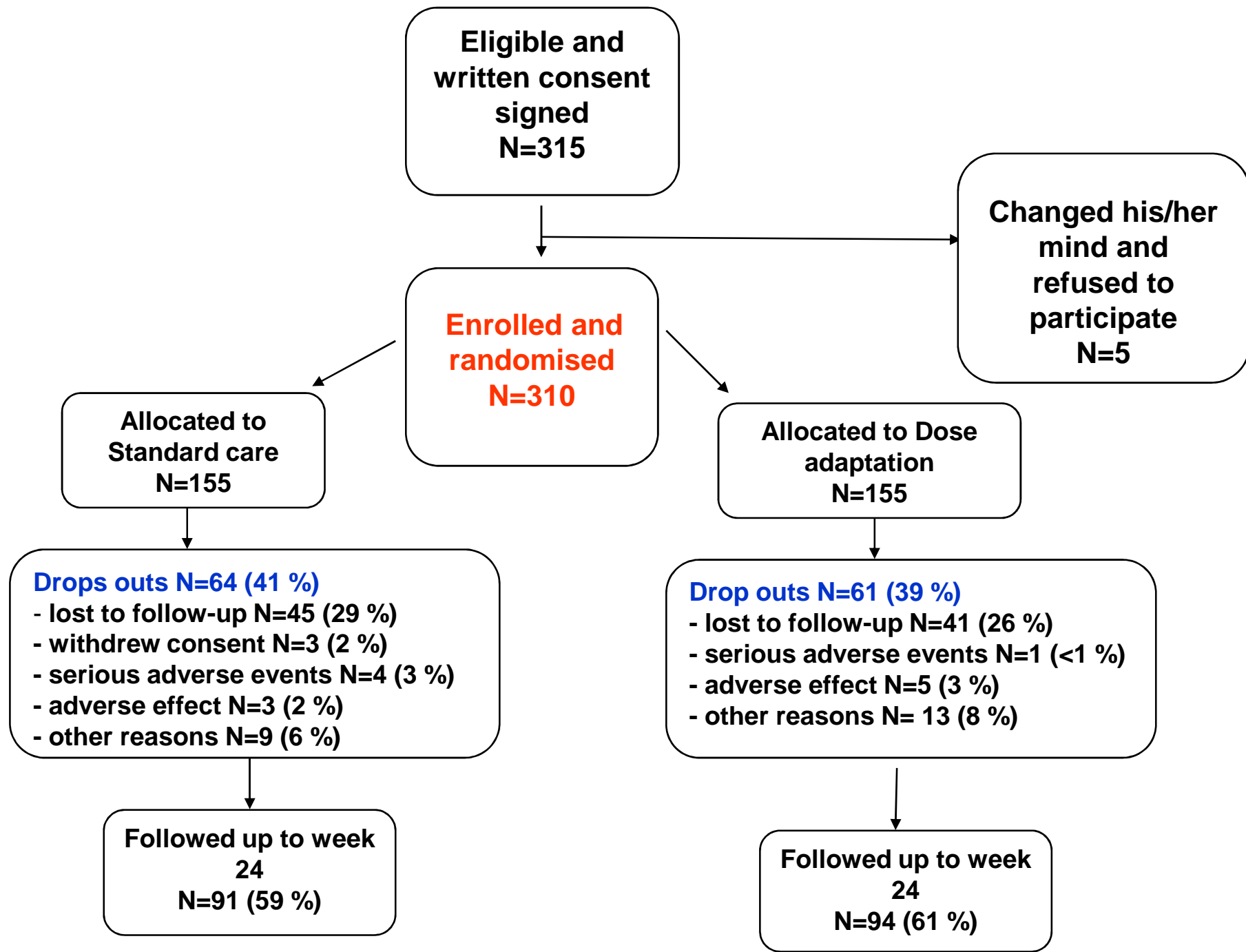
Critère principal de jugement: abstinence pendant le 3e mois de TSN

Résultats

- *List des centres et d'investigateurs:*
- Dispensaire E. Roux, Clermont Ferrand (Dr J. Perriot),
- Centre Hospitalier de Valenciennes (Dr L. Schultz),
- Centre Hospitalier Universitaire, Reims (Dr B. Picavet),
- Hôpital A. de Villeneuve, (Dr X. Quantin),
- Hôpital Saint Jean, Perpignan (Dr A. Bour),
- Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville, Hôpital Notre Dame de Bonsecours, Metz (Dr G. Peiffer),
- Hôpital Beaujon, Paris (Dr D. Alibert),
- Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital du Bocage, Dijon (Dr D. Alibert),
- Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, (Dr C. Camus-Cartaud),
- Centre Hospitalier d'Evreux (Dr C. Wiart),
- Centre Hospitalier d'Auch (Dr P. Napkane),
- Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (Dr C. Gillet),
- Centre Hospitalier de Montluçon (Dr N. Djilali),
- Centre Hospitalier de Maubreuil, Carquefou (Dr C. Borgat),
- Hôpital Saint Antoine, Paris (Dr AM. Lepetitcorps),
- Hôpital P. Brousse, Villejuif (Dr P. Dupont),
- Hôpital Jean Verdier, Bondy (Dr A. Borgne),
- Hôpital Bretonneau, Tours (Dr G. Lalande-Errard),
- Hôpital Trousseau, Tours (Dr S. Balland-Deprez)
- Centre Hospitalier W. Morey, Chalon-sur-Saône (Dr I. Cusey-Sagnol),
- Centre Hospitalier Saint-Esprit, Agen (Dr P. Chollet),
- Hôpital de A Chenevier, Créteil (Dr S. Franc)





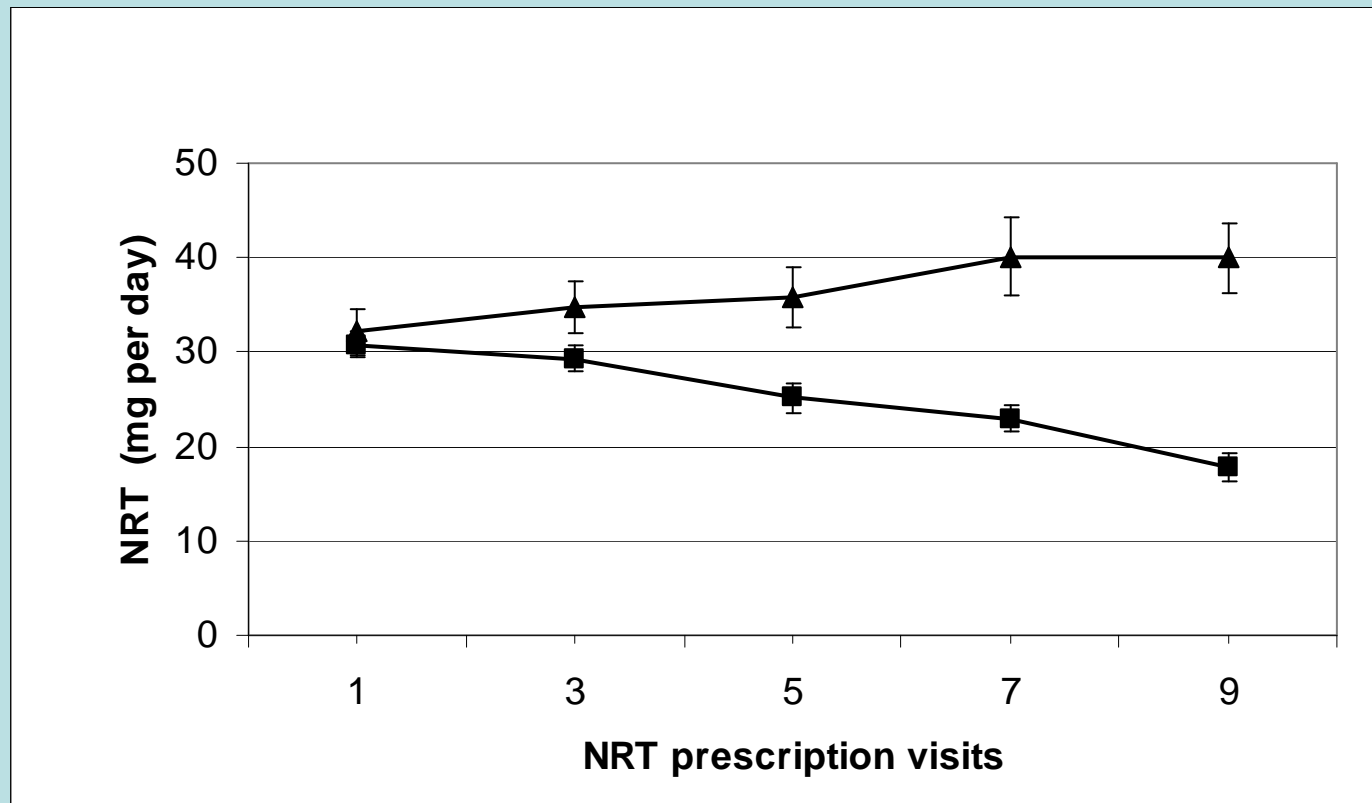


	Standard Care		Dose Adaptation	
	Mean	95 % CI	Mean	95 % CI
Age (years)	50	48-51	50	48-51
BMI (kg/m ²)	25.99	25.2-26.8	25.06	24.5-26
Education (years)	10.5	10-11.1	10.72	10.1-11.3
Cigarettes per day	25.8	23.9-27.7	25	23.4-26.6
Age of first cigarette smoked (years)	15.6	15.1-16.2	15.7	15-16.3
Age started regular smoking (years)	17.7	17.2-18.2	18.1	17.4-19.9
Previous quit attempts	2.03	1.7-2.4	1.85	1.6-2.1
FTND	6.6	6.3-6.9	6.6	6.3-6.9
Number of alcoholic drinks per day	1.45	1-1.9	1.27	0.9-1.6
Motivation to quit score (0-10)	8.2	7.9-8.5	8.2	7.9-8.5

	N (%)	95 % CI	N (%)	95 % CI
Gender				
Male	101 (65)	58-73	93 (60)	52-68
Female	54 (35)	27-42	62 (40)	32-48
Professional status				
Working	75 (48)	41-56	73 (47)	39-55
Retired	30 (19)	13-26	31 (20)	14-26
Housewife/house husband	12 (8)	4-12	15 (10)	5-14
Unemployed	37 (24)	17-31	35 (23)	16-29
Student	1 (1)	0.02 - 3.54	1 (1)	0.02 - 3.54
Marital status				
Married	94 (61)	53-68	105 (68)	60-75
Single	16 (10)	6-15	21 (14)	8-19
widowed	4 (3)	0.71 -6.48	5 (3)	1.06 -7.37
separated	34 (22)	15-28	20 (13)	8-18
divorced	7 (5)	1.83 -9.08	4 (3)	0.71 -6.48
Household income (euros)				
<12 000	71 (46)	38-54	65 (42)	34-50
12 000 – 30 000	60 (39)	31-46	69 (44)	37-52
>30 000	24 (15)	10-21	21 (14)	8-19
Ethnic origin				
European	150 (97)	92.63-98.94	151 (98)	93.52-99.29
African	3 (2)	0.4 -5.55	4 (2)	0.71 - 6.48
Other	2 (1)	0.16 - 4.58	0 (0)	0 - 2.35

Pathologie	Prise en charge habituelle (%)	IC 95 %	Adaptation de dose (%)	IC 95 %
Myocardial infarction	29 (19)	12-25	23 (15)	9-20
Unstable angina pectoris	2 (1)	0.16 -4.58	2 (1)	0.16-4.58
Stable angina pectoris	18 (12)	7-17	9 (6)	2.69-10.74
Lower limb atherosclerosis	38 (25)	18-31	25 (16)	10-22
Carotid artery stenosis	7 (5)	1.83 -9.08	10 (6)	3-10
Hypertension	59 (38)	30-46	50 (32)	25-40
Stroke	9 (6)	2.69-10.74	9 (6)	2.69-10.74
COPD	84 (54)	46-62	94 (61)	53-68
Diabetes	27 (17)	11-23	27 (17)	11-23
Cancer (related to smoking)	6 (4)	1.43-8.23	6 (4)	1.43-8.23

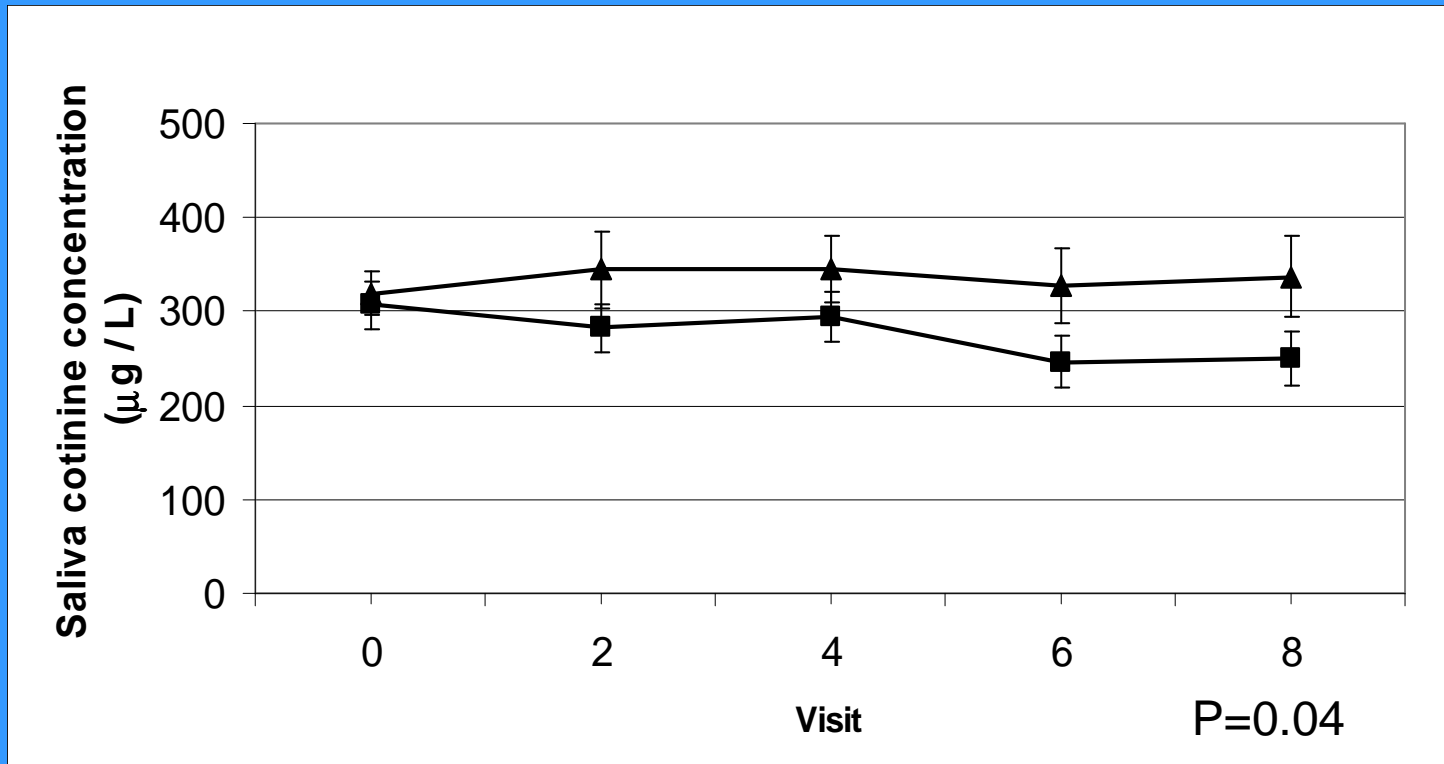
Dose prescrite de TSN/jour



Triangles=adaptation de dose; carrés: prise en charge habituelle

Moyennes, IC de 95 %

Cotinine salivaire



Triangles=adaptation de dose; carrés: prise en charge habituelle

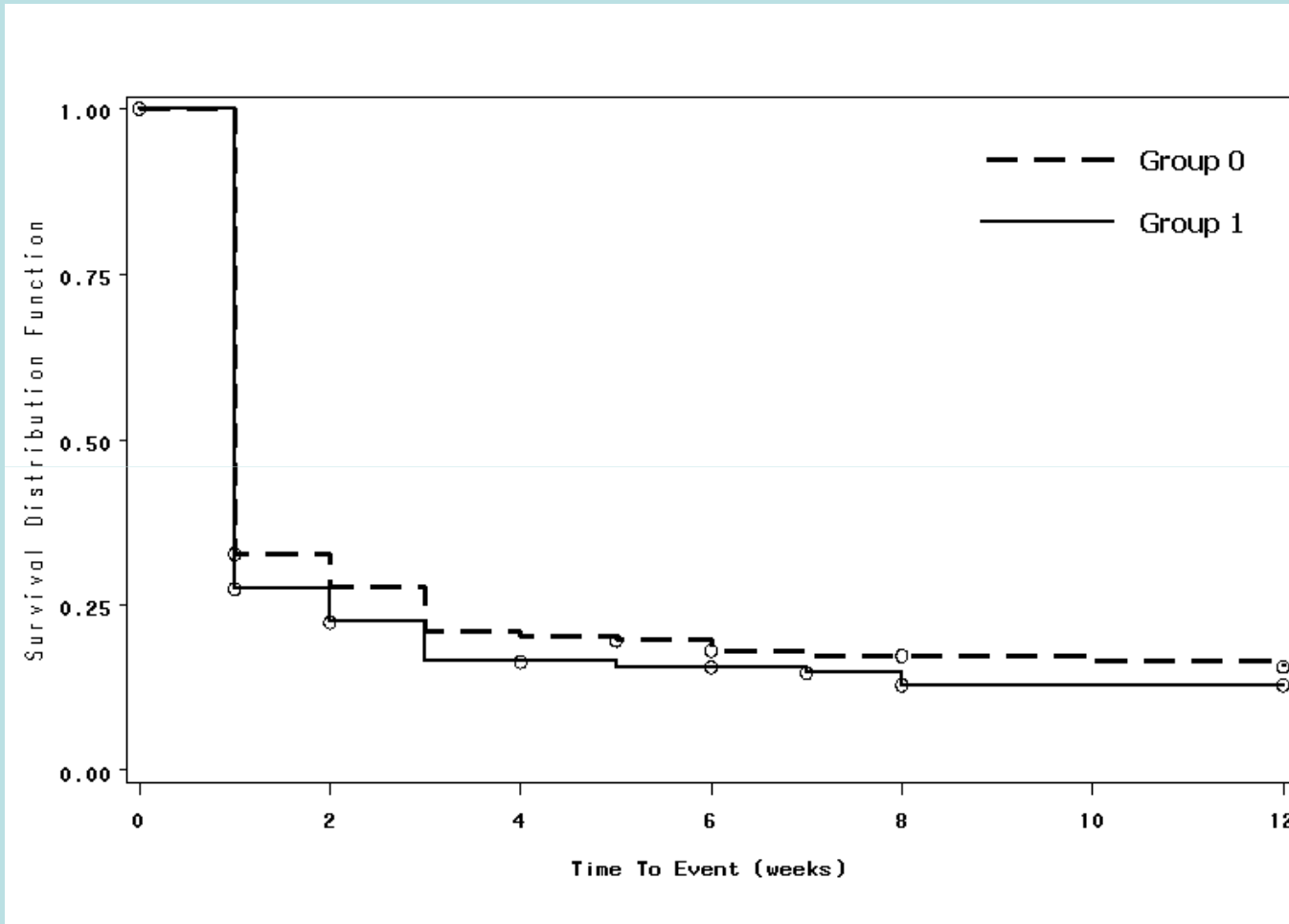
Moyennes, IC de 95 %

**Abstinence pendant les 4 dernières semaines (3e mois)
de traitement (critère principal de jugement)**

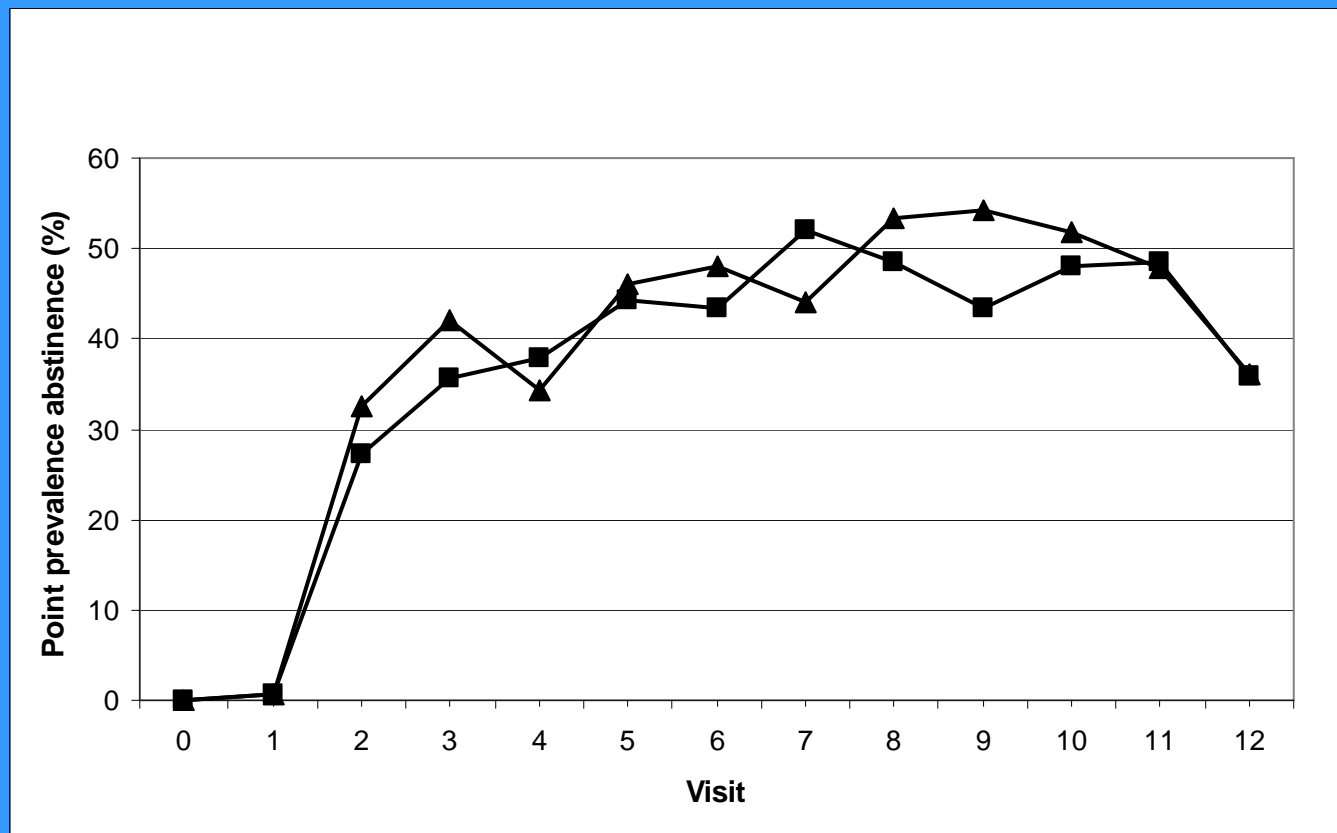
	Prise en charge habituelle	Adaptation de dose
Nombre d'abstinents (%)	41/155 (26,4)	47/155 (30,3)

(Chi2=0.57, p=0.45)

Temps jusqu'à la reprise du tabac chez les abstinents continus

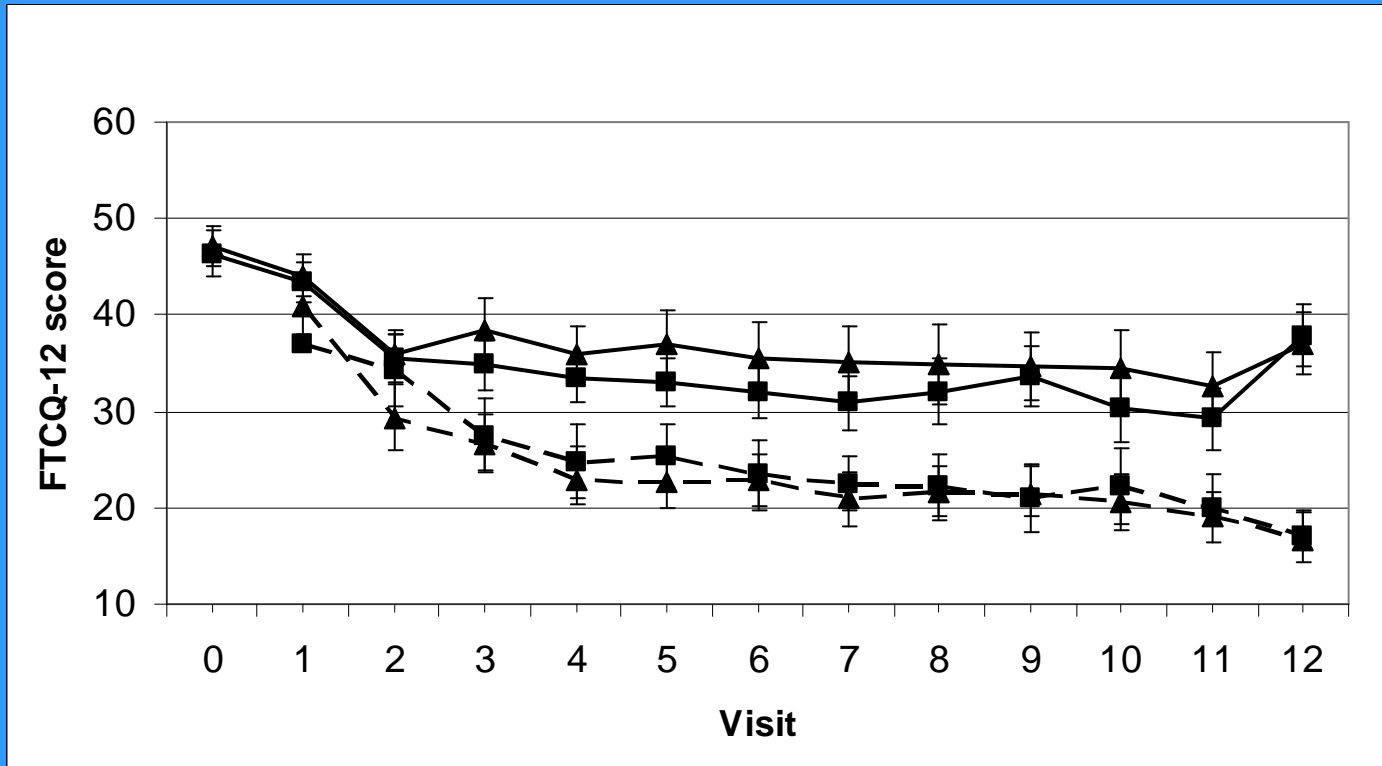


Abstinence ponctuelle lors des visites



Triangles=adaptation de dose; carrés: prise en charge habituelle

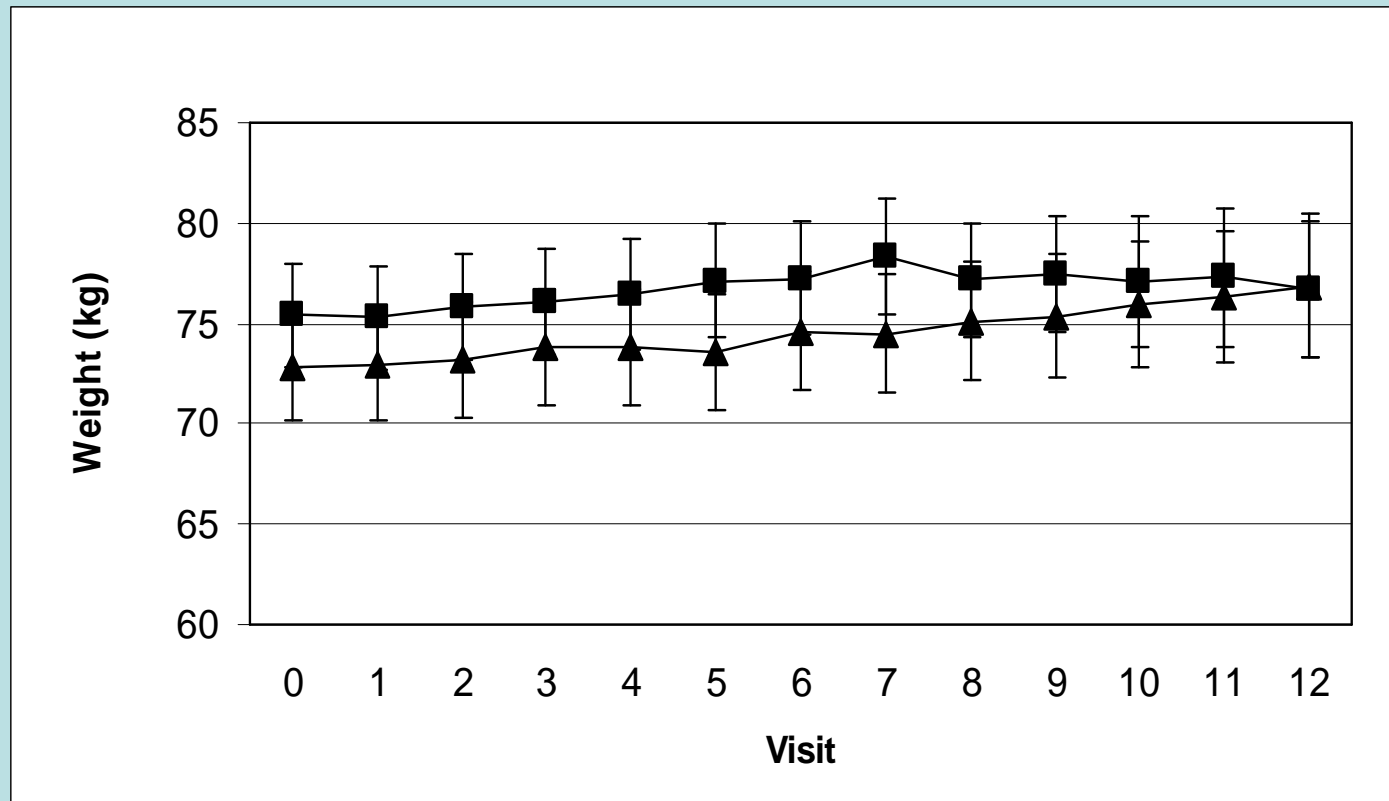
Questionnaire de l'envie de fumer



Triangles=adaptation de dose; carrés: prise en charge habituelle
Abstinentes - - - -, non-abstinentes _____

Moyennes, IC de 95 %

Figure 9. Évolution du poids au cours de l'étude



Triangles: adaptation de dose; carrés: prise en charge habituelle

	Standard Care N=155 (%)	Dose Adaptation N=155 (%)	P-value
Number of participants with serious adverse events	12 (7.7)	9 (5.8)	0.498
Number of participants with an adverse effect	83 (53.5)	92 (59.4)	0.303
Adverse effects			
Insomnia	7 (4)	17 (11)	0.034
Sleep difficulties	11 (7)	16 (10)	0.314
Rash, patch related	9 (6)	14 (9)	0.279
Nausea	3 (2)	10 (6)	0.047
Depression	8 (5)	6 (4)	0.584
Chest pain	7 (4)	5 (3)	0.556
Irritability	4 (3)	7 (4)	0.357
Constipation	2 (1)	7 (4)	0.173
Headache	6 (4)	6 (4)	1.000
Anxiety	5 (3)	6 (4)	0.759
Fatigue	6 (4)	3 (2)	0.501
Rash	6 (4)	3 (2)	0.501
Stomach/bowel symptoms	1 (1)	6 (4)	0.121

	Standard Care N=155 (%)	Dose Adaptation N=155 (%)	P-value
Heartburn	6 (4)	0	0.030
Palpitations	2 (1)	5 (3)	0.448
Cough	5 (3)	0	0.061
Dyspnea, sthmatform	4 (3)	0	0.123
Diarrhoea	4 (3)	2 (1)	0.684
Pharyngitis	4 (3)	3 (2)	1.000
Stomachache	3 (2)	3 (2)	1.000
Lower back pain	4 (3)	2 (1)	0.684
Vivid/bad dreams	3 (2)	3 (2)	1.000
Bronchitis	2 (1)	4 (3)	0.684
Itching	1 (1)	4 (3)	0.371
Flu like symptoms	2 (1)	3 (2)	1.000
Dizziness	2 (1)	3 (2)	1.000
Bloating	1 (1)	3 (2)	0.623
Vomiting	0	3 (2)	0.248

Conclusions

Dans cette population de fumeurs ayant une maladie liée au tabac et malgré cela incapable d'arrêter de fumer:

- **L'adaptation posologique basée sur la cotinine salivaire par rapport à la prise en charge habituelle: prescription de TSN selon les symptômes cliniques, n'augmente pas l'abstinence**
- **Le meilleur prédicteur d'abstinence est l'envie de fumer: l'envie faible prédit l'abstinence, l'envie forte prédit la reprise du tabac**