

Étude de cas

Arrêter de fumer peut tuer !

Smoking cessation can be fatal!

Marion Villain^{1*}, Julie Evans², Vincent Cirimele¹, Pascal Kintz¹

¹ Laboratoire ChemTox, 3 rue Gruninger, 67400 Illkirch, France

² Eurofins Genetic Services, Chorley, UK

Résumé – La varénicline, développée par les laboratoires Pfizer, est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques. La spécialité Champix[®], contenant ce principe actif, est autorisée à la vente pour l'aide à l'arrêt du tabac mais reste sous surveillance des autorités sanitaires et n'est disponible que sur ordonnance médicale (liste I). Nous décrivons ci-dessous le cas du suicide d'un sujet sous traitement au Champix[®]. Un homme de 39 ans est retrouvé mort à son domicile avec des entailles profondes au poignet. De la varénicline lui était prescrite depuis plusieurs mois à la posologie de 1 mg, 2 fois par jour. Le laboratoire a reçu un échantillon de sang pour réaliser un screening large, incluant la varénicline. Une méthode de dosage par LC-MS/MS, technique sensible et spécifique, a été développée pour cette molécule. 1 mL de sang a été extrait avec 5 mL d'un mélange dichlorométhane/isopropanol/*n*-heptane (25/10/65) à pH 9,5, en présence de diazépam-d₅, utilisé comme étalon interne (EI). La séparation a été effectuée sur une colonne XTerra MS C18, avec un gradient d'acétonitrile et d'acide formique. La varénicline a été identifiée par 3 transitions (*m/z* 212 > 169, 212 > 183 et 212 > 195) et l'étalon interne par 2 transitions (290 > 154 et 290 > 198). La limite de quantification a été évaluée à 1 ng/mL. La varénicline dans l'échantillon de sang a été quantifiée à 10 ng/mL mais cette concentration ne peut pas être comparée à des taux thérapeutiques par manque de données pharmacocinétiques dans la littérature. De par ses effets potentiels sur le comportement et une alerte européenne sur le risque de dépression, l'influence de la varénicline sur le mental devrait être évaluée en cas de suicide.

Mots clés : Varénicline, *post mortem*, suicide, LC-MS/MS

Abstract – The most effective smoking cessation programs involve a combination of pharmacotherapy and behavioural and/or cognitive counselling to improve abstinence rates. Varenicline (Champix in France and the UK), the most recently approved agent for tobacco cessation, is the first drug in a new class (alpha4beta2 partial agonist) that binds to the nicotinic receptors to release dopamine and alleviate withdrawal symptoms. As the literature reports psychiatric disorders being linked to varenicline as an issue, we describe the case of a man who committed suicide while receiving therapy with this drug. The deceased (a 39 year-old man) was found dead at his home address with slash wounds to his wrist. The deceased had been prescribed varenicline for several months at a dose of 1 tablet (1 mg) twice daily. The lab received a blood specimen to perform a screening for unknown drugs, including varenicline. Due to its selectivity and sensitivity, liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry was chosen as the best approach to develop a procedure for varenicline. 1 mL of blood was extracted with 5 mL of a mixture of dichloromethane/isopropanol/*n*-heptane (25/10/65) at pH 9.5 (phosphate buffer), in the presence of diazepam-d₅, used as an internal standard (IS). The resultant blood extract was separated on a XTerra MS C18 column using a gradient of acetonitrile and formic acid in water. Drugs were identified by 3 or 2 transitions (*m/z* 212 > 169, 212 > 183 and 212 > 195 and 290 > 154 and 290 > 198 for varenicline and IS, respectively). The limit of quantitation of varenicline was 1 ng/mL. The concentration of varenicline in the blood was determined to be 10 ng/mL. This concentration could not be compared with therapeutic levels, as there are no therapeutic concentrations reported in the literature. Due to its potential effects on behaviour, the influence of the drug on the mental functioning of the user should be considered in cases of suicide.

Key words: Varenicline, *post mortem*, suicide, LC-MS/MS

Reçu le 10 novembre 2008, accepté après modifications le 9 mars 2009

Publication en ligne le 25 avril 2009

* Correspondance : Marion Villain, mwillain@labochemtox.com

1 Introduction

Le tabac tue plus de 4 millions de personnes par an, ce qui en fait une des plus importantes causes de mortalité dans le monde. Arrêter de fumer est bénéfique pour la santé, quelque soit l'âge et le sexe. Mais la plupart des tentatives ne sont pas concluantes, du fait de la forte dépendance des fumeurs à la nicotine.

Selon les spécialistes, le programme le plus efficace pour arrêter de fumer comprendrait une pharmacothérapie (remplacement de la nicotine par une autre molécule (ex : bupropion)) associée à un suivi psychologique.

La varénicline (Champix® en France et en Angleterre; Chantix aux USA), nouvelle molécule prescrite pour l'aide à l'arrêt du tabac, est la première d'une nouvelle classe (agoniste partiel $\alpha 4\beta 2$) qui se lie aux récepteurs nicotiques et libère de la dopamine dans le cerveau, ce qui réduit le syndrome de manque [1]. Les agonistes partiels des récepteurs nicotiques favorisent l'arrêt du tabac en maintenant un taux modéré de dopamine pour contrecarrer les syndromes de manque (effet agoniste) tout en réduisant le désir de fumer (effet antagoniste). Il a été démontré que la varénicline augmente d'un facteur 3 les chances d'arrêter de fumer sur le long terme, en comparaison avec les tentatives d'arrêt non assistées pharmacologiquement. Une étude montre que plus de sujets arrêtent de fumer avec la varénicline qu'avec le bupropion [2]. Il a également été publié que l'abstinence était meilleure et que les effets de manque et l'envie de fumer étaient moindres à la fin d'un traitement à la varénicline, par rapport aux patchs transdermiques de nicotine [3].

À la posologie de 1 mg, 2 fois par jour, la varénicline semble sans danger et bien tolérée [4]. L'effet indésirable le plus important est la nausée, mais elle est le plus souvent faible à modérée et tend à diminuer avec l'accoutumance [2, 4]. Les autres effets secondaires sont l'insomnie, la migraine, les rêves anormaux, la constipation et les douleurs abdominales [5, 6].

Il a été publié que la varénicline peut être associée à des troubles psychiatriques, en particulier chez des patients présentant des désordres mentaux [7-10]. Dans ces cas là, l'utilisation de cette molécule n'est pas recommandée.

Récemment, des alertes sur les risques suicidaires liés à la varénicline ont été publiées dans la presse (Wall Street Journal, 21 May 2008).

Nous présentons ci-dessous le cas du suicide d'un homme sous traitement au Champix® ainsi que les implications médico-légales.

2 Cas

La victime, un homme de type caucasien de 39 ans, a été retrouvée morte sur le palier de sa maison avec des entailles profondes au poignet. Un traitement à la varénicline lui était prescrit depuis plusieurs mois à la posologie de 1 mg, 2 fois par jour. Le laboratoire a reçu un échantillon de 12 mL de sang cardiaque pour réaliser une recherche large de substances, incluant la varénicline.

Il n'a pas été rapporté de maladies mentales, de dépression ni de tentatives de suicides dans le passé de la victime. Aucune raison évidente (séparation, problèmes au travail, toxicomanie...) à ce geste n'a été avancée par les forces de l'ordre.

3 Matériels et méthodes

De par sa sensibilité et spécificité, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) a été l'approche choisie pour doser la varénicline. 1 mL de sang a été extrait dans 5 mL d'un mélange dichlorométhane/isopropanol/*n*-heptane (25/10/65) à pH 9,5 (1 mL de tampon phosphate saturé), en présence de 10 ng de diazepam- d_5 , utilisé comme étalon interne (EI). Après agitation, centrifugation et évaporation à sec de la phase organique, l'extrait a été reconstitué dans 50 μ L d'un mélange acétonitrile/eau (1/99, v/v) et séparé sur une colonne XTerra MS C18 (100 \times 2,1 mm, 3,5 μ m) éluée avec un gradient délivré à un débit de 0,2 mL/min (1 % acétonitrile - 99 % acide formique (0,1 %) jusqu'à 80-20 % en 10 min). Un volume d'injection de 10 μ L a été utilisé. Un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro Micro (Micromass-Waters) avec une interface Z-Spray a été utilisé pour les analyses. L'ionisation était de l'électrospray en mode positif (ES+).

Les conditions ci-dessous ont été optimisées pour l'analyse de la varénicline et de l'EI : voltage de capillaire : 1,0 kV ; température de source : 120 °C ; gaz de désolvatation (azote) chauffé à 350 °C et délivré à un débit de 550 L/h. De façon à optimiser les conditions MRM, le voltage de cône a été ajusté pour maximiser l'intensité de l'ion moléculaire protoné. La pression du gaz de collision (argon) a été maintenue à $3,0 \times 10^{-3}$ bar et l'énergie de collision (eV) a été ajustée pour optimiser le signal des ions fils les plus abondants (tableau I). Le logiciel MassLynx 4.0 a été utilisé pour la quantification. La transition m/z 212 > 169 a été choisie pour la quantification de la varénicline.

La linéarité dans le sang total a été observée de 1 à 50 ng/mL. La limite de quantification (LOQ) de la varénicline a été évaluée à 1 ng/mL.

4 Résultats et discussion

Hormis un article traitant du métabolisme [11], il n'y a pas de publication disponible dans la littérature scientifique sur l'analyse biologique de la varénicline. La varénicline a été extraite selon la procédure de criblage du laboratoire. Il n'y avait pas de spécificité chimique de la molécule.

La figure 1 représente le chromatogramme obtenu après extraction du sang de la victime. La varénicline dans le sang a été mesurée à 10 ng/mL. La LC-MS/MS est la méthode de choix pour doser de faibles concentrations de xénobiotiques dans le sang du fait de son extraordinaire sensibilité et spécificité. La concentration retrouvée ne peut pas être comparée avec des taux thérapeutiques, puisque ceux-ci ne sont pas établis dans la littérature. Selon le laboratoire Pfizer [12], une dose quotidienne de 3 mg conduit à une C_{max} de 20 ng/mL. De plus, si l'on considère le volume de distribution de la varénicline annoncé par le fabricant (415L, CV 50 %), la concentration retrouvée chez ce sujet n'apparaît pas comme excessive. Enfin, rien n'est connu à ce jour sur la redistribution post mortem de cette molécule.

Un screening général (médicaments, stupéfiants, pesticides...) réalisé sur l'échantillon de sang de la victime par

Tableau I. Transitions MRM et conditions pour la mesure de la varénicline et de l'EI.

| Composés | Ion parent (<i>m/z</i>) | Ion fils (<i>m/z</i>) | Voltage du cône (V) | Énergie de collision (eV) |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------|
| varénicline | 212,0 | 169,0 | 30 | 18 |
| | | 183,1 | 30 | 18 |
| | | 195,1 | 30 | 18 |
| diazepam-d ₅ | 289,9 | 154,0 | 40 | 32 |
| | | 198,2 | 40 | 32 |

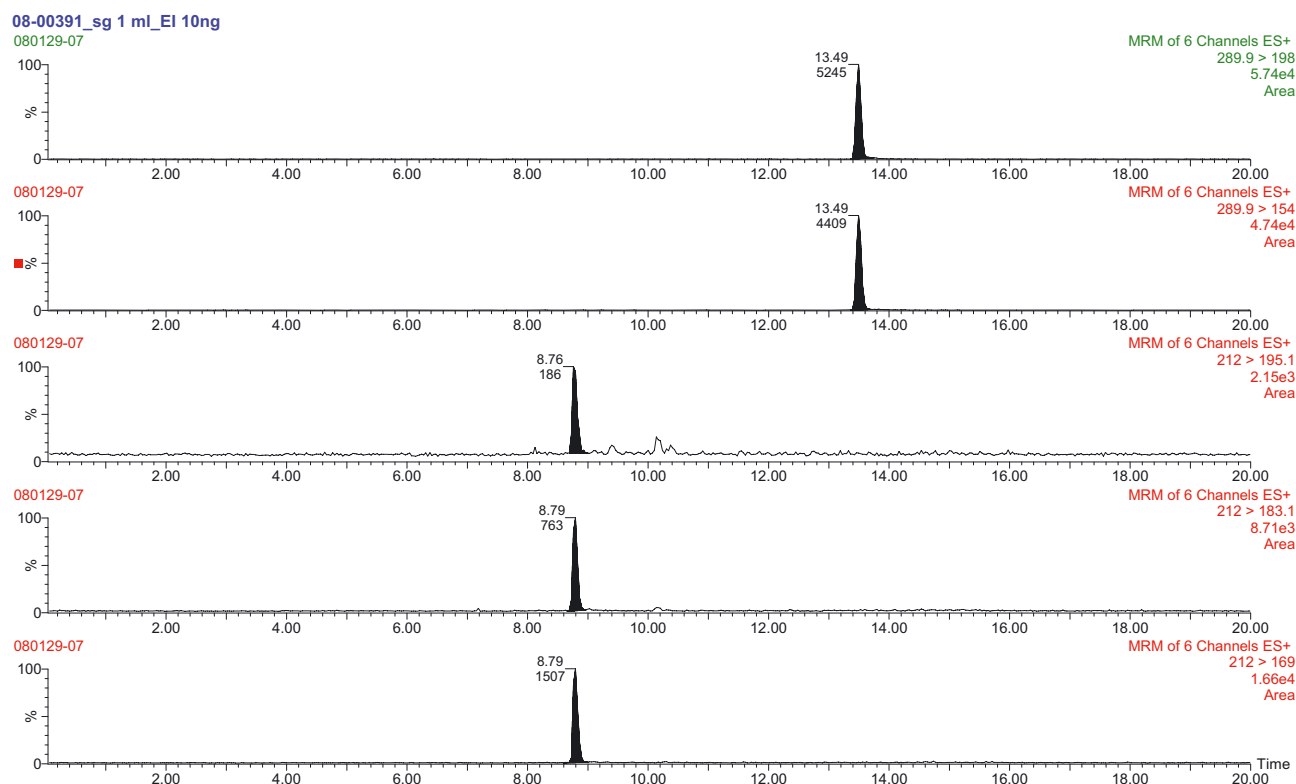


Fig. 1. Chromatogramme de l'extrait de sang de la victime. La concentration en varénicline est de 10 ng/mL. En haut, les 2 transitions de l'EI. En bas, les 3 transitions de la varénicline.

chromatographie liquide couplée à un barrette de diode (LC-DAD) puis par chromatographie gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse (GC/MS) n'a pas démontré la présence d'un autre toxique. L'alcoolémie était négative. Ainsi, étant donné son activité potentielle sur le psychique et l'absence de raisons évidentes de vouloir mourir, il est acceptable de considérer que la varénicline ait pu participer à la survenue d'envies suicidaires.

Bien qu'il n'existe pas de contre-indications établies liées aux problèmes psychiatriques, la varénicline est considérée inadaptée pour le traitement de sujets ayant des troubles mentaux. En effet, plusieurs rapports portant sur des épisodes obsessionnels et sur une exacerbation de la schizophrénie induits par la varénicline ont été publiés dans la littérature [7–10]. Le 17 décembre 2007, l'agence européenne du médicament a délivré un communiqué de presse dans lequel elle concluait que

des alertes sur l'induction potentielle d'idées suicidaires par la varénicline devraient être mises en place pour prévenir médecins et patients (www.afssaps.fr).

5 Conclusion

Le cas du suicide d'un homme de 39 ans sous traitement à la varénicline a été présenté. C'est la première fois que le dosage dans le sang de cette molécule est décrit dans la littérature. Une concentration de 10 ng/mL a été mesurée sans qu'il soit possible de l'interpréter définitivement quant à un taux thérapeutique ou toxique. Les effets potentiels de la varénicline sur le comportement doivent être considérés dans les cas de suicides. De plus, dans les cas de modifications psychiques de patients sous varénicline, incluant une issue fatale, un dosage spécifique de cette molécule devrait être réalisé.

Références

1. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 571-576.
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 24: CD006103.
3. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax.* 2008; 63: 717-724.
4. Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist. *J Cardiovasc Nurs.* 2006; 21: 433-436.
5. Lam S, Patel PN. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation. *Cardiol Rev.* 2007; 15: 154-161.
6. Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety for smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 793-801.
7. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1269-1270.
8. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1269.
9. No authors listed. New smoking cessation preparations unsuitable in mental disorders. *Lakartidningen.* 2007; 104: 1825.
10. Popkin MK. Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 774.
11. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, Obach BJ, O'Connell TN, Zandi KS, Miller S, Coe JW. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34: 121-130.
12. Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 1439-1448.