

## Un syndrome coronarien aigu survenant avec la varénicline

*Christine Hamel, Mathieu Acquisto, Anthony Tétreault*

**Objectifs :** La varénicline est un médicament introduit récemment sur le marché comme aide à l'arrêt tabagique. Ses effets indésirables les plus fréquents, qui affectent le système gastro-intestinal et la santé psychiatrique, sont relativement bien connus. L'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires est un effet indésirable plus rare et moins connu de cette molécule, ce qui justifie l'intérêt de rapporter ce cas.

**Résumé du cas :** Un patient de 63 ans se présente à l'urgence pour une douleur rétrosternale apparue environ deux heures avant l'admission. Après le diagnostic d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, la varénicline est retirée et des traitements spécifiques sont instaurés. Toutefois, au congé du patient, la varénicline est represcrite.

**Discussion :** Plusieurs cas d'événements cardiovasculaires, particulièrement des infarctus du myocarde, ont été rapportés en présence de varénicline. Il est toutefois difficile de déterminer si cette molécule ou les autres facteurs de risque des patients, comme les antécédents de tabagisme, qui sont en cause. Le traitement d'un syndrome coronarien aigu associé à la varénicline est le même que celui d'un événement semblable, mais dont la cause est différente. La première étape consiste toutefois à retirer le médicament qui est soupçonné d'être la cause de la réaction. La réexposition à la molécule probablement impliquée n'est habituellement pas recommandée.

**Conclusion :** Il est important pour les pharmaciens de savoir déceler cet effet secondaire rare, car il peut entraîner la mort. Le pharmacien peut également faciliter le sevrage de la nicotine par ses interventions auprès du patient ainsi que par sa participation au choix de la pharmacothérapie anti-tabagique appropriée.

**Mots clés :** syndrome coronarien aigu, événements cardiovasculaires, varénicline

### Introduction

La varénicline constitue une nouvelle option thérapeutique sur le marché pour aider à la cessation tabagique<sup>1,2</sup>. Il s'agit d'un agoniste partiel du récepteur nicotinique  $\alpha 4\beta 2$  de l'acétylcholine<sup>3</sup>. Cette molécule reproduit donc certains effets associés au tabagisme et prévient

l'apparition de symptômes de sevrage<sup>4</sup>. En bloquant le récepteur nicotinique, elle diminue particulièrement l'activation du système de récompense, ce qui diminue le risque de rechute<sup>4</sup>. Plusieurs études cliniques et méta-analyses ont démontré son efficacité pour l'arrêt tabagique. Selon certaines données, la varénicline pourrait être supérieure au bupropion et aux thérapies de remplacement de la nicotine en ce qui a trait au taux d'abstinence<sup>5-8</sup>. La varénicline pourrait donc être utilisée en première ligne de traitement ou constituer une solution de remplacement privilégiée pour les patients n'ayant pas réussi à cesser de fumer ou ayant présenté des effets indésirables avec les thérapies de remplacement de la nicotine ou sous l'effet du bupropion<sup>5-8</sup>. Les effets indésirables de la varénicline les plus connus sont les nausées (16 à 40 %), les vomissements (1 à 5 %), la constipation (5 à 8 %) et l'altération du sommeil (9 à 13 %)<sup>1,2</sup>. L'augmentation de la fréquence d'effets indésirables psychiatriques en présence de cette molécule a été mise en lumière dans les dernières années, quoique cette donnée soit controversée<sup>9</sup>. Plus récemment, une méta-analyse concluait à une augmentation du risque d'événements indésirables cardiaques en présence de la varénicline comparativement à un placebo<sup>10</sup>. Cette étude a conduit la Food and Drug Administration américaine à émettre un avis selon lequel ce médicament pourrait être associé à un risque accru de certains événements cardiovasculaires<sup>11</sup>. En juin 2011, Santé Canada a également informé les professionnels de la santé qu'un examen de la varénicline était en cours, ainsi que de la possibilité d'une légère hausse du risque d'événements secondaires cardiaques parmi les patients atteints de maladie cardiovasculaire<sup>12</sup>. Nous présentons le cas d'un patient ayant souffert d'un syndrome coronarien aigu alors qu'il était traité avec la varénicline. L'intérêt de ce cas réside dans le fait qu'il s'agit d'un effet indésirable rare et nouveau, probablement lié à la varénicline. De plus, il existe actuellement une controverse sur l'utilisation d'aides médicamenteuses à la cessation tabagique après un événement cardiovasculaire aigu.

*Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins à Cowansville*

*Mathieu Acquisto, étudiant en quatrième année de pharmacie, UFR pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, France. Il était en stage à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins lors de la rédaction de l'article*

*Anthony Tétreault, candidat au B.Pharm., Faculté de pharmacie, Université Laval. Il était en stage à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins lors de la rédaction de l'article*

## Description du cas

Il s'agit d'un homme de 63 ans, qui s'est présenté à l'urgence pour une douleur rétrosternale serrative irradiant dans le dos et le long du bras gauche. La douleur est apparue subitement environ deux heures avant l'admission. Les antécédents pertinents du patient sont une maladie de Graves ainsi que de la dyslipidémie. Un examen réalisé dix ans auparavant a démontré qu'une des artères coronariennes du patient était bloquée à 40 %. Il est aussi important de souligner que le patient avait ressenti le même type de douleur rétrosternale irradiant dans le bras 11 ans auparavant, mais un diagnostic de reflux gastro-oesophagien fut alors établi.

À son arrivée à l'urgence (jour 0), le patient ne présentait ni dyspnée, ni syncope ou palpitation. Il ne faisait part d'aucune douleur gastro-intestinale ou abdominale et ne consommait que peu de médicaments. En effet, la seule médication qu'il prenait régulièrement, ne comportait que de l'atorvastatine dosée à 40 mg à raison d'un comprimé par jour ainsi que de la varénicline à 1 mg deux fois par jour, matin et soir. Cette dernière a été ajoutée un mois et demi avant l'hospitalisation du patient, qui consommait alors un paquet de cigarettes par jour, depuis dix ans. L'homme de 63 ans a aussi rapporté qu'il prenait des antiacides à l'occasion ainsi que de l'acide acétylsalicylique de temps à autre. C'est justement ce qu'il a fait le jour de son hospitalisation, soit une dose de 650 mg d'acide acétylsalicylique afin de calmer sa douleur rétrosternale.

Un électrocardiogramme effectué à l'arrivée ne démontrait aucune élévation du segment ST. Par contre, les concentrations plasmatiques de troponines, s'élevant à 0,54 µg/L, indiquaient une atteinte cardiaque. Les créatines kinases (CK) étaient quant à elles dans les limites de la normale (90 unités/L, normale : 39 à 308). On suspecta alors un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST. Une perfusion continue d'héparine a été immédiatement instaurée. Puisque le patient avait déjà pris une dose élevée d'acide acétylsalicylique, aucune autre dose de cette molécule ne lui a été administrée au jour 0. Par contre, une dose de charge de 300 mg de clopidogrel lui a été administrée. Une coronarographie a été planifiée pour le lendemain. Aucun bêta-bloqueur ou inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ne lui a été administré en attendant la coronarographie. Il faut savoir que tous les autres résultats de laboratoire s'inscrivaient dans le cadre des valeurs normales.

La coronarographie réalisée au jour 1 a mis en évidence une obstruction à 80 % de l'artère coronaire gauche, qui a été corrigée par la pose d'un tuteur métallique non médicamenté, avec de bons résultats angiographiques. Le patient a reçu son congé au jour 2, car son état était stable. Sa médication de départ était la suivante : de

l'atorvastatine dosée à 80 mg une fois par jour, de l'acide acétylsalicylique à 80 mg une fois par jour, du clopidogrel à 75 mg une fois par jour, du périndopril à 2 mg une fois par jour et de la varénicline à 1 mg deux fois par jour. L'administration de varénicline a donc été suspendue pendant deux jours durant l'hospitalisation mais reprise lors du congé du patient.

## Analyse

Les maladies cardiovasculaires sont actuellement la cause principale de mortalité dans les pays développés<sup>13</sup>. Le tabagisme constitue le facteur de risque modifiable le plus important de maladie coronarienne<sup>4,13-15</sup>. De fait, il a été démontré que le risque d'infarctus du myocarde augmentait avec le nombre de cigarettes fumées<sup>13-17</sup>. Le syndrome coronarien aigu peut prendre la forme d'angine instable ou d'infarctus du myocarde, avec ou sans élévation du segment ST<sup>18</sup>. L'infarctus du myocarde est habituellement associé au développement d'une occlusion prolongée d'une artère<sup>18</sup>. Ceci a pour conséquence de diminuer l'apport en oxygène au myocarde<sup>18</sup>. Certains médicaments peuvent causer une ischémie ou des dommages irréversibles au myocarde à des patients souffrant d'une maladie coronarienne athéromatose sous-jacente<sup>18</sup>. Une liste non exhaustive de médicaments pouvant induire des ischémies ou des infarctus du myocarde est présentée au tableau I<sup>18-24</sup>. On rapporte une fréquence plus élevée en présence des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (célécoxib, rofécoxib, valdécoxib, risque relatif (RR) : 1,86), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs (RR : 1,51 à 1,63), de l'abacavir et de la didanosine (RR : 1,49 à 1,89), des oestrogènes et de la progestérone (augmentation du risque de 0,5 fois), de la cocaïne (0,7 à 6,0 %) et de la rosiglitazone (rapport de cotes de 1,43)<sup>18-24</sup>.

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels des substances peuvent causer une ischémie myocardique, ou un syndrome coronarien aigu<sup>18</sup>. L'ischémie myocardique est le résultat soit d'une augmentation de la demande en oxygène, soit d'une diminution de l'apport en oxygène<sup>18</sup>. L'augmentation de la demande en oxygène est, quant à elle, la conséquence d'une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique, de la précharge ou de la postcharge<sup>18</sup>.

Les molécules pouvant augmenter directement la fréquence cardiaque sont la cocaïne, les xanthines (caféine, théophylline), les amphétamines, les agonistes bêta-adrénergiques et les sympathomimétiques<sup>18</sup>. Il faut noter que l'arrêt d'agents ayant des propriétés antagonistes sur les récepteurs bêta ou agonistes sur les récepteurs alpha-adrénergiques centraux peut également conduire à une augmentation de la fréquence cardiaque<sup>18</sup>. Le diltiazem et le vérapamil ont, quant à eux, des propriétés inotropes et chronotropes négatives, ce qui peut provoquer une tachycardie réflexe<sup>18</sup>. Les agents causant une vasodilatation

**Tableau I : Médicaments pouvant induire des ischémies ou des infarctus du myocarde<sup>18-24</sup>**

Analgésiques	Acide acétylsalicylique, AINS, inhibiteur de la COX-2, kétamine
Antiacides et agents antireflux	Cimétidine, cisapride
Anti-infectieux	Amoxicilline, amphotéricine, co-trimoxazole, inhibiteurs de protéase, kétoconazole, méfloquine, métronidazole, nitrofurantoïne, norfloxacine
Antidépresseurs	Amitriptyline, bupropion, doxépine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, sertraline, trazodone, venlafaxine
Antihistaminiques	Cétirizine, terfénadine
Antihypertenseurs	Captopril, diltiazem, diurétiques, énalapril, félodipine, hydralazine, lisinopril, nifédipine, pérendopril, vérapamil, À l'arrêt : aténolol, métoprolol, pindolol, clonidine
Antimigraineux	Ergotamine, méthysergide, sumatriptan
Antinéoplasiques	Bléomycine, capécitabine, carboplatin, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, épirubicine, étoposide, 5-fluorouracile, flutamine, gemcitabine, L-asparaginase, méthotrexate, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vinorelbine
Antipsychotiques	Clozapine
Bloqueurs des récepteurs alpha	Alfuzosine, prazosine
Corticostéroïdes	Béclométhasone
Gouttes ophtalmiques	Béta-bloqueurs ophtalmiques
Hormones	Contraceptifs oraux, desmopressine, estrogènes, érythropoïétine, hormones thyroïdiennes, oxytocine, prostaglandines, vasopressine
Modulateurs immunitaires	Interféron, interleukines
Substances illicites	Amphétamines, cannabis, cocaïne, nicotine, opioïdes, stéroïdes anabolisants
Sympathomimétiques	Albutérol, épinéphrine, formotérol, isoprotérénol, pseudoéphédrine, phényléphrine, salmétérol
Autres	Anagrélide, bromocriptine, caféine, éthanol, mésalamine, minoxidil, ondansétron, sibutramine, sildénafil, tamoxifène, théophylline

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; COX-2 : cyclo-oxygénase-2

périphérique importante (nifédipine, félodipine, hydralazine, minoxidil, diurétiques) peuvent également augmenter la fréquence cardiaque de manière indirecte<sup>18</sup>. Toutes les molécules citées plus haut sont également susceptibles d'augmenter la contractilité cardiaque, soit directement ou indirectement<sup>18</sup>.

La diminution temporaire de l'apport d'oxygène au myocarde est causée par une augmentation de la résistance vasculaire coronaire, une diminution de la pression de perfusion diastolique ou une diminution de la capacité de transport de l'oxygène<sup>18</sup>. L'augmentation de la résistance vasculaire coronaire peut s'expliquer soit par un vasospasme ou une thrombose transitoires<sup>18</sup>. Les médicaments pouvant produire des vasospasmes sont la cocaïne, les agents antimigraineux et le 5-fluorouracile<sup>18,20</sup>. Des exemples de molécules pouvant diminuer la pression de la perfusion diastolique coronarienne sont les IECA, la nifédipine, le minoxidil, l'hydralazine, le nitroprusside, l'adénosine et le dipyridamole<sup>18</sup>.

Un syndrome coronarien aigu associé à un médicament peut survenir lorsqu'un thrombus se superpose à

une plaque athérosclérotique préexistante ou lorsqu'un vasospasme prolongé survient à une telle plaque<sup>18</sup>. Les médicaments pouvant causer un syndrome coronarien aigu par un tel mécanisme sont la cocaïne, les contraceptifs oraux, les inhibiteurs de la COX-2, les AINS ainsi que les agents antimigraineux<sup>18</sup>. Plusieurs médicaments augmentent le risque de maladies cardiovasculaires, mais le mécanisme exact de cet effet n'est pas encore élucidé<sup>18</sup>.

Plus récemment, la varénicline a été associée à une augmentation possible des problèmes cardiovasculaires<sup>10</sup>. Lors d'une recherche dans la base de données de Medeflet Canada, on a pu répertorier 19 cas d'événements cardiovasculaires graves associés à cette molécule<sup>25</sup>. Parmi ceux-ci, 11 étaient des cas d'infarctus du myocarde<sup>25</sup>. Les autres cas concernaient des arrêts cardio-respiratoires, de l'angine instable, de la fibrillation auriculaire, des morts subites d'origine cardiaque ainsi que de l'insuffisance cardiaque congestive<sup>25</sup>. Cet effet indésirable semblait survenir à peu près également chez les hommes et les femmes<sup>25</sup>. La majorité des patients étaient âgés de plus de 50 ans lors de la survenue de cet événement<sup>25</sup>. Les événements cardiovasculaires associés

à la varénicline sont apparus entre trois et 55 jours après le début du traitement. Outre les cas rapportés dans Medeffet, Montastruc et coll. ont décrit un cas d'arrêt cardiaque probablement causé par la varénicline<sup>26</sup>. Il faut noter que lors d'une étude à répartition aléatoire effectuée auprès de patients souffrant d'une maladie coronarienne stable, la varénicline n'augmentait pas le risque d'événements cardiaques en comparaison avec un placebo<sup>27</sup>. Les résultats de cette étude sont toutefois contestés, car le nombre de patients souffrant de conditions cardiovasculaires au départ était légèrement plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe varénicline<sup>27</sup>. Ainsi, il est possible que certains événements cardiovasculaires survenus dans le groupe placebo s'expliquent par une augmentation du risque d'infarctus du myocarde inhérent à ces patients<sup>27</sup>. De plus, le nombre de patients étudiés étant relativement faible (714) et la durée du suivi, très courte, les événements cardiovasculaires étaient rares. Il se peut donc que cette étude n'ait pas eu la puissance nécessaire pour détecter une différence statistiquement significative entre les deux groupes<sup>27</sup>.

Plus récemment, une méta-analyse a conclu à une augmentation du risque cardiovasculaire en présence de la varénicline chez des patients n'étant pas atteints de maladie cardiovasculaire instable ou aiguë, comparativement à un placebo<sup>10</sup>. Cette méta-analyse a été effectuée à partir de 14 études à répartition aléatoire comportant 8216 participants au total<sup>10</sup>. La durée des études cliniques incluses variait entre sept et 52 semaines<sup>10</sup>. Une augmentation du risque relatif d'événements cardiovasculaires sérieux de 72 % a été notée dans le groupe varénicline, malgré le fait que deux fois plus de patients recevant ce médicament étaient abstinentes de tabac que ceux recevant un placebo (rapport de cotes de 1,72, intervalle de confiance : 1,09 à 2,71)<sup>10</sup>. L'une des limites de cette méta-analyse se situe dans le fait qu'il existait une importante hétérogénéité des populations et des doses évaluées dans les études à répartition aléatoire prises en compte<sup>10</sup>. Lorsque les études incluses dans une méta-analyse sont très hétérogènes, il devient difficile de formuler des conclusions, car plusieurs variables peuvent influencer les résultats, ce qui augmente le risque de biais. De plus, les événements étudiés sont rares, et le nombre de patients inclus dans la méta-analyse était somme toute limité. Il faut noter qu'aucune des études intégrées dans la méta-analyse ne possédait la puissance nécessaire pour faire émerger des différences entre les événements cardiovasculaires survenus dans les deux groupes<sup>10</sup>. Dans plusieurs cas, il était impossible de vérifier la manière dont le diagnostic avait été fait<sup>10</sup>. Il est donc possible que le nombre de patients souffrant d'événement cardiovasculaire sérieux ait été sur ou sous-estimé.

Plusieurs hypothèses concernant les mécanismes pouvant expliquer une augmentation des événements cardiovasculaires en présence de varénicline ont été proposées. Certaines études ont démontré une diminu-

tion de la fréquence cardiaque, une diminution de l'intervalle QT ainsi qu'une prolongation de l'intervalle PR à la suite de l'administration de varénicline<sup>3</sup>. D'autres auteurs ont laissé entendre une action de la varénicline sur le récepteur  $\alpha 7$  du tronc cérébral<sup>10</sup>. La varénicline pourrait également posséder des propriétés prothrombotiques, à l'instar de la nicotine<sup>10</sup>. Finalement, Ari et coll. ont évalué l'effet de la varénicline sur la variabilité de la fréquence cardiaque<sup>3</sup>. Une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est associée à une augmentation du risque de mortalité et d'arythmies<sup>3</sup>. Les résultats de cette étude démontrent que la varénicline n'influence pas la variabilité de la fréquence cardiaque des fumeurs en bonne santé, mais seulement sur celle des non-fumeurs en bonne santé<sup>3</sup>. Il n'est par contre pas impossible que l'effet de cette molécule soit différent sur les patients souffrant de maladie cardiovasculaire instable. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

## Discussion

En appliquant l'algorithme de Naranjo, nous obtenons un score de 3, ce qui indique un lien possible entre la varénicline et le syndrome coronarien aigu<sup>28</sup>. De fait, il existe des rapports de cas concluants concernant cet effet indésirable de la varénicline dans la littérature scientifique. La réaction s'est produite dans les délais habituels, soit environ 45 jours après le début du traitement. Il y a eu amélioration significative de l'état clinique du patient lors du retrait de la varénicline et surtout en raison du traitement spécifique du syndrome coronarien aigu, soit la pose d'un tuteur à l'artère coronaire gauche. Finalement, le syndrome coronarien aigu a été démontré de manière objective, à l'aide de tests de laboratoires (troponines) et d'une coronarographie. Toutefois, le score obtenu demeure faible, car le patient n'a pas subi un second infarctus après sa réexposition à la varénicline. Ceci peut s'expliquer par le fait que ce type de réaction peut prendre plusieurs semaines à survenir. De plus, il est possible qu'une maladie cardiovasculaire sous-jacente, par exemple une plaque athérombotique, soit nécessaire au développement de cet effet indésirable. Or le patient ayant reçu un tuteur, la correction de l'occlusion coronarienne a pu se faire avant l'apparition potentielle d'une maladie athérombotique. Notons que le patient présente plusieurs autres facteurs de risque de syndrome coronarien aigu. Par exemple, il a fumé plusieurs années durant, il souffre de la maladie de Graves ainsi que de dyslipidémie, qui peuvent toutes deux augmenter le risque de maladies cardiovasculaires<sup>29</sup>. De plus, il souffre d'une maladie athérosclérotique qui a progressé de manière objective sur une période de dix ans (obstruction progressant de 40 à 80 % de l'artère coronaire gauche). La contribution de la varénicline à la survenue du syndrome coronarien aigu est extrêmement difficile à évaluer dans ce contexte de maladie cardiovasculaire instable sous-jacente. Ainsi, il est

impossible d'attribuer hors de tout doute le syndrome coronarien aigu à la varénicline.

Lorsqu'un médicament est soupçonné d'être associé à un événement indésirable, la première étape consiste à le retirer immédiatement<sup>18</sup>. Il n'existe pour le moment que très peu de données probantes sur le traitement d'un syndrome coronarien aigu associé à la varénicline. En attendant, il est donc préférable de soigner les patients selon les lignes directrices habituelles du traitement du syndrome coronarien aigu<sup>17</sup>. Une perfusion d'héparine doit être entreprise dans les plus brefs délais<sup>17</sup>. La nitroglycérine peut être utile comme traitement symptomatique si les patients ressentent encore des douleurs rétrosternales<sup>17</sup>. Une oxygénothérapie devrait être administrée en cas de besoin afin que la saturation en oxygène atteigne une valeur avoisinant 90 %<sup>17</sup>. Une dose d'acide acétylsalicylique de 160 à 325 mg devrait être administrée<sup>16,17</sup>. Il est impératif de déterminer rapidement le risque d'obstruction complète<sup>17</sup>. Un électrocardiogramme et le dosage de marqueurs cardiaques (troponines, CK/MB) sont recommandés dès l'arrivée du patient à l'hôpital<sup>17</sup>. Les patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST devraient subir sans délai une procédure de reperfusion, tandis que les patients souffrant d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST devraient également être dirigés en hémodynamie, mais de manière moins urgente<sup>16,17</sup>. Les patients devant subir une procédure de reperfusion devraient recevoir une dose de charge d'au moins 300 mg de clopidogrel<sup>16,17</sup>. À la suite de la coronarographie, il est nécessaire d'envisager l'administration d'un bêta-bloqueur à tous les patients, tandis que celle des IECA est recommandée dans certains cas<sup>16,17,30,31</sup>. En guise de prévention secondaire, il est recommandé de contrôler le plus attentivement possible les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension et le diabète<sup>16,17,30,31</sup>.

Un aspect important du traitement du syndrome coronarien aigu associé à la varénicline est le maintien de l'arrêt tabagique<sup>32</sup>. De fait, l'arrêt tabagique diminue davantage le risque de mortalité après un syndrome coronarien aigu que toutes les autres mesures de prévention secondaire, comme les statines, l'acide acétylsalicylique, les bêta-bloqueurs ou les IECA<sup>32,33</sup>.

Selon plusieurs auteurs, il vaut mieux éviter la réexposition à la varénicline lorsqu'un syndrome coronarien aigu est survenu une première fois en présence de cette molécule<sup>10,18</sup>. Or, pour différentes raisons, cette recommandation n'a pas été suivie dans le cas de notre patient. D'une part, le médecin traitant était convaincu que le syndrome coronarien aigu était lié aux multiples facteurs de risque que réunissait le patient et au fait que la maladie sous-jacente avait progressé sur une dizaine d'années environ. D'autre part, par le passé, le patient avait vainement tenté, à plusieurs reprises, diverses

approches pour cesser de fumer, soit les timbres de nicotine et le bupropion. Il ne semblait pas s'intéresser à des thérapies de remplacement, comme la psychothérapie ou l'hypnose. Le patient est demeuré abstinent pendant qu'il était sous varénicline, ce qu'il n'était jamais parvenu à faire auparavant. Finalement, le médecin a jugé que le risque de récurrence du syndrome de coronarien aigu était faible étant donné la pose du tuteur dans la région des plaques athérosclérotiques. Le médecin traitant a donc estimé que les avantages de la varénicline dépassaient les risques pour ce patient. La suite des événements lui a donné raison : six mois après le syndrome coronarien aigu et la reprise de la varénicline (pendant 12 semaines au total, soit six semaines avant et six semaines après le syndrome coronarien aigu), le patient n'a pas subi de récurrence de problèmes cardiovasculaires et n'a pas recommencé à fumer. En somme, il est extrêmement important de trouver un équilibre entre les risques et les avantages de réexposer les patients à la varénicline lors d'un syndrome coronarien aigu pouvant être associé à cette molécule. La réintroduction de cette molécule ne devrait être tentée que dans de rares cas, pour lesquels aucune autre option n'est possible<sup>18</sup>. Le patient devrait alors être suivi de manière étroite, afin de permettre la vérification de l'absence de récurrence de syndrome de menace coronarien aigu<sup>18</sup>. Finalement, la durée de la thérapie à l'aide de la varénicline devrait être aussi courte que possible, afin de diminuer autant que faire se peut le risque de réapparition de syndrome coronarien aigu<sup>18</sup>.

Dans la majorité des cas de syndrome coronarien aigu pouvant être lié à la varénicline, il est donc préférable d'envisager de prime abord des mesures non pharmacologiques, puis une autre forme de thérapie médicamenteuse si cela est nécessaire<sup>16-18</sup>. Il n'existe pas de données probantes portant sur l'utilisation de thérapie d'aide médicamenteuse à l'arrêt tabagique après un syndrome coronarien aigu probablement associé à la varénicline. Par contre, il existe de rares études ayant évalué l'innocuité des thérapies de remplacement de la nicotine et du bupropion sur des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou ayant subi un syndrome coronarien aigu<sup>34-40</sup>. À la lumière de ces données, le Collège américain de cardiologie considère que les thérapies de remplacement de la nicotine et le bupropion constituent une solution de prédilection pour les patients souffrant de maladie cardiovasculaire et désirant cesser de fumer<sup>16</sup>. Idéalement, les thérapies de remplacement de la nicotine ou l'administration de bupropion ne devraient être entreprises qu'au départ du patient de l'hôpital<sup>16</sup>. Par contre, si un patient éprouve des symptômes importants de sevrage à la nicotine, la thérapie médicamenteuse peut être entreprise durant l'hospitalisation, de concert avec des interventions antitabagiques de la part des professionnels habilités à le faire<sup>16,17</sup>. Ainsi, tant les thérapies de remplacement de la

nicotine que le bupropion pourraient être envisagés pour un patient ayant subi un syndrome coronarien aigu pouvant être causé par la varénicline. Il est toutefois important d'effectuer un suivi étroit du patient durant toute la durée de la thérapie et les mois qui suivent la fin de celle-ci<sup>16,17</sup>.

## Conclusion

Des données récentes indiquent que la varénicline pourrait augmenter le risque d'événements cardiovasculaires. Il est cependant difficile d'attribuer ces événements à ce médicament, étant donné que le tabagisme lui-même augmente le risque cardiovasculaire. Il est par contre important de retirer la varénicline le plus tôt possible quand les patients présentent une maladie cardiovasculaire aiguë. Il est habituellement recommandé de ne pas réintroduire la varénicline dans la pharmacothérapie des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu alors qu'ils recevaient cette molécule. Dans le cas présent, l'équipe traitante a jugé que les avantages associés à la varénicline surpassaient les risques. De fait, le patient avait déjà tenté sans succès les thérapies de remplacement de la nicotine et le bupropion. Durant l'hospitalisation, les thérapies de remplacement de la nicotine et le bupropion sont des solutions probablement plus sûres. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle de premier plan auprès des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu associé à la varénicline. D'une part, ils peuvent déterminer la probabilité que l'événement en question soit lié à cette molécule. D'autre part, ils peuvent s'impliquer dans les interventions visant à favoriser l'arrêt tabagique, particulièrement durant l'hospitalisation des patients. Finalement, ils peuvent contribuer au choix d'une thérapie médicamenteuse lorsque cela s'avère nécessaire.

## Financement

Aucun financement n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie

Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamell@gmail.com

## Références

1. Pfizer Inc. Monographie de produit : varénicline [en ligne] [http://www.pfizer.ca/fr/our\\_products/products/monograph/280](http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/280) (Site visité le 17 août 2011).
2. Micromedex Healthcare series. Monographie de la varénicline. Thomson Micromedex, 1974-2011. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 17 août 2011).
3. Ari H, Celiloglu N, Ari S, Cosar S, Doganay K, Bozat T. The effect of varenicline on heart rate variability in healthy smokers and nonsmokers. *Auton Neurosci* 2011;164:82-6.
4. Reid RD, Quinlan B, Riley DL, Pipe AL. Smoking cessation: lessons learned from clinical trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:280-5.
5. Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB Jr et coll. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav* 2008;32:664-75.
6. Boudrez H, Gratiou C, Messig M, Metcalfe M. Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation: results of an inter-European observational study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:769-75.
7. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L et coll. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:135-44.
8. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006;6:300.
9. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010;33:289-301.
10. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66.
11. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm> (site visité le 4 octobre 2011).
12. Santé Canada. Santé Canada examine le médicament d'abandon du tabac Champix (tartrate de varénicline) et le risque éventuel de problèmes cardiaques chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2011/2011\\_84-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_84-fra.php) (site visité le 25 février 2011).
13. Frishman WH, Mitta W, Kupersmith A, Ky T. Nicotine and Non-nicotine smoking cessation pharmacotherapies. *Cardiol Rev* 2006;14:57-73.
14. Tonstad S. Smoking cessation: how to advise the patient. *Heart* 2009;95:1635-40.
15. Reid RD, Mullen KA, Pipe AL. Systematic approaches to smoking cessation in the cardiac setting. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:443-8.
16. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et coll. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-47.
17. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges LR, Casey DE Jr, Ettinger SM et coll. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
18. Sowers KM. Myocardial ischemia and acute coronary syndromes. Dans : Tisdale JE, Miller DA, éditeurs. *Drug induced diseases*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2010. p.401-28.
19. Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:877-9.
20. Gorgulu S, Celik S, Tezel T. A case of coronary spasm induced by 5-fluorouracil. *Acta Cardiol* 2002;57:381-3.
21. Wijesinghe N, Thompson PI, McAlister H. Acute coronary syndrome induced by capecitabine therapy. *Heart Lung Circ* 2006;15:337-9.
22. Escault L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D et coll. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med* 2003;29:969-73.
23. Proietti R, Rognoni A, Ardizzone F, Maccio S, Santagostino A, Rognoni G. Atypical Takotsubo syndrome during anagrelide therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:546-9.
24. Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, Dorent R, Michel PL. Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol* 2010;143:e4-6.
25. Santé Canada. MedEffet Canada 2011. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/index-fra.php>. (site visité le 17 août 2011).
26. Montastruc G, Degand B, Montastruc JL, Perault-Pochat MC. Cardiac arrest with varenicline: a case report. *Thérapie* 2009;64:65-6.
27. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomised trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
28. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sander P, Ruiz I, Roberts E et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
29. Kim HJ, Jung TS, Hahn JR, Hwang SJ, Lee SM, Jung JH et coll. Thyrotoxicosis-Induced Acute Myocardial Infarction Due to Painless Thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:1149-51.
30. Pellerin J, Méthot J. Nouveautés en infarctus du myocarde- Partie 2. *Pharmactuel* 2005;38:266-76.

31. Pellerin J, Methot J. Nouveautés en infarctus du myocarde-Partie 1. *Pharmactuel* 2005;38:207-19.
32. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003041.
33. Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *J Am Pharm Assoc* 2008;48:659-65.
34. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery diseases. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-95.
35. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochakza AV, Westman EC, Steele BG et coll. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8.
36. Tzivoni D, Keren A, Meyler S, Khoury Z, Lerer T, Brunel P. Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:239-44.
37. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patches in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;95:976-8.
38. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
39. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y et coll. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.
40. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP et coll. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.

### **Acute coronary syndrome in a patient treated with varenicline**

**Objective:** Varenicline is a medication recently introduced on the market as a smoking cessation aid. Its most frequent adverse effects, affecting the gastrointestinal system and psychiatric well-being, are relatively well known. The increased risk of cardiovascular events is a rare and lesser known adverse effect of this drug, justifying the interest in reporting this case.

**Case summary:** A 63-year old patient presents to the emergency room for retrosternal pain that appeared about 2 hours prior to admission. Following a diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction, varenicline was discontinued and specific treatment was begun. However, when the patient was discharged, varenicline was represcribed.

**Discussion:** Several cases of cardiovascular events, especially myocardial infarctions, have been reported with varenicline. However, it is difficult to determine if the cause is the drug or other patient risk factors, such as history of smoking. Treatment of an acute coronary syndrome associated with varenicline is the same as that of a similar event. The first step consists of discontinuing the drug that is suspected of causing the reaction. Rechallenging the patient with the drug that is most likely involved is usually not recommended.

**Conclusion:** It is important for pharmacists to be able to detect this rare adverse event given that it can lead to death. By participating in the choice of an appropriate pharmacological smoking cessation aid and by performing certain interventions with the patient, the pharmacist can also facilitate the nicotine tapering process.

**Key words:** acute coronary syndrome, cardiovascular events, varenicline