

Tabac :

Qu'en est-il de la prise en charge
des patients VIH ?



Dr Nathalie Wirth

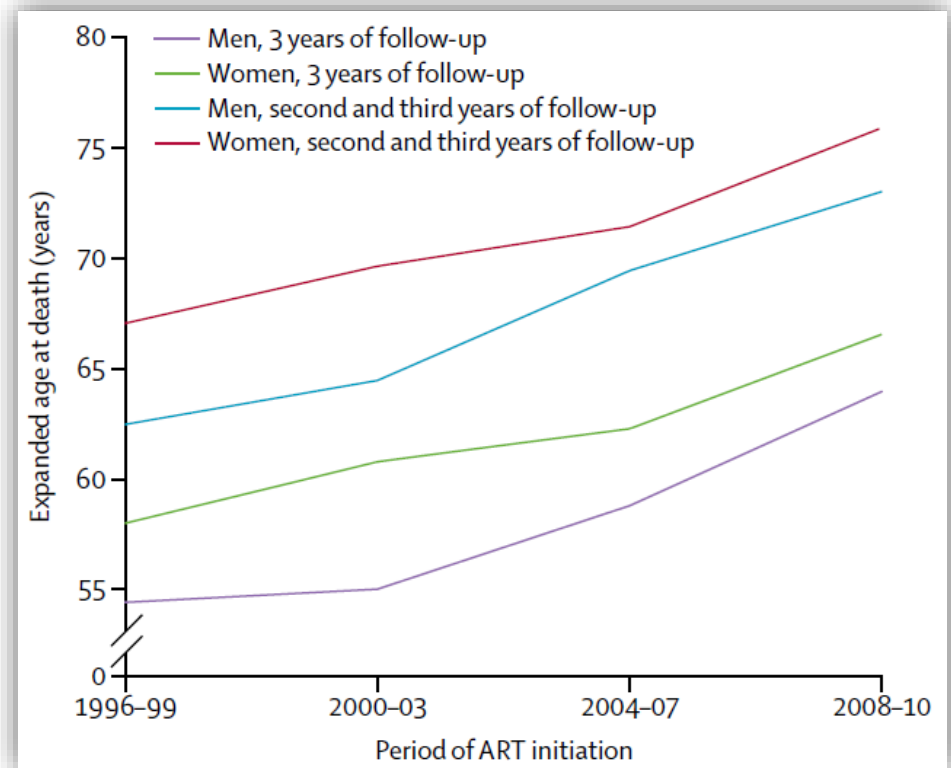
n.wirth@chru-nancy.fr

Lien d'intérêt : aucun

Patients VIH :

Augmentation de l'espérance de vie

- Espérance de vie des personnes de 20 ans traitées depuis 2008-2010
 - vs population générale en France :
 - ✓ Hommes : 73 ans (vs 79 ans)
 - ✓ Femmes : 76 ans (vs 85 ans)
 - Augmentation de près 10 ans / 1996
 - ✓ Si suppression virale = quasi identique à population générale *
 - Déterminants majeurs :
 - ✓ **Tabagisme** et diagnostic tardif



The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV* 2017;4:e349-e356

* Helleberg M, *et al.* Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:727-34

Patients VIH :

Très exposés au tabagisme

- Consommation de tabac chez les personnes vivants avec le VIH (PVVIH)
 - Largement supérieure à celle observée dans la population générale :
 - ✓ 40 à 70 % [1]
 - ✓ Cohorte FHDH-ANRS CO4 , 2014 : Tabagisme actif : 43,2 % [2]

	UDI n=189	HSH n=173	HET-FR n=227	HET-ETR n=63	p-value
Facteurs de risque comportementaux					
Tabagisme quotidien	96,6	74,7	63,6	31,1	<0,001
Alcool >50g/jour	20,8	12,2	8,5	7,1	<0,0001

* UDI : usagers de drogue par voie intraveineuse français ou étrangers ; HSH : hommes français ou étrangers ayant des relations sexuelles avec des hommes ; HET-ETR : hommes et femmes hétérosexuels étrangers n'appartenant pas aux groupes précédents ; HET-FR : hommes et femmes hétérosexuels français.

1. Tron L, *et al.* Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One* 2014;9:e107451.
2. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemie.pdf

Patients VIH :

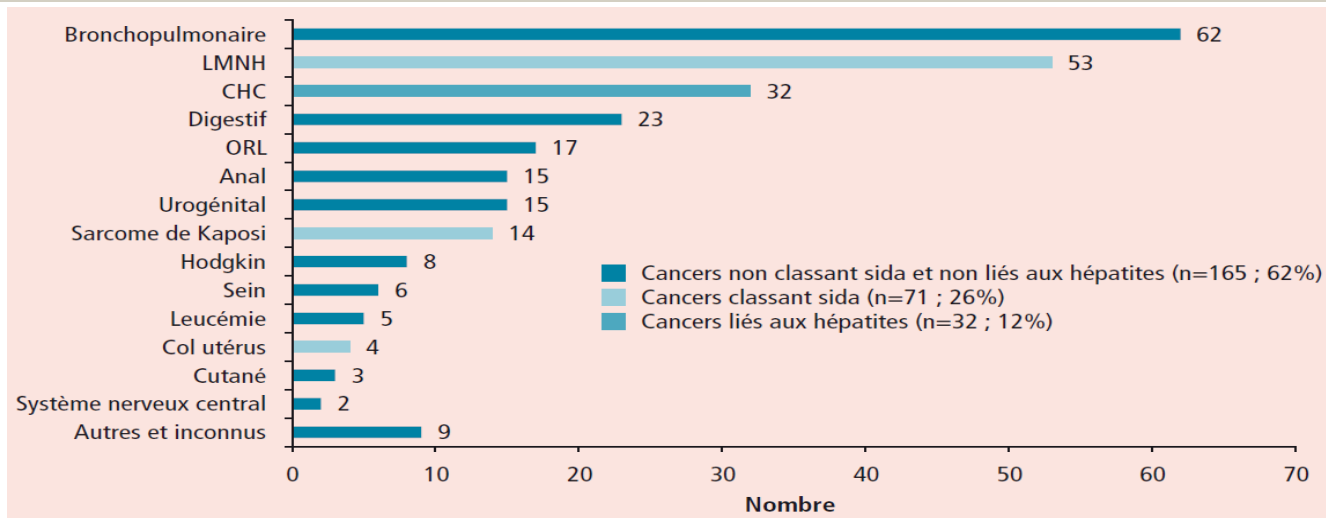
Tabac = Facteur de risque de morbi-mortalité

- Tabac est responsable chez les PVVIH de :
 - 24% des décès toutes causes confondues
 - ✓ 30% des cancers non SIDA
 - ✓ Augmentation de 25% du risque de maladies cardiovasculaires
 - ✓ 25% des pneumonies bactériennes
- Causes :
 - Prévalence tabagique supérieure à celle population générale
 - Augmentation de l'impact du tabac chez le PVVIH vs population générale
 - **Tabac = facteur de risque indépendant**

Pool ER, *et al.* Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS.
Cochrane Database Syst Rev 2016;6:CD011120.

Patients VIH :

Très exposés aux complications



● Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

- Risque 2 à 3 fois plus élevé chez les PVVIH vs population générale
- Les PVVIH sont atteints plus jeunes de 4 années vs population générale
- Les patients infectés par le VIH atteints de CBP sont fumeurs dans 90% des cas
- L'immunodépression est un facteur de risque indépendant du tabac
- Traitement plus complexe / population générale : *interactions ARV, agressivité tumorale et comorbidités particulières*
- Pronostic sévère = 15% survie à 5 ans (idem population générale)

Domblides C, *et al.* Le cancer bronchopulmonaire chez les patients infectés par le VIH. *Bull Cancer* 2018;105:111-119

Caroline Roussillon, *et al.* Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *BEH* 2012;46-47:541-45

Patients VIH :

Très exposés aux complications

- **Maladies cardiovasculaires** ^[1]
 - 10% des décès chez les PVVIH en France ^[2]
 - Risque IDM équivalent PVVIH non-fumeurs vs population générale
 - Part du risque d'IDM attribuable au tabagisme (passé ou présent) chez les PVVIH
 - ✓ = 72% vs 24% dans la population contrôle
 - Exposition à certains antirétroviraux ? Rôle marginal
 - L'arrêt du tabac
 - ✓ Diminution de plus de 40% des IDM chez les PVVIH
 - ✓ Devrait être une priorité dans les soins du VIH

1. Rasmussen LD. Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin Infect Dis* 2015;60:1415-23.

2. Caroline Roussillon, *et al.* Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *BEH* 2012;46-47:541-45 .

Patients VIH :

Très exposés aux complications

- **BPCO**

- Augmentation de la fréquence de survenue de BPCO chez les PVVIH
- Emerge comme une comorbidité majeure du VIH
- Risque d'exacerbation BPCO plus important chez les PVVIH vs population générale ^[1]
- L'emphysème est plus particulièrement fréquent chez PVVIH ^[1,2]

1. **Drummond MB, et al.** Obstructive Lung Diseases in HIV: A Clinical Review and Identification of Key Future Research Needs. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:277-88.
2. **Petrache I, et al.** HIV associated pulmonary emphysema: a review of the literature and inquiry into its mechanism. *Thorax* 2008;63:463-9.

Patients VIH :

Très exposés aux complications

- **Pneumopathie bactérienne pulmonaire**

- Cause majeure de morbidité chez les PVVIH

- Facteurs de risque :

- ✓ Faible taux cellules CD4

- ✓ Absence ART

- ✓ **TABAC**

- ✓ Contamination par injection IV de drogues et hépatites

- Risque X 2 à 3 chez les PVVIH fumeurs

- Bénéfice de l'arrêt du tabac au-delà de 1 an, quel que soit le niveau de d'immunodéficience :

- ✓ Incidence :

- 16,5 pour 1000 patients-années (PA) chez les fumeurs

- 7,9 pour 1000 PA chez les anciens fumeurs

- 6,5 pour 1000 PA chez les non fumeurs

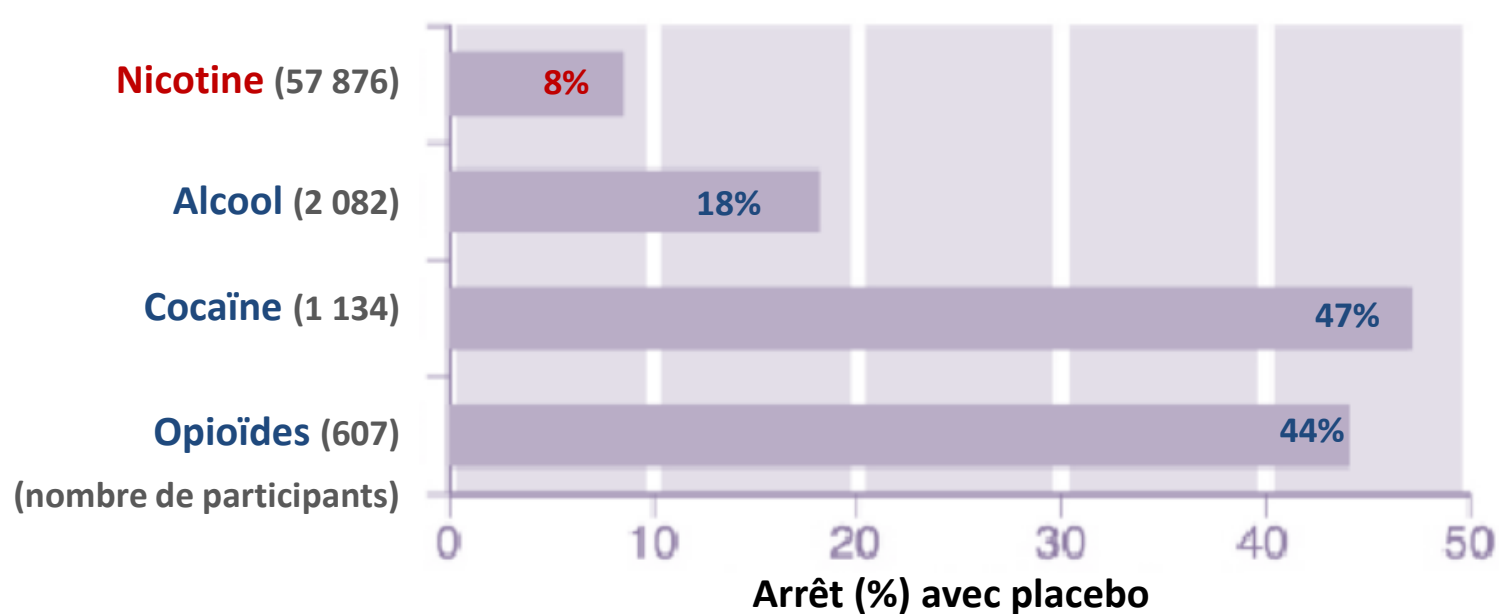
Bénard A, *et al.* HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:378-83.

Bénard A, *et al.* Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One* 2010;5:e8896.

1

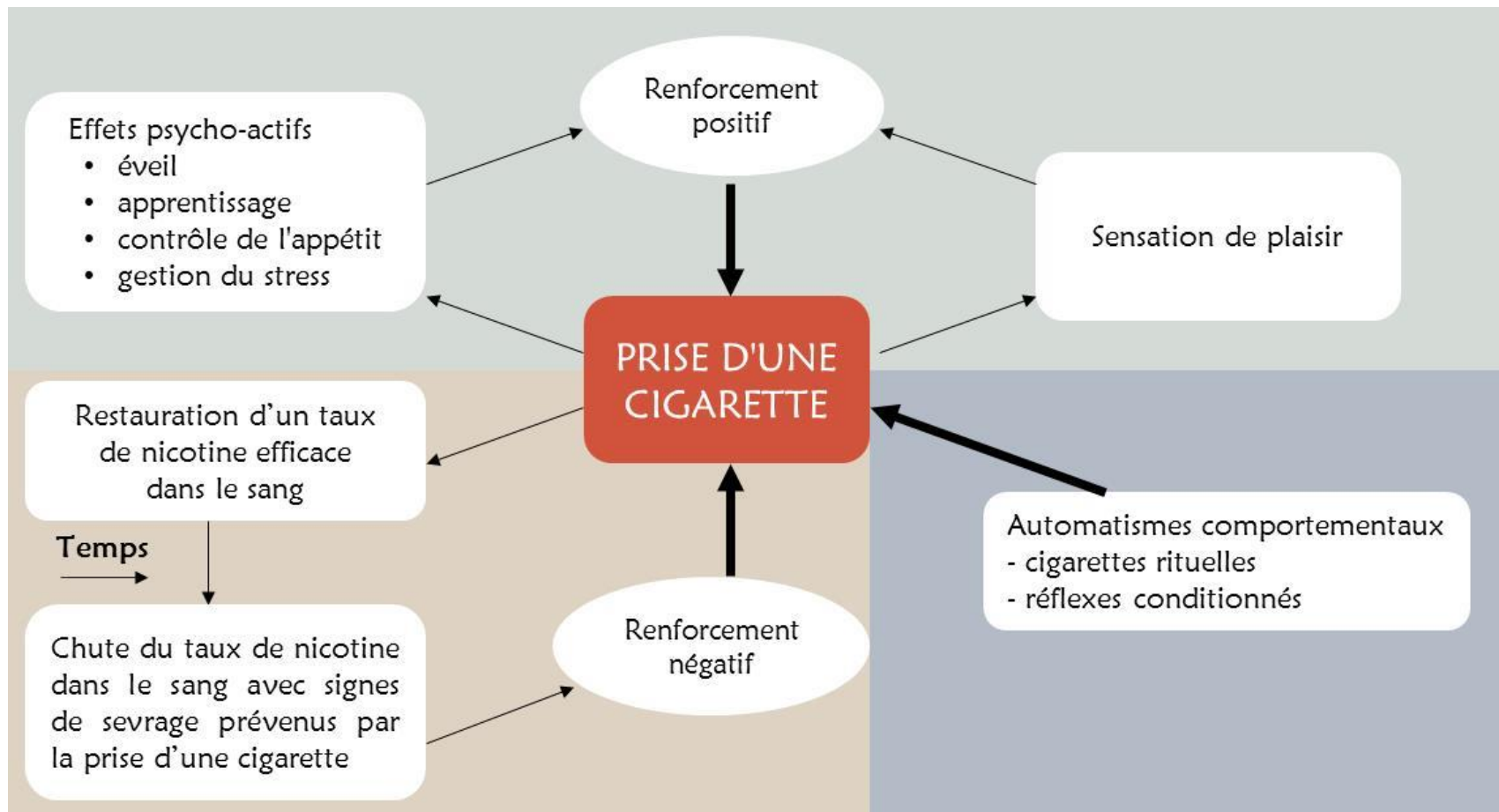
Nicotine = Drogue « dure »

- 2/3 personnes qui essaient une cigarette deviennent, au moins temporairement, fumeurs journaliers ^[1]
- Taux d'arrêt avec placebo pour différentes addictions ^[2]



1. Birge M, *et al.* What proportion of people who try one cigarette become daily smokers? A meta analysis of representative surveys. *Nicotine Tob Res* 2017;doi: 10.1093/ntr/ntx243 [Epub ahead of print].
2. Moore RA, *et al.* Do placebo response rates from cessation trials inform on strength of addictions? *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:192–211.

Tabagisme = Addiction = Maladie chronique



Bohadana A, Martinet Y, Spinosa A, Wirth N - *Tabac : stop* ! Paris, Seuil/Masson, 2003, 143 p

Bénéfices pour la santé = Zéro tabac (1)

Pourquoi ?

- Quid de la réduction du nombre de cigarettes fumées ?
 - Réduction d'exposition aux toxiques incertaine :
 - Phénomène de compensation
 - Un marqueur simple : CO
- Objectif principal : l'arrêt complet
- A envisager :
 - dans certains cas particuliers
 - avec prescription simultanée de substituts nicotiques



Bénéfices pour la santé = Zéro tabac (2)

Pourquoi ?

- **Risque de cancer broncho-pulmonaire**

→ Le risque est principalement lié au nombre d'années de tabagisme et beaucoup moins à celui de cigarettes fumées par jour ^[1]

→ Le risque cumulé de cancer du poumon diminue suite à l'arrêt du tabac ^[2]

Age d'arrêt		Risque cumulé
30 ans	→	2%
40 ans	→	3%
50 ans	→	6%
60 ans	→	10%

✓ Absence d'arrêt : risque de 16% à 75 ans

1. Doll R, *et al.* Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:303-13.

2. Peto R, *et al.* Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-29.

Bénéfices pour la santé = Zéro tabac (3)

Pourquoi ?

- **Risque cardiovasculaire (CV)** ^[1]

→ Dès une cigarette par jour, le risque CV augmente vs jamais fumeurs :

	Hommes	Femmes
Infarctus	+ 48%	+ 57%
AVC	+ 25%	+ 31%

→ Soit 40% à 50% du risque lié à la consommation de 20 cigarettes / jour

→ Absence de seuil de consommation de tabac au dessous duquel fumer soit sans risque CV

→ Le risque d'IM diminue avec l'arrêt du tabac :

- Bénéfices rapides et importants uniquement si arrêt total du tabac à tous les stades de la maladie coronarienne ^[2]
- Réduction de la mortalité par IDM de 32% chez des patients coronariens sevrés ^[3]

1. Hackshaw A. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:j5855.

2. Thomas D. Tabagisme et maladies cardiovasculaires. *Rev Prat* 2012;62:339-43.

3. Critchley JA, et al. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-9

Patients VIH :

Une demande réelle de PEC

- 70% des fumeurs réguliers ont déjà essayé d'arrêter de fumer et 42% d'entre eux dès l'annonce du diagnostic
 - 60% présentent une dépendance moyenne ou forte
 - Consommation excessive* de cannabis : 23%, d'alcool : 12%
 - Prévalence des symptômes dépressifs élevée : 50%

* Consommation excessive :

Cannabis : consommation quotidienne

Alcool : Hommes : > 3 verres/jour ; Femmes : > 2 verres/jour

Bénard A, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:458-68

Arrêt du tabac = Difficile

Pourquoi ?

- **Syndrome de sevrage au tabac - DSM V**

A Utilisation quotidienne de tabac pendant au moins plusieurs semaines

B Arrêt brutal de l'utilisation ou réduction de la nicotine utilisée, suivie, dans les 24 heures, d'au moins quatre des signes ou symptômes suivants :

- irritabilité, frustration ou colère
- anxiété
- difficulté de concentration
- augmentation de l'appétit
- fébrilité
- humeur dépressive
- insomnie

C Les signes ou symptômes du critère B cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D Les signes ou symptômes ne sont pas imputables à une affection médicale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication ou un sevrage d'une autre substance.

Crocq MA, *et al.* American Psychiatric Association .Mini DSM-5 Critères diagnostiques, 3^{ème} édition, Elsevier Masson 2016, 408 p

Arrêt du tabac = Difficile

Pourquoi ?

- **Motivation / Ambivalence / Craintes**

→ Beaucoup de fausses idées

- ✓ « *C'est trop tard pour arrêter* »
- ✓ « *C'est pas le bon moment pour arrêter* »
- ✓ « *Fumer m'aide à gérer le stress* »
- ✓ « *Les traitements nicotiques sont toxiques* »
- ✓ « *Les traitements nicotiques ne servent à rien* »
- ✓ « *Il faut de la volonté pour arrêter de fumer* »
- ✓ « *J'ai déjà essayé d'arrêter de fumer et c'est trop dur, je n'y suis pas parvenu(e)* »
- ✓ « *Fumer est mon seul plaisir, me permet de souffler* »
- ✓

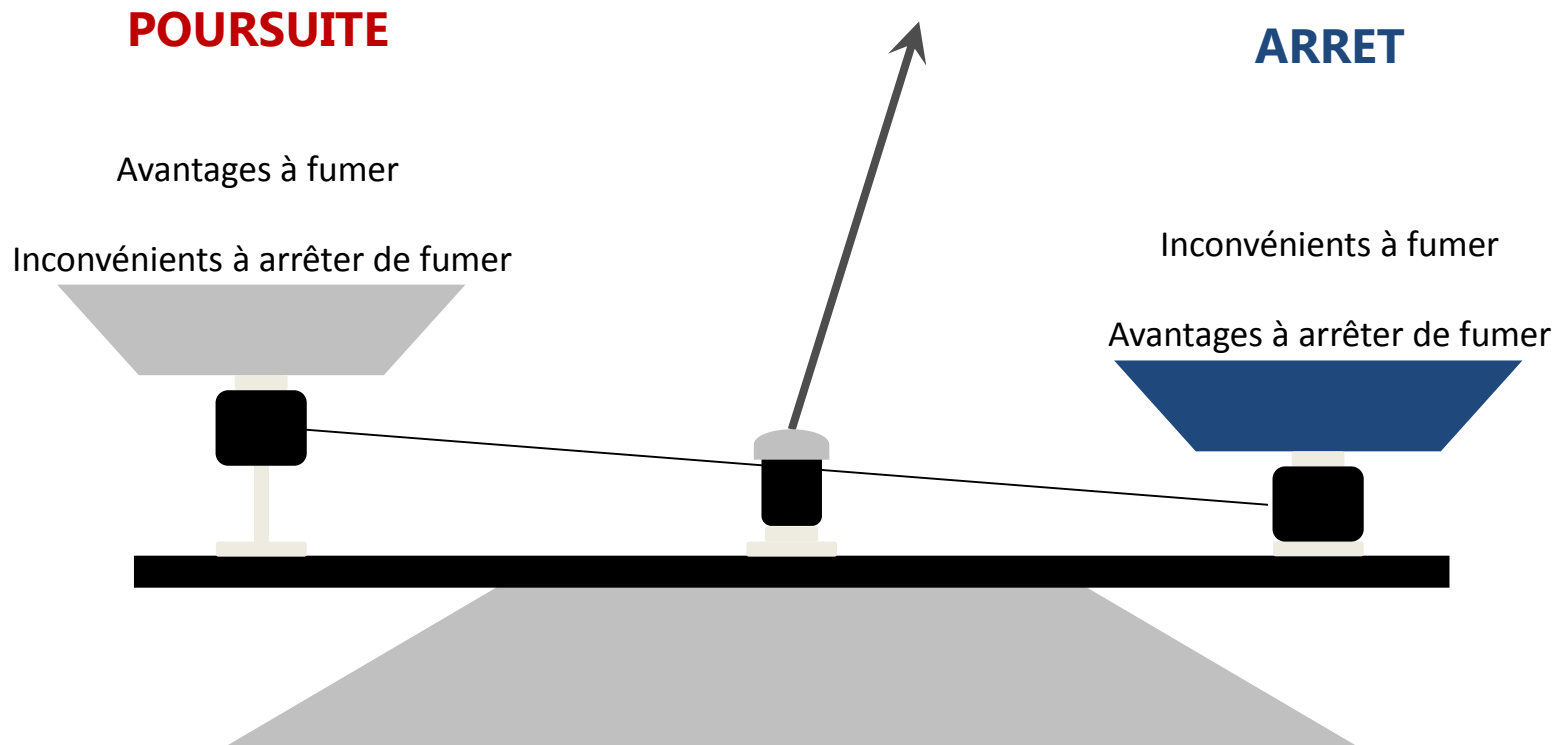
PEC thérapeutique :

Pour qui ? Comment ?

- Pour tous les fumeurs : ne pas attendre qu'ils soient motivés
- PEC médicale selon les recommandations de bonne pratique clinique (*evidence based medicine*)
 - Systématique, au même titre que les autres facteurs de risques, par tous les professionnels de santé en fonction de leur spécificité :
 - ✓ Niveau 1 : information, conseil d'arrêt, information
+/- orientation vers consultation spécialisée
 - ✓ Niveau 2 : idem + prescription médicamenteuse
+/- orientation vers consultation spécialisée
 - ✓ Niveau 3 : consultation spécialisée pluridisciplinaire
- Comment ?
 - Conseil d'arrêt (*Ask, Advice, Refer*) : message clair, ferme, personnalisé
 - Intervention brève : information, orientation
 - Entretien motivationnel / Ambivalence du fumeur
 - Prise en charge thérapeutique (selon les recommandations de bonne pratique clinique / *evidence based medicine*, HAS 2014)
 - Recours à une consultation spécialisée de tabacologie / addictologie

PEC thérapeutique : Ambivalence du fumeur

- Balance décisionnelle



PEC thérapeutique :

Traitement de la dépendance nicotinique

- **Stratégie thérapeutique**

→ Repose sur différentes recommandations de pratique clinique :

- ✓ Nationales

- ANAES (conférence de consensus 1998)
- AFSSAPS (2003)
- ANAES (conférence de consensus/grossesse 2004)
- HAS (2014)
- INCa (2016)

- ✓ Internationales

- Revue Cochrane
- US Department of Health and Human Services, Etats-Unis
 - » Clinical Practice Guideline
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Royaume-Uni
 - » NICE Public Health guidance

3

PEC thérapeutique :

Le choix d'un traitement pharmacologique

Traitement	Nombre de bras	Estimation odds ratio (95% IC)	Estimation taux abstinence à 6 mois (95% IC)
Placebo	80	1,0	13,8
Monothérapie			
Varenicline (2 mg/j)	5	3,1 (2,5–3,8)	33,2 (28,9–37,8)
Patch, dose élevée (> 25 mg) durée standard ou long terme	4	2,3 (1,7–3,0)	26,5 (21,3–32,5)
Gommes Long terme (> 14 semaines)	6	2,2 (1,5–3,2)	26,1 (19,7–33,6)
Combinaison de thérapies			
Patch (long terme ; >14 semaines) + NRT <i>ad lib</i> (gomme ou spray)	3	3,6 (2,5–5,2)	36,5 (28,6–45,3)
Patch + Inhalateur	2	2,2 (1,3– 3,6)	25,8 (17,4–36,5)

Fiore MC, *et al.* *Treating tobacco use and dependence: 2008 update*. Clinical Practice Guideline. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services. Public Health Service; May 2008

3 Patients VIH :

Traitement pharmacologique du tabagisme (1)

- Peu d'études évaluant les traitements de la dépendance au tabac chez les patients infectés par le VIH

→ **Traitement substitutif nicotinique (TSN) ***

- ✓ Plusieurs études confirment la faisabilité de sevrage tabagique chez les patients infectés par le VIH à l'aide de TSN
- ✓ Il semblerait qu'une prise en charge plus intensive associant traitement pharmacologique et thérapie comportementale soit plus efficace
- ✓ Vente libre en pharmacie
- ✓ Remboursement progressif à 65% par la Sécurité Sociale (20 mai 2018)
 - Sur ordonnance
 - Forfait SS : 150€ / année civile (ordonnance spécifique)

* Pool ER, et al. Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD011120

3 Patients VIH :

Traitement pharmacologique du tabagisme (2)

- Peu d'études évaluant les traitements de la dépendance au tabac chez les patients infectés par le VIH

→ Varénicline

- ✓ Étude tolérance, efficacité :

- Absence d'interaction avec le cytochrome P450 [1,2]
- Protocole **INTERACTIV** (France) [3]
 - » période de traitement de 12 semaines (0,5 mg une fois par jour jusqu'à 1 mg deux fois par jour de Varénicline)
 - » taux d'abstinence à 1 an dans le bras Varénicline : 18 % vs placebo 7% (mITT):
OR = 2,7 (95% IC : 1,1–6,5 ; p=0,029)
 - » tolérance similaire à celle du placebo

- ✓ Indication :

- **En seconde intention**, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiques
- Chez les adultes ayant une forte dépendance au tabac : score test de **Fagerström ≥ 7**

1. Cui Q, *et al.* Safety and tolerability of varenicline tartrate for smoking cessation in HIV-infected subjects : a pilot open-label study. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26:12-9.
2. Ferketich AK, *et al.* Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013;15:247-54.
3. Mercie P, *et al.* Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV* 2018;5:e126-e135.

3 Patients VIH :

Traitement pharmacologique du tabagisme (3)

- Peu d'études évaluant les traitements de la dépendance au tabac chez les patients infectés par le VIH

→ Bupropion

- ✓ Interactions médicamenteuses avec certains traitements antirétroviraux [1,2]
 - Dans une série d'études chez des volontaires sains, le ritonavir ou une association de ritonavir et de lopinavir (Kaletra®), entraînent une diminution dose-dépendante d'environ 20 à 80 % de l'exposition au bupropion et à ses principaux métabolites. Ces données suggèrent un effet inducteur sur le métabolisme du bupropion. Les patients recevant du ritonavir peuvent nécessiter des doses de bupropion plus élevées mais la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

1. Hesse L, *et al.* Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metab Dispos* 2001;29:100-102
2. Thompson A, *et al.* Psychotropic medications and HIV. *Clin Infect Dis* 2006;42:1305-1310

Patients VIH :

Traitement du tabagisme

- **Les thérapies cognitives et comportementales**

- Fumer est un comportement appris puis maintenu par une dépendance, constamment renforcée par les stimuli environnementaux.
- L'arrêt du tabac suppose de modifier quelques habitudes fortement liées au comportement tabagique et le rôle du thérapeute est d'accompagner et d'aider l'ex-fumeur à progresser dans l'apprentissage du changement.
- Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) visent à modifier les comportements inadaptés de l'individu en favorisant un déconditionnement qui entraîne une extinction du comportement inadapté acquis et le remplacement par un comportement plus adapté.
- Ceci suppose que le sujet s'implique activement avec l'aide d'un médecin.
- Les TCC augmentent les chances de réussite à 6 mois par rapport à une médication seule.

Stead LF, *et al.* Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation.
Cochrane Database Syst Rev 2015;10:CD009670

Patients VIH :

Traitement du tabagisme

- **En conclusion**

- Comorbidités et mortalité liées au tabagisme de plus en plus fréquentes chez une population qui vieillit
- Tabagisme = maladie chronique
- Tabagisme n'est pas une fatalité
- Sevrage tabagique plus compliqué mais pas impossible :
 - ✓ PEC intensive efficace sur le court terme 13% (< 6 mois) vs 8% (≥ 6 mois) *
- Intérêt d'une prise en charge médicale spécialisée et pluridisciplinaire
- Recherche clinique encore nécessaire / patients infectés par le VIH

* **Pool ER, et al.** Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS.
Cochrane Database Syst Rev 2016;6:CD011120