

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge du sevrage tabagique, suivies par la Fiche de transparence de juin 2008.

Sevrage tabagique

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Traitement non médicamenteux

Une étude pragmatique a recherché l'effet d'une **approche proactive** sur le sevrage tabagique. Des fumeurs (y compris des fumeurs sans désir d'arrêter de fumer) ont été approchés par un e-mail, suivi d'un entretien téléphonique au sujet de l'information et de la motivation, associé à un accès facile à un traitement de sevrage tabagique (accompagnement téléphonique ou personnel). Cette approche proactive a été comparée au traitement habituel (recommandation d'arrêter de fumer lors d'une consultation pour une autre affection, suivi d'un traitement, médicamenteux ou non)¹. Le critère de jugement primaire était l'abstinence du tabac 1 an après la randomisation et au minimum 6 mois d'abstinence. Il est apparu que 30% des fumeurs dans le groupe proactif étaient intéressés de cesser de fumer. L'approche proactive est plus efficace. En effet, 13,5% des personnes approchées ont arrêté de fumer pendant au moins 6 mois, contre 10,9% dans le groupe sous approche habituelle.

Une Revue Cochrane a vérifié l'effet d'**interventions de self help imprimées** chez des fumeurs sans désir de cesser de fumer.² Cent personnes doivent recevoir un self help imprimé standard pour faire cesser de fumer une personne supplémentaire, par rapport à l'absence d'intervention. Il n'y avait pas de différence significative lors de la comparaison avec un groupe qui bénéficiait d'une intervention minimale.

Des interventions de self help imprimées personnalisées ont un effet plus important par rapport aux interventions de self help standard imprimées (RR 1,32 ; IC95% : 1,09 à 1,61), mais ceci peut également s'expliquer par le contact supplémentaire que les fumeurs avaient avec un collaborateur de la santé en vue d'obtenir les données individuelles.²

Une *Revue Cochrane*^a évalue l'effet de l'**exercice physique** sur le sevrage tabagique.³ Quatre études sur vingt (n = 187) pouvaient démontrer un taux supérieur d'abstinence à la fin du traitement par rapport aux témoins. Les autres études ne pouvaient pas mettre d'effet en évidence, peut-être à cause de la taille trop réduite des groupes. Dans 7 études, une tendance vers un taux d'abstinence plus élevé était perçue. L'exécution d'une méta-analyse n'était pas possible en raison des types divers et des intensités différentes de l'exercice physique.

- a) Une *Revue Cochrane* (N = 20 ; n = 5.870) n'a inclus que des études avec un temps de suivi suffisamment long. Huit essais avaient moins de 30 participants par bras de l'étude et sept seulement étaient suffisamment amples pour permettre de montrer une différence significative. Dans la plupart des études, l'exercice physique était défini comme un exercice cardiovasculaire en groupe et sous supervision, complété d'exercices à domicile. Une étude (n = 281) permet de démontrer une signification limite pour un taux d'abstinence accru après 12 mois de suivi (11,9% versus 5,4% ; RR 2,19 ; IC95% : 0,97 à 4,96). Une seconde étude (n = 233) montre un plus grand rapport de non-fumeurs après 6 mois de suivi, à l'avantage de l'exercice physique associé à un programme de sevrage tabagique versus les témoins avec un programme raccourci de sevrage tabagique (RR 2,81 ; IC95% :1,44 à 5,49), mais pas vis-à-vis des témoins suivant le programme complet de sevrage tabagique. Une troisième étude (n = 217) montre un taux d'abstinence supérieur après 3 mois, mais pas après 12 mois de suivi. Des niveaux plus élevés d'activité physique conduisent à un taux d'abstinence supérieur.

Traitement médicamenteux

Une nouvelle *Revue Cochrane* évalue la **cigarette électronique à la nicotine**.^{a, 4} Etant donné le nombre limité de RCT, 11 études de cohorte ont également été discutées.

La Fiche de Transparence précédente a déjà évoqué une RCT qui a comparé la cigarette électronique à la nicotine avec des systèmes transdermiques à la nicotine et une e-cigarette placebo sans nicotine. Cette étude est reprise avec une autre RCT dans une méta-analyse de la *Revue Cochrane*. L'utilisation de l'e-cigarette à la nicotine donne une probabilité accrue de sevrage tabagique après 6 mois par comparaison à une cigarette électronique placebo sans nicotine (9% contre 4%, 2 RCT avec 662 patients). L'utilisation de l'e-cigarette avec de la nicotine permet à 36% des participants de diminuer d'au moins de moitié leur consommation de cigarettes normales après 6 mois, par rapport à 27% avec l'e-cigarette placebo.

La RCT qui a comparé la cigarette électronique avec les emplâtres de nicotine a déjà été discutée dans une mise à jour précédente de la Fiche de Transparence. Il n'y avait pas de différence pour le critère de jugement de sevrage tabagique après 6 mois, mais, avec la cigarette électronique à la nicotine, un plus grand nombre de participants avait réduit la consommation de cigarettes ordinaires.

Il n'y avait pas de différence en effets indésirables entre l'e-cigarette à la nicotine et les emplâtres. Dans 6 études de cohorte de petite taille (nombre de patients non mentionné), une irritation de la bouche et de la gorge constituait l'effet indésirable le plus souvent rapporté avec l'e-cigarette à la nicotine.

Les données actuelles étant fort limitées, les auteurs estiment que des études supplémentaires s'imposent pour mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'e-cigarette à la nicotine.

La Revue Cochrane discute surtout des études effectuées avec un ancien modèle d'e-cigarette. Vu l'évolution et la multitude de produits sur le marché, des études avec des modèles plus récents s'avèrent nécessaires.

- a) Deux RCT ont comparé la cigarette électronique à la nicotine avec une e-cigarette placebo chez 662 sujets. Une étude a recruté des fumeurs qui n'avaient pas l'intention d'arrêter de fumer. Les deux études ont fait appel à un ancien modèle de cigarette électronique à faible taux de nicotine. Après 6 mois, 9% des utilisateurs de l'e-cigarette avait arrêté de fumer, par rapport à 4% des utilisateurs d'e-cigarette placebo (RR 2,29 ; IC95% : 1,05 à 4,96). La consommation de cigarettes ordinaires a baissé d'au moins la moitié chez 36% des utilisateurs de la cigarette électronique contre 27% chez les utilisateurs du placebo (RR 1,31 ; IC95% : 1,02 à 1,68).
- b) Une RCT a comparé la cigarette électronique à la nicotine avec un emplâtre de nicotine. Voir la mise à jour de 2014.
- c) Onze petites études de cohorte ont donné une information sur l'efficacité ou l'innocuité de la cigarette électronique à la nicotine. Les populations de ces études étaient fort différentes du point de vue de la motivation et du contexte (hôpital psychiatrique, clinique de tabacologie, jeunes adultes avec auto rapportage de l'utilisation de l'e-cigarette...). L'abstinence après 12 mois d'emploi de l'e-cigarette à la nicotine variait de 10% à 46%. La plupart des effets indésirables signalés dans 6 études de cohortes étaient une irritation de la bouche et de la gorge.

Différentes études montrent que la cigarette électronique n'est en fait pas un motif d'abstinence tabagique, mais que le nombre de cigarettes fumées par jour peut diminuer. L'avantage de santé du sevrage tabagique est prouvé, mais l'avantage de la réduction du nombre de cigarettes reste douteux.⁵⁻⁷

Des données à long terme sur la sécurité de la cigarette électronique font défaut. Une analyse de la FDA a permis de détecter des traces de nitrosamine cancérigène dans le liquide de la cigarette électronique qui contient la nicotine. Ce liquide peut également contenir des traces de métaux lourds par contact du liquide avec l'élément chauffant. L'emploi de la cigarette électronique favorise également l'inhalation de fines particules de poussière similaires à celles des cigarettes conventionnelles. Certaines e-cigarettes contiennent des arômes utilisés dans l'industrie alimentaire, mais non testés pour leur caractère inoffensif en cas d'inhalation.⁵⁻⁷

Depuis l'emploi de la cigarette électronique, un nombre croissant de mentions de **surdosage nicotinique** est enregistré avec exposition par inhalation, contact oculaire, cutané ou prise orale.⁸⁻¹⁰ Quelque 95% des mentions au sujet des cigarettes électroniques concernaient des enfants de plus de 5 ans. Pour les enfants, il s'agissait essentiellement de prise orale de la solution de nicotine, avec des symptômes tels que des vomissements, une diarrhée, des céphalées, des vertiges, une tachycardie

et de l'ataxie.⁸ Des cas extrêmes ont été signalés avec des blocages neuromusculaires, des difficultés respiratoires, des convulsions et des décès.

Une nouvelle Directive européenne stipule que les cigarettes électroniques avec des taux de nicotine inférieurs à 20 mg/ml sont des produits de tabac. Les cigarettes électroniques avec des taux plus élevés de nicotine comptent parmi les dispositifs médicaux. La nouvelle directive prévoit en outre des règles supplémentaires, stipulant que l'emballage doit mentionner une information sur les ingrédients, l'émission et l'absorption de nicotine.^{5, 6} En raison des multiples possibilités de goût et de forme, l'e-cigarette est appréciée des jeunes, créant le danger que le fait de fumer soit à nouveau considéré comme à la mode. Il est donc nécessaire de créer une réglementation sur l'emploi de la cigarette électronique dans les lieux publics et les restaurants. La cigarette électronique est souvent avancée comme moins nocive que la cigarette ordinaire. Il reste dès lors nécessaire de mettre en garde les utilisateurs au sujet de sa sécurité.⁷

Une augmentation de la dose de varénicline est inutile chez des patients qui, au début de l'instauration du traitement, ne semblent pas réagir à une dose standard. Une augmentation de la dose de varénicline de 2 x 1 mg/j à un maximum de 5 mg/j dans la période avant la date prévue de l'abstinence n'a pas augmenté le taux d'abstinence. Après 12 semaines, 26% des fumeurs recevant de la varénicline étaient totalement abstinentes, contre 23% dans le groupe sous placebo. Il n'a été possible de suivre que 60% des participants durant les 12 semaines prévues. L'ampleur de cette étude était insuffisante pour détecter des différences éventuelles, faibles bien que pertinentes du point de vue clinique. Les résultats actuels ne suggèrent cependant pas qu'un résultat cliniquement pertinent se manifeste.¹¹

- a) 503 fumeurs d'une clinique de tabacologie, qui avaient commencé de prendre de la varénicline (2 x 1 mg), ont été évalués dans cette RCT après 12 jours. 200 participants qui ne présentaient pas de nausées sévères, pas de diminution nette du plaisir de fumer et qui ne fumaient pas 50% de cigarettes en moins, ont été répartis aléatoirement en deux groupes. Le premier groupe recevait une augmentation progressive de la dose de varénicline (augmentation de 2 x 0,5 mg tous les deux jours, jusque 5 mg au maximum). L'autre groupe suivait la même augmentation à l'aide de comprimés placebo. La date d'abstinence était prévue après 21 jours de varénicline. L'augmentation de la dose n'a pas eu d'effet sur le taux d'abstinence une semaine après la date de l'arrêt, ni après 4 semaines, ni après 12 semaines (abstinence après 12 semaines : 26% avec l'augmentation de la dose de varénicline, versus 23% avec l'augmentation placebo, $p = 0,61$). Les nausées (80% versus 18%) et les vomissements (36% versus 3%) étaient plus fréquents dans ce groupe sous augmentation de varénicline.

Une RCT comparant **l'association de varénicline et de bupropione** à la varénicline seule a été mentionnée dans la mise à jour de la Fiche de Transparence en 2014. La plus-value du traitement combiné à court terme ne s'est pas maintenue à long terme (52 semaines) sauf dans le sous-groupe des gros fumeurs.¹²

Une nouvelle RCT a comparé l'association de varénicline et de bupropione à la varénicline seule chez 221 personnes qui ne fumaient pas spontanément moins avec les patchs à la nicotine.^{a, 13, 14} Chez ces sujets, la probabilité d'abstinence complète du tabac après 12 semaines était plus élevée avec l'association (40% versus 29% avec la varénicline seule). Dans quelques analyses non planifiées de sous-groupes (et pour lesquelles les résultats sont dès lors moins fiables), l'association s'est avérée plus efficace chez les hommes, les gros fumeurs et les personnes fort dépendantes de la nicotine.

Le statut tabagique après 6 mois n'a pas été rapporté pour l'ensemble du groupe. Dans des analyses non planifiées post hoc de sous-groupes, l'association avait un avantage après 6 mois chez les hommes et les personnes fort dépendantes de la nicotine.

Le traitement combiné et la varénicline n'ont pas révélé de différences en matière d'effets indésirables.

L'avantage à long terme de la varénicline associée à la bupropione reste douteux. Des études axées spécifiquement sur ces sous-groupes seraient utiles.

- a) Lors d'une RCT, 349 fumeurs ont reçu un patch de nicotine pendant une semaine. 222 personnes, qui réagissaient insuffisamment au patch (< 50% de réduction du nombre de cigarettes), ont été randomisées pour recevoir soit la varénicline (max. 2 x 1 mg/jour) et de la bupropione (max. 2 x 150 mg/jour) soit la varénicline plus placebo pendant 12 semaines.

Après 12 semaines, 40% des sujets sous traitement combiné étaient totalement abstinentes pendant ≥ 1 mois, versus 29% avec la varénicline seule. Cette différence était significative du point de vue statistique.

Plusieurs analyses de sous-groupes ont été effectuées pour lesquelles aucune stratification n'avait été réalisée lors de la randomisation. Dans le sous-groupe des hommes, le traitement combiné était plus efficace que la varénicline seule (abstinence 51% versus 20%). On a également observé un avantage significatif du point de vue statistique pour les gros fumeurs (≥ 20 cigarettes par jour ; abstinence 42% contre 24%) et chez les personnes avec une forte dépendance à la nicotine (score de Fagerström > 5 ; abstinence 44% contre 18%).

Un sevrage tabagique réussi était associé à une prise de poids (2,8 kg versus 1 kg ; $p < 0,001$). Les effets indésirables n'étaient pas significativement différents du point de vue statistique entre les deux groupes. Il se peut que l'échantillon soit trop réduit pour mettre en évidence de façon adéquate des différences.

Le statut tabagique de la dernière semaine a été évalué après 6 mois. Le taux d'abstinence pour l'ensemble du groupe n'a pas été rapporté mais qualifié de 'similaire'. Une analyse des sous-groupes a montré un avantage statistiquement significatif du traitement combiné chez les hommes (29% d'abstinence versus 11% avec la monothérapie) et chez des personnes avec une forte dépendance de la

nicotine (abstinence 29% versus 10% avec la monothérapie). Chez les gros fumeurs, l'abstinence après 6 mois était supérieure avec le traitement combiné par rapport à la varénicline seule (25% versus 13%) mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une étude randomisée en double aveugle incluant 446 sujets qui fument 10 cigarettes ou plus par jour, **l'association de la varénicline et d'un patch à la nicotine** est plus efficace pour l'obtention de l'abstinence que la varénicline seule.^{a, 15, 16} 45% des participants qui recevaient l'association ne fumaient plus après 12 semaines versus 31% avec la varénicline seule. Des chiffres après 24 semaines ont été rapportés mais ne sont pas fiables en raison du taux trop élevé d'abandons.

Le pouvoir statistique de l'étude n'était pas suffisant pour détecter des effets indésirables. Seules des réactions cutanées se produisaient plus fréquemment de façon statistiquement significative avec le traitement combiné par rapport à la varénicline plus l'emplâtre placebo.

Comme une étude précédente, d'ampleur plus petite, n'a pas pu montrer de différence de façon statistiquement significative avec la varénicline associée au patch à la nicotine, d'autres études sont nécessaires pour vérifier l'efficacité de ce traitement combiné.

- a) Cette RCT en double aveugle a étudié l'efficacité et l'innocuité de la varénicline (maximum 1 mg 2 x par jour) et un patch à la nicotine (15 mg pendant 16 heures par jour) par comparaison à la varénicline et un emplâtre placebo. 446 participants qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour au cours de l'année précédente ont été inclus. De nombreuses comorbidités étaient des motifs d'exclusion. La dose de varénicline était augmentée pendant une semaine jusqu'à la date envisagée de l'abstinence tabagique. L'emplâtre de nicotine ou placebo était instauré deux semaines avant la date de l'arrêt. Le traitement a été poursuivi pendant 12 semaines et les sujets ont été suivis pendant 24 semaines. A peine 62,3% des participants ont pu être suivis jusqu'à 24 semaines. Le critère de jugement primaire était l'abstinence pendant les 4 dernières semaines du traitement (semaines 9 à 12).

Selon une analyse en intention de traiter (*'intention to treat'*) après 12 semaines, 44,6% des sujets recevant le traitement combiné étaient abstinentes, contre 31,3% des personnes qui ne recevaient que la varénicline (OR = 1,77 ; IC95% : 1,18 à 2,66).

Selon une analyse par protocole (*'per protocol'*) après 24 semaines, 32,9% des sujets du groupe sous traitement combiné étaient abstinentes à long terme (semaine 9 à 24) contre 19,2% dans le groupe varénicline (OR 2,06 ; IC95% : 1,33 à 3,21). Lors de la mesure après 24 semaines, 43,5% des membres du groupe sous traitement combiné étaient abstinentes, contre 28,8% avec la varénicline seule (OR 1,9 ; IC95% : 1,28 à 2,84).

Les auteurs ont également effectué une analyse d'imputations multiples (*'multiple imputations'*), où le comportement tabagique des personnes sortant de l'étude est estimé à l'aide d'un logiciel statistique. Les auteurs qualifient cette dernière analyse de post hoc dans leur article. Nous avons choisi de ne pas mentionner ces derniers chiffres.

Le groupe sous traitement combiné présentait plus souvent des réactions cutanées (14,4%) que le groupe sous varénicline et le patch placebo (7,8% ; $p = 0,03$). Les autres effets indésirables n'étaient guère différents de façon statistiquement significative entre les deux groupes, mais les auteurs expliquent eux-mêmes que l'étude avait un pouvoir statistique insuffisant pour évaluer de façon adéquate le traitement combiné.

Une étude ouverte de non-infériorité montre que la **cytisine** (un agoniste partiel du récepteur nicotine-acétylcholine dans le système nerveux central comme la varénicline, non enregistré en Belgique) est supérieure par comparaison au traitement de substitution nicotinique après 1 mois (40% versus 31% de taux d'abstinence auto-rapportée) (critère de jugement primaire) et 6 mois (22% contre 15% d'abstinence auto-rapportée) de traitement.¹⁷ Les deux groupes de traitement avaient accès à une thérapie comportementale par téléphone. Des effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe cytisine (nausées, vomissements, troubles du sommeil). En raison du petit nombre de critères d'exclusion, les résultats de cette étude sont applicables dans différents contextes, mais un éditorial met en garde contre le biais de rapportage¹⁸.

Interventions de sevrage tabagique dans des groupes-cibles particuliers

Sevrage préopératoire

Une *Revue Cochrane*^a montre que le soutien comportemental intensif (éventuellement combiné à un traitement de substitution de la nicotine) à partir de 4 à 8 semaines avant l'intervention chirurgicale exerce un impact sur le sevrage tabagique à court et à long terme (12 mois) et sur les complications postopératoires et la cicatrisation de la plaie.¹⁹ Ceci repose cependant sur des preuves de qualité moyenne (2 petites études avec un petit nombre de patients dans chaque bras de l'étude). De sorte que l'incertitude règne quant à l'intensité et la durée du traitement comportemental. La varénicline (1 étude) n'a pas pu prouver d'effet sur l'arrêt tabagique préopératoire et les complications postopératoires, mais a bel et bien un avantage dans le sevrage tabagique à long terme (12 mois).

- a) L'arrêt tabagique préopératoire à l'aide d'un soutien thérapeutique comportemental (N = 10, dont 8 études avec en plus un traitement de substitution nicotinique) augmente l'abstinence à court terme avant l'intervention chirurgicale. Le soutien thérapeutique comportemental intensif (2 essais, n = 210, RR 10,76 ; IC95% : 4,55 à 25,45), c'est-à-dire le conseil face-à-face à partir de 4 à 8 semaines avant l'opération, semble avoir un effet plus important par rapport à une intervention brève (7 essais avec n = 1141 ; RR 1,30 ; IC95% : 1,16 à 4,47).

Le soutien thérapeutique comportemental intensif produit également un effet significatif sur l'abstinence à long terme (2 essais, n = 209 ; RR 2,95 ; IC95% : 1,57 à 5,55 ; 12 mois).

Le soutien thérapeutique comportemental intensif réduit la morbidité postopératoire (RR 0,42 ; IC95% : 0,27 à 0,65) et accélère la cicatrisation de la plaie (2 études avec n = 210 ; RR 0,31 ; IC95% : 0,16 à 0,62).

L'impact de l'intervention courte sur les complications postopératoires et sur la cicatrisation est limité.¹⁹

La varénicline (N = 1, 12 semaines de traitement dont 1 semaine préopératoire) n'apporte pas d'avantage dans l'abstinence tabagique à court terme (juste avant l'opération), mais bien à long terme (n = 286 ; RR 1,14 ; IC95% : 1,01 à 2,07 ; 12 mois), mais n'a pas pu montrer d'avantage sur les complications postopératoires (RR 0,94 ; IC95% : 0,52 à 1,72). Dans cette étude, on a demandé aux fumeurs d'arrêter de fumer le jour avant l'opération.

Abstinence tabagique après une hospitalisation

Une intervention de soutien après la sortie de l'hôpital (contact téléphonique et conseil, médication de sevrage tabagique gratuite pendant 90 jours) a entraîné un pourcentage plus élevé d'abstinence (26% versus 15% ; RR 1,71 ; IC95% : 1,14 à 2,56) après 6 mois, par comparaison aux recommandations standard.²⁰ L'abstinence tabagique auto-rapportée après 1 an était également supérieure dans le groupe avec une intervention de soutien versus les recommandations standard (27% versus 16% ; RR 1,70 ; IC95% : 1,15 à 2,51).

Effets indésirables

La TGA (autorité d'enregistrement australienne) a enregistré plusieurs mentions spontanées d'effets indésirables cardiovasculaires sévères pour la **bupropione** (infarctus du myocarde, AVC, AIT). L'association avec des substances de substitution nicotinique peut entraîner un risque supplémentaire de troubles cardiovasculaires. Il est recommandé de ne pas prescrire la bupropione à des patients hypertendus, avec un infarctus du myocarde récent, une cardiopathie instable, de vérifier la tension artérielle lors de l'emploi de bupropione, et de contrôler la tension artérielle hebdomadairement chez des patients qui prennent également des produits de substitution de la nicotine.²¹

Une méta-analyse en réseau dont le but était d'évaluer **la sécurité de la pharmacologie de l'abstinence tabagique chez des patients cardiovasculaires** n'a cependant pas trouvé de preuve que la bupropione (RR 0,98 ; IC95% : 0,54 à 1,73) ou la varénicline (RR 1,30 ; IC95% : 0,79 à 2,23) augmenteraient le risque cardiovasculaire, alors qu'un risque cardiovasculaire accru a été détecté dans la thérapie de substitution nicotinique (RR 2,29 ; IC95% : 1,39 à 3,82).^{22 23} Un éditorial demande de cadrer ces nouvelles données dans leur juste perspective et d'être attentif aux avantages de l'abstinence tabagique à l'aide de pharmacothérapie par rapport au risque cardiovasculaire non prouvé ou mineur de la bupropione, de la varénicline et des traitements de substitution de la nicotine.²²

- a) Cette méta-analyse en réseau (63 RCT avec 30.508 patients) a inclus des RCT et des rapports de la US Food and Drug Administration au sujet des traitements de substitution de la nicotine (21 études), la bupropione (28) et la varénicline (18), qui comportaient des critères de jugement cardiovasculaires chez des patients avec ou sans affections cardiovasculaires préexistantes.²³ Dans cette méta-analyse, la bupropione (RR 0,98 ; IC95% : 0,54 à 1,73) et la varénicline (RR 1,30 ; IC95% : 0,79 à

2,23) n'ont pas d'effet sur le risque cardiovasculaire, alors qu'un risque cardiovasculaire accru est démontré avec les thérapies de substitution nicotinique (RR 2,29 ; IC95% : 1,39 à 3,82), surtout pour des effets indésirables cardiovasculaires mineurs (tachycardie et arythmie essentiellement). Le risque relatif pour des effets indésirables cardiovasculaires majeurs avec la thérapie de substitution nicotinique n'était pas significatif (RR 1,95 ; IC95% : 0,92 à 4,30). Lorsqu'une distinction était opérée entre les effets indésirables mineurs et majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC), la bupropionne exerçait même un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire majeur (RR 0,45 ; IC95% : 0,21 à 0,85). Même chez des patients avec un risque cardiovasculaire accru (analyse de sensibilité avec un plus petit nombre de patients, et donc moins puissante), il n'y avait pas de risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires par la bupropionne (RR 1,06 ; IC95% : 0,59 à 2,04), la varénicline (RR 0,99 ; IC95% : 0,45 à 1,88) et les traitements de substitution nicotinique (RR 1,31 ; IC95% : 0,58 à 3,32).

Références

1. Fu SS, van Ryn M, Sherman SE, et al. Proactive Tobacco Treatment and Population-Level Cessation: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Mar 10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.177.
2. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001118. DOI: 10.1002/14651858.CD001118.pub3.
3. Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD002295. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD002295.pub5.
4. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216, Dec 17. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
5. DTB. Do electronic cigarettes help with smoking cessation? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2014;52:126-9. DOI: 10.1136/dtb.2014.11.0288.
6. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972-86, May 13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
7. Anonymous. E-Zigaretten mit Lifestyle-flair...unterhalten und fördern Nikotinsucht. *Arznei-telegramm* 2014;45:17-9.
8. Anonymous. US-Vergiftungszentralen - "Red Flag" für E-Zigaretten. *Arznei Telegramm* 2014;45:63.
9. Voelker R. Poison Centers Field Increasing Calls About e-Cigarette Exposure. *JAMA* 2014;311:2164.
10. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, et al. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:266-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6916.
11. Rigotti NA. Improving the success of treating tobacco smokers. *JAMA Intern Med* 2015;175:272-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6921.
12. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
13. Yager J. Quitting smoking when the nicotine patch is not enough. *NEJM* 2014, June 30. Comment on: Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014;171:1199-205. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.

14. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
15. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61. DOI: 10.1001/jama.2014.7195.
16. DTB. Varenicline plus NRT better than varenicline alone for stopping smoking. *Drug Ther Bull* 2014;52:100. Comment on: Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61; Hajek P et al. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; 11: 140.
17. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1407764.
18. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. *N Engl J Med* 2014;371:2429-30. DOI: 10.1056/NEJMe1412313.
19. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub4.
20. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:719-28. DOI: 10.1001/jama.2014.9237.
21. Bijl D. Bupropion en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:140-41.
22. Pipe AL. Network meta-analysis demonstrates the safety of pharmacotherapy for smoking cessation in cardiovascular patients. *Evid Based Med* 2014;19:193. Comment on: Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41, DOI: 10.1136/eb-2014-110030.
23. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961.

Sevrage tabagique

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Évolution naturelle

Il ressort d'une étude de cohorte prospective, menée à grande échelle, que, chez les femmes, le fait d'arrêter de fumer à l'âge de 40 ans diminue de 90 % le risque de décès dû à des maladies liées au tabagisme sur une période de 12 ans. Chez les femmes arrêtant de fumer à l'âge de 50 ans, le risque diminue de deux tiers^{a, 1, 2}.

- a. Dans l'étude *Million Women Study*, 1,2 millions de femmes ont été suivies pendant 12 ans dans le cadre de leur tabagisme et d'autres données socio-démographiques et de santé. Six pour cent des femmes sont décédées durant la période de suivi. Le risque de décès était trois fois plus grand chez les fumeuses, par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé (RR = 2,76; IC à 95 % 2,71 à 2,81). Les maladies les plus fréquemment observées chez les fumeuses étaient le cancer du poumon ou autres maladies du poumon, des maladies cardiaques et des AVC. Les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 50 ans, avaient 2/3 moins de chances de décéder suite à des maladies liées au tabagisme, en comparaison avec les femmes continuant de fumer. Les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 40 ans avaient 90 % moins de chances de décéder suite à des maladies liées au tabagisme, et chez les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 30 ans, le risque diminuait de 97 %.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà que le sevrage tabagique diminue le risque cardio-vasculaire. L'un des problèmes qui se posent en cas de sevrage tabagique est la prise de poids qui y est associée (en général entre 3 et 6 kg), ce qui peut annuler le bénéfice cardio-vasculaire. Ce type d'effet négatif n'a pas pu être constaté dans une étude de cohorte prospective menée aux États-Unis^{a, 3, 4}.

- a. 3.251 participants de la '*Framingham Heart Study*' qui ne présentaient pas de pathologie cardio-vasculaire à l'inclusion dans l'étude, ont été suivis dans le cadre de l'incidence d'événements cardio-vasculaires sur une période de 6 ans et en fonction de la prise de poids pendant les 4 premières années après le sevrage tabagique. Durant la période de suivi, la prévalence du tabagisme diminuait de 31 % à 13 %. En comparaison avec les fumeurs, le *hazard ratio* pour des événements cardio-vasculaires avait diminué de 53 % chez les personnes venant d'arrêter de fumer et de 54 % chez les personnes ayant arrêté de fumer depuis un certain temps déjà. L'incidence des événements cardio-vasculaires restait inchangée après la correction pour la prise de poids éventuelle.

Un argument contre le sevrage tabagique est l'inquiétude d'un effet négatif sur le bien-être psychique. Le contraire ressort d'une méta-analyse d'études observationnelles (durée de suivi de 6 à 12 mois): le sevrage tabagique est associé à une meilleure évolution en termes d'anxiété, de dépression, de stress, de qualité de vie psychique et d'affects positifs, en comparaison avec le fait de continuer à fumer, même chez les personnes présentant une problématique psychiatrique^{5, 6}.

Traitement non médicamenteux de sevrage tabagique

Une mise à jour de la *Cochrane Review* concernant l'effet des conseils fournis par le médecin pour arrêter de fumer, a trouvé de nouvelles études mais les conclusions restent inchangées: des conseils minimaux ont un effet limité mais statistiquement significatif; des conseils plus intensifs s'avèrent un peu plus efficaces que les conseils minimaux mais exigent plus d'efforts⁷.

Des conseils proactifs par téléphone aux personnes ayant contacté un numéro d'appel de service d'aide au sevrage tabagique, augmentent les chances de réussite d'après une *Cochrane Review*⁸.

L'environnement de travail est un contexte intéressant pour proposer des interventions visant le sevrage tabagique, étant donné qu'on peut y atteindre de grands groupes de personnes. Il ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane Review* sur les interventions de sevrage tabagique sur le lieu de travail que la thérapie de groupe, des conseils individuels, des interventions pharmacologiques et des programmes combinés étaient efficaces⁹. Des programmes d'auto-assistance n'avaient aucun effet, et de même, les incitations (sauf dans 1 étude positive) n'augmentaient pas les chances de réussite du sevrage tabagique.

Dans une étude randomisée, une simple intervention auprès de fumeurs pendant leur séjour à l'hôpital aboutissait après 4 semaines à deux fois plus d'abstinences que les soins habituels (38 % contre 17 %). La différence n'était pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par les réticences contre une intervention de sevrage tabagique dans le service d'oncologie^a. Après 6 mois, le nombre de succès dans les deux groupes avait fortement diminué, 19 % patients ayant arrêté de fumer dans le groupe d'intervention, contre 9 % dans le groupe témoin (différence non statistiquement significative)^{10, 11}.

- a. La RCT ouverte a randomisé les différents services d'un hôpital britannique entre un groupe d'intervention et un groupe témoin. Dans le groupe d'intervention (n = 264), tous les fumeurs ont reçu une fois des conseils en matière de sevrage tabagique, un accompagnement personnel de sevrage tabagique + traitement médicamenteux pendant leur hospitalisation. Après leur sortie, on leur a offert de les renvoyer vers un soutien ambulatoire et l'accompagnateur de sevrage tabagique les a contactés une fois par téléphone. Dans le groupe ayant reçu les soins habituels (n = 229), les conseils d'arrêter de fumer étaient laissés à l'initiative des prestataires de soins (46 % ont finalement reçu le conseil d'arrêter). Après 4 semaines, 38 % des patients du groupe d'intervention avaient complètement arrêté, contre 17 % dans le groupe témoin (critère d'évaluation primaire; OR = 2,10; IC à 95 % 0,96 à 4,61; p = 0,06). Lorsque le service d'oncologie, qui faisait partie du groupe d'intervention, n'était pas pris en compte dans l'analyse, les pourcentages de sevrage tabagique après 4 semaines s'élevaient à 42 % contre 17 % (OR = 2,71; IC à 95 % 1,33 à 5,54). Après 6 mois, le pourcentage de réussite avait diminué dans les deux groupes, et la différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin ne s'avérait plus statistiquement significative (OR = 1,53; IC à 95 % 0,60 à 3,91, p = 0,37).

Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant comparé l'efficacité d'un arrêt progressif de la consommation de tabac à un arrêt brutal (a déjà fait l'objet d'une discussion dans la précédente mise à jour de la Fiche de transparence) n'a pas trouvé de nouvelles études^{12, 13}.

Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant étudié l'efficacité des programmes de sevrage tabagique sur internet confirme les constats précédents: en raison de la grande hétérogénéité des interventions, peu de conclusions peuvent en être tirées¹⁴.

Traitement médicamenteux de sevrage tabagique

En raison des incertitudes quant à la supériorité de la varénicline par rapport à la substitution nicotinique et des effets indésirables potentiels, la varénicline n'est pas considérée comme un premier choix dans la Fiche de transparence. Des données rassurantes concernant ces effets indésirables (voir plus loin) et des études comparatives (indirectes) qui semblent démontrer sa supériorité, font de la varénicline une option au moins équivalente.

D'après une méta-analyse en réseau de *Cochrane Reviews* associant des données provenant de comparaisons directes et indirectes de produits, le **traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline, la cytisine** (non commercialisée en Belgique) **et la nortriptyline** sont efficaces dans le sevrage tabagique. La varénicline est plus efficace que le traitement de substitution nicotinique et la bupropione, mais pas plus efficace que le traitement combiné de différents produits nicotiniques (patches, gomme à mâcher,...). Pour la comparaison de la varénicline avec le traitement de substitution nicotinique, des études comparatives directes sont nécessaires, afin de confirmer la supériorité de la varénicline, qui ne repose que sur une comparaison indirecte. D'après cette méta-analyse en réseau, la varénicline n'augmenterait pas les symptômes neuropsychiatriques, comme cela avait été affirmé dans des publications antérieures. Il se pourrait toutefois que les patients à risque n'aient pas été inclus^{a, 15-17}.

- a. La synthèse de Cahill et al. a pu inclure les données de 12 *Cochrane Reviews* dans la méta-analyse en réseau. Les odds ratio pour le sevrage tabagique d'après les RCT contrôlées par placebo étaient respectivement de 2,88 (IC à 95 % 2,40 à 3,47), de 1,84 (IC 1,71 à 1,99) pour le traitement de substitution nicotinique, et de 1,82 (IC à 95 % 1,60 à 2,06) pour la bupropione. La varénicline s'avérait meilleure que la monothérapie de substitution nicotinique (OR = 1,57; IC à 95 % 1,29 à 1,91) et la bupropione (OR = 1,59; IC à 95 % 1,29 à 1,96). La varénicline ne s'avérait pas plus efficace que l'association de différents produits de substitution nicotinique, et l'association était plus efficace que le traitement par un seul produit de substitution nicotinique. La bupropione était associée à un risque de crises épileptiques de 1 sur 1.500. La nortriptyline (RR = 2,03; IC à 95 % 1,48 à 2,78) et la clonidine (RR = 1,63; IC à 95 % 1,22 à 2,18) étaient plus efficaces que le placebo mais provoquaient également davantage d'effets indésirables. La varénicline n'était pas associée à une

augmentation des événements neuropsychiatriques (RR = 0,53; IC à 95 % 0,17 à 1,67) ou cardiaques dans les RCT (RR = 1,26; IC à 95 % 0,62 à 2,56), en comparaison avec le placebo.

La *Cochrane Review* sur les **antidépresseurs** dans le sevrage tabagique, qui a été incluse dans la *Cochrane Review* décrite ci-dessus, a été révisée entre-temps. De nouvelles études ont été trouvées mais les conclusions restent inchangées¹⁸. La bupropione et la nortriptyline sont plus efficaces que le placebo pour parvenir au sevrage tabagique à long terme, elles ont une efficacité similaire, et ne représentent pas de bénéfice lorsqu'elles sont rajoutées à un traitement de substitution nicotinique. La bupropione est aussi efficace que la nortriptyline et le traitement de substitution nicotinique, mais moins efficace que la varénicline. Il n'y avait pas de comparaisons directes entre la nortriptyline et le traitement de substitution nicotinique.

L'**association de bupropione à la varénicline** dans le sevrage tabagique ne représente pas de bénéfice à long terme. Au début, les chances de réussir à arrêter sont plus grandes avec l'association, mais après 52 semaines, le bénéfice n'est plus statistiquement significatif. Les personnes qui fument au moins 20 cigarettes par jour ont plus de chances de réussir avec l'association qu'avec la monothérapie, mais ils souffrent davantage de symptômes d'anxiété et de dépression ^{a, 19, 20}.

- a. Dans une RCT menée chez 506 adultes fumant au moins 10 cigarettes par jour, et ce depuis 6 mois ou plus, on a comparé l'administration pendant 12 semaines de l'association « bupropione (max 2 x 150 mg/j) + varénicline (max. 2 x 1 mg/j) » avec l'administration pendant 12 semaines d'un placebo + varénicline, sur une période de 52 semaines. Les patients recevaient en outre des conseils individuels. Après 12 semaines, 53 % des patients provenant du groupe traité par l'association avaient arrêté de fumer, contre 43 % avec la varénicline seule ($p = 0,03$) ; après 26 semaines, ces chiffres étaient de 37 % contre 28 % ($p = 0,03$), et après 52 semaines, de 31 % contre 25 % ($p = 0,11$). Dans le sous-groupe de grands fumeurs (au moins 20 cigarettes par jour), les pourcentages de réussite après 52 semaines s'élevaient à 32 %, contre 17 % ($p = 0,004$). Des symptômes d'anxiété ont été observés chez respectivement 7 % et 3 % ($p = 0,04$), des symptômes de dépression chez respectivement 4 % et 1 % ($p = 0,03$).

Une mise à jour de la Fiche de transparence de 2012 commentait une étude contrôlée par placebo qui démontrait l'efficacité de la **cytisine** (un agoniste partiel du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans le système nerveux central, comme la varénicline) dans le sevrage tabagique. Une nouvelle méta-analyse conclut que la cytisine est efficace mais provoque également davantage de symptômes gastro-intestinaux que le placebo^{a, 21, 22}. On ne dispose pas d'études comparatives directes entre la cytisine et d'autres produits utilisés dans le sevrage tabagique²³. Les avantages de la cytisine sont le faible coût de production et d'achat en comparaison avec d'autres produits d'aide au sevrage tabagique. La cytisine n'est pas enregistrée en Europe mais elle est toutefois commercialisée sur internet ²⁴.

- a. La méta-analyse incluait 6 études contrôlées par placebo et 1 étude contrôlée ayant comparé la cytisine avec un entraînement autogène, chez un total de 4.020 patients. La cytisine augmentait les chances de sevrage tabagique en comparaison avec le groupe témoin après 6 mois (RR de 1,59; IC à 95 % 1,43 à 1,75). Une analyse séparée des 2 RCT de grande qualité a relevé un RR de 3,29 (IC à 95 % 1,84 à 5,90). Les chiffres

de réussite absolus étaient modestes: 8,5 % avaient arrêté de fumer après 1 an avec la cytisine, contre 2,1 % avec le placebo. La cytisine était associée à davantage de symptômes gastro-intestinaux que le placebo (12 % contre 7,2 %, RR = 1,76; IC à 95 % 1,28 à 2,42). Le taux d'abandon n'était pas plus grand avec la cytisine qu'avec le placebo (6,2 % contre 4,6 % ; RR = 1,3, 95 % 0,7 à 2,5).

Une *Cochrane Review* portant sur les antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes conclut que la **naltrexone** – ni en monothérapie, ni en association avec un traitement de substitution nicotinique – n'est pas supérieure au placebo pour parvenir au sevrage tabagique^{a,25}. Ceci est conforme au message de la Fiche de transparence.

- a. Cinq RCT (n = 445) ont comparé la naltrexone avec un placebo et n'ont pas relevé de différences en termes de réussite après 6 mois ou plus (RR = 1,00, IC à 95 % 0,66 à 1,51). Quatre RCT (n = 768) ont comparé l'association "naltrexone + traitement de substitution nicotinique" avec l'association « placebo + traitement de substitution nicotinique », et n'ont pas davantage constaté de différences (RR = 0,95, IC à 95 % 0,70 à 1,30). Même à la fin du traitement, on n'a pas observé d'effet avec la naltrexone (RR = 1,03, IC à 95 % 0,88 à 1,22, n = 1.213).

Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on mentionnait déjà brièvement l'essor de la **cigarette électronique** (e-cigarette) **contenant de la nicotine**, qui est promue comme étant une alternative moins nocive à la cigarette conventionnelle et pourrait être utilisée comme aide au sevrage tabagique. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo menée chez 657 fumeurs adultes, l'efficacité et l'innocuité de la cigarette électronique contenant de la nicotine ne s'avéraient pas supérieures aux patchs à la nicotine pour parvenir à une abstinence totale^a. Après 6 mois, avec la e-cigarette à la nicotine, 7,3 % de participants avaient entièrement arrêté de fumer, et avec les patchs à la nicotine, 5,8 % de participants, contre 4,1 % avec une e-cigarette placebo. Par contre, le nombre de fumeurs ayant diminué de moitié leur consommation de cigarettes conventionnelles était plus grand parmi les usagers des e-cigarettes à la nicotine que parmi les usagers des patchs à la nicotine. On n'a pas observé de différences en termes d'effets indésirables apparus²⁶⁻²⁹. La place exacte de la e-cigarette à la nicotine reste donc incertaine. Le Conseil Supérieur de la Santé en Belgique a récemment (décembre 2013) émis un avis concernant la e-cigarette: voir http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/document/s/ie2divers/19091013_fr.pdf. Le CSS écrit: « A ce jour, l'efficacité de l'e-cigarette pour arrêter de fumer n'a été examinée que dans un nombre très limité d'études randomisées mais elle semble être un nouveau moyen possible d'arrêter de fumer. »

- a. La RCT a eu lieu en Nouvelle-Zélande et a randomisé 657 fumeurs adultes entre les produits suivants: cigarette électronique à la nicotine 16mg/ml (n = 289), patchs à la nicotine 21mg/24h (n = 295), cigarette électronique sans nicotine (n = 73). Les participants ont été suivis pendant 6 mois ; le taux d'abandon était respectivement de 17 %, 27 % et 22 %. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « abstinence totale », il n'y avait pas de différence entre d'une part la cigarette électronique à la nicotine et les patchs à la nicotine d'autre part (différence absolue du risque 1,51; IC à 95 % -2,49 à 5,51) ou la cigarette électronique sans

nicotine (différence absolue du risque 3,16; IC à 95 % -2,29 à 8,61). Parmi les participants ayant utilisé la cigarette électronique à la nicotine, 57 % avaient diminué d'au moins la moitié leur consommation de cigarettes conventionnelles, contre 41 % des participants ayant utilisé les patches à la nicotine ($p = 0,0002$) et 45 % des participants ayant utilisé les cigarettes électroniques sans nicotine ($p = 0,08$).

L'incidence des effets indésirables ne différait pas entre la cigarette électronique à la nicotine et les patches à la nicotine (RR = 1,05; IC à 95 % 0,82 à 1,34, $p = 0,7$). Des effets indésirables graves ont été constatés chez 6 usagers de la cigarette électronique à la nicotine (dont 1 décès), chez 6 usagers de patches à la nicotine et chez 2 usagers des cigarettes électroniques placebo. D'après les auteurs de l'étude, aucun des effets indésirables graves n'était lié à l'usage des produits étudiés.

Prévention des rechutes

Une mise à jour de la *Cochrane Review* concernant la prévention des rechutes dans le sevrage tabagique n'a pas pu – tout comme la publication antérieure – démontrer d'effet avec les interventions comportementales sur la prévention des rechutes. Dans 1 étude, on a constaté un risque moins élevé de rechute après avoir poursuivi un traitement par varénicline, par rapport au placebo. La poursuite d'un traitement par bupropione ou la poursuite d'un traitement de substitution nicotinique n'était pas associée à un effet^{a,30}.

- a. Dans une RCT menée chez 1.210 patients, un traitement par varénicline poursuivi pendant 12 semaines était associé à un bénéfice statistiquement significatif : 56 % avaient rechuté après 1 an, contre 63 % avec le placebo (RR = 1,18, IC à 95 % 1,03 à 1,36).

Dans 6 RCT portant au total sur 1.697 patients, la bupropione n'était pas associée à un effet sur la prévention de rechutes (RR = 1,15; IC à 95 % 0,98 à 1,35).

Dans 2 RCT, les patients, après avoir réussi un sevrage tabagique sur une courte durée sans produits d'aide au sevrage tabagique, ont reçu de la gomme à mâcher à la nicotine. On a observé un léger effet en comparaison avec le groupe témoin n'ayant pas reçu de gomme à mâcher à la nicotine ($n = 2.261$, RR = 1,24, IC à 95 % 1,04 à 1,47). Deux RCT menées chez des patients ayant réussi à arrêter de fumer à l'aide d'un traitement de substitution nicotinique (gomme à mâcher ou spray à inhaler), n'ont cependant pas observé de bénéfice en poursuivant le traitement, en comparaison avec le placebo ($n = 553$, RR = 1,04, IC à 95 % 0,77 à 1,40).

Dans 2 RCT portant au total sur 243 patients, l'association « bupropione + traitement de substitution nicotinique » ne s'est pas révélée efficace, en comparaison avec le placebo (RR = 1,18, IC à 95 % 0,75 à 1,87).

Interventions de sevrage tabagique dans des groupes cibles spécifiques

Personnes atteintes de dépression

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà que l'usage de médicaments d'aide au sevrage tabagique, associés à un soutien psychologique, chez des personnes dépressives, était une stratégie efficace de sevrage tabagique. Une nouvelle *Cochrane Review* constate que l'administration de bupropione n'augmente pas les chances de réussir à arrêter de fumer chez les personnes

actuellement dépressives, alors que tel est bien le cas chez les personnes ayant été dépressives antérieurement^{31, 32}. La varénicline est elle aussi efficace comme aide au sevrage tabagique chez les personnes ayant récemment eu une dépression. Après 9 à 12 semaines, le nombre de personnes ayant arrêté de fumer était deux fois plus grand avec la varénicline qu'avec le placebo, sans que les symptômes d'anxiété ou de dépression aient augmenté^{a,33, 34}.

- a. La RCT était sponsorisée par la firme qui commercialise la varénicline, et incluait 525 fumeurs ayant récemment eu une dépression unipolaire pour laquelle ils étaient traités (généralement avec des antidépresseurs). Les participants étaient randomisés sur 12 semaines de varénicline (2 x 0,5 à 1mg p.j.) ou un placebo. Le critère d'évaluation primaire était une abstinence complète à court terme (9 à 12 semaines après le début de l'étude) et a été observé chez 35,9 % avec la varénicline, contre 15,6 % avec le placebo (OR = 3,35; IC à 95 % 2,16 à 5,21). Sur toute la période de suivi de 40 semaines (semaine 9 à semaine 52), les pourcentages de réussite étaient de respectivement 20,3 % et 10,4 % (OR = 2,36; IC à 95 % 1,40 à 3,98). Les résultats en termes d'anxiété et de dépression s'amélioraient avec le temps, sans différence entre la varénicline et le placebo. On n'a pas non plus observé de différences au niveau des effets indésirables graves.

Jeunes

Une mise à jour d'une *Cochrane Review* concernant les interventions de sevrage tabagique chez des jeunes parvient à la même conclusion, à savoir que la bupropionne et le traitement de substitution nicotinique ne sont pas efficaces dans ce groupe cible³⁵.

Grossesse

Le traitement de substitution nicotinique est le seul traitement médicamenteux ayant été étudié chez des femmes enceintes. Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on mentionnait une *Cochrane Review* n'ayant pas constaté de bénéfice avec le traitement de substitution nicotinique par rapport à un groupe témoin. Une nouvelle étude randomisée dans le *BMJ* confirme cette absence d'effet. Parmi les femmes ayant utilisé des patchs à la nicotine, 5,5 % seulement sont parvenues à un sevrage tabagique complet, en comparaison avec 5,1 % dans le groupe placebo^{a,36}.

- a. Une RCT a comparé les patchs à la nicotine avec un placebo (dans les deux cas, en association avec un soutien comportemental) chez 476 femmes françaises enceintes (durée de la grossesse entre 12 et 20 semaines) qui fumaient au moins 5 cigarettes par jour et dont le score était égal ou supérieur à 5 sur une échelle de motivation de dix points. Les critères d'évaluation primaires étaient « sevrage tabagique » et « poids à la naissance ». Le nombre de femmes ayant entièrement arrêté de fumer jusqu'à l'accouchement ne différait pas (OR = 1,08, IC à 95 % 0,45 à 2,60). Il n'y avait pas non plus de différences au niveau du poids à la naissance (resp. 3.065 et 3.015 g, p = 0,41). La plupart des femmes rechutaient dans les deux semaines. Parmi les femmes ayant utilisé des patchs à la nicotine, 42 % ont réussi à diminuer leur consommation de cigarettes d'au moins 50 %, contre 37 % des femmes dans le groupe placebo (p = 0,31).

Nouvelles données concernant les effets indésirables

A partir de données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé dans le passé qu'une mise en garde devait être formulée dans le RCP et la notice de la **varénicline** contre le risque de symptômes neuropsychiatriques (cf. mise à jour Fiche de transparence 2009). Une nouvelle analyse des données provenant d'études de cohorte et randomisées, n'a toutefois pas observé de risque accru de symptômes neuropsychiatriques en cas d'usage de varénicline, ni chez les personnes présentant ou ayant des antécédents de trouble psychiatrique, ni chez les personnes sans antécédents de trouble psychiatrique.^{a 37, 38.}

- a. Les auteurs ont mené de nouvelles analyses à partir des données provenant des sources suivantes:
 - 17 RCT contrôlées par placebo portant au total sur 8.822 patients (varénicline n = 4.823, bupropione n = 795, placebo n = 3.204), dont 1.004 présentaient ou avaient des antécédents de trouble psychiatrique. La durée de traitement moyenne dans les RCT était de 11,6 semaines. La varénicline n'aboutissait pas à un risque accru de pensées ou de comportement suicidaires (OR = 0,57; IC à 95 % 0,23 à 1,38), même chez les patients ayant des antécédents psychiatriques. Il n'y avait pas de suicides et le risque de dépression n'était pas accru (OR = 1,01; IC à 95 % 0,68 à 1,52). La varénicline n'était pas associée à un nombre significativement plus grand de cas d'agression ou d'agitation (OR = 1,27; IC à 95 % 0,85 à 1,92). L'arrêt du traitement n'était pas accompagné d'effets indésirables psychiatriques.
 - Une étude de cohorte rétrospective chez de nouveaux usagers de varénicline (n = 19.933) ou du traitement de substitution nicotinique (n = 15.867), menée avant l'introduction de la « *black-box warning* » pour la varénicline. La varénicline était associée à moins d'effets indésirables neuropsychiatriques que le traitement de substitution nicotinique, que les personnes aient ou non des antécédents de trouble psychiatrique (adjusted OR respectivement 0,72 (IC à 95 % 0,62 à 0,83) et 0,47 (IC à 95 % 0,35 à 0,65)).

Dans une étude de cohorte menée à grande échelle au Royaume-Uni, on n'a pas constaté de risque accru de suicide ou de dépression chez les patients auxquels on avait prescrit de la bupropione ou de la varénicline, en comparaison avec les patients ayant reçu un traitement de substitution nicotinique^{a, 39, 40.}

- a. Dans une étude de cohorte prospective menée auprès d'environ 120.000 patients auxquels on a prescrit de la bupropione (n = 6.700), de la varénicline (n = 31.300) ou un traitement de substitution nicotinique (n = 81.500), on a constaté, durant les 3 premiers mois d'usage, 92 « atteintes à soi-même » fatales ou non (6 suicides avec le traitement de substitution nicotinique et 2 avec la varénicline). Il n'y avait pas de risque accru d'atteinte à soi-même avec la bupropione (HR = 0,83, IC à 95 % 0,30 à 2,31) ni avec la varénicline (HR = 0,88, IC à 95 % 0,52 à 1,49), par rapport au traitement de substitution nicotinique. Comme on ne disposait pas de données validées concernant l'apparition de dépression, l'usage d'antidépresseurs a été utilisé comme proxy. Le risque d'un traitement antidépresseur était moins élevé avec la bupropione (HR = 0,63, IC à 95 % 0,46 à 0,87) et avec la varénicline (HR = 0,75, IC à 95 % 0,65 à 0,87) qu'avec le traitement de substitution nicotinique, mais ceci était dû, selon les auteurs, à un effet résiduel de confusion.

Références

1. Cooley ME, Park ER. Two-thirds of female smokers aged over 50 die from smoking-related causes, but quitting before 40 decreases this by 90%. *Evid Based Med* 2014;19:24, Feb. Comment on: Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133–41, DOI: 10.1136/eb-2013-101274.
2. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41, Jan 12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6.
3. Minerva. Arrêt du tabac : bénéfique cardiovasculaire même si prise de poids. *Minerva* 2014, 15 février. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.
4. Tonstad S. Weight gain does not attenuate cardiovascular benefits of smoking cessation. *Evid Based Med* 2014;19:25, Feb. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014–21, DOI: 10.1136/eb-2013-101350.
5. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
6. Orciari Herman A. Smoking Cessation's Mental Health Benefits Rival Those of Antidepressants. *Jwatch* 2014, February 14. Comment on: Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
7. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
8. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, et al. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.
9. Cahill K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003440, Feb 26. DOI: 10.1002/14651858.CD003440.pub4.
10. Mueller PS. Systematic Treatment of Hospitalized Smokers Promotes Short-Term Quitting. *NEJM Journal Watch* 2013, August 8. Comment on: Murray RL et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Jul 8; 347:f4004. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4004>), DOI: 10.1136/bmj.f4004.
11. Murray RL, Leonardi-Bee J, Marsh J, et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f4004. DOI: 10.1136/bmj.f4004.
12. Boudrez H. Fumer: arrêter subitement ou progressivement? *Minerva* 2013;12:71-2. Comment on: Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
13. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
14. Civljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub4.
15. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

16. Campbell-Scherer D. Multitreatment comparison meta-analysis: promise and peril. *Evid Based Med* 2013;18:201-3. DOI: 10.1136/eb-2013-101455.
17. Ebbert JO. Varenicline and combination nicotine replacement therapy are the most effective pharmacotherapies for treating tobacco use. *Evid Based Med* 2013;18:212-3. Comment on: Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2, DOI: 10.1136/eb-2013-101462.
18. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
19. Schwenk TL. Adding bupropion to varenicline doesn't improve long-term smoking abstinence. *NEJM Journal Watch* 2013, January 28. Comment on: Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
20. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
21. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, Nov. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
22. Samet JM. Cytisine is effective for smoking cessation: should clinicians use it? *Evid Based Med* 2014, Feb 18. Comment on: Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, DOI: 10.1136/eb-2013-101696.
23. Rogers E, Sherman S. ACP Journal Club. Review: cytisine increases smoking abstinence. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-02011.
24. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013;347:f5198. DOI: 10.1136/bmj.f5198.
25. David SP, Lancaster T, Stead LF, et al. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003086. DOI: 10.1002/14651858.CD003086.pub3.
26. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61842-5.
27. Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Lancet* 2013;382:1614-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61534-2.
28. Soloway B. Electronic Cigarettes Are as Effective as Nicotine Patches for Smoking Cessation *NEJM Journal Watch* 2013, October 22. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
29. Shahab L, Goniewicz M. Electronic cigarettes are at least as effective as nicotine patches for smoking cessation. *Evid Based Med* 2014, Feb 14. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1136/eb-2013-101690.
30. Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4.
31. Leventhal A. Review: psychosocial mood management improves smoking cessation in people with current and past depression. *Evid Based Ment Health* 2014, Mar 3. Comment on: van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;8:Cd006102., DOI: 10.1136/eb-2013-101573.

32. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006102. DOI: 10.1002/14651858.CD006102.pub2.
33. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:390-400. DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
34. Roy-Byrne P. Varenicline Safe and Effective in Smokers with Depression. *NEJM Journal Watch* 2013, September 16. Comment on: Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013;159:390-400, Sep 17., DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00002.
35. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub5.
36. Berlin I, Grangé G, Jacob N, et al. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014;348:g1622. DOI: 10.1136/bmj.g1622.
37. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013;170:1460-7. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
38. Yager J. Varenicline: Fewer Psychiatric Adverse Effects Than Previously Thought *NEJM Journal Watch* 2013, October 8. Comment on: Gibbons RD and Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013, Sep 13; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>), DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
39. Mueller PS. Is Depression Linked to Bupropion or Varenicline? *NEJM Journal Watch* 2013, November 5. Comment on: Thomas KH et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: Prospective cohort study. *BMJ* 2013 Oct 11; 347:f5704. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5704>), DOI: 10.1136/bmj.f5704.
40. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704. DOI: 10.1136/bmj.f5704.

Prise en charge du sevrage tabagique

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique

La plupart des études concernant les interventions de sevrage tabagique sont réalisées dans des conditions contrôlées qui divergent fortement des conditions de la pratique quotidienne. Les études sont menées avec des patients motivés et du personnel qualifié, et en général, le traitement est gratuit. Dans une étude randomisée menée en première ligne, dans laquelle le médecin traitant n'avait pas reçu de formation préparatoire spécifique, une intervention minimale à partir d'un journal de fumeur, la thérapie cognitive et comportementale, la bupropione et le traitement de substitution nicotinique avaient une efficacité similaire dans le sevrage tabagique: après 1 an, environ 30 % des patients sont restés abstinents dans les 4 groupes¹.

Une mise à jour d'une synthèse de Cochrane inclut 117 RCT portant sur plus de 50.000 personnes et ayant comparé le **traitement de substitution nicotinique** avec un placebo; les périodes de suivi duraient au moins 6 mois². Les conclusions restent inchangées: toutes les formes de traitement de substitution nicotinique sont plus efficaces que le placebo dans le sevrage tabagique (RR= 1,60; IC à 95 % 1,53 à 1,68). En ce qui concerne la comparaison entre le traitement de substitution nicotinique et la bupropione, éventuellement en association, les conclusions ont en revanche changé. Dans 5 RCT portant au total sur 2.545 patients, le traitement de substitution nicotinique et la bupropione étaient aussi efficaces l'un que l'autre pour parvenir à l'arrêt tabagique.

Dans 4 RCT portant au total sur 1.991 patients, l'association "traitement de substitution nicotinique + bupropione" a été comparée avec la bupropione en monothérapie: l'association s'avérait plus efficace que la bupropione en monothérapie pour parvenir à l'arrêt tabagique (RR= 1,24; IC à 95 % 1,06 à 1,45).

Il ressort d'études menées chez des rats que les **vaccins contre la nicotine** pourraient représenter un bénéfice dans le sevrage tabagique. Ces vaccins stimulent le système immunitaire à produire des anticorps spécifiquement dirigés contre la nicotine. En se liant à la nicotine présente dans le sang, ces anticorps provoqueraient la formation de molécules trop grandes pour passer la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, dans les études menées chez l'homme, ce type de vaccins n'était pas associé, jusqu'à présent, à un effet au niveau du sevrage tabagique³. Aucun de ces vaccins n'est commercialisé actuellement.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique

Dans une version précédente d'une synthèse de Cochrane concernant l'effet de **programmes d'aide au sevrage tabagique par gsm**, on concluait que ces interventions étaient efficaces à court terme, mais qu'on ne disposait pas de données à long terme (voir mise à jour de la Fiche de transparence 2010). Une mise à jour récente de cette synthèse de Cochrane incluait 5 RCT portant au total sur plus de 9.000 patients; la durée des études était de 6 mois au moins⁴. En comparaison avec les programmes standard d'aide au sevrage tabagique, les interventions de sevrage tabagique par gsm s'avéraient plus efficaces pour parvenir à l'arrêt de la consommation tabagique à long terme: RR= 1,71; IC à 95 % 1,47 à 1,99.

La **formation de professionnels de la santé** pour conseiller et accompagner les personnes en matière de sevrage tabagique, était associée à un pourcentage plus élevé de patients ayant arrêté de fumer^{a,5}.

- a. Dans une méta-analyse de 14 RCT, l'accompagnement du sevrage tabagique par des professionnels de la santé ayant été formés, a été comparé avec l'accompagnement par des professionnels n'ayant pas reçu de formation spécifique. Il ressort de la mesure des résultats à 6 jusqu'à 14 mois, que les patients des professionnels formés parvenaient plus souvent à arrêter de fumer: RR= 1,36; IC à 95 % 1,20 à 1,55. Cette méta-analyse présente quelques limites méthodologiques, telles que la forte hétérogénéité des interventions étudiées.

Nouvelles données concernant la prise en charge du sevrage tabagique consistant à associer des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses

Les auteurs d'une synthèse de Cochrane récente ont cherché à savoir si l'on obtenait un bénéfice en associant des interventions médicamenteuses à des interventions non médicamenteuses, en comparaison avec une prise en charge moins intensive. L'association d'un traitement médicamenteux et d'une prise en charge comportementale s'avérait plus efficace que la prise en charge moins intensive en ce qui concerne l'arrêt tabagique à 6 mois: RR= 1,82; IC à 95 % 1,66 à 2,00^{a,6}.

- a. Les interventions non médicamenteuses consistaient généralement en un soutien comportemental, à des degrés divers d'intensité. Les médicaments étudiés étaient le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la nortryptiline et la varénicline. La synthèse incluait au total 40 RCT portant au total sur 15.021 patients; la durée des études était d'au moins 6 mois. L'association d'un traitement médicamenteux à une prise en charge comportementale s'avérait plus efficace qu'une prise en charge moins intensive en ce qui concerne l'arrêt tabagique à 6 mois: RR= 1,82; IC à 95 % 1,66 à 2,00.

Etudes auprès de populations spécifiques

Grossesse

Le traitement de substitution nicotinique est le seul traitement médicamenteux ayant été étudié chez des femmes enceintes, mais l'efficacité dans ce groupe n'est pas claire. Dans une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur les interventions d'aide au sevrage tabagique en période de grossesse, 6 RCT ont été incluses, portant au total sur 1.745 fumeuses enceintes, dans lesquelles le traitement de substitution nicotinique (diverses formes) a été comparé avec un groupe-témoin (soutien comportemental ou groupe-témoin)⁷. On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'arrêt tabagique dans un stade plus avancé de la grossesse. Il n'y avait pas non plus de différences en ce qui concerne les résultats néonataux (prématurité, poids à la naissance, mortalité néonatale...).

Personnes souffrant de schizophrénie

Une synthèse de Cochrane récente confirme le message de la Fiche de transparence (voir mise à jour de 2011): chez les personnes schizophrènes, la bupropione est plus efficace que le placebo pour parvenir à l'arrêt tabagique, mesuré à la fin du traitement et après 6 mois⁸. Il n'y avait pas de différences significatives entre la bupropione et le placebo en ce qui concerne les symptômes positifs, négatifs ou de dépression. Cette synthèse incluait également 2 RCT de petite taille ayant comparé la varénicline à un placebo. A la fin du traitement, la varénicline s'avérait plus efficace que le placebo pour parvenir à l'arrêt tabagique, mais on n'a pas pu démontrer d'effet après 6 mois. Deux personnes traitées avec la varénicline ont eu des pensées suicidaires.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Par le passé, il avait déjà été suggéré que la **varénicline** pouvait être associée à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires. Dans une méta-analyse de 2011, on a constaté un risque significativement accru d'accidents cardio-vasculaires graves, en comparaison avec le placebo⁹. Plus récemment, dans deux méta-analyses d'études contrôlées par placebo, dont une méta-analyse menée à la demande de la FDA par le fabricant de la varénicline, ce risque accru n'a pas pu être retrouvé¹⁰. On a toutefois observé dans les deux méta-analyses une tendance au détriment de la varénicline (respectivement 0,63 contre 0,47 % et 0,31 contre 0,21 % selon la méta-analyse), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans une étude observationnelle danoise, l'incidence d'accidents cardio-vasculaires sévères associée à la varénicline a été comparée à celle associée à la bupropione, un médicament n'étant pas assimilé à un risque cardio-vasculaire accru selon les connaissances actuelles; aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes¹¹. Ces résultats semblent rassurants, mais ils doivent être confirmés par des études ayant comme critère d'évaluation primaire des accidents cardio-vasculaires.

Il ressort de données de pharmacovigilance et de données observationnelles que l'interruption de la varénicline est susceptible de provoquer, dans de rares cas, des symptômes de sevrage tels que de l'agitation, une dépression et de l'insomnie¹².

Nouvelles données épidémiologiques

La peur de **prendre du poids** est souvent à l'origine de l'échec du sevrage tabagique. Dans une méta-analyse de 62 RCT portant sur le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline ou un groupe-témoin, on a examiné quelle était la prise de poids moyenne chez les personnes arrêtant de fumer¹³. Douze mois après l'arrêt tabagique, la prise de poids moyenne était d'environ 5 kg, indépendamment de l'usage éventuel de médicaments d'aide au sevrage tabagique. Il s'agit toutefois d'une moyenne: environ 16 % des personnes perdaient du poids, et 37 % prenaient moins de 5 kg, tandis que 49 % des personnes prenaient au moins 5 kg.

Références

1. Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J, Muehlig S. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropione, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. In *J Methods Psychiatr Res* 2011;20:28-39
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4
3. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2
4. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub3
5. Carson KV, Verbiest MEA, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJJ, Smith BJ. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD000214. DOI: 10.1002/14651858.CD000214.pub2
6. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2
7. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD010078. DOI: 10.1002/14651858.CD010078
8. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD007253. DOI:
10.1002/14651858.CD007253.pub3

9. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique: Varénicline et risque accru d'accidents cardio-vasculaires. *Folia Pharmacotherapeutica* septembre 2011. www.cbip.be
10. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856 (doi:10.1136/bmj.e2856); <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>
11. Svanström H, Pasternak B, Hviid A.: Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;: e7176 (doi:10.1136/bmj.e7176)
12. Anonymous. Varenicline en ontrekkingsverschijnselen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;47:22
13. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4439

Prise en charge du sevrage tabagique

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique?

Dans des études précédentes, on avait déjà constaté un effet avec des **programmes d'aide au sevrage tabagique par gsm** de courte durée (max. 6 semaines)¹. Il ressort d'une étude randomisée de grande taille menée au Royaume-Uni que l'aide au sevrage tabagique par des messages sms est plus efficace par rapport au groupe-témoin. Après 6 mois, 10,7% des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe d'intervention, contre 4,9% dans le groupe-témoin (risque relatif = 2,20; IC à 95% 1,80 à 2,68)².

Ces dernières années, il y a un intérêt croissant pour la **méditation en pleine conscience** (*mindfulness*), une forme d'entraînement à l'attention, dans la prise en charge des problèmes de dépendance. Dans une étude randomisée de petite taille, la méditation en pleine conscience s'avérait plus efficace que le programme de sevrage tabagique standard: après 17 semaines, 31% des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe '*mindfulness*', contre 6% dans le groupe ayant reçu le traitement standard, une différence significative³.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique?

Tout comme la varénicline, la **cytisine** est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine dans le système nerveux central. Cette substance, extraite des graines du cytise à grappes, est utilisée depuis plusieurs décennies déjà comme médicament anti-tabac dans les anciens pays de l'Est. Jusqu'à présent, cet usage n'était cependant pas étayé par des études de bonne qualité. Dans une étude en double aveugle menée en Pologne, un traitement avec de la cytisine pendant 25 jours s'avérait plus efficace que le placebo pour parvenir à l'arrêt tabagique après 12 mois: 10 contre 3,5% (NNT= 17). Les faibles pourcentages de réussite pourraient s'expliquer par l'absence de toute forme de soutien psychologique. Les personnes traitées à la cytisine rapportaient plus fréquemment des effets indésirables gastro-intestinaux. Des études de plus grande taille et de plus longue durée sont nécessaires pour déterminer avec certitude l'innocuité de la cytisine^a. La cytisine n'est pas enregistrée en tant que médicament en Belgique.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, on a randomisé 740 grands fumeurs disposés à arrêter de fumer, entre la cytisine pendant 25 jours et un placebo. Après 12 mois, 10% des fumeurs avaient arrêté de fumer dans le groupe traité à la cytisine, contre 3,5% dans le groupe placebo, le NNT étant de 17. L'absence de toute forme de soutien psychologique pourrait expliquer les faibles pourcentages de réussite; cette étude a été typiquement conçue en fonction de la faisabilité dans les pays à revenus faibles ou moyens. Les personnes traitées à la cytisine rapportaient plus fréquemment des effets indésirables gastro-intestinaux: 14

contre 8,1% (augmentation du risque relatif = 70% (IC à 95% 10 à 60)). Cette étude n'a pas révélé de problèmes d'innocuité majeurs, mais des études de plus grande taille et de plus longue durée sont nécessaires pour pouvoir exclure des effets indésirables rares mais potentiellement graves⁴.

Etudes auprès de populations spécifiques

Une méta-analyse récente suggère qu'il n'est pas prouvé qu'un traitement de substitution nicotinique (patch, gomme à mâcher ou spray nasal) et la bupropione soient efficaces pour aboutir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les **adolescents**: risque relatif = 1,38 (IC à 95% 0,92 à 2,07). Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique et le taux d'abandons élevé. Par ailleurs, les données ne sont pas suffisantes pour pouvoir tirer des conclusions sur l'innocuité de ces médicaments (en particulier la bupropione) dans ce groupe d'âge^{5,6}.

Les interventions non médicamenteuses sont mieux documentées chez les jeunes. Des entretiens motivationnels, des programmes de sevrage tabagique par téléphone ou par internet, le soutien par les pairs et la thérapie comportementale et cognitive s'avéraient tous efficaces pour parvenir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les adolescents⁷.

Plusieurs directives recommandent l'instauration d'un traitement de substitution nicotinique en période de **grossesse**; ceci n'est toutefois pas étayé par des études de bonne qualité. Dans une étude britannique menée chez de grandes fumeuses, l'usage de patches à la nicotine à dose standard ne s'avérait pas plus efficace que le placebo. Les deux groupes bénéficiaient par ailleurs d'une thérapie comportementale. Le taux d'observance thérapeutique était très faible en général. Dans cette étude, le traitement de substitution nicotinique ne s'avérait pas nocif en termes de résultats périnataux; mais des études de plus grande taille sont nécessaires pour déterminer avec certitude l'innocuité d'un traitement de substitution nicotinique en période de grossesse^a.

- a. Cette étude britannique incluait 1.050 fumeuses enceintes; elles en étaient au premier ou deuxième trimestre de la grossesse et fumaient beaucoup. Toutes les patientes bénéficiaient d'un soutien comportemental et étaient en outre randomisées entre un patch à la nicotine à dose standard (15 mg/16 h) et un placebo pendant 8 semaines. On n'a pas observé de différence significative entre le groupe traité activement et le groupe placebo en ce qui concerne le nombre de femmes ayant arrêté de fumer entre la date de sevrage tabagique et l'accouchement (9,4 contre 7,6%). En revanche, en ce qui concerne le taux d'abstinence 1 mois après la date de sevrage, on a observé un bénéfice significatif avec le patch à la nicotine: 21,3 contre 11,7% (OR= 2,10 (IC à 95% 2.49 à 2.97)). L'observance thérapeutique après le premier mois était très faible dans les deux groupes (7,2 et 2,8%), cela ne semblait pas être dû à l'apparition d'effets indésirables. On n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne la durée de la grossesse, le poids à la naissance ou la mortalité périnatale^{8,9}.

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

En raison de son rapport bénéfice/risque, en particulier en raison des suspicions

d'effets indésirables neuropsychiatriques et cardio-vasculaires, la varénicline ne constitue pas un médicament de premier choix dans la prise en charge du sevrage tabagique¹⁰.

Dans une méta-analyse de 14 études contrôlées par placebo portant sur la varénicline^a, dont 1 étude n'ayant pas exclu les patients aux antécédents de maladies cardio-vasculaires^b, la varénicline était associée à une incidence accrue de certains accidents cardio-vasculaires tels qu'un infarctus du myocarde non fatal. Après avoir évalué ces données, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que ce risque cardio-vasculaire légèrement accru ne contrebalançait pas le bénéfice potentiel associé à la varénicline comme médicament anti-tabac. L'EMA a toutefois demandé au fabricant de rajouter plus d'informations sur les accidents cardio-vasculaires dans le RCP (ancienne notice scientifique)¹¹.

La FDA a récemment rapporté les résultats de deux études épidémiologiques dans lesquelles on n'observe pas de différence en ce qui concerne l'incidence de l'hospitalisation pour des raisons psychiatriques entre les patients sous varénicline et ceux qui bénéficiaient d'une substitution nicotinique¹⁰. Ces résultats sont en contradiction avec ceux d'une autre étude récente ayant relevé un risque statistiquement significativement accru de dépression et de pensées suicidaires avec la varénicline, par rapport à d'autres médicaments destinés à faciliter l'arrêt du tabagisme^{10,12}.

- a. Cette méta-analyse regroupe 4 RCT en double aveugle incluant au total 8.216 fumeurs ayant été traités pendant 7 à 52 semaines avec de la varénicline ou un placebo. Chez les personnes ayant été traitées avec la varénicline, on a constaté une incidence accrue d'accidents cardio-vasculaires graves: 1,06 contre 0,82%; OR= 1,72 (IC à 95% 1,09 à 2,71). Même en excluant l'étude mentionnée ci-dessous menée chez des patients présentant une maladie cardio-vasculaire stable, la seule étude n'ayant pas exclu les patients aux antécédents de maladies cardio-vasculaires, le résultat subsistait. Les auteurs ont calculé pour la varénicline un NNT de 10 et un NNH de 28¹³.
- b. Cette RCT en double aveugle incluait 714 fumeurs présentant une maladie cardio-vasculaire stable, qui ont été traités pendant 12 semaines avec de la varénicline ou un placebo. La mortalité et l'incidence totale des accidents cardio-vasculaires ne différaient pas significativement entre les deux groupes (7,1 contre 5,7%); il ressort toutefois d'une sous-analyse que certains accidents cardio-vasculaires, tels qu'un infarctus du myocarde non fatal, une angine de poitrine ou la nécessité de procédures de revascularisation coronarienne, étaient plus fréquents avec la varénicline^{14,15}.

Références

1. Whittaker R, Borland R, Bullen C, Lin RB, McRobbie H, Rodgers A. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub2.
2. Free C, Knight R, Robertson S, et al. Smoking cessation support delivered via mobile text messaging (txt2stop): a single-blind randomized trial. *Lancet* 2011;378:49-55.
3. Cowley D. Mindfulness reduces smoking. *J Watch Psychiatry* September 12, 2011. Comment on: Brewer JA, Mallik S, Babuscio TA, et al. Mindfulness training for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;119:72-80.
4. West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-2000.
5. Chevalier P. Aide à l'arrêt du tabac chez les adolescents: un médicament utile? *Analyses en ligne*. 28.08.0211. www.minerva-ebm.be Comment on: Kim Y, Myung SK, Jeon JY, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:219-26.
6. Kim Y, Myung SK, Jeon JY, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:219-26.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Smoking cessation interventions for youth: clinical evidence and guidelines. February 2012. www.cadth.ca
8. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. For the SNAP Trial Team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:808-18.
9. Oncken C. Nicotine replacement for smoking cessation during pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:846-7.
10. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Nouveautés 2006: état de la question 5 ans plus tard. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:1-7.
11. Anonymous. Varenicline and cardiovascular events? *Drug Ther Bull* 2011;49:100.
12. Krumholz HM. More bad news about varenicline. *J Watch Cardiology* December 7, 2011. Comment on: Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PloS One* 6(11):e27016 (doi:10.1371/journal.pone.0027016).

13. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011. DOI:10.1503/cmaj.110218

14. Rédaction Prescrire. Varénicline: accidents cardiovasculaires à long terme. Revue Prescrire 2011;31:747.

15. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Varénicline et risque accru d'accidents cardio-vasculaires. Folia Pharmacotherapeutica 2011;38:78.

Prise en charge du sevrage tabagique: mise à jour 2011

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

L'hypothèse selon laquelle le sevrage tabagique en période péri-opératoire entraînerait davantage de complications pulmonaires post-opératoires s'avère fautive¹. Le sevrage tabagique en période péri-opératoire induit une diminution de l'incidence des complications post-opératoires en général et une amélioration de la cicatrisation².

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique?

Une synthèse de Cochrane tente de réunir via internet les preuves disponibles au sujet des programmes de sevrage tabagique, mais en raison de la grande hétérogénéité des interventions, on ne peut pas en tirer beaucoup de conclusions. Les programmes proposant des informations à la mesure du patient individuel et incluant des prises de contact régulières, pourraient être plus efficaces que les programmes standard³. Il ressort d'une RCT supplémentaire que l'ajout de conseils téléphoniques à un programme internet augmente encore davantage l'efficacité⁴.

Bien qu'il soit connu que les conseils concernant le sevrage tabagique par le médecin traitant ou le pharmacien peuvent être utiles, ils sont rarement intégrés dans la pratique clinique de routine. Un programme de formation médicale continue concernant les conseils de sevrage tabagique rendait les médecins plus assurés et plus disposés à donner des conseils. Chez les pharmaciens, la fréquence des conseils en matière de sevrage tabagique restait faible⁵.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique?

La cigarette dite « électronique » est commercialisée sur internet et vantée comme étant une alternative moins nocive pour les cigarettes en papier conventionnelles. Un liquide est chauffé dans ces appareils, libérant des vapeurs à inhaler pouvant contenir de la nicotine. L'innocuité chez des usagers adultes n'a jamais été établie et les variantes libérant de la nicotine peuvent s'avérer dangereuses lorsqu'elles

tombent entre les mains d'enfants⁶. L'AFMPS met donc en garde contre l'achat de ces produits⁷.

Il ressort d'une étude randomisée incluant 1.500 fumeurs que tous les traitements étudiés (nicotine sous forme d'un dispositif transdermique, comprimé à sucer à base de nicotine ou une combinaison des deux formes; la bupropione, seule ou en association avec un comprimé à sucer à base de nicotine) étaient plus efficaces que le placebo pour parvenir à un arrêt de la consommation de tabac qui se maintienne encore après 6 mois. On n'a pas observé de différences significatives entre les différents traitements après 6 mois^a.

- a. Les pourcentages de sevrage tabagique après 6 mois étaient de 22 % dans le groupe placebo, 32 % avec la bupropione, 34 % avec le comprimé à sucer à base de nicotine, 34 % avec le dispositif transdermique à base de nicotine, 40 % avec l'association 'comprimé à sucer + dispositif transdermique à base de nicotine, et de 33 % avec l'association 'bupropione et comprimé à sucer à base de nicotine^{8,9}.

Une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur la varénicline dans le sevrage tabagique nuance la conclusion de la synthèse précédente. Avec l'inclusion d'une nouvelle étude de petite taille (2 RCT incluant au total 778 fumeurs: RR= 1,13; IC à 95 % de 0,94 à 1,35), la différence entre la varénicline et le traitement nicotinique de substitution dans le sevrage tabagique sur 6 mois n'est plus significative¹⁰.

Etudes menées auprès de populations spécifiques

La prévalence du tabagisme est beaucoup plus élevée chez les personnes schizophrènes que dans la population générale, et le degré de dépendance à la nicotine est souvent bien plus grave. En raison de l'interaction entre la bupropione et la plupart des antipsychotiques (par le biais du cytochrome P450) et de l'action dopaminergique de ce médicament, on craignait, sur une base purement théorique, que l'usage de la bupropione pourrait aggraver l'état psychique du patient schizophrène. Il ressort toutefois d'une méta-analyse récente que la bupropione, éventuellement associée à un traitement nicotinique de substitution, est efficace dans le sevrage tabagique chez cette population, sans qu'il y ait des effets nocifs sur l'état psychique^a.

- a. Méta-analyse de 7 RCT incluant au total 260 patients schizophrènes présentant une dépendance au tabac. La bupropione à 150 mg/j pendant 12 semaines, éventuellement associée à un traitement nicotinique de substitution, a été comparée à un placebo. Pratiquement tous les patients recevaient en outre un soutien psychologique en groupe. Après 6 mois, le pourcentage de sevrage était significativement plus élevé dans le groupe traité à la bupropione, comparé au placebo: 22 contre 8 %; NNT= 7. Il n'y avait pas de différence entre le groupe traité à la bupropione et le groupe placebo en ce qui concerne les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs¹¹⁻¹³.

Les personnes souffrant de maladies psychiatriques sont souvent également des fumeurs invétérés, et les initiatives de sevrage tabagique sont rares dans le secteur des soins de santé mentale. Il ressort d'une étude menée chez des vétérans de guerre américains souffrant d'un trouble de stress post-traumatique qu'un traitement de sevrage tabagique très intensif intégré dans les soins de santé mentale était plus efficace qu'un traitement standard dans une clinique spécialisée dans le sevrage tabagique. Le sevrage tabagique n'était pas associé à une détérioration des symptômes psychiatriques^a.

- a. RCT auprès de 943 vétérans de guerre ayant été traités en pratique ambulatoire dans des cliniques spécialisées pour un trouble de stress post-traumatique (TSPT). Une dépression avait été diagnostiquée chez environ la moitié des patients. Les patients avaient été randomisés entre une assistance personnelle au sevrage tabagique très intensive (8 sessions hebdomadaires avec un suivi) au sein de la clinique TSPT, éventuellement combinée avec des médicaments, et un traitement standard dans une clinique spécialisée dans le sevrage tabagique. Un sevrage tabagique permanent était obtenu chez 8,9 % des personnes ayant été assistées dans le cadre des soins de santé mentale, et chez 4,5 % des personnes traitées dans une clinique de sevrage tabagique (OR= 2,26; IC à 95 % de 1,30 à 3,91)¹⁴.

Chez les patients hospitalisés atteints d'un syndrome coronarien aigu, l'ajout de bupropione à un programme de soutien intensif non médicamenteux n'aboutissait pas à des pourcentages de sevrage plus élevés^a.

- a. RCT en double aveugle incluant 151 fumeurs hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu. La bupropione à 150-300 mg/j pendant 8 semaines a été comparée à un placebo. Tous les fumeurs bénéficiaient en outre d'une assistance intensive au sein de l'hôpital, puis d'une assistance téléphonique à domicile. Après 1 an, le pourcentage de sevrage était de 31 % dans le groupe traité par la bupropione et de 33 % dans le groupe placebo, une différence non significative. Il n'y avait pas non plus de différences significatives en ce qui concerne l'incidence d'infarctus du myocarde ou d'autres syndromes coronariens aigus, le risque d'une nouvelle hospitalisation, la mortalité, la tension artérielle et l'IMC¹⁵.

Références

1. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications. *Arch Int Med* published online march 14 2011;doi:10.1001/archintmed.2011.97
2. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub3.
3. Civljak M, Sheikh A, Stead LF, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub3.
4. Graham AL, Cobb NK, Papandatos GD, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation. *Arch Int Med* 2011;171:46-53.
5. Prokhoreov AV, Hudmon KS, Marani S, et al. Engaging physicians and pharmacists in providing smoking cessation counseling. *Arch Int Med* 2010;170:1640-6.
6. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing internet phenomenon. *Ann Int Med* 2010;153:607-9.
7. AFMPS. Communication de l'AFMPS et du SPF Santé publique relative à «La cigarette électronique». 5 mai 2010. www.fagg-afmps.be
8. Gonzalez D. Nicotine patch plus lozenges increased smoking cessation rate more than placebo. *ACP J Club* 2010;152:JC5-2. Comment on: Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
9. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.

10. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005353. DOI: 10.1002/14651858.CD005353.pub4.
11. Evins AE. Review: bupropion increases abstinence from smoking without affecting mental state in people with schizophrenia. *Evid Based Mental Health* 2010;13:120. Comment on: Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
12. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
13. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007253. DOI: 10.1002/14651858.CD007253.pub2.
14. McFall M, Saxon AJ, Malte CA, et al for the CSP 519 Study Team. Integrating tobacco cessation into mental health care for posttraumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2485-93.
15. Planer D, Lev I, Elitzur Y, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055-60.

Prise en charge du sevrage tabagique: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2010

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique?

L'entretien motivationnel est une méthode directive centrée sur le patient qui a été développée initialement dans la problématique de la dépendance. L'entretien motivationnel a pour objectif d'augmenter la motivation intrinsèque afin qu'un changement ait lieu, en explorant l'ambivalence et en y remédiant. Il ressort d'une revue Cochrane récente que l'entretien motivationnel peut avoir un effet modeste, comparé au conseil bref ou aux soins habituels (RR du sevrage tabagique à 6-12 mois = 1,27; IC à 95% de 1,14 à 1,42)¹.

Il ressort d'une méta-analyse que les **programmes d'aide au sevrage tabagique par téléphonie mobile** peuvent avoir une place dans la prise en charge du sevrage tabagique. L'encouragement de la tentative de sevrage par des messages SMS augmente le sevrage tabagique à court terme (RR = 2,18; IC à 95% de 1,8 à 2,65). Les effets à long terme ne sont pas clairs.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique?

Un traitement prolongé de substitution nicotinique (dispositifs transdermiques pendant 24 semaines) est associé à un pourcentage de sevrage plus élevé que le traitement standard pendant 8 semaines, tant que dure le traitement. Six mois après l'arrêt de l'étude, chaque groupe comptait environ encore 14% de patients sevrés, une différence non significative^a.

- a. RCT en double aveugle portant sur 568 adultes fumeurs sans comorbidité. Un traitement standard (timbre de nicotine 21 mg pendant 8 semaines, suivi par un placebo pendant 16 semaines) a été comparé à un traitement prolongé avec le timbre de nicotine 21 mg pendant 24 semaines. Les deux groupes recevaient en outre des conseils. Après 24 semaines, 20,3% des patients avaient arrêté de fumer dans le groupe ayant reçu le traitement standard contre 31,6% dans le groupe traité de manière prolongée (OR = 1,81; IC à 95% de 1,23-2,66). Six mois après l'arrêt du traitement, la différence entre les deux groupes n'était plus significative (14,3 contre 14,5%)^{3,4}.

Dans une étude en première ligne aux Etats-Unis, on constate que 1 patient sur 5 se dit prêt à entreprendre une sérieuse tentative de sevrage tabagique. Des médicaments gratuits (traitement nicotinique de substitution, bupropion ou association des deux) ainsi que des conseils s'avèrent efficaces pour aider une partie des patients à arrêter. Pour les monothérapies, l'ordre de grandeur était de 17-20%, les traitements par association étaient significativement plus efficaces (pourcentages de sevrage de 27-29% après 6 mois)^a.

- a. RCT ouverte portant sur 1.346 fumeurs recrutés dans des hôpitaux de première ligne ('primary care clinic') aux Etats-Unis. Parmi les patients qui venaient en consultation de routine, environ 1 sur 5 se disait disposé à arrêter de fumer. Le traitement médicamenteux étudié était administré gratuitement. Les patients étaient randomisés entre 5 groupes: timbre de nicotine, comprimé à sucer à la nicotine, bupropion à libération prolongée,

association du "timbre + comprimé à sucer", et association du "comprimé à sucer + bupropion LP". Durée de traitement: 8-12 semaines après l'arrêt de la consommation tabagique. Tous les groupes recevaient en outre des conseils. Après 6 mois, les pourcentages de sevrage étaient de 16,8% avec le bupropion, de 19,9% avec le comprimé à sucer, de 17,7% avec le timbre, de 26,9% avec l'association "timbre + comprimé à sucer" et de 29,9% avec l'association "bupropion + comprimé à sucer". L'association "bupropion + comprimé à sucer" était supérieure aux 3 monothérapies. L'association "timbre de nicotine + comprimé à sucer" était supérieure au timbre ou au bupropion seuls, mais pas au comprimé à sucer seul⁵.

La diminution progressive du nombre de cigarettes avant l'arrêt total s'avère aussi efficace que l'arrêt brutal de la consommation de tabac. C'est ce qu'ont constaté aussi bien les études sur l'approche médicamenteuse que les études ayant examiné la thérapie comportementale ou l'auto-assistance^a.

- a. Méta-analyse de 10 RCT incluant au total 3.760 participants. L'arrêt tabagique brutal y était comparé à une diminution progressive de la consommation de tabac avant l'arrêt total. Dans 3 études, on a appliqué un traitement médicamenteux, 5 études ont examiné la thérapie comportementale et 4 études se sont penchées sur l'effet des stratégies d'auto-assistance. Le critère d'évaluation primaire était le sevrage tabagique complet durant les 6 mois au moins après la date à laquelle le patient avait arrêté de fumer. En réunissant tous les types d'interventions, il s'est avéré que l'arrêt tabagique progressif ou brutal avaient une efficacité comparable. On n'a pas non plus trouvé des différences significatives entre l'arrêt tabagique progressif et brutal lorsque les études sur le traitement médicamenteux, la thérapie comportementale ou l'auto-assistance étaient analysées séparément, par type d'intervention⁶.

L'association d'une thérapie comportementale spécifique (CONCERNs, une thérapie comportementale spécifique ayant pour objectif de réduire les inquiétudes au sujet de la prise de poids après l'arrêt tabagique) avec le bupropion était significativement plus efficace dans le maintien du sevrage tabagique qu'une telle thérapie comportementale à elle seule (CONCERNs + placebo)^a.

- a. RCT en double aveugle d'une durée de 6 mois (= durée du traitement médicamenteux, bupropion à libération prolongée 2 x 150 mg/jour) avec période de suivi jusqu'à 1 an. Des fumeuses (n= 349; en moyenne 20 cigarettes/jour) âgées en moyenne de 42 ans, dont l'IMC était de 27,3 kg/m² et qui s'inquiétaient de leur poids, ont été randomisées entre 2 groupes principaux: CONCERNs et STANDARD, puis partagées entre plusieurs sous-groupes "CONCERNs + B(upropion)", "CONCERNs +P(placebo)", "STANDARD + B" et "STANDARD + P". Le critère d'évaluation primaire était le maintien du sevrage tabagique. La différence dans le maintien de l'arrêt tabagique après 3, 6 et 12 mois était significativement plus grande dans le groupe "CONCERNs + bupropion", comparé au groupe "CONCERNs + placebo" (respectivement: 40,6% contre 18,4%; p=0,001; 34,0% contre 11,5%; p<0,001 et 23,6% contre 8,1%; p=0,006). On n'a pas signalé d'effets indésirables significatifs. Le taux d'abandon était supérieur à 50%.

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologique?

Il ressort d'une méta-analyse d'études de cohorte que le sevrage tabagique dans les stades précoces du carcinome du poumon, qu'il soit à grandes ou à petites cellules, augmente les chances de survie et diminue le nombre de récurrences du cancer^{8,9}.

Les patients qui arrêtent complètement de fumer après leur premier infarctus du myocarde ont de plus grandes chances de survie que les personnes qui continuent de fumer. Même une diminution de la consommation de cigarettes est déjà associée à une diminution du risque de décès¹⁰.

Références

1. Lai DTC, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006936. DOI: 10.1002/14651858.CD006936.pub2.
2. Whittaker R, Borland R, Bullen C, Lin RB, McRobbie H, Rodgers A. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub2.
3. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto P, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2010;152:144-51.
4. Saitz R. Extended treatment with transdermal nicotine is effective. *Journal Watch General Medicine* february 16 2010. Comment on: Schnoll RA, Patterson F, Wileyto P, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2010;152:144-51.
5. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation therapies in primary care clinics. *Arch Int Med* 2009;169:2148-55.
6. Lindson N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008033. DOI: 10.1002/14651858.CD008033.pub2.
7. Levine MD, Perkins KA, Kalarchian MA, et al. Bupropion and cognitive behavioral therapy for weight- concerned women smokers. *Arch Intern Med*.2010; 170: 543-50.
8. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340: b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.
9. Mueller PS. Smoking cessation after diagnosis of early-stage lung cancer improves outcomes. *Journal Watch General Medicine* February 18 2010. Comment on: Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340: b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.
10. Gore JM. Smoking cessation: the benefits of doing your best. *Journal Watch Cardiology* January 20 2010. Comment on: Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, et al. Smoking status and long-term survival after first myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2832-7.

Prise en charge du sevrage tabagique: mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

Y a-t-il de données nouvelles concernant la prise en charge du sevrage tabagique?

L'instauration d'un traitement par des gommes à mâcher à base de nicotine un mois avant la date d'arrêt prévue n'aboutit pas à des pourcentages de sevrage plus élevés que l'instauration d'un tel traitement au moment même de l'arrêt du tabagisme^a.

- a. RCT ouverte portant sur 314 fumeurs journaliers (en moyenne 24 cigarettes par jour). Le traitement avant la date d'arrêt a été comparé au traitement usuel. Les patients du groupe traité avant la date d'arrêt recevaient des gommes à mâcher à base de nicotine à partir de 4 semaines avant, jusqu'à 8 semaines après la date d'arrêt prévue, et il leur avait été conseillé de diminuer leur consommation de cigarettes de moitié avant la date d'arrêt. Le traitement usuel consistait en des gommes à mâcher à base de nicotine pendant 8 semaines à partir de la date d'arrêt ainsi que l'instruction d'arrêter définitivement de fumer. Après 8 semaines, les pourcentages de sevrage étaient de 41,6% dans le groupe traité avant la date de sevrage et de 44,4% dans le groupe qui avait reçu le traitement usuel: une différence non significative. Un an après la date d'arrêt, les taux d'abstention n'étaient pas significativement différents non plus (20,8 contre 19,4%)¹.

Chez les fumeurs présentant des problèmes médicaux tels que des affections cardiovasculaires ou une BPCO, un traitement intensif associant le bupropion à une thérapie de substitution nicotinique (système transdermique + inhalateur) s'est avéré plus efficace que la monothérapie standard à base de systèmes transdermiques. Après 26 semaines, les pourcentages de sevrage étaient respectivement de 35 et de 19%^a.

- a. RCT portant sur 127 fumeurs présentant des problèmes médicaux (p.ex. affections cardiovasculaires, diabète, BPCO). Une triple thérapie intensive associant du bupropion à un traitement de substitution nicotinique (dispositif transdermique + inhalateur) pendant une durée indéterminée a été comparée à un système transdermique seul pendant 10 semaines. Après 26 semaines, le pourcentage de sevrage était significativement plus élevé dans le groupe traité de manière intensive (35 contre 19%)².

Le sevrage tabagique s'accompagne souvent d'une **prise de poids**, ce qui explique souvent l'échec de la tentative de sevrage. Une revue Cochrane récente étudie l'effet de différentes interventions dans la prévention de la prise de poids après l'arrêt du tabagisme. Un certain nombre d'interventions comportementales sont efficaces à court et à long terme (différence de 1,3-5 kg selon l'intervention; la thérapie comportementale cognitive est la plus avantageuse). Le bupropion et le traitement de substitution nicotinique sont associés à court terme à une prise de poids moins élevée que le placebo (différence de 1-2 kg); on ne retrouve pas de différence après un an. La varénicline ne s'avère pas plus efficace que le placebo en ce qui concerne le poids corporel. Dans des études comparatives directes, le bupropion entraîne significativement moins de prise de poids que la varénicline (différence de 0,5 kg)³.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique ?

Les auteurs d'une revue systématique constatent que la thérapie comportementale chez les fumeurs hospitalisés est efficace si l'intervention est suffisamment intensive et si elle est maintenue jusqu'à un mois après la sortie de l'hôpital⁴. Ces résultats ont été confirmés dans une étude randomisée récente menée chez des patients ayant été hospitalisés en raison d'un infarctus aigu du myocarde ou pour un pontage coronarien: après 12 mois, les pourcentages de sevrage étaient de 54% dans le groupe traité de manière intensive et de 35% dans le groupe n'ayant bénéficié que d'une intervention minimale⁵.

Des programmes d'aide sur ordinateur ou par internet peuvent s'avérer efficaces lors du sevrage tabagique^a. L'évaluation de leur efficacité par rapport à celle des autres interventions est entravée par la grande hétérogénéité des interventions⁷.

- a. Méta-analyse de 22 RCT, portant au total sur 29.549 participants; durée du suivi: 12 semaines à 1 an. Des programmes d'aide au sevrage tabagique sur ordinateur ou par internet, éventuellement associés à un traitement médicamenteux ou non médicamenteux, ont été comparés à un large spectre d'interventions-contrôle d'intensité différente. Les auteurs concluent, au moyen de méta-analyses, que les programmes d'aide sur ordinateur ou par internet sont significativement plus efficaces que les autres interventions⁶. Toutefois, vu la grande hétérogénéité des interventions-contrôle, on peut tout au plus en conclure que les programmes d'aide sur ordinateur ou par internet peuvent s'avérer efficaces pour aboutir au sevrage tabagique. Pour le moment, il n'est pas clair quelle est leur efficacité par rapport à celle des autres interventions⁷.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables ?

Sur base de données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé que les notices du bupropion ainsi que de la varénicline doivent attirer particulièrement l'attention (par une mise en garde encadrée ou "boxed warning") sur le risque de symptômes neuropsychiatriques: idées suicidaires, dépression, agitation, animosité, changements de comportement. La notice de la varénicline doit mettre en garde de la même manière contre le risque d'accidents de la route^{8,9}. Avec la varénicline, des cas d'urticaire, d'oedème facial et lingual et de diabète ont également été rapportés¹⁰.

Références

1. Etter JP, Huguelet P, Perneger TV, Cornuz J. Nicotine gum treatment before smoking cessation. A randomized trial. *Arch Int Med* 2009;169:1028-34.
2. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers. *Ann Int Med* 2009;150:447-54.
3. Parsons AC, Shraim M, Inglis J, Aveyard P, Hajek P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006219. DOI: 10.1002/14651858.CD006219.pub2.
4. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Int Med* 2008;168:1950-60.
5. Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2009;180:1297-1303.

6. Myung SK, McDonnell DD, Kazinets G, et al. Effect of web- and computer-based smoking cessation programs. *Arch Int Med* 2009;169:929-37.
7. Byron MJ, Cobb NK. Concerns about a meta-analysis of computer smoking cessation programs. *Arch Int Med* 2009;169:1814.
8. FDA. Information for healthcare professionals: varenicline and bupropion. 1 July 2009. www.fda.gov
9. Kuehn BM. Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA* 2009;302:834.
10. Anonymous. Varénicline: diabète, troubles neuropsychiatriques, cardiaques, cutanés. *Revue Prescrire* 2008;28:836.

Prise en charge du sevrage tabagique: mise à jour janvier 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le prise en charge médicamenteuse?

Certaines études rapportent que la **varénicline** à court terme est plus efficace qu'un traitement de substitution nicotinique; lors de l'évaluation après 1 an, la varénicline pourrait être considérée comme marginalement supérieur en ce qui concerne l'arrêt du tabagisme^a.

- a. RCT ouverte portant sur 757 patients traités pendant 12 semaines soit par de la varénicline à raison de 2 x 1 mg/j, soit par un patch nicotinique à des doses progressivement diminuées. Lors de la mesure des résultats après 9-12 semaines, le pourcentage d'arrêt était significativement plus élevé dans le groupe traité par la varénicline (56% vs. 43%; OR=1,7 (IC à 95%: 1,3 à 2,3)). Les résultats mesurés après 52 semaines n'étaient pas univoques. On n'a pas constaté de différence significative dans l'analyse par protocole; lorsque les résultats étaient analysés selon le principe de « l'intention-to-treat », un avantage marginalement significatif a été constaté pour la varénicline (OR=1,44; IC à 95%: 1,02 à 2,03)¹.

L'Agence des médicaments britannique MHRA a reçu des dizaines de notifications d'effets indésirables lors de l'utilisation de la varénicline: dépression, pensées suicidaires, céphalées, somnolence². Selon certaines sources, la varénicline ne peut être considérée comme traitement de premier choix tant que des données claires concernant les effets indésirables potentiellement graves font défaut^{2,3}.

La Fiche de transparence ne rapportait que des études ayant comme critère d'évaluation un arrêt total du tabagisme. En Belgique, certains produits de substitution nicotinique ont non seulement comme indication « l'arrêt du tabagisme » mais également « la diminution du tabagisme ». Le but d'un traitement de substitution nicotinique consiste alors à aider le patient à diminuer le nombre de cigarettes, dans l'intention d'aboutir finalement au sevrage tabagique complet. La diminution du tabagisme à l'aide de substitution nicotinique entraîne ainsi des pourcentages d'arrêt total du tabagisme significativement supérieurs au placebo, et elle peut constituer une stratégie alternative chez des patients moins motivés^a.

- a. Méta-analyse de 7 RCT. Le traitement de substitution nicotinique est administré pendant une plus longue période que dans les études sur l'arrêt brusque du tabagisme: 9-12 mois. Arrêt total du tabagisme après 6 mois: 6,8% avec le traitement de substitution nicotinique contre 3,3% avec le placebo (RR= 2,06; IC à 95%: 1,34 à 3,15)⁴.

Une nouvelle RCT à grande échelle confirme le message de la Fiche de transparence en ce qui concerne l'association de nortriptyline et de produits de substitution nicotinique: l'association n'apporte aucun bénéfice supplémentaire en ce qui concerne l'arrêt du tabagisme, et entraîne une incidence accrue d'effets indésirables^a.

- a. RCT portant sur 901 patients traités pendant 8 semaines par la nortriptyline associée à un traitement de substitution nicotinique ou par placebo associé à un traitement de substitution nicotinique. Le pourcentage d'arrêt à 6 et 12 mois ne différait pas significativement. Des effets indésirables (sécheresse de la bouche, constipation) apparaissaient significativement plus souvent dans le groupe traité par l'association⁵.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge non médicamenteuse?

Des interventions visant à renforcer le soutien du partenaire du fumeur n'augmentent pas les chances de réussite de l'arrêt du tabagisme^a.

- a. MA de 11 RCT portant au total sur 2.172 patients. Des interventions destinées à améliorer le soutien du partenaire (livres, sessions de groupe etc.), en association aux méthodes d'arrêt du tabagisme usuelles ont été comparées aux méthodes de sevrage tabagique usuelles seules. Aucune différence significative n'a été retrouvée quant au pourcentage d'arrêt⁶.

En ce qui concerne l'amélioration de l'arrêt du tabagisme chez des patients atteints de troubles coronariens et ayant des antécédents d'infarctus du myocarde aigu, des interventions psychosociales s'avèrent efficaces, à condition d'être suffisamment intensives^a.

- a. Méta-analyse de 16 RCT. La population étudiée se composait principalement d'hommes âgés ayant des antécédents d'IMA. Une thérapie comportementale, un soutien par téléphone ou du matériel de prise en charge personnelle s'avéraient tous plus efficaces que le traitement usuel (« usual care ») dans l'arrêt du tabagisme. Des interventions de courte durée ne s'avéraient pas efficaces, contrairement aux interventions plus intensives (OR=1,5 à 1,7 selon le type d'intervention)⁷.

Sur base de données spirométriques, il est possible de calculer « l'âge pulmonaire » du patient. Le fait de communiquer et d'expliquer ces données au patient augmente significativement les chances de réussite de l'arrêt du tabagisme^a.

- a. RCT portant sur 561 patients en pratique généraliste. Intervention: sur base de données spirométriques, « l'âge pulmonaire » (« lung age ») du patient est calculé, c.-à-d. l'âge d'une personne en bonne santé n'ayant jamais fumé et dont le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) correspond au VEMS du patient. Dans le groupe d'intervention, cet âge pulmonaire a été communiqué et discuté avec le patient; dans le groupe témoin, les résultats ont été communiqués par courrier sans plus d'explication. L'arrêt du tabagisme a été obtenu après 12 mois chez 13,6% des patients du groupe d'intervention contre 6,4% des patients du groupe témoin ($p=0,005$; NNT= 14)⁸.

Références

1. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub3.
2. Varénicline: dépressions et suicides. La Revue Prescrire 2008;292:105.
3. Varenicline for smoking cessation. Drug Ther Bull 2008;46:33-6.
4. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. Health Technol Assess 2008;12(2).
5. Aveyard P, Johns C, Fillingham S et al. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1223-7.

6. Park EW, Schultz JK, Tudiver FG, Campbell T, Becker LA. Enhancing partner support to improve smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD002928. DOI: 10.1002/14651858.CD002928.pub2.

7. Barth J, Critchley J, Bengel J. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006886. DOI: 10.1002/14651858.CD006886.

8. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.

Prise en charge du sevrage tabagique

Juin 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence d'avril 2005 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2006 à janvier 2008. **Ce qui a été repris des mises à jour est indiqué en couleur.**

En collaboration avec le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé



Cette Fiche de transparence est principalement basée sur le rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé publié en juin 2004 (Van den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, Schoefs D, Ramaekers D, Bonneux L. Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique). Toutes les parties de texte reprises de ce rapport portent la référence «1». Dans un souci de cohérence et d'adaptation linguistique, elles ont parfois été légèrement modifiées. Les études parues après la publication du rapport et une série de données supplémentaires sont reprises selon la méthode habituelle des Fiches de transparence.

Messages essentiels

- De toutes les interventions réalisables, le sevrage tabagique est l'intervention entraînant le bénéfice supérieur, tant pour le fumeur individuel, que pour la société. Le gain est manifeste en ce qui concerne le cancer, la BPCO et les maladies cardio-vasculaires.
- Les interventions non-médicamenteuses efficaces vont d'un simple conseil du médecin sur le sevrage tabagique à un suivi très intensif.
- Les interventions médicamenteuses, d'efficacité et de sécurité à peu près comparables, sont le traitement de substitution nicotinique, la bupropione et la nortriptyline; ces derniers augmentent les taux de réussite du sevrage tabagique d'environ 10 à 20% lors d'évaluation après 6 à 12 mois, en comparaison à l'absence de traitement.
- L'association de deux traitements médicamenteux n'a généralement pas montré d'avantage.
- Fumer pendant la grossesse requiert une attention particulière en raison de problèmes périnataux chez la mère et l'enfant ainsi que du gain prouvé après le sevrage tabagique.

Table des matières

Messages essentiels, résumé et conclusions.....	3
1. Epidémiologie.....	4
2. Evolution naturelle.....	4
a. Les problèmes de santé liés au tabagisme	4
b. Evolution naturelle après le sevrage tabagique	5
3. Définition de l'abstinence tabagique.....	5
4. Critères d'évaluation pertinents dans l'évaluation du traitement et objectifs du traitement	6
5. Traitements du sevrage tabagique	6
5.1. Traitement non-médicamenteux	6
5.1.1. Traitement non-médicamenteux versus aucune intervention	6
5.1.2. Etudes comparatives entre les thérapies non-médicamenteuses.....	8
5.2. Traitement médicamenteux.....	8
5.2.1. Médication versus placebo	8
5.2.2. Etudes comparatives entre médicaments	12
5.2.3. Associations de différentes interventions	14
6. Sevrage tabagique et grossesse	15
7. Effets indésirables, contre-indications et interactions	17
8. Comparaison des prix et rapport coût-efficacité.....	20
Références	23

Résumé et conclusions

- Fumer a un impact défavorable évident sur la santé du fumeur individuel et sur la santé publique. L'arrêt du tabagisme améliore la santé à court et à long terme. De toutes les interventions réalisables, le sevrage tabagique est l'intervention entraînant le bénéfice le plus élevé, tant pour le fumeur lui-même que pour la société. Le gain est manifeste en ce qui concerne les cancers, les pathologies pulmonaires et les maladies cardio-vasculaires.
- Fumer nuit non seulement à la santé du fumeur, mais aussi aux personnes de son entourage. Le tabagisme passif augmente le risque de cancer pulmonaire, de maladies cardio-vasculaires et de pathologies des voies respiratoires⁸.
- On peut seulement parler de sevrage tabagique réussi pour les personnes chez qui un sevrage complet est obtenu au terme de la période de suivi, ç.-à.-d. 6 à 12 mois après la date d'arrêt.
- La plupart des fumeurs qui arrêtent le font sans aide. La probabilité de réussite augmente avec le nombre de tentatives. La chance qu'une personne reste abstinente est d'autant plus grande que l'abstinence tabagique est longue mais le risque de rechute persiste toujours.
- Un grand nombre d'interventions non-médicamenteuses ont été étudiées. Un simple conseil sur l'importance d'arrêter de fumer prodigué par le médecin s'avère efficace chez 1 fumeur sur 50. Plusieurs interventions plus complexes donnent de meilleurs résultats (taux de réussite jusqu'à 1 sur 10), mais sont plus coûteuses.
- La substitution nicotinique n'est pas toujours un «remède facile» en cas de dépendance nicotinique, mais elle améliore le taux d'abstinence. Toutes les formes de traitement de substitution nicotinique commercialisées (gomme à mâcher, patch, inhalateur, comprimés sublinguaux) peuvent constituer une partie efficace et sûre d'une stratégie de lutte contre le tabagisme. Les traitements de substitution nicotinique permettent en général à 1 fumeur sur 14 fumeurs traités de se désaccoutumer. L'effet des traitements de substitution nicotinique varie en fonction de la motivation des utilisateurs et du niveau de dépendance à la nicotine. Peu d'éléments permettent de démontrer l'efficacité du traitement de substitution nicotinique chez les individus qui fument moins de 10 cigarettes par jour. L'administration des patchs de substitution nicotinique pendant 8 semaines semble aussi efficace qu'une administration pendant 12 semaines, comme cela est souvent proposé. Le choix de la forme de traitement de substitution nicotinique à utiliser se fait en fonction des besoins du patient, de sa tolérance au traitement et de considérations financières. La dose de départ est déterminée sur base du degré de dépendance à la nicotine.
- Outre la thérapie de substitution nicotinique, nous disposons de traitements médicamenteux non nicotiniens. Seuls trois sont suffisamment étayés: le traitement par la bupropione (aussi dénommé chlorhydrate d'amfébutamone), par la varénicline et par la nortriptyline. La nortriptyline n'est pas enregistrée en Belgique dans l'indication du sevrage tabagique. Ces deux thérapies médicamenteuses ont un effet comparable en ce qui concerne le nombre de fumeurs qui arrête. Grâce à celles-ci, environ 10% de fumeurs supplémentaires réussissent à arrêter de fumer. Les effets indésirables sont toutefois différents. La bupropione a probablement un profil de sécurité moins favorable: le risque de convulsion est estimé à 1 pour 1.000 patients et les insomnies se manifestent chez 30 à 40% des patients. Dans le cas d'une utilisation pour le sevrage tabagique, les études sur les effets indésirables de la nortriptyline sont limitées. Dans les études, la bupropione a été étudiée pendant 7 à 12 semaines à une dose de 300 mg par jour et la nortriptyline pendant 6 à 12 semaines à une dose de 75 mg par jour. L'efficacité de la varénicline est établie, mais des questions subsistent quant à son innocuité à long terme, en particulier concernant les effets psychiques et cardiaques.
- Il existe quelques indications montrant que les traitements de substitution nicotinique sont légèrement moins efficaces qu'un traitement médicamenteux non-nicotinique (bupropione et nortriptyline), mais des études comparatives directes et indépendantes supplémentaires sont nécessaires. Le profil de sécurité et le prix sont également des éléments devant être pris en compte.
- Les données obtenues quant à une plus grande efficacité éventuelle d'une combinaison de bupropione ou de nortriptyline et d'un traitement de substitution nicotinique par rapport à ces interventions individuelles sont contradictoires.
- L'utilisation d'autres médicaments pour le sevrage tabagique n'est pas recommandée et peut être envisagée uniquement dans le cas où les stratégies mentionnées ci-dessus échouent.
- L'effet de dépendance particulièrement important entraîné par la nicotine ressort nettement des études: chez les patients motivés recrutés, le pourcentage de réussite maximal après un an est de globalement 25%. Il en ressort donc clairement que des meilleures techniques de motivation et un soutien pharmacologique sont absolument nécessaires.
- Pour les informations pratiques concernant la motivation et l'accompagnement du patient fumeur, nous référons le lecteur aux recommandations de bonne pratique de la SSMG⁹ et de la WWVH¹⁰.

1. Epidémiologie

En 2001, la prévalence du tabagisme en Belgique s'élevait à 26 %. Beaucoup de jeunes fument. Il n'y a pas eu de changement dans la prévalence du tabagisme ajustée selon l'âge entre 1997 et 2001. La plupart des fumeurs désirent arrêter de fumer¹.

Les hommes fument plus que les femmes (respectivement 31% versus 22%), avec un gradient socio-économique évident. La prévalence est de l'ordre de 30% pour les personnes dont le niveau d'instruction est l'école primaire et de l'ordre de 22% pour les personnes d'un degré d'instruction supérieur. Le plus inquiétant est de constater que la prévalence du tabagisme est élevée chez les adolescents (15 à 19 ans): 28%, dont 8% sont de gros fumeurs. Depuis 1997, la prévalence de tabagisme ajustée selon l'âge n'a pas diminué. Etant donné que la population vieillit et qu'une proportion plus importante de la population âgée qui fume décède ou arrête de fumer à la suite d'un problème de santé, la prévalence brute du tabagisme a bien diminué. La plupart des fumeurs veulent arrêter de fumer; un grand nombre essaient, mais sans succès¹.

2. Evolution naturelle

a. Les problèmes de santé liés au tabagisme

- Fumer tue un fumeur sur deux¹.
- Les fumeurs vivent moins longtemps que les non-fumeurs, en moyenne 6 à 10 ans suivant la quantité de cigarettes fumées¹.
- Chaque cigarette consommée diminue la vie du fumeur de 10 minutes¹.
- En 1995, le tabagisme a tué en Belgique 8.400 personnes prématurément, soit avant leur 70^{ème} anniversaire, dont 4.400 du cancer. Ceci correspond à 38% des décès prématurés dus au cancer et à 30% de tous les décès prématurés¹.

Il existe une importante relation entre la quantité totale de nicotine et les problèmes de santé chez les gros fumeurs. Plus le tabagisme est précoce et de longue durée, plus grand est le risque de maladies et de décès. Chez les fumeurs de 1 à 4 cigarettes par jour, on constate déjà une augmentation de 50% de la mortalité après 25 ans, par rapport aux non-fumeurs. La mortalité était en corrélation linéaire avec le nombre de cigarettes¹². Fumer entraîne le cancer, principalement le cancer du poumon. En Belgique, plus de 90% de tous les décès dus au cancer du poumon et 38% de tous les cas de cancers peuvent être attribués à un tabagisme préalable. Le tabagisme cause également des maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde surtout), des décès liés à des maladies chroniques des voies respiratoires et de nombreuses autres pathologies¹. Selon les estimations, le tabagisme est la cause de plus de 80% des cas de BPCO, en fonction de la sévérité et de la durée du tabagisme⁸. En 1995, plus de 8.400 décès prématurés en Belgique (mort avant l'âge de 70 ans) étaient attribués au tabac, à savoir 30% de toutes les morts prématurées; 4.400 étaient provoqués par le cancer. Les autres décès sont principalement entraînés par des maladies cardio-vasculaires et des maladies respiratoires¹. Une étude britannique portant sur des praticiens généralistes de sexe masculin suivis pendant plus de 40 ans, a révélé que 80% des non-fumeurs atteignaient leur 70^{ème} anniversaire alors que, chez les gros fumeurs, seuls 50% atteignaient cet âge¹. Des données ultérieures après 50 ans de suivi, renforcent encore les preuves de l'impact négatif du tabagisme sur la santé¹¹. Chez les hommes, on observe surtout une mortalité cardio-vasculaire accrue, chez les femmes, une mortalité accrue d'origine cardio-vasculaire ou liée à des tumeurs pulmonaires¹². Vu que traditionnellement les femmes fument moins que les hommes, on constate moins de dégâts liés au tabac chez celles-ci. Toutefois, la position relativement avantageuse des femmes se modifie progressivement. Etant donné que la prévalence du tabagisme a fortement augmenté au sein de la génération née après la seconde guerre mondiale, la mortalité due au cancer du poumon augmente maintenant rapidement en Belgique chez les femmes¹.

Le fait de fumer est un facteur de risque important pour les infections bactériennes et virales. Ainsi, les fumeurs présentent un risque 2 à 4 fois supérieur aux non-fumeurs en ce qui concerne les maladies pulmonaires invasives dues à des pneumocoques. Le risque d'influenza est beaucoup plus élevé et son évolution est plus sévère chez les fumeurs. Le tabagisme est associé à un risque plus élevé de tuberculose, ce qui représente un problème, surtout dans les pays en voie de développement où l'on fume de plus en plus¹⁴.

Le tabac crée une importante dépendance, arrêter n'est donc pas facile. Il faut bien avoir à l'esprit deux constats importants quand on envisage un sevrage tabagique.

- La plupart des fumeurs qui arrêtent le font sans aide. Le programme n'est efficace que chez des personnes envisageant sérieusement d'arrêter de fumer. Les résultats présentés et le nombre de sujets à traiter (number needed to treat – NST= nombre de sujets à traiter pour obtenir un abstiné supplémentaire) se rapportent uniquement à des populations ayant une motivation comparable. Les médicaments et thérapies en question ne sont qu'une aide pour les fumeurs motivés à abandonner une telle habitude¹.
- Aucune thérapie de sevrage n'offre une garantie à vie. Les fumeurs qui ont arrêté depuis six mois à un an sont considérés comme libérés de l'accoutumance pharmacologique à la nicotine. La probabilité de ne pas recommencer à fumer augmente avec la durée de l'abstinence, mais une rechute est toujours possible. Cependant, les personnes qui ont replongé ne doivent pas désespérer: la probabilité de réussite augmente avec le nombre d'essais. La prochaine fois pourrait être la bonne¹.

b. Evolution naturelle après le sevrage tabagique ou diminution du tabagisme

- De toutes les interventions, le sevrage tabagique est l'intervention entraînant le bénéfice le plus grand pour la santé des fumeurs. Le sevrage tabagique entraîne de gros avantages à court terme en diminuant immédiatement le risque de maladies cardio-vasculaires. A long terme, il réduit le risque de toutes les maladies liées au tabagisme¹.
- L'espérance de vie des fumeurs ayant arrêté à l'âge de 35 ans dépasse de six à neuf ans celle des fumeurs qui ont continué à fumer. Les fumeurs qui arrêtent à 65 ans gagnent encore toujours entre 1,4 et 3,7 ans¹.

Arrêter de fumer présente des effets bénéfiques à long terme sur l'incidence de cancer et de maladies respiratoires, mais aussi, à court terme, sur les risques de maladies cardio-vasculaires, qui, en chiffres absolus, constituent une importante cause de mortalité chez les fumeurs. Après cinq années d'abstinence, la plupart des effets du tabagisme sur les maladies cardio-vasculaires ont disparu¹.

Lorsque l'on observe les survivants parmi les fumeurs, ceux qui arrêtent de fumer et les non-fumeurs, il faut tenir compte du fait que les (ex-)fumeurs partagent bien souvent aussi d'autres habitudes qui augmentent le risque de mortalité. De plus, une maladie liée au tabagisme peut avoir entraîné l'arrêt du tabac. La mortalité reste supérieure chez ces personnes parce qu'elles sont plus malades¹.

Dans les stades précoces d'un carcinome du poumon (qui n'est pas à petites cellules), les chances de survie augmentent selon que le patient arrête de fumer plus tôt¹⁶.

La diminution de moitié de la consommation de tabac chez les fumeurs moyens et invétérés (>15 cigarettes par jour), diminue le risque de cancer du poumon¹⁷ mais pas la mortalité totale ni la mortalité anticipée d'origine cardio-vasculaire ou pulmonaire¹⁸.

3. Définition de l'abstinence tabagique

Dans les études incluses, une personne abstinente est définie comme quelqu'un qui ne fume plus jusqu'à la fin de la période de suivi, c.-à.-d. 6 à 12 mois après la date d'arrêt¹.

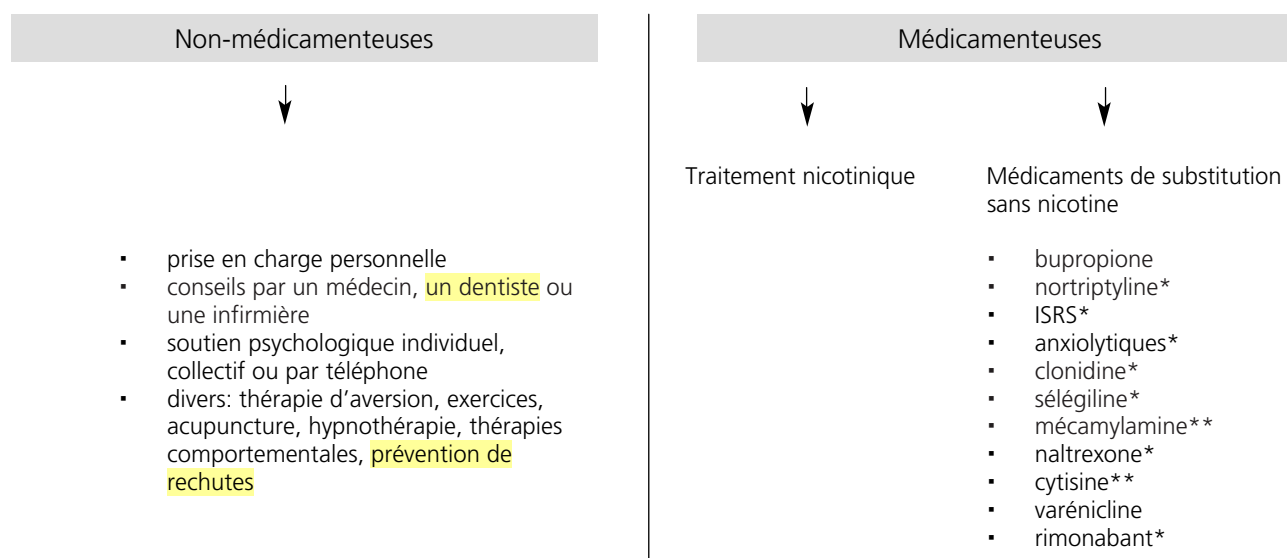
4. Critères d'évaluation pertinents dans l'évaluation du traitement et objectifs du traitement

- nombre de fumeurs abstinents lors de l'évaluation après 6 à 12 mois
- incidence des effets indésirables
- fréquence des rechutes à long terme

L'objectif du traitement est l'arrêt complet du tabagisme. L'intérêt d'une diminution du tabagisme en tant que but du traitement, n'est pas évident.

5. Traitements pour le sevrage tabagique

Options thérapeutiques



* Le sevrage tabagique n'est pas une indication reprise dans la notice belge (juin 2008)

** Non disponible en Belgique (juin 2008)

5.1. Prise en charge non-médicamenteuse

5.1.1. Prise en charge non-médicamenteuse versus aucune intervention

- La prise en charge personnelle a peu d'effet sur le sevrage tabagique.
- Les conseils des médecins, des dentistes ou des infirmières ont un effet limité, mais cependant précieux sur le sevrage tabagique¹.
- Le soutien psychologique collectif est efficace en cas de sevrage tabagique¹.
- En raison de données insuffisantes, l'utilisation de la thérapie d'aversion et d'exercices physiques ne peut être considérée comme efficace dans la lutte contre le tabagisme¹.
- L'accompagnement intensif non-médicamenteux semble plus efficace qu'un accompagnement moins intensif, mais il faut tenir compte dans ce cas aussi de l'aspect financier¹.
- Il n'existe aucune preuve démontrant l'utilité d'interventions spécifiques dans la prévention de rechutes.

Prise en charge personnelle

La prise en charge personnelle (self help ou auto-sevrage) est définie comme un programme structuré destiné aux fumeurs essayant d'arrêter de fumer sans contact intensif avec un thérapeute. Il s'agit notamment de manuels, de bandes audio ou vidéo ou de programmes informatiques¹. Sur la base des données les plus récentes, l'effet de ces programmes semble être faible après 6 mois^{a,19}.

Les programmes informatiques personnalisés sont plus efficaces que les programmes d'auto-sevrage standards^b; 50 fumeurs doivent participer au programme informatique pour qu'1 personne supplémentaire arrête de fumer¹.

a. 11 RCTs; OR= 1,24; IC à 95% de 1,07 à 1,49².

b. 10 RCTs; comparaison directe; OR= 1,36; IC à 95% de 1,13 à 1,64².

Conseils donnés par un médecin, un dentiste ou une infirmière versus aucune intervention

Les conseils sont donnés au fumeur par un conseiller professionnel (médecin, dentiste ou personnel infirmier), qui lui recommande d'arrêter de fumer dans l'intérêt de sa santé.

Sur 50 fumeurs recevant des conseils, une personne supplémentaire arrêtera de fumer^a. En raison des efforts limités, les conseils minimums sont cependant efficaces. Les conseils donnés par un dentiste augmentent eux aussi l'arrêt du tabagisme après 1 an²⁰.

La combinaison du feedback personnel et d'un dépistage de nicotine dans la salive dans un programme de sevrage tabagique en première ligne, augmente le pourcentage d'abstinence de 17% après 8 semaines et diminue également le tabagisme chez les patients qui continuent à fumer²¹.

Dans le contexte des soins ambulatoires, des conseils plus approfondis demandent plus d'efforts mais pourraient s'avérer plus efficaces que les conseils minimums^b. D'après les auteurs d'une revue systématique, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander un accompagnement intensif chez les patients hospitalisés¹⁹. Il ressort cependant d'une méta-analyse des résultats de la recherche, dans une revue Cochrane, un effet statistiquement significatif de la thérapie comportementale intensive^c. Quelques études de petite taille montrent également de bons résultats^d.

a. Les conseils minimums consistent en 2 contacts au maximum, dont le premier dure moins de 20 minutes. Les données factuelles suggèrent que les conseils minimums d'un médecin augmentent la probabilité absolue d'arrêt de 2 % après 6 à 12 mois par rapport à aucune intervention. Le pourcentage de fumeurs abstinents observé dans le groupe de contrôle varie de 4 à 11%. Cinquante patients doivent recevoir des conseils minimums pour qu'une personne supplémentaire arrête de fumer¹. Dans la synthèse de la Cochrane Collaboration, 17 RCTs sur les conseils minimums et portant sur 13.999 patients ont été incluses³.

b. Les conseils approfondis consistent en plus de 2 contacts ou en un premier contact d'une durée supérieure à 20 minutes¹. La synthèse de la Cochrane Collaboration montre par comparaison directe que les conseils approfondis sont plus efficaces que les conseils minimums. Cinq études ont comparé l'effet de plusieurs contacts de suivi par un médecin et les conseils minimums. On a constaté un bénéfice limité (OR= 1,61; IC à 95% de 1,10 à 2,37)³.

c. Une thérapie comportementale intensive chez les fumeurs hospitalisés jusqu'à un mois après leur départ de l'hôpital, semble efficace selon une revue systématique avec méta-analyse de 17 études. Cet effet est indépendant de l'indication d'hospitalisation (OR 1,65 IC à 95% de 1,44 à 1,90). Dans ce contexte, des thérapies plus brèves ou moins intensives ne s'avèrent pas efficaces²².

d. En particulier chez les fumeurs hospitalisés pour une maladie cardio-vasculaire ou pulmonaire, on s'aperçoit que l'intervention intensive entraîne un arrêt du tabagisme chez 28% des patients²³. L'accompagnement intensif pendant au moins 3 mois après le départ de l'hôpital et la médication gratuite (substituts nicotiques ou bupropione) étaient plus efficaces que des conseils minimaux. 5 fumeurs à défaillance cardio-vasculaire devaient recevoir un accompagnement intensif et une médication gratuite pour qu'1 fumeur supplémentaire cesse de fumer (NNT 5 IC à 95% de 3 à 8). La mortalité totale diminuait de 10% et le nombre d'hospitalisations d'environ 19%. Cette RCT ouverte, avec suivi pendant 2 ans, incluait 209 patients hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu ou d'une décompensation cardiaque²⁴.

Soutien psychologique

• Soutien psychologique collectif versus aucune intervention

Le soutien psychologique collectif permet aux individus d'apprendre des techniques comportementales pour le sevrage tabagique et de s'entraider. Dix fumeurs doivent participer à ce traitement pour obtenir un abstinents supplémentaire¹.

• Soutien psychologique par téléphone comme soutien complémentaire

Sur 40 fumeurs ayant recours au soutien psychologique par téléphone, un seul patient supplémentaire arrêtera de fumer. Le soutien psychologique par téléphone peut compléter d'autres thérapies^{1,25}.

Prévention des rechutes

Il existe actuellement trop peu de preuves concernant l'utilité d'interventions spécifiques dans la prévention des rechutes chez les fumeurs ayant arrêté de fumer. En l'absence de nouvelles données, il est probablement plus utile d'utiliser les moyens disponibles pour la stimulation de l'arrêt initial du tabagisme plutôt que pour la prévention des rechutes^a.

- a. *Méta-analyse de 40 RCT avec une durée d'étude d'au moins 6 mois. Les interventions étudiées sont plutôt hétérogènes, mais il s'agit principalement d'interventions d'approche comportementale. On y apprend aux fumeurs sevrés à reconnaître les situations avec risque de rechute élevé et on y présente des stratégies cognitives et comportementales permettant de faire face à ces situations. Un effet préventif n'est mesurable ni chez les femmes ayant arrêté de fumer en raison d'une grossesse, ni chez les personnes où l'arrêt du tabagisme était obligatoire pour cause d'hospitalisation²⁶. Un effet préventif n'est pas mesurable pour la population totale des ex-fumeurs, que le fumeur ait arrêté de fumer de sa propre initiative ou à l'aide d'un programme de sevrage formel.*

On observe toutefois moins de récurrences lorsqu'un programme diététique est instauré chez les femmes ayant pris du poids après le sevrage tabagique (28% versus 16%)²⁷.

Divers

L'efficacité n'a pu être prouvée pour les interventions suivantes: thérapie d'aversion, exercices physiques, acupuncture et hypnothérapie. Les thérapies comportementales comprennent la thérapie d'aversion (associer la cigarette à des expériences désagréables) et les thérapies d'exercice (activités physiques). Nous disposons de peu de preuves pour pouvoir dire que ces thérapies sont efficaces dans l'aide au sevrage. Il n'est pas prouvé que l'hypnothérapie contribue à l'arrêt du tabagisme: il est possible que les effets observés soient dus au contact avec le thérapeute. Aucune donnée ne prouve l'effet de l'acupuncture sur le sevrage tabagique^{1,28}.

L'efficacité de la thérapie laser ou de la stimulation électrique sur le sevrage tabagique n'est pas non plus clairement prouvée²⁸.

5.1.2. Etudes comparatives entre les thérapies non-médicamenteuses

Soutien psychologique individuel versus conseils minimums

Le soutien psychologique individuel est plus efficace qu'un conseil minimal. Par rapport aux conseils minimums, un patient supplémentaire arrêtera de fumer pour 25 fumeurs bénéficiant d'un soutien psychologique individuel⁹. Le soutien psychologique est défini comme un entretien personnel entre un patient fumeur et un conseiller (autre que le médecin traitant ou l'infirmière) formé aux méthodes de sevrage tabagique¹.

- a. *14 études portant sur un total de 5.182 patients comparant le soutien psychologique individuel aux conseils minimums; un avantage a été constaté pour le soutien psychologique individuel (OR = 1,62; IC à 95% de 1,35 à 1,94)³.*

Soutien psychologique collectif versus interventions individuelles ou prise en charge personnelle

- Il ne ressort pas encore clairement des études si le soutien psychologique individuel est plus efficace que le soutien collectif^a.
- Lors de comparaisons directes entre le soutien psychologique collectif et le matériel d'auto-sevrage, 20 fumeurs devront suivre une thérapie de groupe pour qu'un fumeur supplémentaire cesse de fumer¹.

- a. *3 RCTs portant sur un total de 1.235 patients⁴.*

5.2. Traitement médicamenteux

5.2.1. Médication versus placebo

Il faut considérer que toutes les études sur les médicaments utilisés pour le sevrage tabagique se font dans le cadre d'une certaine forme «d'accompagnement psychologique», qui peut aller de simples conseils à un accompagnement plutôt intensif. Cet accompagnement peut avoir un effet en lui-même. Dans la comparaison «médication versus placebo», il s'agit donc en fait de la comparaison entre un accompagnement plus placebo et un accompagnement plus un médicament. Sans cet accompagnement supplémentaire, les pourcentages de réussite du sevrage tabagique pourraient donc être plus faibles⁸.

Les participants à ces études ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population de fumeurs, car ils sont davantage motivés à cesser de fumer et, dès lors, plus susceptibles de participer volontairement à l'étude. Par conséquent, il convient de ne pas extrapoler les taux d'abstinence observés dans les études à l'ensemble de la population des fumeurs, y compris à ceux qui ne sont pas ou peu motivés à cesser de fumer¹.

Le test de Fagerström détermine la dépendance à la nicotine (allant d'une dépendance sévère à une dépendance légère voire absente), sur base de 6 questions. Des versions plus courtes, reprenant 2 ou 3 questions, sont surtout utilisées pour des raisons pratiques^{9,10}.

Traitement de substitution nicotinique versus placebo

Se référant à la plus longue période de suivi disponible, 17% des fumeurs recrutés pour recevoir un traitement de substitution nicotinique, avaient effectivement renoncé au tabac, contre 10 % dans le groupe de contrôle. Il faut 14 fumeurs motivés sous traitement de substitution nicotinique pour obtenir un abstinent supplémentaire (NST à 6 mois= 14)¹.

La plupart étaient sous traitement de substitution nicotinique durant 8 à 12 semaines.

Une synthèse méthodique a été réalisée par la Cochrane Collaboration (123 RCTs, portant sur plus de 35.600 fumeurs) sur le traitement de substitution nicotinique dans le cadre d'un programme de lutte contre le tabagisme¹. Toutes les formes de substitution nicotinique sont associées à un taux élevé de récurrence au cours des 3 premiers mois du suivi. C'est pourquoi, la Cochrane Collaboration a inclus seulement les études dans lesquelles les patients ont été suivis pendant au moins 6 mois¹.

La dose de départ est déterminée individuellement sur base de la dépendance à la nicotine. Le niveau de dépendance est évalué sur base du score de Fagerström ou de l'heure de la première cigarette du matin (la question la plus importante de cette évaluation)¹.

Il existe peu de preuves concernant l'administration d'un traitement de substitution nicotinique aux personnes qui fument moins de 10 cigarettes par jour¹.

Une RCT incluse, portant sur 3.585 patients, montre que le sevrage tabagique après 1 semaine a une grande valeur prédictive pour le sevrage tabagique après 12 mois. Parmi les fumeurs ayant cessé de fumer après une semaine, 25% ne fumaient toujours pas après 12 mois. Dans le cas de ceux qui n'étaient pas encore entièrement abstinents après une semaine, seuls 2,7% étaient encore abstinents après 12 mois².

Différentes formes de substitution nicotinique sont disponibles en vente libre en pharmacies («over the counter» - OTC). Les traitements en vente libre ne sont associés qu'à un soutien psychologique minimal: le pourcentage de succès après 6 mois est significativement meilleur pour les traitements de substitution nicotinique que pour le placebo, bien qu'il soit inférieur au traitement de substitution nicotinique administré sur prescription¹.

Le traitement de substitution nicotinique semble ralentir la prise de poids habituelle après le sevrage tabagique²⁷.

Une méta-analyse montre que l'effet d'un traitement unique par substitut nicotinique persiste après 2 à 8 ans. Cet effet est indépendant de la durée du traitement. La récurrence survenait généralement dans les 2 premières années suivant le sevrage tabagique^a.

a. Une méta-analyse de 12 études portant sur un total de 4.792 fumeurs ayant été traités par des substituts nicotiniques pendant en moyenne 22 semaines, a trouvé un NNT de 19 (IC à 95% de 15 à 28) après le suivi le plus long (2 à 8 ans). 12,2% des patients ayant reçu des substituts nicotiniques continuaient à ne plus consommer de tabac, contre 7% dans le groupe placebo²⁹.

Addendum: Traitement de substitution nicotinique dans l'objectif d'une réduction de la consommation de cigarettes.

Le traitement de substitution nicotinique aide à réduire la consommation de cigarettes jusqu'à moins de 50%^a. Il est généralement admis, mais il n'est pas prouvé, que la diminution de consommation diminue les risques pour la santé¹. L'importance de l'effet d'une diminution du tabagisme n'est donc pas clairement établie.

a. Méta-analyse de 3 RCTs portant sur 1.734 patients; l'OR pour la réduction jusqu'à moins de 50% s'élevait à 1,80 (IC à 95% de 1,41 à 2,28; p<0.00001)⁵.

Actuellement, rien n'indique que fumer en même temps qu'un traitement de substitution nicotinique soit nocif. Il est possible que la prise de cigarettes et d'un traitement de substitution nicotinique puisse rendre la tentative d'arrêt plus facile⁸. Cette association est pourtant déconseillée dans les notices.

Thérapies médicamenteuses non nicotiques versus placebo

- Il y a suffisamment de preuves permettant de recommander la bupropione et la nortriptyline pour le sevrage tabagique. Il faut traiter 10 fumeurs par la bupropione pour gagner un abstiné supplémentaire. Il faut traiter 9 fumeurs par la nortriptyline pour gagner un abstiné supplémentaire.
- Il existe des preuves insuffisantes pour les anxiolytiques et les ISRS dans le sevrage tabagique. Ces médicaments ne sont donc pas recommandés.
- Il existe quelques indications quant à l'efficacité de la clonidine et de la sélégiline, mais celles-ci provoquent beaucoup d'effets indésirables. La clonidine et la sélégiline ne sont donc pas recommandées comme traitement de premier choix.
- L'efficacité de la varénicline est établie, mais des questions subsistent quant à son innocuité à long terme, en particulier concernant les effets psychiques et cardiaques.
- Il n'est pas prouvé que les antagonistes morphiniques aient un effet dans le sevrage tabagique.
- L'utilisation de la mécamylamine pour le sevrage tabagique ne peut pas être recommandée en raison du nombre limité de preuves.

Bupropione

La bupropione est un antidépresseur atypique. Il possède des effets dopaminergiques et adrénérgiques et semble également être un antagoniste du récepteur cholinergique nicotinique. La bupropione a été enregistrée en Belgique pour le traitement du sevrage tabagique. Dans le cadre du sevrage tabagique, la bupropione augmente les chances de réussite de 9,9% par rapport au placebo^a. Ceci signifie qu'environ 10 patients doivent être traités par la bupropione pour obtenir un abstiné supplémentaire par rapport au placebo⁶.

Un traitement prolongé avec la bupropione ne permet pas d'éviter une rechute après un sevrage réussi^b.

Il n'y a pas de différence significative entre l'administration de 150 mg et 300 mg (2 doses de 150 mg par jour). Bien que dans la plupart des études, le dosage était de 300 mg par jour, il existe deux études qui n'ont pas montré de différence significative entre 150 mg et 300 mg.

La dose initiale de bupropione recommandée dans les notices scientifiques, est de 150 mg par jour, pendant 6 jours, après quoi la dose peut être augmentée à un maximum de 300 mg par jour. La date du sevrage tabagique devrait être fixée dans les premières semaines du traitement. Il convient de poursuivre le traitement pendant 6 à 8 semaines¹. Dans les notices, il est conseillé de limiter la dose quotidienne à 150 mg chez les personnes de plus de 60 ans.

Les effets indésirables sont entre autres des insomnies (30 à 40%) et des convulsions (1 sur 1.000)¹.

Des données de pharmacovigilance sur la bupropione pour la période 2000-2004 ont été publiées. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des troubles psychiatriques, des pensées suicidaires, des tachycardies, des convulsions et des crises de dyspnée. Plusieurs cas de pancréatite aiguë ont également été rapportés. Le risque d'effets indésirables graves doit être mis en balance avec l'efficacité plutôt modeste du produit dans le sevrage tabagique³⁰.

- a. Dans la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, on trouve une méta-analyse de 19 RCTs portant sur 6.443 patients et évaluant le sevrage tabagique après 6 mois. La durée du traitement variait entre 6 et 12 semaines, les traitements sur 12 semaines ayant été les plus évalués. Dans la plupart des études, la bupropione a été administrée 1 ou 2 semaines avant l'arrêt planifié. La dose quotidienne de bupropione était de 300 mg (sauf dans une comparaison des doses). Dans le groupe traité, le taux d'abandon était de 20% par rapport à 9,9% dans le groupe contrôle⁶.

Une RCT portant sur un total de 1.025 patients constate qu'un traitement de 12 semaines par la varénicline (1 mg 2 fois par jour) associé à des conseils minimums est efficace en ce qui concerne l'arrêt du tabagisme 1 an après l'instauration du traitement. Le pourcentage d'abstinence après 1 an est de 8,4% dans le groupe placebo et de 16,1% dans le groupe traité par la bupropione (bupropione versus placebo $p=0,001$)³¹.

Une RCT portant sur 255 patients présentant une BPCO ou un risque accru de développement de BPCO, montre qu'après 26 semaines, le pourcentage d'abstinence par rapport au placebo est de 13% (IC à 95% de 1,2 à 25,1%) dans le groupe traité par la bupropione. La posologie journalière étudiée était de 300 mg pour la bupropione³².

Dans une RCT portant sur 593 fumeurs en bonne santé, l'abstinence était de 25% après 1 an chez les fumeurs traités par la bupropione (2x150 mg/j pendant 7 semaines), contre 14% dans le groupe placebo. On a constaté davantage d'effets indésirables dans le groupe traité par la bupropione, mais sans que cela entraîne un plus grand taux d'abandon³³.

- b. Deux RCTs dans lesquelles les personnes ayant arrêté de fumer pendant 2 mois avec la bupropione ou un traitement de substitution nicotinique, ont été traitées ensuite avec la bupropione pendant 6 mois ou 1 an. L'administration continue de bupropione n'a pas eu d'effet sur la fréquence des rechutes chez les personnes ayant initialement arrêté de fumer⁶.

Nortriptyline

La nortriptyline est un agent antidépresseur tricyclique qui a été étudié à long terme dans le traitement du sevrage tabagique. Toutes les preuves disponibles ont été rassemblées dans une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration. Il faut traiter 9 patients par la nortriptyline pour obtenir 1 abstinent supplémentaire par rapport au placebo (NST = 9; IC à 95% de 6 à 14). La réponse au placebo était de 7%; la réponse à la nortriptyline était de 17,2%^a. Les effets indésirables sont entre autres une sécheresse de la bouche. Les études dans le cadre de l'arrêt du tabagisme sont cependant moins détaillées en ce qui concerne les effets indésirables¹. Après la revue systématique, une nouvelle étude a été publiée dans laquelle la nortriptyline a été comparée à un placebo chez des patients atteints de BPCO ou ayant un risque élevé de développer une BPCO. La nortriptyline donne par rapport au placebo des chances de réussite de 10%, mais cette différence n'est pas significative^b.

- a. Méta-analyse de 4 RCTs portant sur 703 patients. La durée du traitement se situait entre 6 et 12 semaines. La dose de nortriptyline est adaptée dans certaines études, mais est généralement de 75 à 100 mg par jour⁶.
- b. Une RCT portant sur 255 patients montre qu'après 26 semaines, le pourcentage d'abstinence par rapport au placebo est de 13% (IC à 95% de 1,2 à 25,1%) dans le groupe traité par la bupropione et de 10,2% dans le groupe traité par la nortriptyline (IC à 95% de -1,7 à 22,2%). La posologie journalière étudiée était de 300 mg pour la bupropione et de 75 mg pour la nortriptyline³².

Cytisine

La cytisine (*Cytisus laburnum*) n'est pas disponible en Belgique. Elle serait efficace dans l'arrêt du tabagisme. Une méta-analyse de 3 études contrôlées par placebo (2 en double aveugle et 1 randomisée) montre un bénéfice de la cytisine après 3 à 8 semaines (OR 1,93 ; IC à 95% de 1,21 à 3,06)³⁴.

Varénicline

La varénicline, agoniste partiel au niveau d'un récepteur nicotinique à l'acétylcholine, est un dérivé de la cytisine disponible en Belgique depuis décembre 2006.

Une méta-analyse confirme que la varénicline augmente davantage le taux de sevrage tabagique que le placebo^a. La varénicline n'a été testée que sur des sujets en bonne santé, et les effets à long terme et auprès de grands groupes de patients restent incertains¹⁶.

La FDA met en garde contre les comportements déviants ou suicidaires et les vertiges pouvant apparaître suite à l'usage du tartrate de varénicline, susceptibles d'avoir des conséquences sur la conduite de véhicules. Suite à quelques cas rapportés auprès de centres de pharmacovigilance, l'EMA, Agence Européenne des Médicaments, a fait inclure dans la notice de la varénicline que "quelques cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez les usagers"³⁵.

- a. Dans une méta-analyse de 6 études portant sur un total d'environ 5.000 patients, l'OR pour le sevrage tabagique continu après 12 mois était de 3,22 (IC à 95% de 2,43 à 4,27) comparé au placebo³⁶.

ISRS

Trois études avec suivi à long terme et d'autres études avec des suivis plus courts, ne montrent aucun effet des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le sevrage tabagique¹. Les produits étudiés sont la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline⁶.

Anxiolytiques

Différents médicaments avec effet anxiolytique (buspirone, diazépam, méprobamate, métoprolol et oxprénolol) ont été étudiés dans le cadre du sevrage tabagique. Aucune de ces études n'a démontré un effet significatif sur les taux de sevrage tabagique. Etant donné que les anxiolytiques sont généralement associés à un risque d'abus, de dépendance et de sédation, leur utilisation dans le cadre du sevrage tabagique ne peut pas être recommandée¹.

Clonidine

En comparant la clonidine au placebo, on constate une augmentation des taux de sevrage de 9% (IC à 95% de 4 à 15). Il faut donc traiter 11 (IC à 95% de 6 à 25) patients par la clonidine pour obtenir un abstinent supplémentaire par rapport au placebo après 6 à 12 mois. Bien que l'effet soit significatif, les intervalles de confiance sont larges¹. La clonidine provoque de la sédation et de l'hypotension orthostatique dépendants de la dose. D'autres effets indésirables sont sécheresse de la bouche et hypertension rebond à l'arrêt du médicament. Les effets indésirables de la clonidine ne permettent pas son utilisation en première intention dans le sevrage tabagique¹.

Sélégiline

La sélégiline est un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B. Nous avons trouvé une étude à long terme analysant les effets de la sélégiline dans le cadre du sevrage tabagique. Elle suggère une augmentation de l'ordre

de 9% (IC à 95% de 4 à 15) du sevrage tabagique par rapport au placebo. Ceci correspond à un nombre de sujets à traiter de 11 (IC à 95% de 6 à 25). Vu la taille relativement faible de l'échantillon, les intervalles de confiance sont larges. C'est pourquoi l'importance clinique est limitée, bien que les effets soient statistiquement significatifs, en particulier à la lumière des effets indésirables importants. Etant donné les données limitées concernant l'effet de la sélégiline et ses effets indésirables, nous ne pouvons pas recommander son utilisation dans le sevrage tabagique¹.

Mécamylamine (antihypertenseur à action centrale, non disponible en Belgique, mais disponible sur internet)
Nous avons trouvé 2 études qui ont été résumées dans une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, mais dont les résultats n'ont pas été sommés. Les preuves provenant de ces deux études suggèrent qu'il existe un effet de la mécamylamine, lorsque ce traitement est instauré avant le sevrage et poursuivi après le sevrage. Il n'est pas clair si cet effet est significativement plus important que celui de la substitution nicotinique seule¹.

Naltrexone (antagoniste morphinique)

Par rapport au placebo, la naltrexone n'a pas d'effet significatif sur les taux de sevrage tabagique¹.

Rimonabant

Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes. Après 1 an, 20 mg de rimonabant entraînerait un taux d'abstinence augmenté de 50% par rapport au placebo. Une dose plus faible de 5 mg ne s'est pas avérée efficace. L'effet sur la prévention de récurrences n'est pas clair^a. A l'heure actuelle (mars 2008), ce médicament n'est pas autorisé dans le traitement du sevrage tabagique par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

a. Une revue de Cochrane Collaboration incluait 2 études de phase 3, et 1 étude de phase 1 ayant étudié l'efficacité du rimonabant par rapport au placebo dans le sevrage tabagique et la prévention des récurrences. Après 1 an, le rimonabant 20 mg a entraîné un taux d'abstinence plus élevé, dans 2 études portant sur un total de 1.567 fumeurs, que le placebo (OR 1,61 IC à 95% de 1,12 à 2,30). Une dose plus faible de 5 mg ne s'est pas avérée efficace. L'effet sur la prévention de récurrences n'est pas clair. Les principaux effets indésirables étaient des nausées et des infections des voies respiratoires supérieures³⁷.

5.2.2. Etudes comparatives entre médicaments

Il n'existe aucune différence significative entre les 5 voies d'administration du traitement de substitution nicotinique. L'administration d'une dose différente ou une plus longue durée d'utilisation des traitements de substitution nicotinique n'influence pas ou peu l'effet. Les traitements de substitution nicotinique semblent être un peu moins efficaces que la bupropionne. Aucune différence n'a été constatée entre la bupropionne et la nortriptyline. Des études comparatives indépendantes entre les différentes options disponibles pour le soutien du sevrage tabagique sont certainement nécessaires.

Etudes comparatives entre les traitements de substitution nicotinique

Le traitement de substitution nicotinique se présente sous cinq formes galéniques: gomme à mâcher, patch, spray nasal (non disponible en Belgique), inhalateur et comprimé sublingual. Le nombre de patients à traiter pour les différentes formes est de 17 pour les patchs, 14 pour les gommes à mâcher, 13 pour l'inhalateur ou les comprimés sublinguaux et 8 pour le spray^a. Une comparaison indirecte n'a pas permis de démontrer une différence significative d'efficacité entre les cinq types de traitement de substitution nicotinique, étant donné que les intervalles de confiance se recoupent¹.

a. 3 RCTs font une comparaison directe entre les traitements nicotiques sous la forme de patch ou d'inhalateur. Ces études ne montrent pas de différence significative entre ces 2 modes d'administration⁵.

Posologie

La posologie peut dépendre du nombre de cigarettes fumées par jour ou du niveau de dépendance. Chaque étude se base sur sa propre définition de «forte dépendance»: plus de 10 cigarettes par jour, plus de 20 cigarettes par jour, un score de 7 ou plus au test de Fagerström, première cigarette fumée moins de 30 minutes après le réveil, etc...¹.

Chez les fumeurs faiblement dépendants, il n'y a pas de différence significative entre les gommes à mâcher à 2 ou 4 mg¹ (3 RCTs, 238 patients)⁵.

Chez les fumeurs présentant une forte dépendance, un effet significatif supérieur a été démontré avec les gommes à mâcher à dosage élevé¹ (4 RCTs, 318 patients)⁵.

Les patchs à dosage supérieur s'avèrent légèrement plus efficaces que les patchs à dosage réduit¹ (6 RCTs, 4.504 patients)⁵.

La comparaison entre une posologie «fixe» de gomme nicotinique de 2 mg et l'utilisation d'une posologie variable «selon les besoins» n'a révélé aucune différence significative des taux d'abstinence¹ (2 RCTs, 689 patients)⁵.

Aucune différence d'efficacité n'a pu être démontrée entre le patch appliqué pendant 16 heures et le patch appliqué pendant 24 heures¹.

Durée d'administration

Le traitement de substitution nicotinique dure généralement de 8 à 12 semaines. Aucune preuve ne permet de démontrer qu'un traitement administré au-delà de 8 semaines augmente le nombre d'abstinents. L'application du patch pendant de courtes périodes s'est avérée aussi efficace que pendant des longues périodes de traitement (8 semaines versus moins de 8 semaines, 28 semaines versus 12 semaines, 12 semaines versus 3 semaines). En outre, aucune différence d'effet n'est apparue entre une réduction progressive du dosage et un sevrage brutal. Ces données sont en contradiction avec les informations mentionnées dans certaines directives et fournies par l'industrie pharmaceutique. Ces dernières conseillent généralement l'utilisation du dosage maximal pendant 8 à 12 semaines, suivie d'une période de réduction progressive du dosage pendant 4 semaines¹.

Traitements de substitution nicotinique versus traitements médicamenteux non nicotiques

Versus bupropione

Si l'on compare la bupropione aux traitements de substitution nicotinique, il existe des preuves limitées de l'effet supérieur de la bupropione, à savoir 13% d'abstinents en plus avec la bupropione, seule 1 RCT réalise une comparaison directe des 2 produits^{1,a}.

Versus clonidine

Une étude a comparé la clonidine aux traitements de substitution nicotinique et a constaté des taux d'abstinence moindres avec la clonidine par rapport aux traitements de substitution nicotinique après 6 mois¹.

- a. Une RCT en double aveugle portant sur 893 fumeurs; traitement par bupropione, traitement de substitution nicotinique ou combinaison des deux pendant 9 semaines. Critère d'évaluation primaire: prévalence des abstinents après 12 mois de suivi. Le pourcentage des abstinents était de 15,6% dans le groupe placebo, 16,4% dans le groupe traitement de substitution nicotinique, 30,3% dans le groupe bupropione et 35,5% pour la combinaison. La bupropione a été plus efficace que les patchs (OR = 2,07; IC à 95% de 1,22 à 3,53). Le taux d'abandon était élevé⁵.

Versus varénicline

Aucune étude comparative directe avec un traitement de substitution nicotinique n'est disponible.

Etudes comparatives entre les traitements de substitution nicotinique et les traitement non nicotiques

Bupropione versus nortriptyline

Une étude a comparé la bupropione à la nortriptyline et n'a montré aucune différence d'efficacité^{1,a}. Il faut effectuer des recherches supplémentaires à ce propos, étant donné que le profil des effets indésirables de la nortriptyline est plus favorable que celui de la bupropione. La nortriptyline est un médicament bon marché et peu sont disposés à mener une étude avec un tel médicament¹.

Lors du choix entre différents antidépresseurs, les effets indésirables et les contre-indications jouent un rôle important (voir tableau p. 20).

- a. Une RCT portant sur 146 fumeurs; bupropione 300 mg par jour versus nortriptyline titrée pendant 12 semaines. Après un an, il n'y avait apparemment pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de fumeurs ayant arrêté de fumer (OR = 1,85; IC à 95% de 0,69 à 5,02)⁶.

Bupropione versus varénicline

D'après les résultats d'une méta-analyse, la varénicline est plus efficace que la bupropione^a. Des nausées sont significativement plus fréquentes avec la varénicline qu'avec la bupropione.

- a. Dans les 3 études comparant directement la varénicline à la bupropione, un OR de 1,66 a été trouvé (IC à 95% de 1,28 à 2,16)³⁶.

5.2.3. Associations de différentes interventions

- Les preuves permettant de conclure que l'association de différentes voies d'administration de traitement de substitution nicotinique apporte un bénéfice, sont insuffisantes.
- Le gain apporté par l'association de bupropione et d'un traitement de substitution nicotinique n'est pas clair. L'ajout de la nortriptyline à un traitement de substitution nicotinique n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire.
- *Traitements de substitution nicotinique plus soutien psychologique collectif versus traitement de substitution nicotinique seul*
La thérapie de groupe n'apporte pas d'arrêt supplémentaire par rapport à un traitement nicotinique de substitution, mais les taux de sevrage sont élevés dans les deux groupes (26% pour traitement nicotinique de substitution uniquement et 27% pour traitement nicotinique de substitution plus soutien psychologique collectif)¹.
- *Traitement de substitution nicotinique plus soutien psychologique en groupe versus soins habituels*
Un programme de sevrage tabagique intensif peut avoir un effet substantiel à long terme sur la mortalité chez des personnes présentant une obstruction asymptomatique des voies respiratoires, même si ce programme n'est efficace que chez une minorité des participants^a.
 - a. *RCT portant sur 5.887 personnes présentant une obstruction asymptomatique des voies respiratoires, suivies pendant 14,5 ans. Un programme de sevrage tabagique intensif est comparé à la prise en charge habituelle. Le programme intensif comprend des conseils du médecin, des sessions collectives, des gommes à mâcher contenant de la nicotine et des inhalateurs contenant de l'ipratropium ou un placebo. Après cinq ans, 21,7% du groupe avec programme intensif ont cessé de fumer versus 5,4% dans le groupe avec prise en charge habituelle. Après 14,5 ans, la mortalité totale est inférieure dans le groupe avec traitement intensif: 8,83/1000 années-personnes contre 10,38/1000 années-personnes dans le groupe avec prise en charge habituelle ($p=0,03$). Le rapport de hasard pour la prise en charge habituelle versus le programme intensif est de 1,18 (IC à 95% de 1,02 à 1,37). Le gain quant à la mortalité était le plus élevé chez les 21,7% du groupe d'intervention ayant réussi à cesser de fumer³⁸.*
- *Association de traitements de substitution nicotinique versus une forme unique de traitement nicotinique de substitution*
Plusieurs associations ont été étudiées: patch et gomme à mâcher, patch et spray nasal, patch et inhalateur versus une de ces formes. L'augmentation initiale du taux d'abstinence observée dans le groupe traité par l'association ne s'est pas maintenue lors du suivi des patients à long terme (un an). L'ensemble des résultats relatifs aux traitements combinés suggère cependant un bénéfice. Toutefois, vu l'hétérogénéité des études, il convient d'interpréter les résultats avec prudence¹.
- *Bupropione plus soutien psychologique versus soutien psychologique seul*
La bupropione associée à un soutien psychologique ne s'avère pas plus efficace que le soutien psychologique seul^a.
 - a. *Une RCT portant sur 340 patients par bras d'étude, montre qu'une association de conseils hebdomadaires et de bupropione (sustained-release 150 mg 2 fois par jour) durant 12 semaines n'est pas plus efficace que les conseils 1 an après l'instauration du traitement. Le pourcentage d'abstinence après 1 an est de 14,6% dans le groupe traité par bupropione et de 10,3% dans celui traité par placebo (bupropione versus placebo, NS $p=0,08$)³⁹.*
- *Bupropione plus traitement de substitution nicotinique (patch) versus traitement de substitution nicotinique seul (patch)*
Le bénéfice apporté par l'ajout de bupropione (300 mg) au traitement de substitution nicotinique n'est pas clair^a.
- *Bupropione plus traitement de substitution nicotinique (patch) versus bupropione seule*
La combinaison de la bupropione et du patch nicotinique ne s'est pas avérée plus efficace que la bupropione seule. Néanmoins, ces résultats sont basés sur une seule étude présentant des intervalles de confiance relativement larges¹.
- *Nortriptyline plus traitement de substitution nicotinique (patch) versus traitement de substitution nicotinique seul*
L'ajout de la nortriptyline à un traitement par patch nicotinique n'a aucune influence sur le nombre de patients arrêtant de fumer. Le taux d'abstinence a été évalué après au moins 6 mois^b.

- **Varénicline plus traitement de substitution nicotinique versus traitement de substitution nicotinique seul**
L'association de varénicline et d'un traitement de substitution nicotinique augmente les effets indésirables de la nicotine⁴⁰. Un tiers des patients a abandonné le traitement en raison des effets indésirables²⁷.
- **Mécamylamine (antihypertenseur à action centrale, non disponible en Belgique) plus traitement de substitution nicotinique versus traitement de substitution nicotinique seul**
Les études suggèrent que la combinaison de mécamylamine au substitut nicotinique, instauré avant le sevrage permet d'augmenter les taux d'arrêt par rapport à la nicotine seule. Ces résultats doivent être confirmés par des études plus grandes¹.
- **Naltrexone plus traitement de substitution nicotinique versus traitement de substitution nicotinique seul**
L'ajout de naltrexone à un traitement de substitution nicotinique n'a pas d'effet significatif sur le nombre de fumeurs qui arrêtent de fumer¹. Chez les personnes qui ont arrêté de fumer et qui continuent le traitement par la naltrexone, on observe toutefois moins de prise de poids⁴¹.
- **Venlafaxine plus traitement de substitution nicotinique versus traitement de substitution nicotinique seul**
L'ajout de la venlafaxine au traitement de substitution nicotinique et au soutien psychologique ne montre pas de bénéfice par rapport au traitement de substitution nicotinique plus soutien psychologique⁵.
 - a. Deux RCT's sont disponibles portant sur 728 patients. Ces études sont hétérogènes et donnent des résultats contradictoires. Une étude montre que l'association est plus efficace que le traitement de substitution nicotinique seul. Une deuxième ne montre pas de différence⁶.
 - b. Une méta-analyse de 3 RCTs portant sur un total de 318 patients n'a pas montré de bénéfice en cas d'ajout de la nortriptyline 75 à 100 mg pendant 12 à 52 semaines par rapport au traitement de substitution nicotinique (8 semaines) plus soutien psychologique⁶.
 - c. 1 RCT portant sur 136 patients ne montre pas de différence entre 21 semaines d'administration de venlafaxine et le placebo. La dose maximale de venlafaxine était de 225 mg par jour. Tous les patients ont reçu un patch nicotinique pendant 6 semaines plus soutien psychologique⁶.

5.3. Interventions de sevrage tabagique dans des groupes cibles particuliers

La bupropione et la thérapie à base de substituts nicotiques ne s'avèrent pas efficaces dans le sevrage tabagique chez les jeunes.

Les résultats d'interventions psychosociales dans ce groupe cible sont très prometteurs, mais leurs limites méthodologiques ne permettent pas d'en tirer des conclusions définitives⁴².

Chez les patients présentant une dépression ou une dépendance à l'alcool ou aux drogues, l'association d'un soutien psychologique et de la prise en charge médicamenteuse (bupropione, antidépresseurs, substitution nicotinique, en monothérapie ou en association) semble efficace dans la lutte contre le tabagisme¹⁹.

6. Sevrage tabagique et grossesse

Si les femmes arrêtent de fumer avant la grossesse ou pendant les 3 à 4 premiers mois de la grossesse, le risque d'avoir un bébé avec un poids réduit à la naissance diminue jusqu'à atteindre le niveau des femmes n'ayant jamais fumé.

Le tabagisme pendant la grossesse est lié à des taux plus importants de décès intrautérins ainsi qu'à un poids réduit à la naissance¹. Une grande étude montre que, pendant la grossesse, même 10 cigarettes par jour peuvent s'avérer tératogènes et provoquer des malformations au niveau des doigts et des orteils. Le risque augmente de 27% jusqu'à 57%, en fonction du nombre de cigarettes⁴³.

Les programmes de sevrage tabagique pour la femme enceinte sont utiles. Parmi 100 femmes enceintes ayant continué à fumer après les conseils prénataux habituels, 6 femmes enceintes supplémentaires ont arrêté de fumer après un programme de sevrage tabagique¹. Ceci a entraîné une réduction du nombre de naissances prématurées, de même qu'une réduction du nombre d'enfants avec un poids réduit à la naissance⁹.

Un entretien de motivation, thérapie comportementale utilisée dans la prise en charge de toxicomanie, n'a

donné aucun effet^b.

Même en impliquant activement le partenaire dans le sevrage tabagique en fin de grossesse, le nombre de femmes enceintes arrêtant de fumer n'est pas plus élevé. Par contre, le nombre de partenaires ayant arrêté de fumer augmentait de 10%, ce qui est utile aussi pour la santé du bébé¹⁹.

L'abstinence avant ou au début de la grossesse s'avère le plus bénéfique pour l'enfant et la maman, mais l'abstinence à tout moment de la grossesse présente un intérêt. Les risques liés au tabagisme pour la maman et l'enfant sont bien documentés et probablement plus importants que les risques associés à l'administration d'un traitement de substitution nicotinique. Par conséquent, il convient de considérer le traitement de substitution nicotinique chez les femmes enceintes ou qui allaitent, incapables d'arrêter de fumer¹.

L'efficacité des patchs nicotiques chez des fumeuses enceintes n'a pas été démontrée de manière convaincante^c.

Les traitements administrés de façon intermittente sont préférables afin de limiter autant que possible l'exposition de l'enfant à la nicotine¹.

Le bupropion et la nortriptyline n'ont pas été étudiées chez des femmes enceintes et ne sont donc pas recommandés pendant la grossesse. L'usage de la bupropion pendant le grossesse entraîne un risque accru de malformations cardiaques: 10 malformations graves dans un groupe de 423 femmes enceintes et exposées à la bupropion (prospectif) dont 7 étaient des malformations cardiaques. Cela représente un pourcentage de malformations de 70% par rapport aux 25% attendus dans la population générale⁴⁴.

La bupropion est sécrétée dans le lait maternel. L'utilisation de la bupropion pendant l'allaitement est toujours déconseillée, en raison du risque accru de convulsions^{27,45}.

- a. Dans la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration, 64 études ont été incluses avec un nombre total de 28.431 femmes enceintes fumeuses. Outre le traitement de substitution nicotinique (3 études), différentes interventions non-médicamenteuses ont été étudiées⁷.
- b. RCT ouverte portant sur 762 fumeuses enceintes. L'interview de motivation, consistant en 2 à 5 visites d'une durée d'une demi-heure environ, est réalisée à la maison par des sages-femmes spécialement formées à cet effet. Après 12 semaines, il n'y a pas de différence mesurable entre les groupes ayant reçu les visites pour l'interview de motivation et le groupe contrôle, tant en ce qui concerne l'arrêt complet du tabagisme que la diminution du nombre de cigarettes⁴⁶.
- c. Méta-analyse de 3 RCTs avec 927 femmes enceintes fumeuses. Deux études montrent un effet positif des patchs nicotiques, une troisième ne montre pas d'effet. En sommant les résultats de ces 3 études dans une méta-analyse, une efficacité, à la limite de la signification statistique, est obtenue: RR= 0,94 (IC à 95% de 0,89 à 1,00)⁷.

7. Effets indésirables, contre-indications et interactions

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties en voorzorgen	Interacties
Nicotinevervangende therapie	<p>Dose-dépendants et surtout dans les premières semaines du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> augmentation de la fréquence du pouls et de la pression artérielle diarrhées, nausées effets centraux (troubles du sommeil, rêves anormaux), vertiges, céphalées réactions allergiques dépendance 	<p>Absolues: infarctus du myocarde ou accident cérébro-vasculaire récents, angor instable, arythmies cardiaques graves, pression artérielle très élevée</p> <p>Considérer soigneusement le rapport bénéfices / risques en cas de grossesse et d'allaitement, d'hyperthyroïdie, d'ulcère gastrique, d'insuffisance rénale ou hépatique grave, de diabète</p> <p>Affections cutanées et allergie aux patchs</p>	<p>Il peut être nécessaire de diminuer les doses de théophylline et de pentazocine</p>
En général	<ul style="list-style-type: none"> démangeaisons, irritations cutanées (jusqu'à 50%); moins de 5% devront interrompre le traitement pour cette raison insomnies surtout lorsque les patchs ne sont pas retirés la nuit 		
Système transdermique	<ul style="list-style-type: none"> irritation de la bouche et la gorge (1 à 10%) hoquet symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal 	<ul style="list-style-type: none"> inflammation de la bouche ou de la gorge oesophagite 	<p>Café, jus d'orange, coca-cola ne peuvent être utilisés 15 minutes avant l'utilisation des gommes à mâcher et durant le mâchement</p>
Gommes à mâcher / compr.	<ul style="list-style-type: none"> toux irritation de la bouche et de la gorge obstruction nasale 	<p>Hypersensibilité au menthol</p> <p>Prudence en cas d'asthme ou de BCPO</p>	
Inhalation	<p>Basés sur une utilisation à des doses plus élevées en cas de dépression:</p> <ul style="list-style-type: none"> symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal effets anticholinergiques hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> grossesse ou allaitement infarctus du myocarde récent et trouble de la conduction cardiaque pas étudiée pour le traitement du sevrage tabagique chez les adolescents et chez les personnes de > 65 ans 	<ul style="list-style-type: none"> l'effet antihypertensif des antihypertenseurs à action centrale peut être diminué potentialisation de l'effet des sympathicomimétiques la prise concomitante d'inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) est contre-indiquée
Nortriptyline			

Bupropion	<p>Très fréquents: insomnie (30 à 40%); sécheresse de la bouche (10%), fièvre, troubles gastro-intestinaux, céphalées, troubles du goût, éruptions cutanées</p> <p>Hypertension et crises épileptiques (1 sur 1.000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ grossesse ou allaitement ▪ personnes < 18 ans ▪ épilepsie ▪ sevrage alcoolique ou sevrage en benzodiazépines concomitant ▪ cirrhose hépatique grave ▪ boulimie ou anorexie nerveuse <p>Précautions: adaptation de la posologie chez les personnes âgées</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ la prise concomitante d'inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) est contre-indiquée ▪ la prudence est de rigueur en cas d'association du bupropion à des médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène (tels la théophylline, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les fluoroquinolones)
Clonidine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sédation, sécheresse de la bouche, bradycardie ▪ hypertension rebond en cas d'arrêt brutal ▪ constipation, vertiges, céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bradyrythmies sévères (bradycardie sinusale ou bloc AV 2ième ou 3ième degré) ▪ insuffisance rénale ▪ hypotension 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potentialisation de l'effet d'autres antihypertenseurs, des hypnotiques, des anxiolytiques, des sédatifs et de l'alcool ▪ risque majoré d'hypertension rebond en cas d'administration concomitante de β-bloquants ▪ prudence en cas d'administration des substances inotropes (négatives) et dromotropes négatives
Sélegiline	<p>Hypotension, précordialgies, troubles gastro-intestinaux, céphalées, tremblements, effets centraux, myopathie, éruption cutanée, sécheresse de la bouche, troubles mictionnels, stomatite</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ grossesse et allaitement ▪ ulcère gastro-duodénal évolutif <p>Prudence en cas d'hypertension non contrôlée, d'arythmie, d'angor, de psychoses, d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ faible risque de réactions hypertensives avec des aliments riches en tyramine, aux doses thérapeutiques ▪ prudence en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs non sélectifs des monoamine oxydases ▪ risque possible de syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante de substances sérotoninergiques (par ex. ISRS, péthidine) ▪ influence possible sur l'effet des anticoagulants oraux

Varénicline	<p>Très souvent (>10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Nausées • Insomnie, rêves anormaux <p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'appétit • Somnolence, vertiges, fatigue • Troubles digestifs <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Troubles psychiques: attaques de panique, changements d'humeur, dépression, pensées suicidaires • Troubles neurologiques: tremblement, troubles de la coordination • Fibrillation auriculaire 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents psychiatriques • Insuffisance rénale grave: la réduction de la dose doit être déterminée de manière individuelle. • Grossesse et allaitement <p>Précautions Eviter l'arrêt brutal (risque de récédive, irritabilité soudaine, dépression, insomnie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'association de varénicline et de préparations substitutives à base de nicotine renforce les effets indésirables de la nicotine. • L'administration concomitante de cimétidine et de varénicline augmente l'exposition systémique à la varénicline de 29%.
--------------------	---	---	--

* : Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions les plus fréquents ou graves. Pour les listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.

Sources: Rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas.

8. Rapport coût-efficacité et comparaison des prix


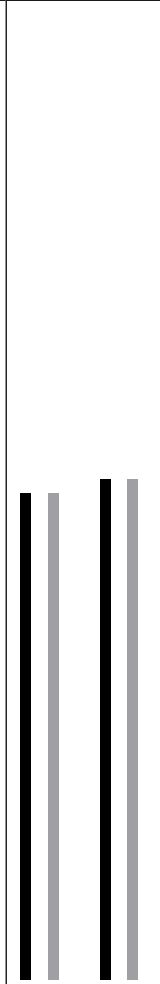
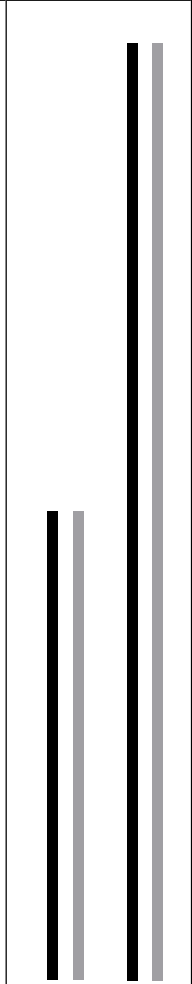

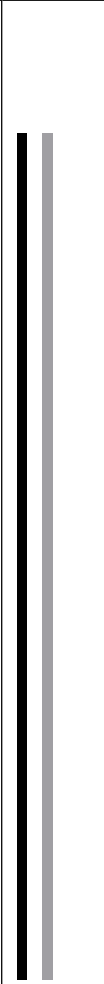
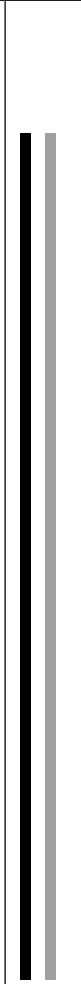
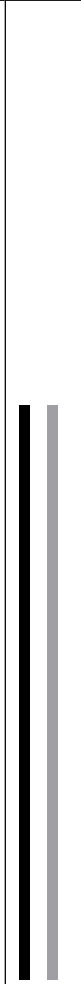
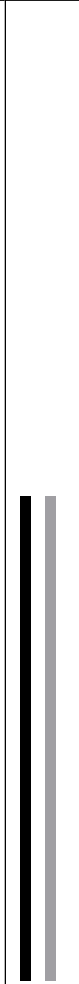
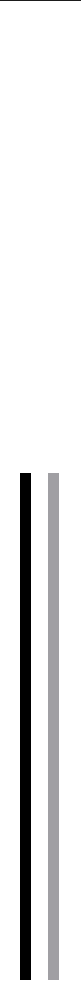
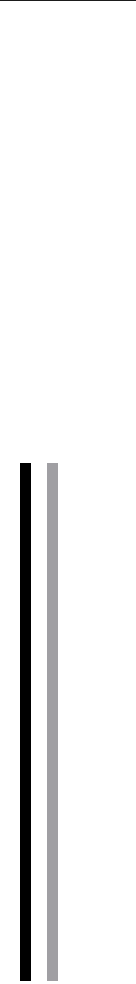
8.1. Rapport coût-efficacité des moyens d'aide au sevrage tabagique




Les conclusions générales suivantes peuvent être tirées de l'analyse de la littérature économique sur le sevrage tabagique:

- Tous les programmes de lutte contre le tabagisme sont plus rentables en ce qui concerne le nombre de vies sauvées par rapport à d'autres programmes de santé en place. Même lorsque les hypothèses les plus pessimistes sont émises en ce qui concerne les paramètres d'incertitude des évaluations économiques, la rentabilité des programmes de lutte individuels contre le tabagisme reste plus importante que celle de nombreux autres programmes de soins de santé¹.
- Plus l'intensité des programmes de lutte contre le tabagisme augmente, plus les coûts et l'efficacité augmentent, mais les coûts augmentent plus rapidement que l'efficacité. Par exemple, les programmes moins intensifs tels que des conseils minimums et l'auto-sevrage qui demandent moins d'investissements, ont des rapports coût-efficacité plus faibles que le soutien psychologique + traitement de substitution nicotinique ou bupropione¹. Les observations précédentes ne plaident pas en faveur de l'utilisation des programmes plus intensifs. En comparaison avec d'autres programmes de santé, les programmes luttant contre le tabagisme restent très rentables, quelle que soit leur intensité¹.
- Les traitements de substitution nicotinique et la bupropione sont des programmes de lutte contre le tabagisme rentables par rapport à d'autres programmes de soins de santé. Les résultats des traitements de substitution nicotinique sont considérés comme fiables, étant donné que les preuves démontrant l'efficacité de ce traitement sont solides. Pour la bupropione, il existe moins de preuve quant à son efficacité et ses effets indésirables. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou contester l'affirmation que la bupropione est plus rentable que les traitements de substitution nicotinique¹.
- Aucune évaluation n'a été publiée sur les rapports coût-efficacité de la nortriptyline dans le cadre du sevrage tabagique. Il serait utile de mener des études économiques la comparant à la bupropione (base de comparaison)¹.

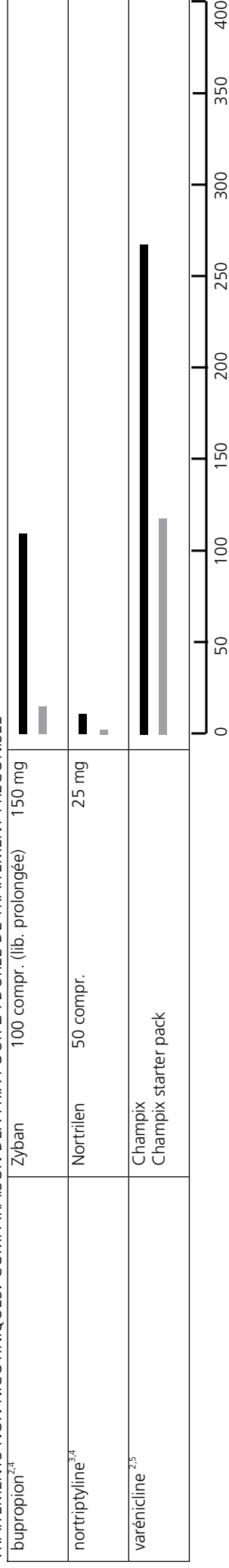
8.2. Comparaison des prix pour les médicaments utilisés dans le traitement du sevrage tabagique (voir tableau p. 21): méthode utilisée

- Pour la substitution nicotinique, une **durée totale de traitement** de 12 semaines est employée. Pour les gommes à mâcher, les inhalateurs, les comprimés sublinguaux et les comprimés à sucer, l'information fournie par la notice scientifique concernant la durée de traitement recommandée est relativement semblable, c'est-à-dire jusqu'à environ trois mois. Pour les formes transdermiques, la durée figurant dans la notice scientifique est moins uniforme. Elle varie entre trois minimum avec diminution progressive à ce terme, et d'autres schémas sur trois mois incluant déjà l'arrêt progressif. Au vu de l'absence d'une plus value évidente d'une durée de traitement précise en particulier, afin de permettre une comparaison de prix entre les différentes présentations transdermiques, c'est celui d'un traitement de 12 semaines qui est choisi.
- Pour le calcul de la **dose**, c'est la dose de départ qui est choisie comme unité. Chez les gros fumeurs, une dose initiale plus élevée est souvent recommandée, à diminuer après un certain nombre de semaines. Les posologies utilisées uniquement pendant des périodes courtes pour l'arrêt progressif ne sont pas reprises dans les tableaux de prix. Pour les produits proposés dans plusieurs conditionnements, les conditionnements les plus petits ne sont pas repris dans le tableau.
- Pour la **bupropione** et la **nortriptyline** le prix est calculé sur base d'une durée de traitement de 8 semaines telle que proposée dans la notice scientifique et dans les études.
- Pour la varénicline, la durée de traitement préconisée est de 12 semaines.

Produit / quantité	Nom déposé / conditionnement / dosage	Prix public pour un traitement complet ¹ Ticket modérateur assurés ordinaires pour un traitement complet ^{1,2}
TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION NICOTINIQUE: COMPARAISON DES PRIX POUR 12 SEM. DE TRAITEMENT		
NICOTINE GOMMES A MACHER 10 gommes à mâcher de 2 mg par jour (fumeurs moins fortement dépendants)	Nicotinell 96 gommes à mâcher 2 mg Nicorette 105 gommes à mâcher 2 mg	
10 gommes à mâcher de 4 mg par jour (fumeurs fortement dépendants)	Nicotinell 96 gommes à mâcher 4 mg Nicorette 105 gommes à mâcher 4 mg	
NICOTINE COMPRIMES SUBLINGUAUX 10 compr. par jour (fumeurs moins fortement dépendants) 20 compr. par jour (fumeurs fortement dépendants)	Nicorette 105 compr. Microtab (subling.) 2 mg Nicorette 105 compr. Microtab (subling.) 2 mg	
NICOTINE INHALATEUR 6 cartouches par jour	Nicorette 42 cartouche inhaler 10 mg	
NICOTINE COMPRIMES A SUCER 12 compr. de 2 mg par jour (fumeurs moins fortement dépendants)	Niquitin 72 compr. à sucer 2 mg	
12 compr. à sucer de 4 mg par jour (fumeurs fortement dépendants)	Niquitin 72 compr. à sucer 4 mg	
SYSTEME TRANSDERMIQUE 1 patch de 15 mg par jour	Nicorette 14 système transdermique 15 mg	
1 patch de 14 mg par jour (fumeurs moins fortement dépendants)	Niquitin 21 syst. transderm. Clear 14 mg	
	Nicopatch 28 système transdermique 14 mg	
	Nicotinell 21 système transdermique 14 mg	

1 patch de 21 mg par jour (fumeurs fortement dépendants)	Niquitin	21 syst. transderm. Clear	21 mg	
	Nicopatch	28 système transdermique	21 mg	
	Nicotinell	21 système transdermique	21 mg	

TRAITEMENTS NON NICOTINIQUES: COMPARAISON DEX PRIX POUR LA DUREE DE TRAITEMENT PRECONISEE⁴



1. Source des prix: site web CBIP ([www.cbip](http://www.cbip.be): prix juillet 2008).
2. Un remboursement n'est prévu que pour les grands conditionnements de bupropione et de varénicline, et ce sous certaines conditions. Pour les détails concernant les conditions de remboursement : www.inami.be ou www.cbip.be
3. Pour la nortriptyline, l'arrêt du tabagisme n'est pas repris comme indication dans la notice scientifique (juillet 2008).
4. La durée du traitement est de 8 semaines pour la bupropione et la nortriptyline, et de 12 semaines pour la varénicline.
5. Le prix d'un traitement par varénicline est basé sur le prix d'un kit de départ + 2 conditionnements supplémentaires (112 + 28 comprimés) pour la période préconisée de 12 semaines.

REFERENCES

- 1 Van den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, Schoefs D, Ramaekers D, Bonneux L. Effectiviteit en kosten-effectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2004 Juni. KCE reports vol. I A. Ref. PF04-26.02A.).
- 2 Clinical evidence. The international source of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group, Issue 12. December 2004.
- 3 Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub2.
- 4 Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001007. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.
- 5 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub2.
- 6 Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2.
- 7 Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001055. DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub2.
- 8 Behandeling van tabaksverslaving. 2004. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
- 9 Gailly J. Recommandation de bonne pratique. Arrêter de fumer. Société Scientifique de Médecine Générale (in press 2005).
- 10 Hoengenaert J-P. Stoppen met roken. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. WVVH 2001.
- 11 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519-33.
12. Anonymous. Effet-dose de la consommation de cigarettes. *La Revue Prescrire* 2007;27:529..
13. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58..
14. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-16.
15. Anonymous. BPCO: l'aide au sevrage tabagique diminue la mortalité à 15 ans. *La Revue Prescrire* 2005;25:615.
16. Chavannes NH, Kaper J, Frijling BD et al. NHG-standaard stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2007;50:306-14.
17. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1505-1510.
18. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco control* 2006;15:472-80.
19. Ranney L, Melvin C, Lux L et al. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845-56.
20. Carr AB, Ebbert JO. Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005084. DOI: 10.1002/14651858.CD005084.pub2.
21. Barnfather KD, Cope GF, Chapple IL. Effect of incorporating a 10 minute point of care test for salivary nicotine metabolites into a general practice based smoking cessation programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:979-80.
22. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art No.:CD001837.DOI:10/1002/14651858.CD001837.pub2.
23. Anonymous. Niquitin® en vrac! *La Revue Prescrire* 2007;27:187
24. Bentz CJ. An intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *ACP Journal Club* 2007;147:3. Commentary on: Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
25. An LC, Zhu S-H, Nelson DB, Arikian NJ, Nugent S, et al. Benefits of telephone care over primary care for smoking cessation. A randomised trial. *Arch Intern Med* 2006;166:536-542.
26. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub2.
27. Anonymous. Sevrage tabagique: Idées-Forces [online] *La Revue Prescrire*.
28. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD000009. DOI: 10.1002/14651858.CD000009.pub2.
29. Anonymous. Nicotine replacement therapy (NRT) revisited: systematic review. *Bandolier* September 2006; <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier>
30. Anonymous. Bupropion: un bilan Allemand. *La Revue Prescrire* 2005;25:275.
31. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomised controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
32. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJH, Wouters EFM, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Int Med* 2005;165:2286-2292.

33. Fossati R, Apolone G, Negri E et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med*. 2007;167:1791-7.
34. Etter J-F. Cytisine for smoking cessation. A literature review and a meta-analysis. *Arch Int Med* 2006;166:1553-1559.
35. Anonymous. Varénicline: infarctus du myocarde. *La Revue Prescrire* 2007;27:746.
36. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
37. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type receptor antagonist (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.:CD005353. DOI:10.1002/14651858.CD005353. pub2.
38. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
39. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:56-63.
40. Anonymous. Varénicline. Sevrage tabagique: pas mieux que la nicotine. *La Revue Prescrire* 2006;26:645-48.
41. O'Malley SS, Cooney JL, Krishnan-Sarin S, Dubin JA, McKee SA, et al. A controlled trial of naltrexone augmentation of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Arch Int Med* 2006;166:667-674.
42. Grimshaw GM, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub4.
43. Hampton T. Prenatal smoking linked to digit defects. *JAMA* 2006;295:879.
44. Anonymous. Bupropion, alias amfébutamone: attention en cas de grossesse. *La revue Prescrire* 2005; 264:590.
45. Anonymous. Bupropion: convulsions chez un nourrisson exposé par l'allaitement. *La Revue Prescrire* 2005;25:351.
46. Tappin DM, Lumsden MA, Gilmour WH et al. Randomised controlled trial of home based motivational interviewing by midwives to help pregnant smokers quit or cut down. *BMJ* 2005;33:373-5.