

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les méthodes de sevrage tabagique efficaces à utiliser en
Médecine Générale : une Revue de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2014

Au Pôle Formation

Par Harmony Mabriez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur O.COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur R.GLANTENET

Monsieur le Docteur D.DELEPLANQUE

Monsieur le Docteur L.CONVERT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur L.CONVERT

« Arrêter de fumer est ce qu'il y a de plus facile au monde, et je sais de quoi je parle : je l'ai fait des centaines de fois. »

Mark Twain
Romancier américain

SOMMAIRE

Légende	17
A. Introduction	18
B. Objectif	19
Description des Méthodes.....	20
1. Patch transdermique	20
2. Gomme de nicotine	20
3. L'inhalateur de nicotine.....	21
4. Le spray nasal	21
5. Varénicline	22
6. Bupropion.....	22
7. La thérapie cognitivo-comportementale.....	23
8. Hypnothérapie	23
9. Acupuncture.....	24
10. La cigarette électronique	25
D. METHODE	
1. La Méthode Cochrane	26
2. Critère de sélection :.....	27
2. a. Type d'étude	27
2. b. Type de Participants	27
2. c Type d'Intervention.....	27
3. Méthode de Recherche : Stratégie de recherche et identification des études	28
4. Collecte et analyse des données	28
4.a Extraction des données.	28
4.b Synthèse des caractéristiques des essais	28
4.c Evaluation du risque de biais dans les études incluses.....	29
E. RESULTATS	30
1. Patch transdermique.....	30

1. a. Description des études.....	30
1. a.1 Résultats de la recherche.....	30
1.a.2 Les études incluses	30
1. b. Résultats des études.....	30
1.b.1 Patch versus placebo	30
1.b.2.Patch en prétraitement.....	32
1. b.3. Patch sur 24 heures ou sur 16 heures	33
1.b.4.Patch sur des populations ciblées.....	33
1.b.5.Patch associé à des conseils sur le sevrage tabagique.....	34
1.b.6.Patch versus autres méthodes de sevrage tabagique.....	35
1.b.7.Effets indésirables du patch.....	36
1.c.Evaluation des Risques de Biais	37
1.d.Synthèse des résultats.....	37
2.Gomme de nicotine.....	38
2.a.Description des études	38
2.a.1 Résultats de la recherche.....	38
2.a.2 Les études Incluses.....	38
2.b.Résultats des études.....	38
2.b.1.Gomme versus placebo.....	38
2.b.2.Gomme en prétraitement.....	40
2.b.3L'efficacité de la gomme selon les doses	41
2.b.4Gomme dans populations ciblées	41
2.b.5.Gomme et autres méthodes de sevrage tabagique.....	42
2.b.6 Effets indésirables de la gomme	43
2.c. Evaluation des Risques de Biais	44
2.d. Synthèse des résultats.....	44
3.Inhalateur de nicotine	45
3.a Description des études	45
3.a.1 Résultats de la recherche.....	45
3.a.2 Les études Incluses.....	45
3.b Résultats des études.....	46
3.b.1 Inhalateur versus placebo.....	46

3.b.2 Inhalateur et autres méthodes de sevrage tabagique	47
3.b.3 Effets indésirables.....	48
3.c Evaluation des Risque de Biais.....	48
3.d Synthèse des résultats.....	49
4.Spray nasal.....	49
4.a Description des études	49
4.a.1 Résultats de la recherche.....	49
4.a.2 Les études Incluses.....	49
4.b Résultats des études.....	50
4.b.1 Spray nasal versus placebo	50
4.b.2 Spray nasal associé au patch	51
4.b.3 Effets indésirables.....	52
4.c Evaluation des Risques De Biais.....	52
4.d Synthèse des résultats.....	53
5.Varénicline	53
5.a Description des études	53
5.a.1 Résultats de la recherche.....	53
5.a.2 Les études Incluses.....	53
5.b Résultats des études incluses	54
5.b.1 Varénicline contre placebo	54
5.b.2 Varénicline contre placebo chez des patients porteurs de pathologies exclues auparavant	55
5.b.3 Varénicline comparée à d'autres méthodes	57
5.b.4La varénicline sur le tabac « chiqué »	59
5.b.5 L'efficacité de la varénicline en fonction des doses	60
5.b.6Effets indésirables, craving, prise de poids	61
5.c Evaluation des Risques de Biais	61
5.d Synthèse des résultats.....	61
6.Bupropion	62
6.a Description des études	62
6.a.1 Résultats de la recherche.....	62
6.a.2 Les études Incluses.....	62
6.b Résultats des études incluses	63

6.b.1 Bupropion contre placebo.....	63
6.b.2 Bupropion selon les doses	64
6.b.3 Bupropion et génétique	65
6.b.4 Bupropion dans des populations ciblées.....	65
6.b.5 Bupropion et pathologies somatiques et psychiatriques	67
6.b.6 Bupropion et autres méthodes de sevrage tabagique.....	69
6.b.7 Effets indésirables.....	72
6.c Evaluation Risque de Biais	73
6.d Synthèse des résultats.....	73
7. Thérapie cognitivo-comportementale.....	74
7.a Description des études	74
7.a.1 Résultats de la recherche.....	74
7.a.2 Les études Incluses.....	75
7.b Résultats des études	75
7.b.1 Thérapie cognitivo-comportementale comparée à d'autres méthodes de sevrage tabagique.....	75
7.b.2 Thérapie cognitivo-comportementale dans des populations ciblées	77
7.c Evaluation des Risques de Biais	78
7.d Synthèse des résultats.....	78
8. Hypnothérapie	79
8.a Description des études	79
8.a.1 Résultats de la recherche.....	79
8.a.2 Les études Incluses.....	79
8.b Résultats des études.....	79
8.c. Evaluation des Risques de Biais	81
8.d. Synthèse des résultats.....	81
9. Acupuncture	82
9.a Description des études	82
9.a.1 Résultats de la recherche	82

9.a.2 Les études Incluses	82
9.b Résultats des études	82
9.c Evaluation des risques de Biais	84
9.d Synthèse des résultats	85
10.Cigarette électronique	85
10.a Description des études	85
10.a.1 Résultats de la recherche	85
10.a.2 Les études Incluses	85
10.b Résultats des études	86
10.c Evaluation des Risque de Biais	87
F. DISCUSSION	88
G. CONCLUSION	92
Annexes	93
Références bibliographiques	117

LEGENDE

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

OMS : Organisation mondiale de la santé

Cf : Confer

E-cig : cigarette électronique

Vs : versus

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

RR : Risque relatif

IC : Intervalle de confiance

A. Introduction

Le tabac demeure la première cause évitable de mortalité par cancer, avec une fraction attribuable à 24%, et est également responsable de maladies cardiovasculaires, pulmonaires, neurologiques... [1]. Selon l’OMS, le tabac tue actuellement plus de 6 millions de personnes par an dans le monde, et ce chiffre est estimé à 8 millions d’ici 2030 [2]. Il s’agit d’une véritable épidémie mondiale en termes de santé publique.

Le risque de maladie grave diminue rapidement après l’arrêt du tabac. La nicotine est largement reconnue comme une drogue psychoactive, addictive. L’arrêt du tabac peut être difficile et est accompagné de symptômes de sevrage. Il est démontré qu’environ 80% des fumeurs qui tentent d’arrêter de fumer par leurs propres moyens rechutent dans le premier mois et seulement 3 à 5 % sont abstinents à six mois [3].

Le médecin généraliste est défini comme suit : « Le médecin généraliste est aujourd’hui le spécialiste de premier recours qui coordonne la prise en charge du patient, assure la synthèse, permet la continuité des soins dans le cadre d’un suivi au long cours et développe une démarche de santé publique. »[4]. Il est de son devoir d’informer, de prévenir, d’orienter, d’accompagner les patients fumeurs dans le traitement du sevrage tabagique.

A ce jour de nombreuses méthodes existent. Il nous est apparu intéressant de recenser les plus fréquentes et d’en déterminer leur efficacité au travers d’une revue de la littérature.

B. OBJECTIF

L'objectif de ce travail est de déterminer l'efficacité des différentes méthodes de sevrage tabagique afin de pouvoir les proposer en médecine générale.

C DESCRIPTION DES METHODES

1. Patch transdermique

Le patch transdermique est un substitut nicotinique, introduit pour la première fois en 1992 aux Etats-Unis. Le patch existe en 3 dosages, selon les marques (15mg-10mg-5mg ou 21mg (fort) -14mg (moyen) -7mg (léger)), les posologies seront diminuées au fur et à mesure du traitement. Il se colle le matin au réveil et doit être porté, soit 24 heures, soit 16 heures. Le maximum de nicotine dans le sang est obtenu 6 à 8 heures après la pose du patch.

Son action est plus lente, durable (24 heures), contrairement à l'action éphémère de la nicotine contenue dans les cigarettes. Elle se diffuse très lentement par la voie veineuse, en passant par la peau, dans les zones où il y a suffisamment de graisse sous-cutanée. Elle gagne ensuite le flux sanguin, puis le cerveau pour y exercer son action sur les récepteurs de l'acétylcholine.

2. Gomme de nicotine

Les gommes ont un mécanisme d'action égal au patch mais leur action est ponctuelle. Elle permet d'atténuer le craving en libérant de la nicotine. Cette dernière est diffusée à travers la muqueuse buccale avant d'atteindre la circulation sanguine. Le pic de concentration maximale est atteint au bout de 30 minutes (durée préconisée de mastication).

Au début du sevrage, une posologie de 8 à 10 gommes par jour est recommandée, puis il faut procéder à une diminution progressive. Il est important de préciser de mâcher lentement la gomme, dix mastications et de laisser la gomme contre la joue ou sous la langue pour permettre la diffusion de la nicotine.

Il existe deux dosages 2 et 4 mg, en fonction de la sévérité de la dépendance.

3. L'inhalateur de nicotine

L'inhalateur est un cylindre de plastique de huit centimètres de long dans lequel sont insérées des cartouches de nicotine. Il ressemble à la cigarette par sa silhouette et sa façon d'administrer la drogue. L'inhalateur fournit au fumeur une nicotine aseptisée, exempte des ingrédients toxiques contenus dans la fumée de tabac. Lorsque le patient présente des symptômes de sevrage, il aspire à travers la cartouche. La nicotine et le menthol sont libérés et absorbés par la muqueuse buccale et non par les poumons.

La posologie recommandée est de 6 à 12 cartouches par jour. Une cartouche représente 4 cigarettes de 20 minutes.

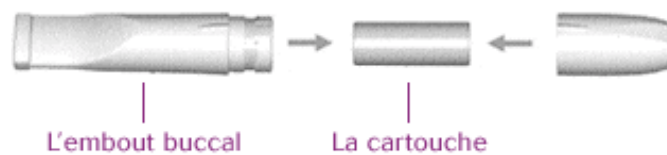


Figure 1. Schéma inhalateur. Source:secure.jnjcanada.com

4. Le spray nasal

La nicotine absorbée par la cigarette, le patch transdermique, la gomme, l'inhalateur, va se fixer sur les récepteurs nicotiques cholinergiques dans les ganglions autonomes, dans la médullosurrénale, au niveau des jonctions neuromusculaires et du cerveau. Elle y exerce deux rôles : un effet stimulant principalement dans le cortex par l'intermédiaire du locus coeruleus et un effet de récompense dans le système limbique. À faible dose, les effets stimulants prédominent alors qu'à forte dose se sont les effets de récompense.

L'avantage du spray nasal est qu'il délivre la nicotine, absorbée par la muqueuse nasale, plus rapidement que le patch (5 à 10 heures après la pause), ou la gomme (30 minutes). En effet après l'instillation dans chaque narine, soit 0.5 mg de nicotine fois deux, le pic de concentration plasmatique est atteint en 10 minutes, ce qui est égal à la consommation d'une cigarette. Ainsi les symptômes de sevrage sont plus rapidement atténués.

La posologie est de, maximum, deux fois, maximum, par heure dans chaque narine.

5. Varénicline

La nicotine est un agoniste des récepteurs à l'acétylcholine. En se fixant sur ces récepteurs elle stimule la libération de dopamine dans le noyau accumbens, provoquant ainsi, un sentiment de satisfaction. De plus, au fur et à mesure, la nicotine développe ces récepteurs qui renforcent les besoins en cette dernière.

La Varénicline se lie à la sous-unité bêta-2 alpha-4 des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR), en exerçant des effets, à la fois, comme un agoniste partiel de la nicotine, en stimulant la libération de dopamine, et comme antagoniste, en bloquant la liaison de la nicotine sur ce site. Ainsi le craving est diminué et les effets de renforcement du tabagisme sont bloqués. Cela peut conduire à une extinction de l'usage du tabac.

La libération de la dopamine par la Varénicline est plus lente, ce qui permet de réduire les abus et éviter une dépendance.

6. Bupropion

Le Bupropion est un inhibiteur de la recapture neuronale de la dopamine et de la noradrénaline, et se fixe sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Ainsi, il favorise l'augmentation du taux de dopamine, agissant comme décrit précédemment. Le Bupropion supprime les symptômes de sevrage de la nicotine, mais à la différence des thérapies de

remplacement de la nicotine, il a peu d'effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

7. La thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale agit sur le comportement, la pensée, les émotions. Il s'agit de permettre au patient de comprendre sa dépendance au tabac, identifier les pensées et émotions qui le poussent à fumer (aspect cognitif) et de repérer les situations à risque (aspect comportemental). La cigarette agit sur le cerveau de manière directe (action de la nicotine sur les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine) et indirecte (gestuelle, habitudes). Il n'est pas possible de séparer ces deux aspects.

Concrètement, les thérapies cognitivo-comportementales permettent d'apprendre des stratégies pour faire face à l'envie de fumer (stratégies d'évitement, de remplacement, etc.). Elles permettent aussi de penser l'arrêt du tabagisme à long terme, dans la perspective d'une meilleure qualité de vie. L'accent est mis sur la connaissance et la maîtrise de ces stratégies, dans le but d'augmenter la confiance que le sujet possède dans ses capacités à atteindre l'abstinence.

8. Hypnothérapie

Sur la base de l'American Psychological Association's Division 30 (Society of Psychological Hypnosis) la définition de l'hypnothérapie est la suivante : " dans lequel une personne (le sujet) est guidé par un autre (l'hypnotiseur) pour répondre aux suggestions de changements dans l'expérience subjective, les modifications dans la perception, la sensation, l'émotion , la pensée ou le comportement ... les détails des procédures et des suggestions hypnotiques diffèrent selon les objectifs du praticien et l'application des procédures cliniques ou effort de recherche. Impliquer traditionnellement des suggestions pour se détendre ... ".

9. Acupuncture

L'acupuncture est utilisée dans le traitement du sevrage tabagique depuis 1973, après la découverte fortuite, à Hong Kong, d'une diminution des symptômes de sevrage aux opiacés chez les patients recevant de l'électro acupuncture pour le soulagement de la douleur. Par la suite, diverses stimulations et formes d'aiguilles ont été utilisées comme traitement de la dépendance à diverses drogues addictives, dans le but de réduire les symptômes de sevrage.

En général, les aiguilles sont insérées pour la durée de la séance de traitement (15 à 20 minutes en moyenne), puis l'opération peut être répétée.

Parfois, il est possible de laisser les aiguilles à demeure, de les maintenir avec du ruban adhésif. Une autre variante est celle d'utiliser de petites graines attachées, de la même manière, sur l'oreille et de les presser par intermittences (acupression).

Ces aiguilles peuvent également être stimulées électriquement.

L'acupuncture agit en inhibant la libération de la dopamine par le noyau accumbens, qui entre en jeu dans la voie commune des symptômes de sevrage.

Le plus souvent, l'acupuncture auriculaire est utilisée. Le protocole le plus largement adopté est celui de la NADA (National Acupuncture Detoxification Association), en plaçant les aiguilles sur les points Autonomiques (système sympathique et parasympathique, circulation sanguine), Shen Men (stress, anxiété), rein, foie, poumon.

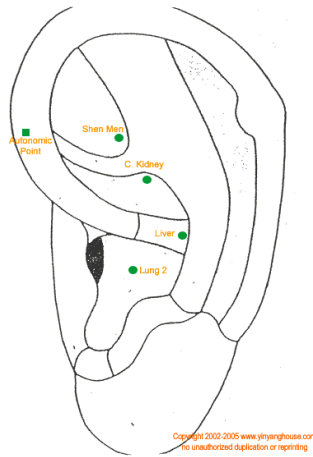


Figure 2 Cartographie des points d’acupuncture utilisés dans le sevrage tabagique. Source yinyanghouse.com

10. La cigarette électronique

La cigarette électronique, communément appelée e-cigarette a été inventée par un pharmacien chinois Hon Lik en 2003. Il s’agit d’un dispositif de délivrance de nicotine électronique alimenté par une batterie rechargeable. Ni tabac, ni combustion ne rentrent en jeu dans son utilisation. Les goudrons et le monoxyde de carbone sont donc absents .Elle contient un embout buccal, un circuit micro-électrique, un évaporateur. Une solution d’agents humectants (propylène-glycol ou glycérol), de nicotine et d’arôme est introduite dans le réservoir. Lorsque l’air est aspiré, le circuit électrique active une résistance présente dans l’atomiseur pour chauffer et vaporiser cette solution à 50 °C. Elle sera ensuite inhalée par l’utilisateur. La résistance contient des mèches en fibre de verre qui assurent la conduction liquide.

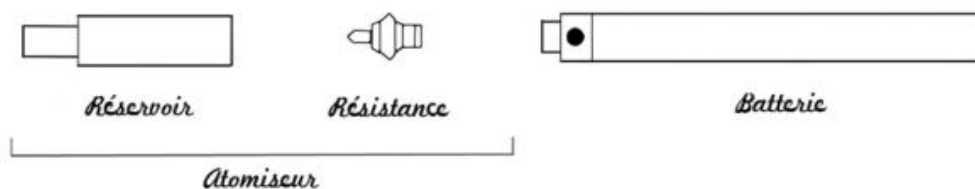


Figure 3 Source linternaute.com Cigarette électronique.

D. METHODE

L'objet de notre travail est d'analyser des essais cliniques sur les différentes méthodes de sevrage tabagique et d'en déterminer leur efficacité.

Pour ce faire, nous avons analysé les essais cliniques comparatifs randomisés, pour leur niveau de preuve scientifique élevé :

-essais comparatifs randomisés de forte puissance : preuve scientifique établie (Grade A).

-essais comparatifs randomisés de faible puissance : présomption scientifique (Grade B).

Les recherches ont été effectuées du 01 mars 2013 au 31 décembre 2013.

1. La Méthode Cochrane

Notre revue de la littérature se base sur la méthode Cochrane [5].

La Cochrane Collaboration est une organisation internationale, à but non lucratif, qui organise, de manière systématique, les informations concernant la recherche médicale.

La Méthode Cochrane nous décrit par son manuel, version 5.1.0, la méthode à suivre afin de réaliser des méta-analyses. Ceci permet de synthétiser au mieux les résultats des différents essais et ainsi de donner des réponses fiables, actualisées, avec le concept de médecine fondée sur des preuves (Evidence Based Medicine).

Nous nous sommes initialement interrogés sur la faisabilité d'une méta-analyse pour notre étude. Des biostatisticiens du CHRU de Lille ont été rencontrés, et ne nous ont pas préconisés ce type d'essai.

En effet, il s'agit d'une méthode trop complexe, et ils nous ont orientés vers une revue de la littérature.

2. Critère de sélection :

2. a. Type d'étude

Pour être incluses, les études doivent être clinique, randomisée.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
-Etude randomisée. -Evaluation du sevrage au minimum à six mois.	-Tout autre type d'étude. -éditoriaux et articles d'opinion. -résultats basés sur des questionnaires.

2. b. Type de Participants

Ont été inclus les essais dont les participants, hommes et femmes, étaient des fumeurs dépendants, volontaires.

2. c Type d'Intervention

Nous avons inclus les essais qui comparent :

- la méthode de sevrage tabagique versus placebo,
- deux ou plusieurs méthodes de sevrage tabagique,
- différentes doses d'une même méthode,
- les associations de plusieurs méthodes entre elles.

3. Méthode de Recherche : Stratégie de recherche et identification des études.

Nous avons sélectionné les articles, avec Melle Schneider, Interne en Médecine Générale et nous nous sommes accordées sur l'inclusion des articles.

Notre recherche s'est effectuée sur Pub Med (recherche informatique).

Pour chaque méthode, il a été utilisé les termes MeSH : 'tobacco use cessation' suivi de la méthode :

- 'transdermal patch' - 'gum' - 'inhaler' - 'nasal spray' - 'varenicline' - 'bupropion' - 'cognitive behavioral therapy' - 'hypnotherapy' - 'acupuncture' - 'electronic cigarette'

Nous avons ensuite sélectionné ou exclu les articles en plusieurs étapes, rapportées par les Flowcharts :-inclus sur le titre

-inclus après lecture de l'abstract

-inclus après lecture de l'article.

Nous n'avons étudié que les articles originaux et les doublons ont été recherchés et identifiés.

4. Collecte et analyse des données

4. a Extraction des données.

Chaque article inclus dans l'étude a bénéficié d'une extraction de données afin de synthétiser au mieux les résultats. Une grille a été réalisée et utilisée. (Annexe n°1)

4. b Synthèse des caractéristiques des essais.

Pour chaque méthode de sevrage tabagique, nous avons réuni les informations des différents articles dans un tableau à double entrée.

Les informations recueillies sont : le titre de l'article, la date de publication, les auteurs, le pays dans lequel l'étude a été réalisée, l'âge moyen des participants, la répartition des sexes, le type d'intervention, la durée de l'étude.

4. c Evaluation du risque de biais dans les études incluses.

Nous avons évalué toutes les études incluses pour leurs risques de biais sur 5 domaines :

-biais de sélection : méthode de randomisation non expliquée, absence de dissimulation de la répartition.

-biais de performance : participants personnel ne sont pas en double aveugle.

-biais d'attrition : données des résultats incomplets à court et long terme, (perdus de vue non inclus, les patients sortis de l'essai, interruption de traitement pour plus de 50% des patients.)

-biais de déclaration : résultats ne répondants pas à l'objectif, disponibles, résultats rapportés non spécifiés.

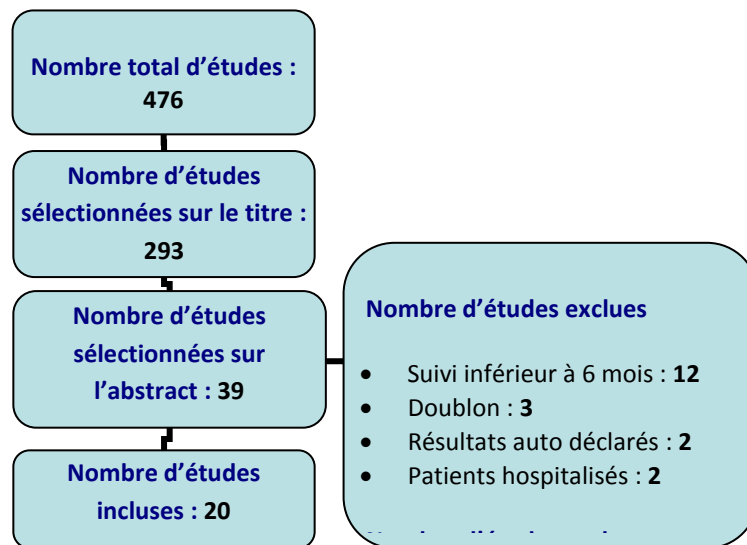
Ceci nous a permis de hiérarchiser les résultats en fonction de leur puissance, afin de conclure sur l'efficacité ou non des différentes méthodes de sevrage tabagique.

E. RESULTATS

1. Patch transdermique

1. a. Description des études

1. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 1 Patch transdermique.

1. a.2 Les études incluses

Cf. Annexe 2. Description des études. Patch transdermique.

Vingt études ont été incluses dans notre travail, pour évaluer l'efficacité du patch transdermique dans l'arrêt du tabac.

1. b. Résultats des études

1.b.1 Patch versus placebo

Dans ces études, six étudient l'efficacité du patch contre placebo. Les résultats s'accordent, en majorité. En effet, ces études concluent à une efficacité du patch avec une différence significative entre les deux groupes, à la fin du traitement et à six mois, mais pas au-delà.

L'étude "Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group" [6] retrouve, à trois mois, une abstinence de 23.4% dans le groupe patch contre 11.1 % dans le groupe placebo, à 6 mois, respectivement, 18.5% vs 10.3%, à 1 an 14.7% vs 8.7%. Mais, cette étude nous indique que, chez les gros fumeurs (Fagerström supérieur à 7), la différence du taux d'abstinence reste significative à 1 an (19.1% vs 5%), contrairement aux fumeurs légers (14.9% vs 10.8%).

L'étude "Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement." [7] montre une différence significative à huit semaines, trois, six, neuf mois, de l'abstinence entre le groupe patch dix semaines et le groupe placebo (respectivement 46.7% vs 20%; 37% vs 17; 30% vs 15%; 30% vs 15%). Mais cette différence ne s'observe plus à un an : 27.5% vs 14.2%.

L'étude "Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch." [8] retrouve, à six mois, une différence significative chiffrée à 13.8% dans le groupe patch et 5.2% dans le groupe placebo (IC95% 1.4-15.8).

"Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation." [9] indique les résultats suivants:

-à six semaines 63% vs 34% (différence significative)

-à six mois 43% vs 16%.(différence significative)

-à un an 30% vs 9%.(différence non significative).

La cinquième étude "Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch." [10] évalue l'efficacité à huit ans du patch et ne conclue à aucune différence significative entre le groupe patch et groupe placebo (5.9% vs 4.3%, respectivement, IC95% 4-9). L'utilisation du patch transdermique confère une augmentation

de 39% de la probabilité d'abstinence continue par rapport au placebo. Mais cette différence n'est pas significative.

La sixième étude "Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials." [11] conclue que le patch transdermique de 22mg/24h est efficace et sûr pour le traitement du sevrage tabagique à six semaines et six mois, respectivement, 16.8% vs 9.6% et 8.7% vs 4.3%. Mais ses résultats ne sont pas extrapolés, au-delà de six mois.

1. b.2.Patch en prétraitement

Deux études se sont intéressées à évaluer l'efficacité du patch appliqué deux semaines avant la date d'arrêt fixée au préalable. "Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment." [12] et "Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial." [13].

Elles concluent, toutes les deux, à l'intérêt de cette méthode.

"Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment. " montre un taux d'abstinence continu, presque double par rapport au placebo. De plus, il n'existe pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables.

"Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial." apporte qu'il y a plus de sujets abstinents à six mois (22% vs 12%) mais il n'existe pas de réduction des symptômes de sevrage.

1. b.3. Patch sur 24 heures ou sur 16 heures

Une étude "Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study"[14] évalue l'efficacité de la délivrance de nicotine par le patch transdermique sur vingt-quatre heures, ou sur seize heures. Les résultats montrent une différence significative de ces deux méthodes comparées au placebo mais pas entre elles, à six mois (22% pour le traitement sur vingt-quatre heures, 31% pour le traitement sur seize heures, 8% pour le traitement placebo.)

1.b.4.Patch sur des populations ciblées

Quatre de ces études se sont intéressées à des populations plus précises. Deux études évaluent le patch transdermique chez les gros fumeurs.

L'étude "Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches."[15] conclue aux mêmes résultats que décrits précédemment, à savoir une efficacité significative à six mois et 1 an. De plus, elle nous indique qu'augmenter les doses, s'il existe un craving trop important, améliore la cessation initiale.

La deuxième étude "The effectiveness of nicotine patch and nicotine lozenge in very heavy smokers."[16] parle d'un taux d'abstinence significativement plus élevée dans le groupe expérimental chez les gros fumeurs que dans le groupe placebo, contrairement aux fumeurs modérés et légers. A six mois le taux d'abstinence est respectivement de 28.4% vs 8.1% (IC 95% 1.7-12) chez les gros fumeurs et 25.3% vs 14% (IC95% 1.2-3.6) pour les fumeurs modérés.

La troisième étude "Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women." [17] étudie l'efficacité du patch, chez les patientes ménopausées contre placebo. Il est observé un avantage de l'utilisation du patch à court terme, mais non à long terme. A un an, il n'existe pas de différence significative entre le groupe patch et le groupe placebo, 33.5% vs

29.5%. Les femmes ayant des antécédents de dépression seraient moins susceptibles d'arrêter de fumer. L'utilisation d'œstrogène et de progestérone n'influence pas les résultats.

La quatrième étude "Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch." [18] étudie le patch dans une population afro américaine. Nous observons, à 10 semaines 21.5% vs 13.7%, à six mois 17.1% vs 11.7% d'abstinents, respectivement dans les groupes patch et placebo. Il n'existe pas de différence significative à six mois, contrairement à dix semaines. Mais il est à noter un taux de perdus de vue très important dans cette étude.

1. b.5. Patch associé à des conseils sur le sevrage tabagique

Les trois études suivantes étudient l'efficacité du patch associé à des conseils réguliers sur le sevrage tabagique.

L'étude "The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling." [19] conclue à une différence significative entre le groupe patch associé aux conseils versus le groupe placebo, respectivement, à six semaines, 39.5% vs 8.8%, à trois mois 21.8% vs 3.8%, à six mois 20.5% vs 2.5%. Il est à noter que comparé à d'autres études, il existe une amélioration du taux de réussite, grâce aux conseils téléphoniques.

L'étude "Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments." [20] observe également une différence significative à la fin du traitement entre les deux groupes, patch seul et patch plus conseils par rapport au placebo. Mais cette différence n'est pas constatée à six mois pour le groupe patch seul.

L'étude "Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation." [21] ajoute au patch une vidéo, qui donne des conseils aux patients pour le sevrage tabagique, contre un groupe placebo seul, un groupe patch seul. Nous observons une différence significative à deux mois (36% vs 20%), mais pas à six et douze mois.

1. b.6.Patch versus autres méthodes de sevrage tabagique

Les quatre études retrouvées combinent le patch transdermique à d'autres méthodes de sevrage tabagique.

L'étude "A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain." [22] évalue l'efficacité du patch transdermique associé au Rimonabant, antagoniste du récepteur cannabinoïde qui réduit le poids corporel. Des essais ont été réalisés et ont prouvé une diminution de la prise de poids dans le sevrage tabagique de 0.7 contre 2.8 kilogrammes. Cependant, il est rapporté une association possible avec des idées suicidaires, des dépressions chez les patients aux antécédents dépressifs. A neuf et vingt-quatre semaines, nous observons une différence significative entre le groupe patch plus Rimonabant et le groupe placebo plus Rimonabant (39% vs 21.3%). Il n'existe pas de changement de prise de poids entre les deux groupes. L'ajout du Rimonabant a doublé les chances de sevrage à vingt-quatre semaines, tout en maintenant la diminution de la prise de poids.

Deux études "Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial." [23] et "Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction." [24] évaluent l'efficacité du patch versus la gomme de nicotine et placebo. La première étudie également l'association des deux méthodes. Elle conclue, à trois, six et douze mois, à aucune différence significative entre le groupe patch et le groupe gomme, mais une différence significative est observée de ces deux groupes versus le groupe des deux méthodes combinées. L'ajout du patch à la gomme augmente le taux d'abstinence de manière significative.

	Groupe patch + gomme	Groupe patch + placebo	Groupe placebo +gomme
3 mois	34.2%	22.7%	17.3%
6 mois	27.5%	15.3%	14.7%
12 mois	18.1%	12.7%	13.3%

La deuxième étude montre que le patch est significativement plus efficace que le placebo pour aider les fumeurs adolescents. Mais il n'y a pas de différence significative entre le groupe gomme et le groupe placebo. La prévalence à six mois trouve 20.6% d'abstinence pour le patch contre 8.7% pour la gomme et 5% pour le placebo.

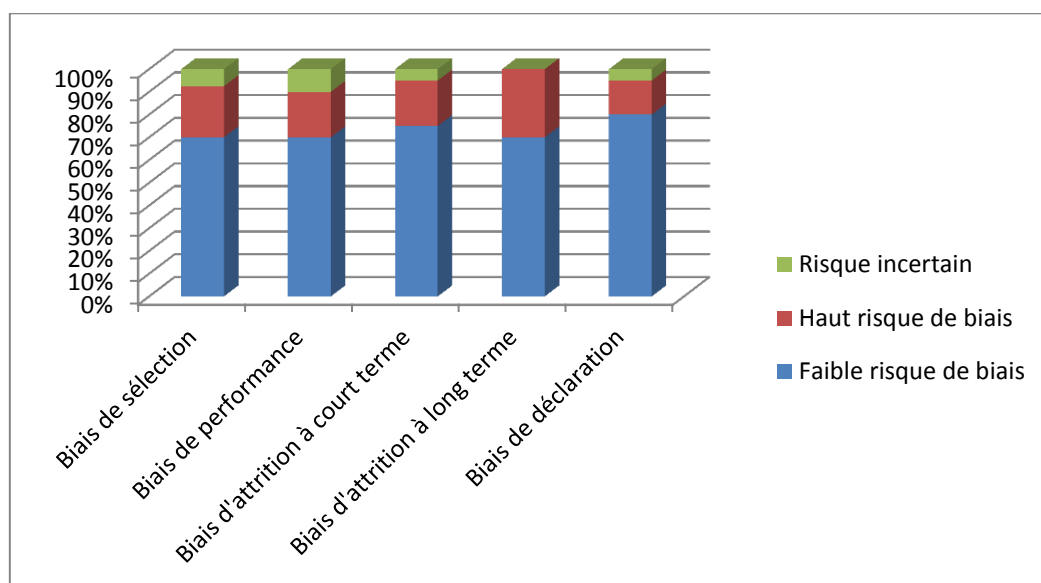
La dernière étude "A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies" évalue l'efficacité du Bupropion, du patch et de la gomme, la combinaison des méthodes entre elles.

Le patch associé à la gomme entraîne un soutien plus fort à six mois et est le seul traitement efficace 40.1% contre 22.2% dans le groupe placebo, 31.8% dans le groupe Bupropion, 33.5% dans le groupe gomme, 34.4% dans le groupe patch et 33.2% dans le groupe Bupropion associé à la gomme. Mais toutes ces combinaisons sont plus efficaces que le placebo. Ils notent qu'à une semaine seul le patch, patch et gomme, Bupropion et gomme sont efficaces, de manière significative. Ces résultats suggèrent que la pharmacothérapie à long terme (supérieure à 14 semaines) peut être plus efficace que le Bupropion pendant neuf semaines, où nous observons une rechute après l'arrêt du traitement.

1. b.7.Effets indésirables du patch

Toutes ces études confirment que le patch est bien toléré ; cependant, il est observé de manière significative une irritation de la peau versus placebo mais sans gravité décrite. Quelques cas de diarrhées ou de nausées et vomissements ont été recensés.

1. c. Evaluation des Risques de Biais



Graphique 1. Risque de biais Patch transdermique.

1. d. Synthèse des résultats

Dans la majorité de ces 20 études, le patch transdermique a un taux d'abstinence plus élevé que le groupe comparatif, de manière significative. Une étude conclue à une efficacité supérieure mais sans différence significative. Une étude ne démontre aucune efficacité du patch versus groupe placebo. Elles s'accordent pour avancer que le patch est efficace, principalement, jusque six mois, mais cette efficacité ne présente plus de différence significative à plus long terme, même si elle semble toujours efficace.

Le patch serait plus efficace chez les patients à haut niveau de dépendance à la nicotine.

Une étude conclue à une supériorité du patch sur la gomme. Tandis qu'une autre avance une efficacité égale des deux produits. Le patch couplé à la gomme majore le taux de réussite.

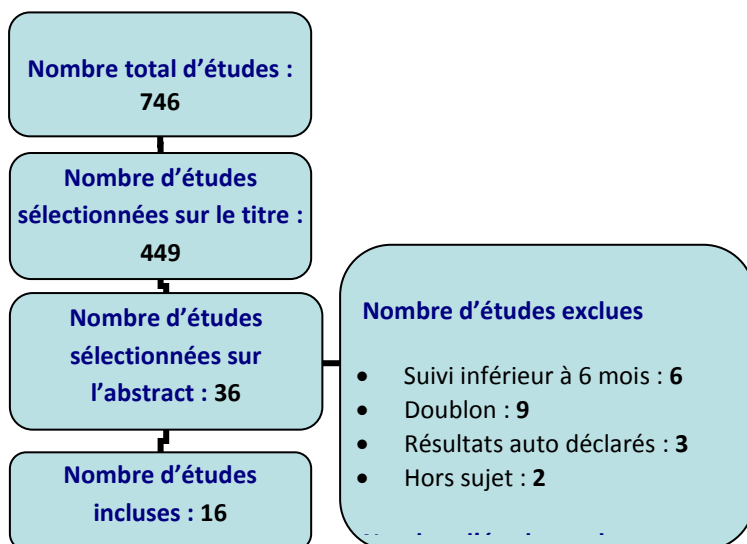
Il semble que le patch doit être utilisé à long terme et être utilisé en prétraitement pour majorer les chances de maintien d'abstinence.

Nous constatons des faibles risques de biais à plus de 60%, quels que soient les biais. Ceci rend nos conclusions fiables.

2. Gomme de nicotine

2. a. Description des études

2. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 2. Gomme de nicotine

2. a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 3. Description des études. Gomme de nicotine.

Seize études ont été étudiées afin d'évaluer l'efficacité de la gomme de nicotine dans le sevrage tabagique.

2. b. Résultats des études

2. b.1. Gomme versus placebo

Cinq d'entre elles étudient l'efficacité de la gomme de nicotine pour le sevrage tabagique, dans la population générale. Elles excluent, principalement, les contre-indications à l'utilisation de celle-ci.

Les trois premières études comparent la gomme au placebo.

La première étude s'intitule « Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study » [26]. Elle s'attarde sur les fumeurs, non prêts à arrêter ». Nous observons une réduction de la consommation de cigarettes, de façon significative entre le groupe gomme et le groupe placebo, respectivement 15.8% vs 6.7% à quatre mois, 8.2% vs 2.8% à treize mois. L'abstinence obtient les résultats suivant : à quatre mois 6.5% vs 2.2% et 12% vs 4.5% à treize mois. La différence est significative à treize mois, contrairement à quatre mois. Les auteurs concluent, donc, que les patients non prêts à arrêter de fumer auraient besoin de plus de temps d'utilisation de la gomme pour être abstinents. La gomme facilite cette étape.

La deuxième étude « Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial » [27] conclue, également, à l'efficacité de la gomme dans la réduction de la consommation et l'arrêt du tabac. Elle étudie cela avec des doses de 2mg et 4 mg contre placebo. A six mois, le taux d'abstinence dans les groupes 2 mg et 4mg confondus est de 22.3% contre 11.5% dans le groupe placebo (IC95% 1.36-3.17).

De plus, les auteurs rapportent que plus la gomme est utilisée, plus les chances d'abstinence augmentent. La réduction progressive, jusqu'à cessation, est efficace dans le sevrage tabagique.

La troisième étude « Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up » [28] montre une différence significative entre le groupe actif et le placebo à quatre, six, neuf et douze mois, mais pas à deux ans. Il faut savoir que douze mois est la durée du traitement. L'abstinence à douze mois est de 11.2% vs 3.9% dans le groupe placebo, à deux ans 9.3% vs 3.4%. La réduction du tabagisme par la gomme favorise l'abstinence, mais cette étude ne

conclue à aucune différence significative de l'efficacité de la gomme après l'arrêt du traitement.

Les deux études suivantes comparent un groupe actif versus un groupe sans traitement, dit « contrôle ». L'étude "Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention: results from a trial using population-based recruitment." [29] donnent les résultats suivants: à six mois, l'abstinence est de 27% dans le groupe actif contre 19% dans le groupe contrôle. Cette différence est significative. De plus, cette étude apporte qu'il n'existe pas de différence significative entre les sexes et les niveaux de dépendance.

L'étude "Exercise as an adjunct to nicotine gum in treating tobacco dependence among women." [30] conclue à un taux de rechute élevé. A un an, l'abstinence est de 9.8% dans le groupe actif contre 18.5% dans le groupe contrôle. Il n'existe pas de différence significative.

2. b.2. Gomme en prétraitement.

Les deux études suivantes ont pour objectif d'évaluer l'efficacité de la gomme dans le sevrage tabagique en prétraitement, avant la date d'arrêt fixée.

L'étude "Nicotine gum treatment before smoking cessation: a randomized trial" [31] utilise la gomme quatre semaine avant l'arrêt puis huit semaines après versus la gomme, huit semaines après uniquement. A la fin du traitement, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes 41.6% vs 44%, respectivement dans le groupe prétraitement et le groupe contrôle. A un an, les résultats respectifs sont de 20.8% vs 19.4%. Il n'est observé aucune différence significative à l'utilisation de la gomme en prétraitement à court et long terme. Mais il est noté une diminution du craving dans le groupe prétraitement, de façon significative.

La deuxième étude « Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial. »[32] compare deux semaines de patch et/ou gomme (selon l'envie du patient) en prétraitement, puis huit semaines de traitement versus huit semaines après la date d'arrêt. Les résultats diffèrent de la première étude. A six mois, le taux d'abstinence est plus élevé dans le groupe prétraitement mais sans différence significative (22.7% vs 21% (IC95% 3.2-6.6). Mais dans cette étude, seul 6% des participants ont utilisé la gomme et 3% gomme et patch.

2. b.3 L'efficacité de la gomme selon les doses

L'étude « Dose effects of nicotine gum » [33] compare l'utilisation de 0, 7, 15 ou 30 morceaux de gomme, par jour, afin d'évaluer la dose-effet dans l'abstinence. Il n'est pas observé de différence significative entre le groupe 7 morceaux, le groupe 15 morceaux, le groupe 30 morceaux. Mais, par contre, cette différence est significative entre ces trois groupes et le groupe 0 morceau.

2. b.4 Gomme dans populations ciblées

Trois études ont étudié l'efficacité de la gomme dans des populations plus ciblées.

L'étude "Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence"[34] compare la gomme entre les légers et gros fumeurs déterminés selon le score de Fagerström. A un an, il n'existe pas de différence significative dans le taux d'abstinence entre ces deux groupes. Il n'est pas noté de différence significative entre l'utilisation de 2 ou 4 mg, même s'il est observé une augmentation du taux d'abandon, à la dose de 4mg. A un an, entre les participants qualifiés de faibles fumeurs et de gros fumeurs, le taux d'abstinence est respectivement de 11.2% vs 6.1% dans le groupe placebo, 19.5% vs 15.7% dans le groupe 2 mg et 18.4% vs 20.7 % dans le groupe 4 mg.

La deuxième étude “The effects of nicotine gum and counseling among African American light smokers: a 2 x 2 factorial design.”[35] s’intéresse à la population Afro Américaine. La gomme montre un taux d’abandon plus élevé que le placebo à six mois (14.2% vs 11.1%).

L’étude “Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial.” [36] compare l’efficacité de la gomme entre les patients dépressifs et non dépressifs. A douze mois, les auteurs rapportent 20.1% d’abstinents chez les patients non dépressifs contre 5.7% chez les patients dépressifs, tous groupes confondus. Il existe, entre le groupe actif et le groupe placebo, une différence significative dans l’abstinence en faveur de la gomme chez les patients sans depression. Bien qu’il y ait une augmentation du taux d’abstinence dans le groupe patients dépressifs avec la gomme, il n’existe pas de différence significative.

2. b.5. Gomme et autres méthodes de sevrage tabagique

Les cinq dernières études comparent la gomme et d’autres méthodes de sevrage tabagique.

La première étude “Smoking cessation during alcohol treatment: a randomized trial of combination nicotine patch plus nicotine gum.”[37] étudie l’efficacité du patch associé à la gomme chez des patients en maintien d’abstinence en alcool. A un an, nous observons une différence significative de l’efficacité de l’association patch et gomme versus patch et placebo. Respectivement les résultats sont de 13% vs 0% (à trois mois 40% vs 35% ; à six mois 20% vs 12%).

“A comparison of the nicotine lozenge and nicotine gum: an effectiveness randomized controlled trial.”[38] est une étude qui compare la gomme et la pastille de nicotine. Les auteurs rapportent une efficacité de la pastille supérieure à la gomme mais sans différence significative à six et douze mois (10.8% vs 8.5% ; 9.3% vs 7%). Mais ces deux méthodes semblent être efficaces. Il n’existe pas de comparaison avec un placebo.

La troisième étude intitulée “Twenty-four week maintenance treatment of cigarette smoking with nicotine gum, clonidine and naltrexone.” [39] examine l’efficacité de la gomme, de la clonidine et de la naltrexone, à vingt-quatre semaines. Les résultats observés donnent un taux d’abstinence respectif de 36.8%, 19.3%, 5.3%. Il est conclu à une efficacité de la gomme et de la Clonidine.

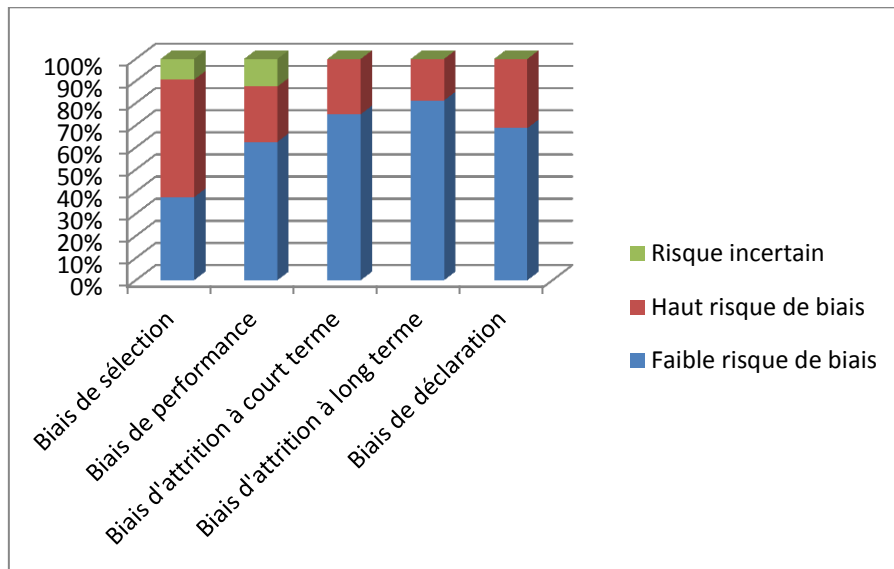
« Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users.” [40] étudie les effets de la gomme de 2mg associée à la thérapie cognitivo-comportementale et placebo, en 2*2. Les groupes comprenant la thérapie cognitivo-comportementale présentent une différence significative dans le taux d’abstinence, comparés aux groupes sans. Mais à six mois, il n’existe pas de différence significative entre le groupe thérapie cognitivo-comportementale et gomme et le groupe thérapie cognitivo-comportementale et placebo, bien qu’il soit observé une utilisation plus importante de la gomme dans le groupe gomme que dans le groupe placebo.

La dernière étude “Pathways to health: a cluster randomized trial of nicotine gum and motivational interviewing for smoking cessation in low-income housing.” [41] teste la gomme associée à des entretiens motivationnels contre des entretiens motivationnels seuls, chez des patients à faibles revenus. A huit semaines, il est observé, respectivement 6.1% vs 5.6% et à vingt-six semaines 7.6% vs 9.3%. Les résultats suggèrent que la gomme couplée aux entretiens motivationnels dans cette population ne montre pas de bénéfice.

2. b.6 Effets indésirables de la gomme

Les effets indésirables, fréquemment rencontrés, sont les céphalées, des gingivites, une anxiété, des palpitations, une éructation, un pyrosis. Tout ceci est significatif dans les groupes utilisant la gomme, même si leurs fréquences restent faibles.

2.c. Evaluation des Risques de Biais.



Graphique 2. Risque de biais Gomme de nicotine

2. d. Synthèse des résultats

La gomme de nicotine montre, principalement, une efficacité dans le sevrage tabagique, au cours de son utilisation, mais de façon plus modérée chez les patients dépressifs. Elle agit également sur la réduction de la consommation de tabac. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les sexes et entre les niveaux de dépendance.

Il n'a pas été prouvé d'intérêt à débiter la prise de gomme avant la date d'arrêt déterminée.

La gomme ajoutée au patch semble majorer le taux d'abstinence. Mais sur les études couplant la gomme à la thérapie cognitivo-comportementale, il n'est pas retrouvé d'efficacité supérieure.

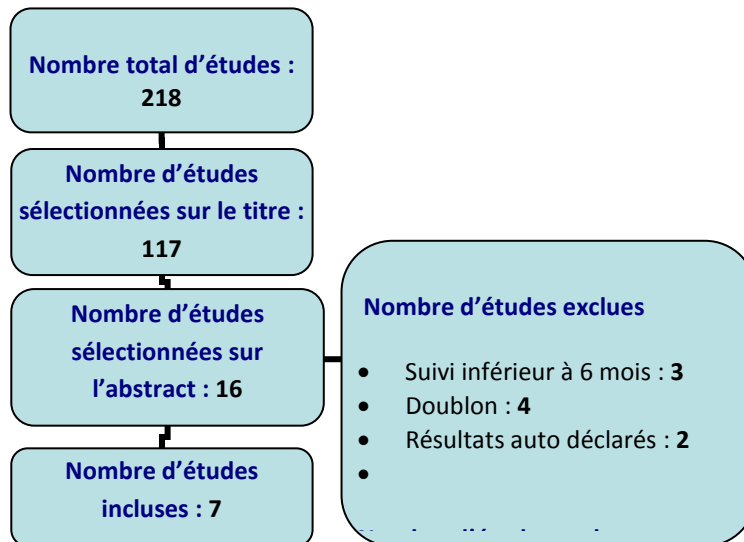
Nous retrouvons pour les Biais de performance, d'attrition, de détection, des résultats satisfaisants. Mais nous concluons à un niveau de risque élevé de Biais de sélection important

(53.1%). Ceci est dû au fait que, bien que ces études soient randomisées, la méthode de randomisation n'est pas majoritairement expliquée.

3. Inhalateur de nicotine

3. a Description des études

3. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 3 inhalateur de nicotine

3. a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 4. Description des études. Inhalateur de nicotine

Sept études ont été incluses dans notre analyse de l'efficacité de l'inhalateur de nicotine pour le sevrage tabagique.

3. b Résultats des études

3. b.1 Inhalateur versus placebo

Quatre études évaluent l'inhalateur versus placebo. Les résultats sont partagés.

Deux de ces études concluent à une différence significative, à six mois et un an, entre les deux groupes.

“The nicotine inhaler in smoking cessation.” [42] observe une abstinence à un an, de 28% vs 18%. A six mois, 16% des participants du groupe inhalateur utilisent encore le substitut, comparativement à 3 % dans le groupe placebo.

L'étude “Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial.”[43] présente une différence significative, à six semaines (29% vs 14%), à trois mois (24% vs 10%), à six mois (17% vs 9%), à un an (13% vs 8%). Mais, à six mois, la différence est significative de façon limite.

Les deux autres études ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes.

“Effect of a nicotine-free inhalator as part of a smoking-cessation programme.”[44] affirme tout de même que malgré cette conclusion, les auteurs observent une différence significative, entre les patients gros fumeurs et les légers fumeurs, à six mois, dans le taux d'abstinence (trois fois plus élevée que dans le groupe contrôle chez les gros fumeurs). Ils soulignent un enthousiasme à l'utilisation de l'inhalateur dans le soulagement du stress, de l'irritabilité, de la frustration.

L'étude “Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety.” [45] montre une différence significative dans la réduction de la consommation de tabac, à quatre mois (26% vs 9%) et à deux ans (9.5% vs 3%). Mais il n'existe pas de différence significative pour l'abstinence :

-à 4 mois 6.5 % vs 2% (IC95% 1.16-10.01)

-à un an 8% vs 6% (IC95% 0.63-2.95)

-à deux ans 10.5% vs 8.5% (IC95% 0.65-2.47).

3. b.2 Inhalateur et autres méthodes de sevrage tabagique

Les trois études suivantes comparent l'inhalateur à d'autres méthodes, ainsi que les combinaisons entre elles.

La première de ces études, "Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." [46] compare l'efficacité de l'inhalateur associé au patch contre l'inhalateur et patch placebo. Les résultats sont les suivants, pour ces deux groupes, respectivement : 60.5% vs 47.5% à six semaines, 42% vs 31% à trois mois, 25% vs 22,5% à six mois et 19.5% vs 14% à un an. Ces différences sont significatives. L'inhalateur associé au patch est plus efficace que l'inhalateur seul.

L'étude suivante, "Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler." [47], compare l'inhalateur à la gomme, en laissant le choix aux patients, versus placebo. 84% des participants ont préférés l'inhalateur à la gomme. Nous observons une différence significative dans l'abstinence pour le groupe gomme ou inhalateur comparé au groupe placebo :

-à quatre mois 20.1% vs 8.6%

-à 12 mois 18.7% vs 8.6%.

Mais il n'est pas montré de différence significative dans la réduction de la consommation de tabac à court et long terme, à un an (17.2% vs 18%). Il n'existe pas de différence entre la gomme et l'inhalateur.

La dernière étude "A nicotine mouth spray for smoking cessation: a pilot study of preference, safety and efficacy." [48] évalue le spray buccal, la gomme, l'inhalateur. 54% des participants

préfèrent le spray buccal, 28% l'inhalateur, 18% la gomme. Il existe une différence significative entre le spray buccal et les deux autres méthodes dans l'abstinence au tabac. Mais, comme dans l'étude précédente, il n'y a pas de différence significative entre la gomme et l'inhalateur :

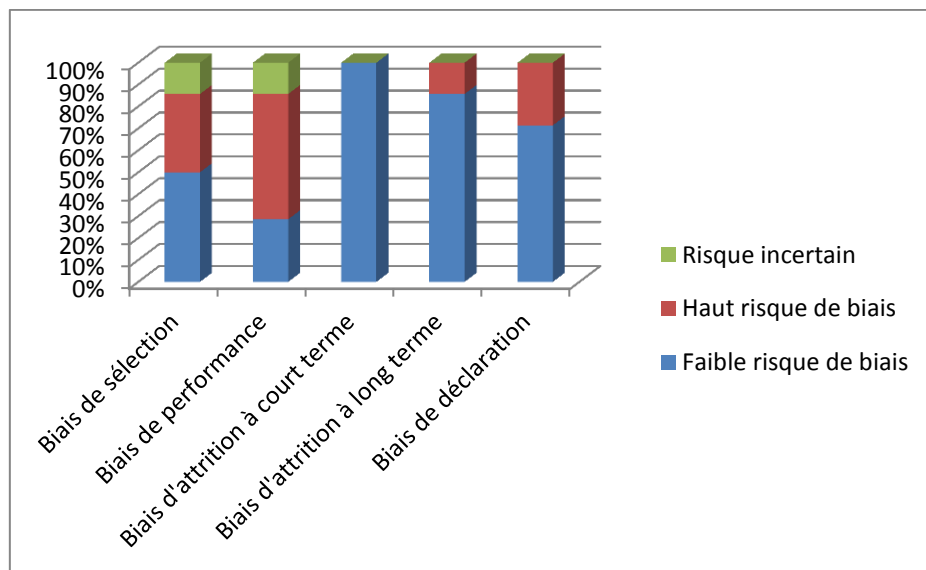
-à six mois 16% d'abstinence dans le groupe spray, 20% dans le groupe gomme, 8% dans le groupe inhalateur et à un an, respectivement, 12%,8% et 4%.

L'efficacité des trois méthodes reste, toutefois, comparable.

3. b.3 Effets indésirables

Il existe peu d'effets indésirables liés à l'utilisation de l'inhalateur. Les seuls rapportés sont l'irritation linguale et quelques nausées.

3. c Evaluation des Risque de Biais.



Graphique 3. Risque de biais Inhalateur de nicotine.

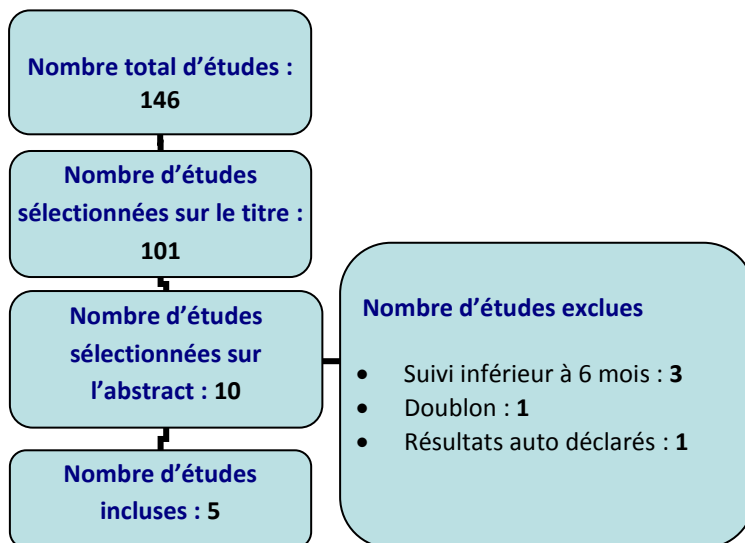
3.d Synthèse des résultats

La majorité de ces études (5 sur 7) concluent à une efficacité significative de l'inhalateur, à court et long terme. Il semblerait que l'inhalateur soit plus efficace chez les patients à plus haute dépendance. Il n'est pas constaté de différence entre l'inhalateur, la gomme ou le spray buccal. L'association au patch transdermique semble augmenter le taux d'abstinence au tabac, de l'inhalateur. Les niveaux de risques de biais sont acceptables, hormis pour les biais de performance.

4. Spray nasal

4.a Description des études

4.a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 4. Spray Nasal

4. a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 5. Description des études. Spray nasal de nicotine.

Cinq études ont été incluses. Quatre de ces études ont un objectif commun : évaluer l'efficacité du spray nasal contre placebo. La cinquième étude "Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follows up" évalue l'efficacité de l'ajout du spray nasal au patch transdermique contre placebo et patch transdermique.

4. b Résultats des études

4. b.1 Spray nasal versus placebo

Les quatre premières études retrouvent une différence significative pour l'arrêt du tabac.

L'étude "Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study." [49] montre à un an, 27% d'abstinents dans le groupe expérimental contre 15% dans le groupe placebo (IC 95% 1.15-4.12). Environ 13% des patients du groupe expérimental poursuivent l'utilisation du spray à un an contre 0% dans le groupe placebo.

L'étude "Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation." [50] rapporte des résultats similaires, à un an également: 26% vs 10%. A deux mois, nous observons 72% vs 49% d'abstinence. De plus, cette étude nous décrit que la probabilité d'abstinence diminue dans le groupe placebo avec la diminution du taux de nicotine plasmatique dosée avant traitement, alors qu'aucune différence n'est observée dans le groupe placebo.

Cette étude conclue à une différence significative dans l'utilisation du spray nasal, à un an chez les abstinents (87 % vs 47%). Il existe une différence significative dans la diminution du craving entre les deux groupes ($p=0.011$).

La troisième étude “Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial” [51] montre, également, une efficacité du spray nasal versus placebo: à trois mois, respectivement, 34% vs 13%, 25% vs 10% à six mois, 18% vs 8% à un an. Les auteurs rapportent une différence significative dans la poursuite de l’utilisation du spray nasal à six mois (32% vs 13%).

L’étude “A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation”, [52] diffère, légèrement, dans ses résultats. Bien qu’à six mois et un an il soit observé une différence significative (29 % dans le groupe expérimental contre 18% dans le groupe placebo et 25% vs 17%), à deux ans, il est conclu à une différence non significative (19% vs 14%). Nous retrouvons également une différence significative sur la poursuite de l’utilisation, à un an, du spray nasal : 65% à six mois et 45% à un an dans le groupe spray nasal contre 0% aux deux temps dans le groupe placebo.

4.b.2 Spray nasal associé au patch

La dernière étude “Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follows up” [53] montre une différence significative pour l’abstinence entre les types de traitement. En effet, à six mois, nous observons une abstinence de 31% dans le groupe patch associé au spray nasal contre 16% dans le groupe placebo. A douze mois, ces résultats sont, respectivement, de 27% et 11% (IC 95% 1.5-6.14%).

L’étude a suivi les patients six ans, et retrouve un patient sur six abstinents dans le groupe patch + spray nasal et un sur douze dans le groupe patch + placebo. Par contre cette étude rapporte qu’il n’est pas efficace d’utiliser le spray nasal, plus de sept mois après l’arrêt du patch. Nous notons, comme dans les études précédentes, que les participants du groupe

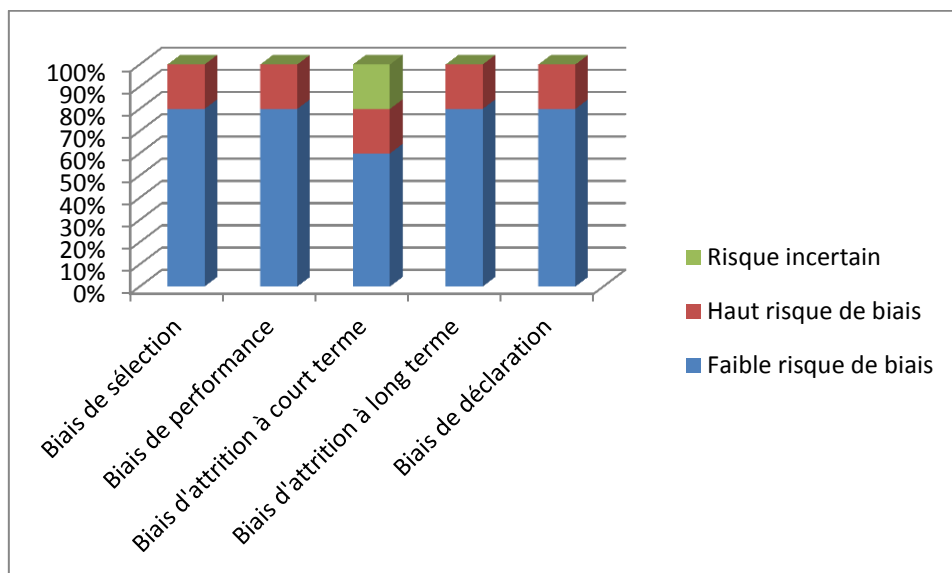
placebo ont utilisé moins de doses de spray nasal et ont abandonné plus rapidement son utilisation (40% vs 24% à six mois).

4. b.3 Effets indésirables

Toutes ces études rapportent une fréquence d'effets indésirables accrue avec l'utilisation du spray nasal, à type d'irritation nasale et pharyngée, nez bouché, épistaxis, lors des premiers jours d'utilisation. Ces effets diminuent rapidement. Ils sont, le plus souvent, qualifiés de gênants.

Deux des études affirment ne pas avoir constaté de différence significative dans la prise de poids consécutive au sevrage tabagique. Mais l'étude "Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation." conclue à une diminution de la prise de poids avec le spray nasal, de façon significative.

4. c Evaluation des Risques De Biais.



Graphique 4. Risque de biais spray nasal.

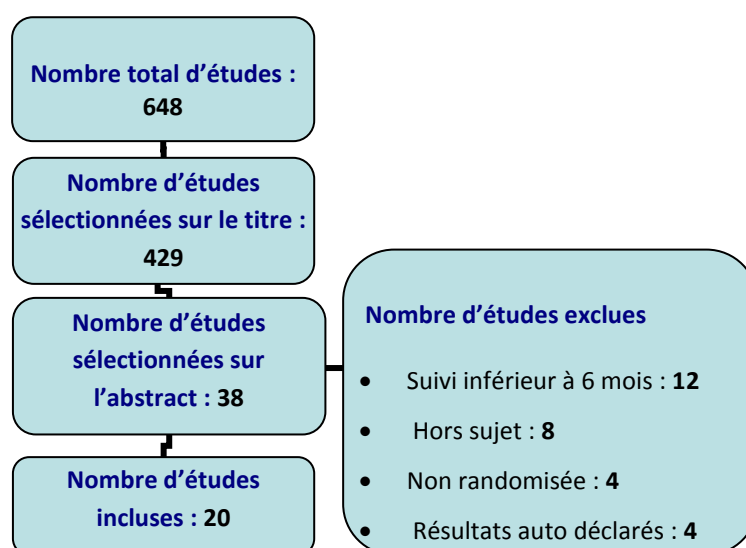
4.d Synthèse des résultats

Les études s'accordent sur les résultats. Le spray nasal montre une efficacité dans l'abstinence au tabac de manière significative à six mois, et de façon plus limitée à un an. Il est à noter que le spray nasal combiné au patch augmente l'efficacité de celui-ci. Le spray nasal démontre également son efficacité par son abandon plus précoce et important chez les patients utilisant le placebo. Concernant les biais, nous pouvons observer une grande majorité de faibles niveaux de risques de biais, tout biais confondus.

5. Varénicline

5.a Description des études

5.a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 5. Varénicline

5.a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 6 .Description des études. Varénicline.

Vingt études ont été sélectionnées pour évaluer l'efficacité de la Varénicline dans le sevrage tabagique.

5. b Résultats des études incluses

5. b.1 Varénicline contre placebo chez des patients sans antécédents particuliers

Six études évaluent l'efficacité de la Varénicline contre placebo. Elles utilisent toutes, les doses 0.5mg 3jours, puis 1 mg 4 jours puis 2 mg. Ces études concernent les patients de plus de 18 ans, motivés à arrêter de fumer, avec une absence de période d'abstinence de plus de trois mois dans l'année précédente. Elles excluent toutes les pathologies cardiovasculaires, gastro-intestinales, neurologiques, psychiatriques, dépendance aux drogues ou alcool.

Quatre de ces études concluent à une différence significative du taux d'abstinence entre le groupe recevant la Varénicline et le groupe recevant le placebo. Les résultats sont similaires.

-“Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.” [54] :53.59% vs 18.69%(IC 95% 3.74-8.88) à 12 semaines ; 39.74% vs 13.13% (IC95% 2.97-7.68) à six mois.

-« Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial.» :59% vs 39% (IC 95% 1.32-1.87) à trois mois ; 45% vs 34% (IC 95% 1.08-1.79) à six mois.[55]

- “Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study”[56]:50.3% vs 31.6% (IC 95% 1.45-3.67) à 3mois; 38.2% vs 25 % (IC 95% 1.18-3.13) à six mois.

-“A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers.”[57]: 59,5% vs 32.3% (IC 95% 1.89-5.47) à trois mois; 46.8% vs 21.8% à six mois.

La cinquième étude « Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. » [58] retrouve des résultats plus modérés. Elle étudie une population du Nebraska et du Vermont. Elle conclue à une tentative d'arrêt à 6 mois de 73% dans le groupe Varénicline contre 41% dans le groupe placebo ($p < 0.001$) dans le Nebraska et 45% vs 51% ($p = 0.45$) dans le Vermont. Nous observons un taux d'abstinence plus faible, à six mois que pour les autres études, mais toujours avec une différence significative : 14% vs 7%.

L'étude “A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. ”[59] s'intéresse à comparer l'abstinence au tabac avec la Varénicline versus placebo, sans date fixée d'arrêt. Ils observent une différence significative entre la Varénicline et le placebo à vingt-quatre semaines, 34.7% vs 12.7% (IC 95% 2.6-7.5).

5. b.2 Varénicline contre placebo chez des patients porteurs de pathologies exclues auparavant.

Les études précédentes, bien que d'une puissance scientifique élevée restent limitées, de par leurs critères d'exclusion très importants.

De ce fait, nous analysons des études dont l'objectif est d'étudier l'efficacité de la Varénicline contre placebo chez des patients exclus dans les études précédentes.

Nous avons inclus quatre études qui concernent les patients BPCO, les patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaires, patients en péri-opératoire et les patients dépressifs.

L'étude "Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial." [60] de 2011, retrouve également une différence significative en faveur de la Varénicline versus placebo, dans l'abstinence à douze, vingt-quatre et cinquante-deux semaines, respectivement : 42.3% vs 8.8% (IC 95% 4.99-14.14), 25.8% vs 7.2% (IC 95% 2.75-8.65) et 18.6% vs 5.6% (IC 95% 2.13-7.67).

Cette étude ne concerne que les patients atteints de BPCO légère et modérée.

L'étude s'intéressant aux patients porteurs de pathologies cardiovasculaires, «Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. » [61] conclue aux mêmes résultats :

-à trois mois 47% vs 13.9% (IC 95% 4.18-8.93)

-à douze mois 19.2% vs 7.2% (IC 95% 1.93-5.11).

L'étude "A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." [62] cherche à déterminer l'efficacité, en péri opératoire, de la Varénicline avec une extension des résultats trois et six mois. Nous observons un taux d'abstinence dans les groupes Varénicline et placebo, respectivement, de 43.7% vs 31.9% (IC 95% 1.01-1.86) à trois mois et de 35.8% vs 25.9% (IC 95% 1.1-2.4) à six mois.

« Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. » [63] est une étude qui évalue l'abstinence au tabac par un traitement par Varénicline chez les patients souffrants de dépression. Elle conclue que la Varénicline est plus susceptible d'entraîner l'arrêt du tabac que le placebo, chez les patients souffrant de dépression actuelle ou passée, traitée (25.5% dans le groupe Varénicline contre

12.3% dans le groupe placebo, à six mois (IC95% 2.16-5.21)). La Varénicline ne majore ni la dépression, ni l'anxiété.

5. b.3 Varénicline comparée à d'autres méthodes

Trois études incluses comparent l'efficacité du Bupropion, de la Varénicline, et d'un placebo.

Ces études décrivent une supériorité de la Varénicline par rapport au Bupropion et au placebo.

De plus, il existe une différence significative de l'efficacité du Bupropion versus placebo.

Les résultats sont les suivants, respectivement Varénicline, Bupropion, placebo :

-“Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial.”

[64] 29.7%, 20.2%, 13.2% (IC 95% 1.91-4.19 pour Varénicline – Bupropion et IC 95% 1.19-2.42 pour Varénicline placebo) à six mois.

-“Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial.” [65]

29.5%, 20.7%, 10.5% (IC 95% 2.42-5.60 pour Varénicline – Bupropion et IC 95% 1.14-2.33 pour Varénicline placebo) à six mois.

-“Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up.”[66]:20.81%, 10.3%, 7.3 % à 6 mois.

L'étude « Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial » montre une différence significative de la Varénicline par rapport au placebo mais pas

par rapport au Bupropion (Varénicline 21.9%, placebo 8.4%, Bupropion 16.1%) à 12 mois.

Par contre l'étude "Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial." conclue à une différence significative entre les deux médicaments à 52 semaines, 23% vs 14.6% (IC 95% 1.19-2.63).

Quatre études comparent l'efficacité des patchs transdermiques à la Varénicline. Les résultats sont plus controversés.

L'étude « Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. »[67], de 2008, nous rapporte une différence significative entre le groupe Varénicline et le groupe patch, à vingt-quatre et cinquante-deux semaines, respectivement : 32.4% vs 27.3% (IC 95% 0.94-1.77), 25.9% vs 19.8% (IC 95% 1.2-2.3).

L'étude "Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran." [68] étudie l'efficacité de la varénicline comparée à celle des patchs de nicotine transdermiques et des conseils brefs. Elle conclue à une différence significative entre la Varénicline et patch versus conseils. Mais il n'y a pas de différence significative entre les patchs et la varénicline.

-à six mois l'abstinence est de 51.1% dans le groupe varénicline contre 58.4% dans le groupe patch.

-à douze mois, respectivement 32.6% vs 25%.

Il est à noter que cette étude recrute uniquement des patients qui se présentaient spontanément dans une clinique spécialisée pour arrêter de fumer, ce qui n'est pas représentatif de la population générale.

La troisième étude “Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: a randomized clinical trial.” [69] a pour objectif de comparer la Varénicline versus placebo et les patchs transdermiques chez les patients sous Méthadone.

Il n’est pas noté de différence significative pour l’abstinence à six mois, entre les trois groupes (10.3% patch, 4.4% varenicline, 2.9% placebo). Les auteurs rapportent une faible observance du traitement et précisent que ce résultat peut être attribuable au chevauchement des voies neurobiologiques. De plus la méthadone augmenterait le craving au tabac et diminuerait les symptômes respiratoires.

La dernière étude “A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study).” [70] n’observe aucune différence significative entre le groupe Varénicline et le groupe patch à six mois : abstinence respective de 64.3% vs 71.4 %.

Les résultats de ces études ne nous permettent pas de conclure à une différence entre les deux méthodes.

5. b.4 La Varénicline sur le tabac « chiqué »

Nous avons analysé “A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States.”[71], une étude sur l’efficacité de la Varénicline contre placebo chez les usagers du tabac non fumé (prisé, chiqué). Il existe, également, une différence significative dans l’abstinence à six mois, en faveur du traitement (44.7% vs 31.6%).

5. b.5 L'efficacité de la varénicline en fonction des doses

Trois études se sont intéressées à évaluer l'efficacité de la Varénicline versus placebo, en fonction des doses administrées.

L'étude "Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up" compare 0.3 mg , 1mg, 1mg deux fois par jour de Varénicline, et placebo. Nous observons une différence significative à cinquante-deux semaines uniquement avec la posologie de 1 mg 2 fois par jour : 14.41%, 4.9%(placebo), 7.9%(0.3 mg), 5.6% (1mg 1 fois par jour).

La deuxième étude "Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation." [72] évalue l'efficacité de la varénicline aux doses 0.5mg 2 fois par jour non titré, 0.5mg 2 fois par jour titré, 1mg 2 fois par jour non titré, 1mg 2 fois par jour titré et placebo.

A six mois, le titrage semble réduire l'incidence des nausées mais il n'est pas noté de différence significative entre les groupes contenant la Varénicline. Mais il est retrouvé un taux significatif d'abstinence dans les quatre groupes versus placebo.

La dernière étude "The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial." [73] compare la Varénicline à un dosage autorégulé par le patient contre placebo autorégulé.

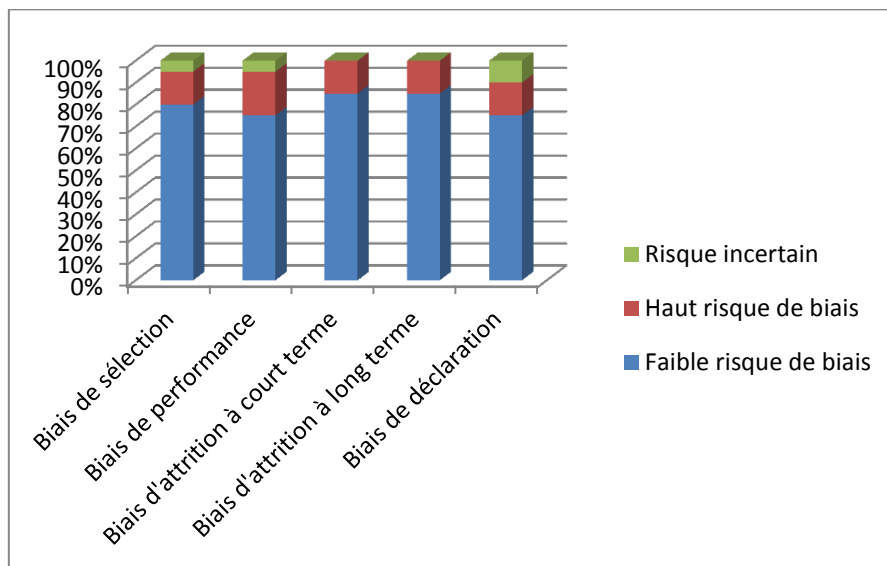
Il existe une différence significative pour l'abstinence à six mois (28% vs 9%) et à un an (22.3% vs 7.7%). Nous notons une moyenne de 1.35 mg par jour contre 1.63 mg/j dans le groupe placebo.

5. b.6 Effets indésirables, craving, prise de poids.

La plupart de ces études évaluent les effets indésirables de la Varénicline. Il est rapporté, principalement, des nausées de façon significative qui ont tendance à diminuer au cours du temps. Puis, nous retrouvons des insomnies, des cauchemars, des céphalées. Mais il très rarement retrouvé d'évènements indésirables graves.

De plus la Varénicline est associée à une diminution significative du craving mais pas de la prise de poids.

5. c Evaluation des Risques de Biais.



Graphique 5. Risque de biais Varénicline

5. d Synthèse des résultats

Ces vingt études concluent aux mêmes résultats : la Varénicline est efficace dans le sevrage tabagique à court et long terme. L'efficacité maximale est obtenue avec une posologie de 2 mg par jour.

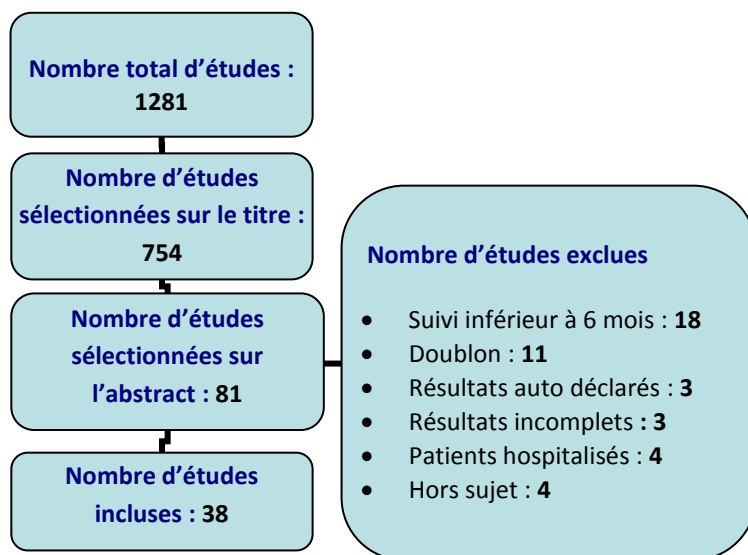
Deux études sur les trois étudiant la différence d'efficacité entre la Varénicline et le Bupropion rapportent une efficacité supérieure pour la Varénicline. Par contre, il n'est pas retrouvé de différence entre le patch et la Varénicline dans trois études et la quatrième conclue à une supériorité de la Varénicline.

Ces résultats sont renforcés par des niveaux de risques de biais faible dans l'ensemble.

6. Bupropion

6. a Description des études

6. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 6. Bupropion

6. a 2 Description des études

Cf. Annexe 7. Description des études. Bupropion.

Trente-huit études sont incluses afin d'évaluer l'efficacité du Bupropion sur l'abstinence tabagique à plus de six mois.

6. b Résultats des études

6. b.1 Bupropion contre placebo

Six de ces études se consacrent à la population générale, excluant toutes pathologies somatiques et psychiatriques. Elles évaluent l'efficacité du Bupropion versus placebo. Les résultats sont controversés.

Trois des études:

- "A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling." [74]

- "Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation." [75]

- "Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking." [76], concluent à l'efficacité du traitement, à court terme et une différence non significative, à partir de l'arrêt du traitement (à six mois et douze mois). La première montre un taux d'abstinence dans le groupe Bupropion et le groupe placebo, à la fin du traitement, à six et douze mois, respectivement, 50% vs 25.7%, 25% vs 16.8%, 18.1% vs 14.2%. Les résultats de la deuxième étude sont, respectivement, à 6 mois, 42% vs 39% et à un an, 33% vs 34%. Dans cette étude, à un an, l'efficacité du Bupropion ne dépasse pas celle du placebo. Mais elle conclue que les hommes sont plus susceptibles que les femmes à arrêter de fumer, de part une meilleure compliance et un taux moindre de symptômes dépressifs.

La troisième étude donne les résultats respectifs de 14% vs 8% à la fin du traitement et 7% vs 5% à six mois.

Trois autres études concluent à une efficacité à court et long terme du bupropion comparé au placebo.

"Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling." [77], nous indique que le Bupropion peut réduire significativement la

disparité entre les sexes, chez les fumeurs légers. Chez les hommes, gros fumeurs, le bupropion est plus efficace que chez les fumeurs légers et les femmes. Il y aurait plus d'effets indésirables chez les femmes. A la fin du traitement l'abstinence entre les hommes et les femmes est, respectivement, de 51% vs 40.1%, et à six mois 31 % vs 22.3%. Ce taux, entre groupe actif et groupe placebo est respectivement de 54.4% vs 34.5% et 32.6% et 19.4% (différence significative).

-“A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care.”[78] rapporte que le Bupropion a doublé les chances d'abstinence continue. A l'arrêt du traitement, nous observons, pour le groupe Bupropion et le groupe placebo, respectivement, 41% vs 22.3% (IC 95% 1.6-3.53) et à un an 25% vs 14% (IC95% 1.32-3.39).

-“Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial.”[79] montre une abstinence, à la fin du traitement, 41% vs 25%, à 6 mois 31% vs 16% et à un an 25%vs 13%. Elle étudie l'efficacité sur des participants Français.

6. b.2 Bupropion selon les doses

Une étude s'est intéressée à comparer l'efficacité du Bupropion selon les doses : "A comparaison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation »[80].

Elle observe un taux d'abstinence significativement plus élevé pour la dose de 300 mg à la fin du traitement, et par rapport au groupe placebo, au groupe 150 mg, au groupe 100mg, respectivement 44.2%, 19%, 38.6%, 28.8%, et à douze mois 23.1%,12.4%,19.6%,22.9%.

Elle conclue à une libération prolongée du Bupropion efficace à un an de façon significative versus les autres groupes.

6. b.3 Bupropion et génétique

L'étude "Dopamine D4 receptor gene variation moderates the efficacy of bupropion for smoking cessation." [81] étudie l'hypothèse de l'existence d'un polymorphisme du gène D2D4 qui influencerait l'efficacité du bupropion dans le sevrage tabagique. Les auteurs concluent que les participants porteurs de l'allèle L seraient plus répondeurs que ceux portant l'allèle S (respectivement 41% vs 35% à la fin du traitement, 35% vs 22% à 6 mois et 17% vs 14% à un an). Nous ne sommes, donc, pas tous égaux dans la réponse au Bupropion.

6.b.4 Bupropion dans des populations ciblées

Huit études évaluent l'efficacité du Bupropion dans des populations ciblées.

Deux études, "Predictors of cessation in African American light smokers enrolled in a bupropion clinical trial" [82], "Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial" [83] étudient l'efficacité du traitement dans la population Afro Américaine. Les résultats s'accordent sur l'efficacité à court terme, fin du traitement, respectivement, Bupropion- placebo, 23.7% vs 9.6% dans la première étude et 36% vs 19% dans la seconde. Mais la première étude ne trouve pas de différence significative à six mois (13.3% vs 10% (IC95% 0.647-2.02)). Tandis que la deuxième retrouve une différence significative, à la même période, de 21% vs 13.7%. De plus, la première étude nous démontre que le Bupropion serait moins efficace chez les fumeurs de cigarettes mentholées versus tabac standard (28.3%-41.5%).

Une étude "Bupropion for smoking cessation: a randomized trial." [84] s'est intéressée aux anciens combattants de Californie. Elle n'observe pas de différence, à aucun moment (fin du traitement, six mois, un an), bien que le taux d'abstinence dans le groupe Bupropion soit

supérieur à trois mois. Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice du Bupropion après l'arrêt du traitement, combiné au patch.

L'étude "Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand." [85] cherche à déterminer l'efficacité du Bupropion pour arrêter de fumer chez le peuple Maori. Elle conclue à une différence significative du bupropion comparé au placebo à trois, six, neuf, douze mois. Il faut prendre en compte qu'il existe de nombreux perdus de vue.

	Groupe Bupropion	Groupe Placebo	IC95%
3mois	44.3%	17.4%	11.8-42
6mois	29.6%	10.9%	5.6-31.8
9mois	27.3%	10.9%	3.5-29.3
1an	21.6%	10.9%	-1.7-23.2

Deux études se sont intéressées aux employés des hôpitaux. L'étude "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees." [86] nous montre une efficacité à sept semaines et à six mois entre le groupe Bupropion et le groupe placebo (43% vs 18% (IC95% 1.9-5.8) ; 18% vs 7% (IC 95% 1.3-6.3)). Mais l'étude "Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals." [87] conclue uniquement à une différence significative à la fin du traitement entre le groupe Bupropion et groupe placebo, 50% vs 40%. Mais cette différence est non significative à trois et douze mois (28% vs 18%, 23% vs 22%).

Deux études “Bupropion assists with tobacco cessation in adolescents but relapse is high.”[88] et “Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers.”[89] évaluent l’efficacité du bupropion chez les adolescents. Les résultats sont contradictoires. La première nous dit qu’il existe un taux significatif d’abstinents pour 300 mg de Bupropion à court terme mais non à long terme. La deuxième étude ne conclue à aucune différence significative à tout moment de l’étude.

6. b.5 Bupropion et pathologies somatiques et psychiatriques

Dix études déterminent l’efficacité du Bupropion chez des patients atteints de pathologie exclues précédemment. Deux études évaluant le bupropion chez les patients BPCO concluent à une efficacité significative du bupropion versus placebo: « Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. », [90] “Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.” [91] Cette dernière indique que cette différence n’est pas significative chez les patients à risque de BPCO comparés aux patients atteints de BPCO. Il pourrait y avoir un impact de la pathologie dans le taux d’abstinence au tabac.

Deux études concernent une population de schizophrènes. Les résultats sont, une fois encore, différents. L’étude « A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. » [92], associe patch et bupropion. Nous observons une différence significative à la fin du traitement et à six mois (respectivement, 27.6 % vs 3.4% (IC 95% 0.96-18.86) et 13.8% vs 0% (IC 95% 3.8-80.5)). De plus, les auteurs ajoutent qu’il n’existe pas de majoration des troubles psychiatriques.

L’étude “A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in

schizophrenia.”[93] nous montre un taux d’abstinence plus élevé dans le groupe Bupropion combiné au patch. Mais la différence n’est pas significative à six et douze mois (36% vs 19% ; 24% vs 8% ; 12% vs 8%), contrairement à la fin du traitement.

Une étude évalue l’efficacité du Bupropion chez les patients souffrant d’un cancer : « A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients »[94]. Nous observons que les résultats ne sont pas significatifs à douze et six mois, contre placebo, respectivement 27.2% vs 24.2% et 18.4% vs 17.4%. Mais les auteurs rapportent que les patients avec un antécédent de dépression fournissent, avec le Bupropion, des taux d’abstinence plus élevés par rapport au placebo. Il est observé peu de diminution de l’affect, en comparaison avec le placebo, chez les patients non dépressifs, alors qu’il y aurait une diminution de l’affect négatif chez les patients dépressifs.

Ce qui nous amène à l’étude “Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression.” [95] qui s’intéresse aux patients avec et sans antécédents de dépression majeure. Cette étude ne conclue à aucune différence significative entre les deux groupes et à une efficacité dans le délai de rechute.

Deux études évaluent l’efficacité du Bupropion comme aide au sevrage tabagique, chez les patients alcooliques abstinents, en traitement. Les études “Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics” [96] et “A randomized, controlled trial of bupropion sustained-release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics.”[97] concluent à aucune différence significative entre le Bupropion et le placebo, à long terme. Pour la première étude, le taux d’abstinence à un an est de 41% dans le groupe Bupropion contre 40.7% ans le groupe placebo. Respectivement, à six mois, dans la deuxième étude ces taux sont de 36% vs 28%.

Le Bupropion n’a pas montré d’efficacité chez les patients en maintien d’abstinence en alcool.

Deux études évaluent le Bupropion dans les pathologies cardiovasculaires. “Effectiveness of sustained-release bupropion in the treatment of smoker patients with cardiovascular disease.”[98], montre un taux d’abstinence de 50% à 12 semaines et 25% à 52 semaines. Le Bupropion s’avère efficace. L’ancienneté et la stabilisation de la pathologie sont plus associées à un taux de réussite, alors que l’aggravation de l’état montre une diminution de ce taux.

L’étude “Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial.” [99] conclue également à une efficacité du Bupropion à court terme mais pas à long terme, bien qu’il existe une réduction de la consommation de tabac, de façon significative (abstinence à 12 mois de 37.2% dans le groupe bupropion contre 32% dans le groupe placebo).

6. b.6 Bupropion et autres méthodes de sevrage tabagique

Douze études comparent le Bupropion à différentes méthodes de sevrage tabagique.

Trois essais étudient l’efficacité de coupler le patch de nicotine au Bupropion “Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study.”[100] ne retrouve pas de différence significative entre le groupe patch et Bupropion et le groupe patch et placebo, à sept, onze et vingt-quatre semaines.

Respectivement les taux d’abstinence montrent 13% vs 11%, 9% vs 5%, 3% vs 5%.

Mais cette étude est effectuée chez les patients alcoolo-dépendants en période d'abstinence. Elle met en avant, également, le fait que les patients, pensant recevoir le Bupropion, sont plus susceptibles d'être abstinents.

La deuxième étude "A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation." [101] confirme les résultats précédents, à savoir une absence de différence significative à douze mois (30.3% groupe bupropion, 35.5% groupe bupropion associé au patch).

La troisième étude "Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo." [102] trouve une différence significative du Bupropion, et du Bupropion combiné au patch, à neuf semaines, six et douze mois par rapport au placebo. Mais il n'est pas observé de différence entre le Bupropion seul et le patch

L'étude "A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results." [103], compare l'efficacité du Bupropion à la Nortriptyline et au placebo. Les auteurs rapportent l'absence de différence significative entre les groupe Bupropion et Nortriptyline à trois et six mois (44.2% vs 56.5% ; 30.8% vs 41.5% (IC95% 0.66-3.86)). Mais il existe une différence significative du Bupropion versus placebo.

L'étude "Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention" [104], compare le Bupropion à l'inhalateur de nicotine et la combinaison des deux. Nous observons que la thérapie combinée a augmenté le taux d'abstinence de manière significative à trois mois (fin du traitement) mais que la poursuite du traitement au-delà de douze semaines ne semble pas réduire les rechutes.

Deux études "Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum." [105] et

“A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse.”[106] évaluent l’association gomme de nicotine et bupropion. Les résultats concordent, il existe une différence significative, pendant le traitement, mais celle-ci diminue progressivement après l’arrêt du traitement, jusqu’à ne plus être significative, après six mois d’arrêt du tabac.

L’essai “An open-label study of naltrexone and bupropion combination therapy for smoking cessation in overweight and obese subjects.”[107] combine Naltrexone et Bupropion. Cette association est efficace, la Naltrexone étant une substance utilisée dans le sevrage d’alcool. Elle a déjà prouvé qu’elle pouvait augmenter les effets du patch de nicotine. Il semblerait que la combinaison des deux méthodes diminue les symptômes de sevrage et réduit la consommation de cigarette (129 à 14 cigarettes par semaine). Nous observons, à douze semaines 48% d’abstinence et 40.7% à vingt-quatre semaines. Pour conclure à une efficacité supérieure, il faudrait une étude comparant cette combinaison au Bupropion seul.

Les quatre dernières études évaluent la combinaison du bupropion à la thérapie cognitivo-comportementale. Les résultats divergent. L’étude “Using extended cognitive behavioral treatment and medication to treat dependent smokers.”[108] observe une efficacité de la combinaison de ces deux méthodes à quarante semaines, de manière significative mais pas du Bupropion ou de la thérapie cognitivo-comportementale seuls, comparés au placebo.

L’étude “Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation.”,[109] ne conclue à aucune différence significative de la combinaison la thérapie cognitivo-comportementale- Bupropion.

	Fin du traitement	2 mois	6 mois	12 mois
Placebo seul	24.8%	21%	17.8%	15.3%
TCC +placebo	25.9%	25.9%	15.2%	17.9%
Bupropion seul	49.7%	42.9%	27.9%	22.5%
TCC+bupropion	38.9%	25.0%	33.2%	17.6%

Le Bupropion obtient un taux d'abstinence plus élevé mais non significatif.

L'étude "A randomized trial of short psychotherapy versus sustained-release bupropion for smoking cessation." [110] compare la thérapie cognitivo-comportementale au bupropion. A douze mois, nous voyons qu'il y a 39.1% d'abstinents dans le groupe la thérapie cognitivo-comportementale versus 12.3% dans le groupe Bupropion. La thérapie cognitivo-comportementale dépasse l'efficacité du Bupropion de manière significative.

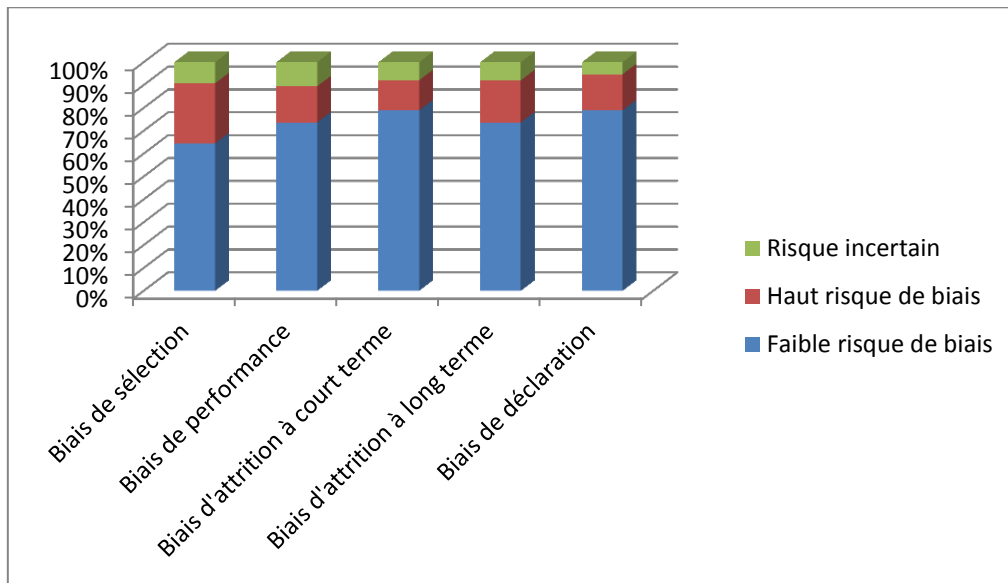
Une dernière étude, « Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. » [111], évalue le Bupropion, la Nortriptyline, la thérapie cognitivo-comportementale, le placebo et combinaison deux à deux. Les méthodes les plus efficaces sont le Bupropion associé à la Nortriptyline, la thérapie cognitivo-comportementale contre le placebo, mais plus à un an. La thérapie cognitivo-comportementale associée aux traitements n'a pas montré d'augmentation significative du taux d'abstinence.

6. b.7 Effets indésirables

L'ensemble de ces études rapportent des effets indésirables, tolérables, à type d'insomnie (le plus fréquent), des nausées, la bouche sèche, des troubles de concentration.

De plus une majorité de ces études concluent que le bupropion serait efficace dans la réduction de la prise de poids, lors de l'arrêt du tabac.

6.c Evaluation Risque de Biais.



Graphique 6. Risque de biais Bupropion

6. d Synthèse des résultats

L'efficacité du bupropion, pendant le traitement, est retrouvée dans 34 des 38 études analysées. Mais cette efficacité est plus discutée, à long terme, à l'arrêt du traitement. Nous retrouvons 50% des études concluant à l'absence d'efficacité à long terme du Bupropion. Il semblerait que la différence significative entre les groupes actifs et les groupes placebo diminuent progressivement après l'arrêt du traitement. Les études ne concluant à aucune efficacité du Bupropion sont réalisées sur des populations ciblées (dépressifs, schizophrènes, patients alcoolo-dépendants).

De plus, de par notre analyse, nous pouvons avancer que le Bupropion s'avère plus efficace à la posologie maximale de 300mg par jour.

Le Bupropion est efficace dans la réduction de la consommation de tabac.

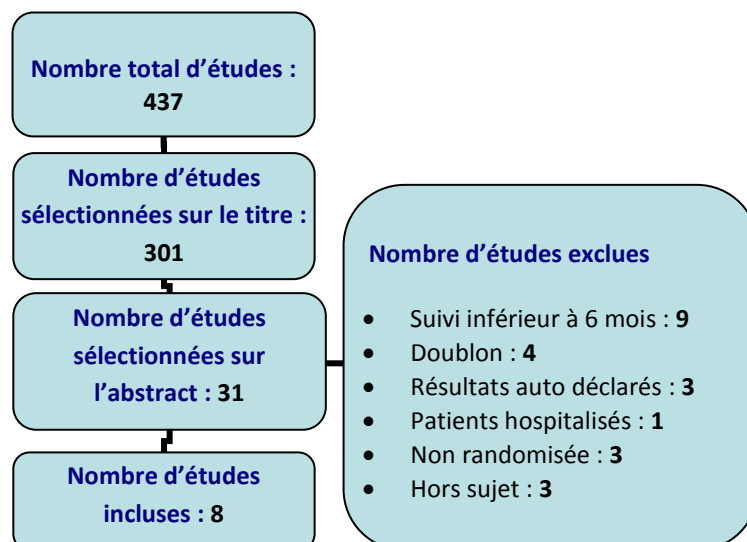
Le Bupropion, couplé à d'autres thérapies de remplacement de la nicotine (inhalateur, gomme, patch), semble plus efficace que le Bupropion seul jusqu'à la fin du traitement. Avec le patch, deux des quatre études évaluant cette combinaison, concluent à une différence significative du taux d'abstinence à long terme, contre le groupe de monothérapie.

Les résultats des études combinant le Bupropion à la thérapie cognitivo-comportementale donnent des résultats plus controversés quant à l'efficacité de cette combinaison. Deux études affirment cette supériorité. Une autre ne montre aucun effet supplémentaire. La dernière étude conclue à une supériorité de la thérapie cognitivo-comportementale par rapport au Bupropion. Pour notre analyse du Bupropion, nous confirmons également à de faibles niveaux de risque de biais, que ce soit de performance, de sélection, d'attrition et de déclaration.

7. Thérapie cognitivo-comportementale

7. a Description des études

7. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 7. Thérapie cognitivo-comportementale

7.a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 8. Descriptions des études. Thérapie cognitivo-comportementale.

Neuf études ont été incluses pour évaluer l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage tabagique. Aucune étude n'a pu être faite contre placebo, le double aveugle n'étant pas réalisable avec cette méthode.

7. b Résultats des études

7. b.1 Thérapie cognitivo-comportementale comparée à d'autres méthodes de sevrage tabagique

La première étude "Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation" [112] évalue l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale utilisée à long terme. Après huit semaines de Bupropion, patch et thérapie cognitivo-comportementale, les participants sont divisés en un premier groupe thérapie cognitivo-comportementale et un deuxième groupe de soutien téléphonique. A vingt semaines il est observé 45% d'abstinent par thérapie cognitivo-comportementale contre 29% dans l'autre groupe. Cette différence est significative. Mais à cinquante-deux semaines, les résultats sont respectivement de 31% vs 27%, même si une légère augmentation de l'abstinence est renseignée, cette différence n'est pas significative. Les auteurs concluent à une efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale jusqu'à l'arrêt de celle-ci.

La deuxième étude "The efficacy of moderate-intensity exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial"[113] analyse l'ajout de la pratique du sport de façon modérée à la thérapie cognitivo-comportementale, de par son intérêt dans la diminution de la prise de poids, les symptômes dépressifs, le craving. Les résultats ne

montrent aucun effet supplémentaire. En effet, à douze mois, dans le groupe thérapie cognitivo-comportementale et exercice physique, le taux d'abstinence est de 7.3% contre 8.3% dans le groupe thérapie cognitivo-comportementale seul ($p < 0.05$). Il en est de même à huit semaines et à trois mois (respectivement 20.2% vs 18.5% ; 11.9% vs 4.6%).

L'étude "Using psychological insights to help people quit smoking." [114] s'intéresse à évaluer l'amélioration de l'abstinence par inclusion de techniques psychologiques supplémentaires. Il s'agit du contre conditionnement cognitif, ajouté à la notion de stade de changement et l'auto-efficacité (Groupe A). Le groupe contrôle (Groupe B) ne comporte que les deux derniers éléments. Les deux groupes associent la psychothérapie au patch ou la gomme. Le stade de changement explique les différentes étapes : pré contemplation, contemplation, préparation de l'action, action, maintenance. L'auto efficacité est basée sur des questionnaires qui guident la préparation d'une tentative d'arrêt en fonction de l'évolution. Le contre conditionnement consiste en s'appropriant des schémas négatifs sur le tabagisme (goût, santé, odeur...). A six et douze mois, il n'est pas rapporté de différence significative entre les deux groupes, malgré une amélioration visible dans le groupe A par rapport au groupe B (respectivement à 6 et 12 mois, 32% vs 25% et 32% vs 21%). Cette étude a comme principale limite un faible échantillon et serait intéressante à réaliser à plus grande échelle.

L'étude suivante "Extended treatment of older cigarette smokers" [115] cherche à déterminer l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale associée ou non à la gomme, pendant quarante semaines, après douze semaines de bupropion, de thérapie de remplacement de la nicotine et conseils. Les auteurs rapportent une efficacité plus importante, mais sans différence significative, de la thérapie cognitivo-comportementale seule versus thérapie cognitivo-comportementale et gomme ou gomme seule, à douze, vingt-quatre, cinquante-deux et soixante-quatre semaines. La seule différence significative observée est entre la thérapie

cognitivo-comportementale et le groupe sans traitement. (Exemple à 52 semaines TCC 55%, TCC + gomme 48%, gomme 41%, sans traitement 33%).

7. b.2 Thérapie cognitivo-comportementale dans des populations ciblées

Les quatre dernière études ont évalué l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale chez des populations plus ciblées. « Tobacco dependence treatment for Korean Americans: preliminary findings. »[116] s'intéresse aux immigrants coréens. Elle compare, en compléments des patches, la thérapie cognitivo-comportementale associée à l'adaptation culturelle et des conseils simples. A six mois, respectivement entre les deux groupes, il est observé une différence significative dans l'abstinence (57.1% vs 18.8% (IC 95% 1.12.26.04)).

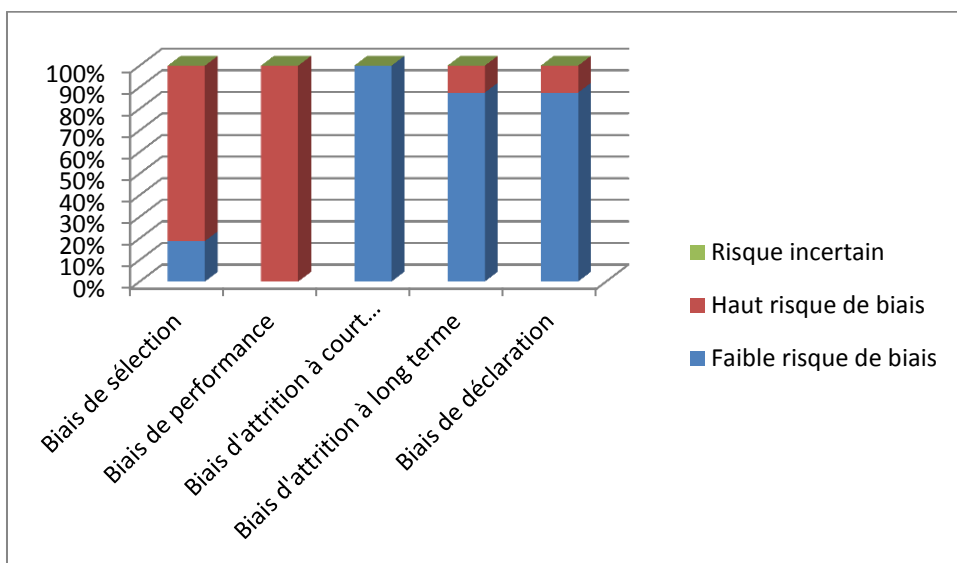
L'étude suivante "Effectiveness of a cognitive behaviour therapy self-help programme for smokers in London, UK " [117] évalue l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale versus groupe contrôle, chez les patients en situation socio-économique faible. A six mois, les résultats montrent 17.21% d'abstinents dans le groupe thérapie cognitivo-comportementale contre 11.5% dans le groupe contrôle. Cette différence est significative. La thérapie cognitivo-comportementale a le potentiel de réduire la prévalence du tabac dans cette population.

La troisième étude "Cognitive-behavioral therapy to promote smoking cessation among African American smokers: a randomized clinical trial." [118] examine la population Afro Américaine. Elle compare la thérapie cognitivo-comportementale à l'éducation de la santé en général. Les résultats montrent une différence significative entre ces deux groupes, respectivement à trois mois, 34% vs 20% et à six mois, 31% vs 14%.

La dernière étude "Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy" [119] cherche à déterminer si la thérapie cognitivo-comportementale ajoutée à la thérapie de remplacement de la nicotine est efficace chez les femmes enceintes, pendant trente-huit semaines de gestation et trois mois après. La thérapie cognitivo-comportementale

associée à la thérapie de remplacement de la nicotine est trois fois plus susceptible d'augmenter l'abstinence que la thérapie cognitivo-comportementale seule. Cette différence est significative à sept et trente-huit semaines (24% vs 8% (p=0.02) et 18% vs 7% (p=0.04)). Mais à trois mois après l'accouchement, cette différence n'est plus significative (20% vs 14%). La thérapie cognitivo-comportementale est efficace associée au patch ou à la gomme pendant la grossesse.

7. c Evaluation des Risques de Biais



Graphique 7. Risque de biais Thérapie cognitivo-comportementale

7. d Synthèse des résultats

Les résultats sont controversés. Mais, majoritairement (dans sept des neuf études), la thérapie cognitivo-comportementale est efficace, notamment pendant la période de prise en charge.

Elle augmente le taux d'abstinence résultant du traitement par patch ou gomme.

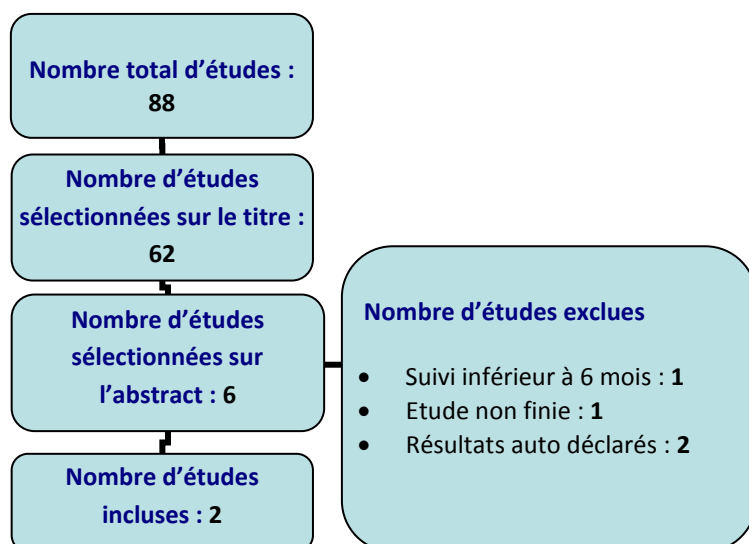
La thérapie cognitivo-comportementale n'a pas prouvé de supériorité devant les autres traitements utilisés dans le sevrage tabagique.

Les risques de biais sont discutables. En effet, nous pouvons observer 100% de biais de performance de haut risque, car il est impossible, avec cette méthode de réaliser des études participants-personnel en aveugle. De plus, dissimuler la répartition est difficile, provoquant un taux de biais de sélection de haut risque de 90%.

8. Hypnothérapie

8. a Description des études

8. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 8 .Hypnothérapie

8. a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 9. Description des études Hypnothérapie

Nous avons inclus deux études dans notre analyse.

8. b Résultats des études

La première étude « Hypnosis for smoking cessation: a randomized trial »[120], évalue l'efficacité de l'hypnothérapie versus des conseils comportementaux dans l'arrêt du tabac. Les deux groupes reçoivent, conjointement, un patch transdermique.

Les auteurs rapportent les résultats suivants :

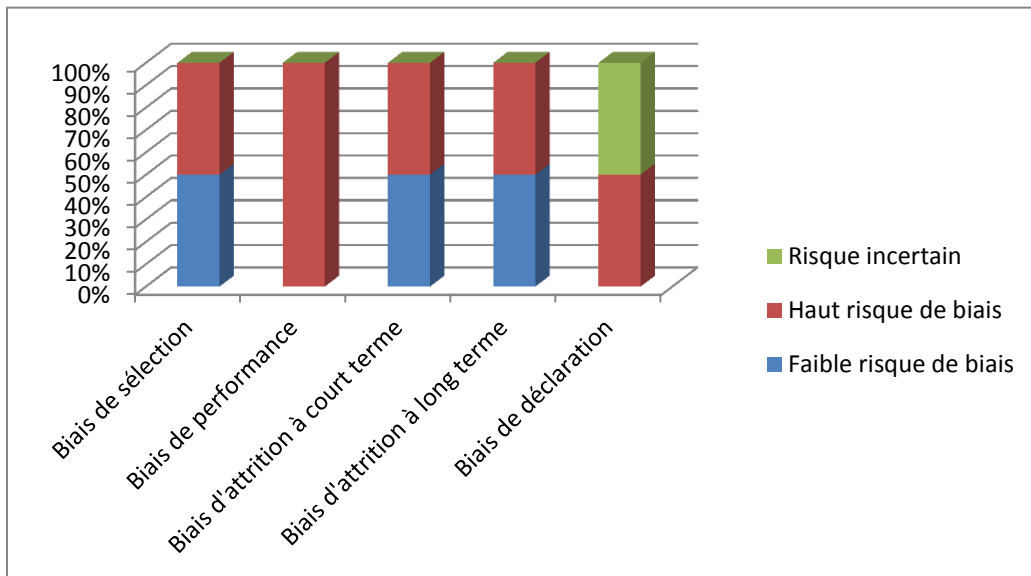
- A six mois : 27 % d'abstinents pour le groupe hypnothérapie versus 19 % pour le groupe conseils comportementaux (IC 95% 0.30-2.28).
- A douze mois : les résultats sont respectivement de 22% versus 15 % (IC 95% 0.85-2.50).

L' hypnothérapie combinée aux patchs serait, à long terme, légèrement supérieure aux conseils comportementaux. Mais il n'est pas retrouvé de différence significative. De plus, les auteurs évaluent l'effet de l' hypnothérapie dans le sevrage tabagique, chez les patients dépressifs ou aux antécédents de dépression. Il est observé une prévalence ponctuelle de l'utilisation de l' hypnothérapie significativement plus élevée à six et douze mois chez ces patients.

La deuxième étude "Treatment effectiveness of hypnosis and behaviour therapy in smoking cessation: a methodological refinement." [121], compare un groupe hypnothérapie, un groupe placebo, un groupe de traitement par documentation sur le tabagisme et un groupe contrôle.

A 6 mois, le taux d'abstinence est de 40% pour le groupe hypnothérapie et le groupe placebo, de 20 % pour le groupe de traitement par documentation sur le tabagisme. Il existe une différence significative dans la réduction du tabagisme dans les trois groupes versus le groupe contrôle. Mais il n'est pas observé de différence significative dans l'abstinence au tabac dans les quatre groupes, à court et long terme.

8. c. Evaluation des Risques de Biais



Graphique 8. Risque de biais Hypnothérapie

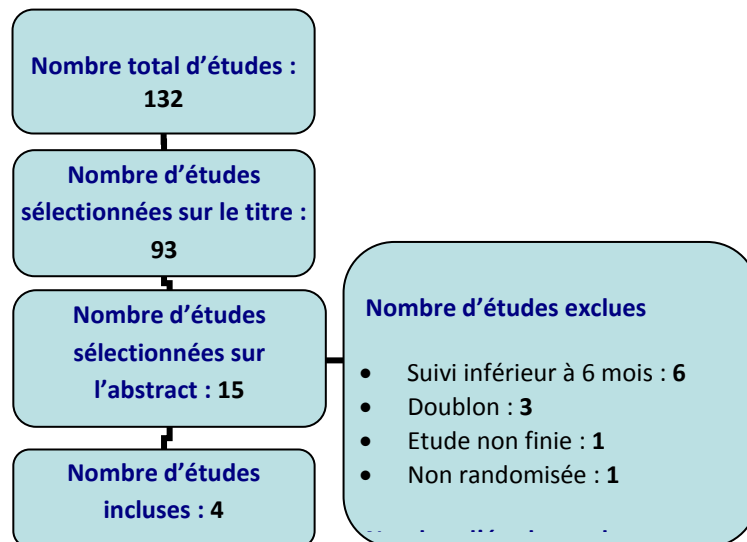
8. d. Synthèse des résultats

Ces deux études nous montrent que l'hypnothérapie présente des taux d'abstinence supérieurs au groupe contrôle, mais aucune différence significative n'a été observée dans le taux d'abstinence entre l'utilisation de l'hypnothérapie ou non. Par contre, une de ces deux études montre une efficacité significative dans la réduction de la consommation de cigarettes. La première étude apporte également, une supériorité de l'utilisation de l'hypnothérapie chez les patients aux antécédents de dépression ou dépressifs par rapport au reste de la population.

9. Acupuncture

9. a Description des études

9. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 9.Acupuncture

9. a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 10. Description des études. Acupuncture

Quatre études ont été incluses pour évaluer l'efficacité de l'acupuncture sur le sevrage tabagique ou la réduction du tabac.

9. b Résultats des études

L'étude française "Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture." [122] de 1997 compare:

-Groupe gomme + acupuncture

-Groupe placebo + placebo

-Groupe gomme + placebo

-Groupe placebo + acupuncture.

Elle détermine à un mois, un an, quatre ans, l'efficacité des deux méthodes séparées et couplées. Les taux d'arrêt du tabac ne diffèrent pas entre les quatre groupes de manière significative à un et quatre ans, respectivement, groupes confondus, 10% et 6.0%.

A quatre ans, nous observons une abstinence à 6.1% dans le groupe gomme + acupuncture (IC 95% 3.7-9.9%), 5.1% pour le groupe placebo + acupuncture (IC 95% 3.0-8.5%), 6.2% pour le groupe gomme + placebo (IC 95% 3.2-11.8%), et 7.3% (IC 95% 4.5-11.6%) dans le groupe double placebo. Cependant à 1 mois, nous notons une différence significative pour la gomme. Cette étude ne suggère pas d'efficacité de l'acupuncture à long terme.

L'étude Norvégienne "Effects of acupuncture on smoking cessation or reduction for motivated smokers." [123], évalue l'effet de l'acupuncture sur l'arrêt et la réduction de la consommation de tabac à huit mois. La méthode associe l'électro acupuncture, acupuncture et acupression sur les points de l'oreille, concernant les organes spécifiques touchés par le tabac et, pour le groupe placebo, sur les acupoints des muscles et du squelette.

Les résultats montrent une différence significative pour la réduction du tabac dans le groupe expérimental ($p < 0.0001$) 59% contre 39% dans le groupe placebo. Nous notons une diminution du désir, avec la description d'un goût plus mauvais de la cigarette. Cet effet semblerait être majoré au fur et à mesure des stimulations.

Par ailleurs, il n'existe pas de différence significative sur l'arrêt du tabac.

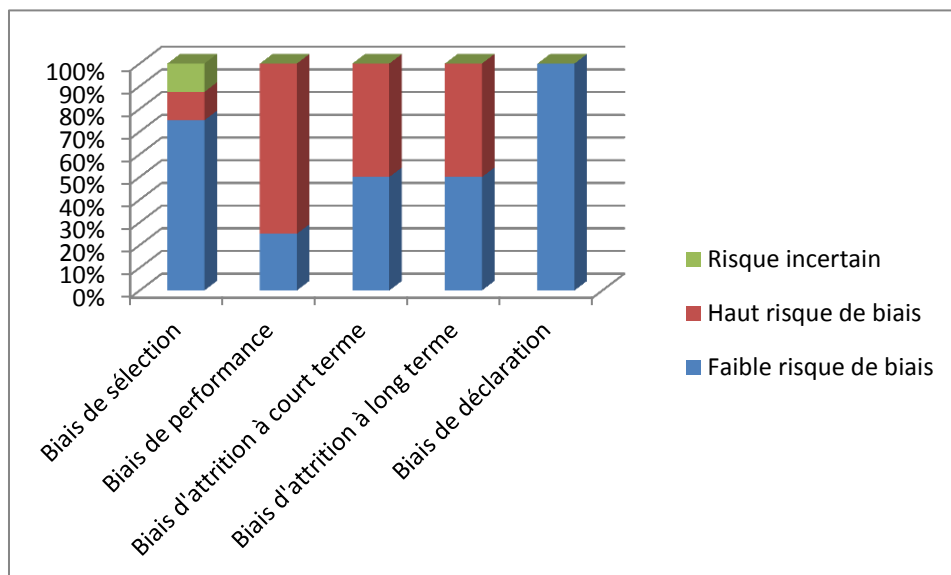
Cette étude suggère qu'il y ai une efficacité de l'acupuncture sur la réduction du tabagisme mais aucun sur l'arrêt définitif.

L'étude de 1998 "A single-blind, placebo-controlled trial of a simple acupuncture treatment in the cessation of smoking." [124] évalue l'acupuncture dans la désaccoutumance au tabac, qui pourrait facilement être appliquée par un Médecin généraliste en ambulatoire. Cette étude a pour méthode une électrostimulation sur les points d'acupuncture du poumon sur l'oreille,

puis la mise en place de graine stimulée dès l'arrivée du craving. Le groupe placebo bénéficie de la même méthode mais sur la face interne de la rotule. Les résultats montrent un taux de 12.5% de non-fumeur à six mois dans le groupe expérimental versus 0% dans le groupe placebo. Cette différence est significative. Mais les auteurs s'interrogent sur l'effet placebo qui peut être applicable à la différence de site de mise en place du traitement, le patient n'étant pas en aveugle.

La dernière étude "A randomized controlled clinical trial of auricular acupuncture in smoking cessation." [125] évalue l'effet de l'acupuncture sur le sevrage tabagique. Pour ce faire le groupe expérimental reçoit l'acupuncture sur les acupoints poumons, bouche, points sympathiques, et le groupe placebo sur les yeux, les coudes, les épaules. Les auteurs montrent une différence significative dans la réduction du nombre moyen de cigarettes fumées, dans les deux groupes, mais sans différence significative dans entre les deux groupes (respectivement 48% et 43%). Il n'existe aucune différence significative pour l'arrêt du tabac.

9.c Evaluation des risques de Biais



Graphique 9. Risque de biais Acupuncture

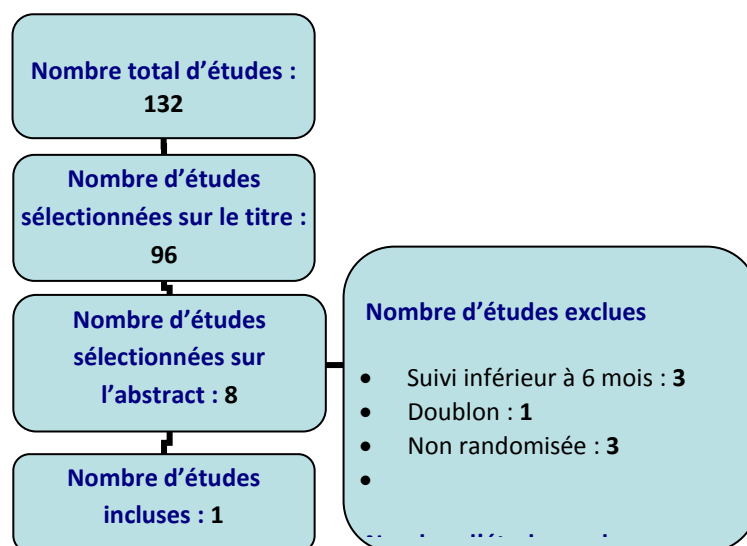
9. d Synthèse des résultats

Ces études suggèrent une efficacité limitée, de l'acupuncture, sur à la réduction des consommations de tabac. Bien qu'à court terme, il semble y avoir une différence significative dans le taux d'abstinence, celle-ci n'est pas observée à long terme. L'évaluation des risques de biais, montre un niveau de risque de biais de performance élevé étant donné la difficulté que l'intervenant soit en aveugle.

10. Cigarette électronique

10. a Description des études

10. a.1 Résultats de la recherche



Flowchart 10.Cigarette électronique

10.a.2 Les études Incluses

Cf. Annexe 11. Description de l'étude. Cigarette électronique.

10.b Résultats des études

Cette étude est la seule étude randomisée retrouvée, répondant à nos critères de sélection. Elle évalue à 6 mois le taux d'abstinence de l'e-cigarette (10 à 16 mg de nicotine), e-cigarette placebo et patch transdermique de 21 mg.

Les principaux résultats montrent un taux d'abstinence de 7.3% pour le groupe e-cigarette, 5.8% pour le groupe patch transdermique, 4.1% pour le groupe e-cigarette placebo. Mais cette différence ne permet pas de conclure à une supériorité de l'e-cigarette, étant donné une puissance statistique insuffisante.

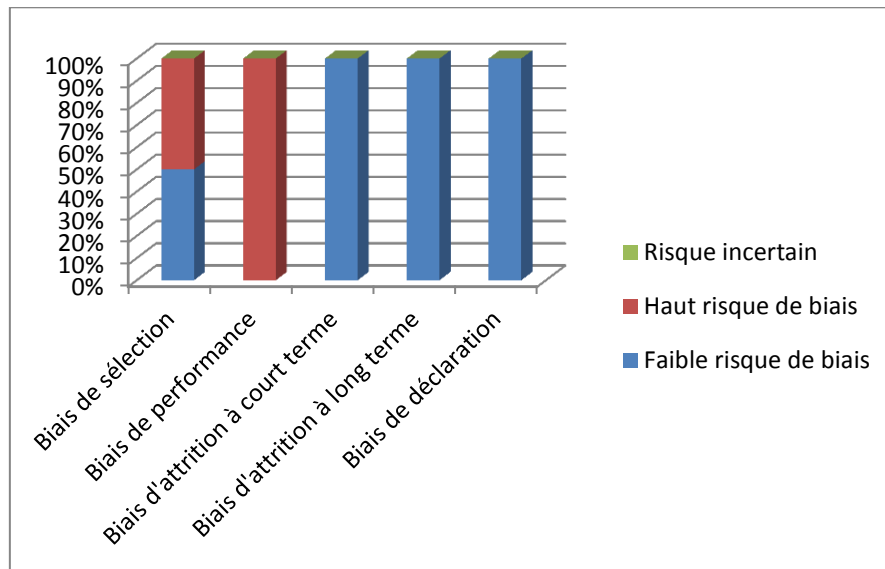
Nous notons tout de même une rechute plus tardive avec l'e-cigarette (médiane de 35 jours contre 14 jours dans le groupe patch et 12 jours dans le groupe placebo).

L'e-cigarette permet également une réduction de la quantité de cigarette consommée, respectivement 57%, 41%, 45%.

Il n'existe pas de différence significative dans la survenue d'effets indésirables par rapport au patch. De plus, il est à noter un enthousiasme pour la e-cigarette supérieur dans le groupe e-cigarette, 85% à 6 mois contre 50% dans le groupe patch, de par le tactile, le goût, la facilité d'utilisation et la reconnaissance sensorielle.

Cette étude soulève le fait que la délivrance en nicotine par l'e-cigarette de première génération ne délivrerait que 20 % de la dose indiquée, ce qui laisse sous-entendre que les résultats pourraient être supérieurs avec les e-cigarettes de deuxième génération.

10. c Evaluation des Risque de Biais



Graphique 10. Risque de biais cigarette électronique

Cette étude unique rapporte des risques de biais élevés concernant les biais de performance et d'attrition à court et long terme.

F. DISCUSSION

Le tabagisme est un véritable problème de santé publique. Chaque médecin généraliste a le devoir de pratiquer de la prévention primaire et secondaire autour de ce sujet. A ce jour, il existe de nombreuses méthodes de sevrage tabagique efficaces. Notre travail a analysé, au travers de cette revue de la littérature, concernant 121 études randomisées, ces méthodes et leur efficacité.

La Varénicline ressort comme la méthode la plus efficace à court et long terme. Elle fait preuve, dans les articles sélectionnés, d'une efficacité incontestable. Le patch transdermique et le Bupropion nous semblent être une alternative très intéressante, mais leur efficacité à long terme reste à débattre. La thérapie cognitivo-comportementale, a elle aussi, fournit des résultats significatifs. Quant à la gomme, l'inhalateur, le spray nasal, les résultats retrouvés nous amène à conclure que, même s'ils semblent efficaces, seuls, à court terme, il est plus judicieux de les utiliser en combinaison avec les traitements précédents. L'acupuncture, l'hypnothérapie et la cigarette électronique montrent une efficacité plus faible, moins significative. Nous pouvons affirmer également que toutes les méthodes étudiées peuvent fournir un taux d'abstinence plus important si elles sont utilisées plutôt sur une longue période et de manière intensive. Il apparaît important de discuter avec le patient de toutes ces méthodes, de prendre en compte ses idées, ses croyances, ses antécédents afin d'espérer de meilleurs résultats. Un accompagnement, tout au long du sevrage est incontournable. Aucune de ces méthodes ne semble avoir d'effets indésirables susceptibles de diminuer leurs utilisations.

Nous avons comparé nos résultats à d'autres méta-analyses.

- Une étude anglaise de 2013, "Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis." Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T [127] concorde avec notre travail dans ces résultats. La Varéniline augmente les chances de sevrage (OR 2.88 IC 95% 2.40-3.47). Son efficacité est supérieure au Bupropion et aux thérapies de remplacement de la nicotine (patch, gomme, inhalateur, sprays...)) (respectivement, OR 1.59 IC 95% 1.29-1.96 ; OR 1.57 IC95% 1.29-1.91). Ces deux dernières thérapies sont également efficaces contre placebo (OR 0.99 IC95% 0.86-1.13), sans différences retrouvées entre elles. De plus, la combinaison des thérapies de remplacement de la nicotine est plus efficace. Cette étude apporte également l'efficacité de la Cytisine et de la Nortriptyline.

- La méta-analyse canadienne de 2008, intitulée "Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials." de Eisenberg MJ, Filion KB [128] conclue également à une différence significative du taux d'abstinence de la Varéniline (OR 2.41 IC 95% 1.91-3.1), du Bupropion (OR 2.07 IC 95% 1.73-2.55), des thérapies de remplacement de la nicotine, par rapport au placebo. De plus, elle ajoute une efficacité supérieure de la Varéniline par rapport au Bupropion (OR 2.18 IC 95% 1.9-4.8).

-La troisième méta-analyse, américaine, « Interventions for smokeless tobacco use cessation. » Ebbert J, Montori VM, Erwin PJ, Stead LF [129] rapporte également une efficacité de la Varéniline. Le Bupropion ne montre pas de bénéfice à six mois et plus (OR 0.86 IC 95% 0.47-1.57). Les thérapies de remplacement de la nicotine n'ont pas montré d'augmentation du taux d'abstinence à aucun moment (OR 1.14 IC 95% 0.91-1.42).

- L'étude américaine de 2008 " Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation." Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R [130] conclue, comme notre travail, à une supériorité de la Varéniline par rapport aux autres méthodes. Le patch couplé à

une autre méthode semble être plus efficace qu'utilisé seul. Mais cette étude avance une efficacité du Bupropion à long terme, sans qu'elle soit majorée couplée à d'autres méthodes. Les médecins y sont encouragés à combiner les traitements et majorer les conseils réguliers.

Nous avons recherché des méta-analyses ayant étudiées l'hypnothérapie et l'acupuncture.

-Pour l'hypnothérapie, l'étude Néozélandaise « Hypnotherapy for smoking cessation. »

Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF [131] dit, après avoir étudié onze études randomisées, que l'hypnothérapie n'est pas plus efficace que d'autres méthodes. De plus les taux d'abstinence dans les groupes recevant l'hypnothérapie et dans les groupes ne recevant aucun traitement sont similaires.

-“Acupuncture and related interventions for smoking cessation.” [132]de White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J est une méta-analyse Américaine de 2014. Elle étudie au travers de trente-huit études, l'acupuncture. Cette méthode, utilisée dans le sevrage tabagique, ne montre pas d'efficacité à long terme RR 1.10 (IC 95% 0.86-1.40), mais est plus partagé sur le court terme RR 1.22 (IC 95% 1.08-1.38). Il n'existe pas de supériorité de l'acupuncture sur la thérapie cognitivo-comportementale et les thérapies de remplacement de la nicotine.

Notre étude comporte plusieurs limites.

-La première est que les résultats auraient été plus interprétables si nous avions réalisé une méta-analyse, afin de prendre en compte l'hétérogénéité (variabilité des participants, des interventions, des résultats).

-Deuxièmement, nous retrouvons des petits échantillons d'études, notamment pour la cigarette électronique et l'hypnothérapie. Concernant la cigarette électronique, la seule étude randomisée retrouvée est décrite par les auteurs, comme de faible puissance (présomption

scientifique). Les résultats pourraient laisser penser que les résultats seraient différents dans d'autres études.

Pour l'hypnothérapie, il serait intéressant de voir les résultats d'une étude toujours en cours. Il s'agit d'une étude Suisse "Group hypnotherapy versus group relaxation for smoking cessation: an RCT study protocol." [133] de Dickson-Spillmann M, Kraemer T, Rust K, Schaub M. Elle répond à nos critères d'inclusion et d'exclusion. Mais les résultats ne sont pas disponibles, au 31 décembre 2013 (fin de notre recherche).

-La troisième limite concerne la sélection des méthodes de sevrage tabagique. En effet, il existe d'autres méthodes utilisées à ce jour. La méthode d'Allen Carr et l'homéopathie ont volontairement été exclus, n'existant pas d'étude correspondant à nos critères d'inclusion. La Nortriptyline et la Cytisine sont plus rarement utilisées, il serait intéressant de les étudier.

-Enfin, concernant le spray nasal, après renseignement, nous avons pris connaissance qu'il n'était pas commercialisé en France. Il n'est délivré que sur ordonnance en Suisse et aux Etats-Unis. Nous avons choisi de maintenir son étude étant donné sa vente en ligne, sa présentation fréquente sur Internet. Il nous est paru nécessaire d'approfondir notre connaissance sur ce sujet afin de pallier aux questionnements des patients.

Nous avons regroupé les risques de biais observés dans les 121 études (annexe 12), afin de pouvoir juger de la crédibilité de notre travail. Nos risques sont classés en bas risque, haut risque et risque incertain. Nous observons que pour tous les biais 61% sont de bas risque de biais de sélection et de performance, plus de 76% sont de bas risque de biais de déclaration et plus de 79% de bas risque de biais d'attrition. Nous qualifions ces résultats de satisfaisants.

G. CONCLUSION

Les médecins généralistes peuvent penser à un meilleurs taux d'abstinence de tabac chez leurs patients, en proposant la Varénicline en première intention et en l'absence de contre-indication. Le patch transdermique et le Bupropion sont une alternative convenable. Les autres méthodes sont à utiliser en association avec ces trois méthodes citées. En effet, allier combinaison de plusieurs méthodes, suivi régulier, et conseils sont pourvoyeurs de meilleurs taux de réussite.

Annexe 1 .Grille d'extraction des données.

Date :	Méthode de sevrage :
---------------	-----------------------------

Titre :

Auteur :

Date de publication :

Type d'étude : -randomisée

Objectifs	
Objectif principal	
Objectifs secondaires	

Patients	
-Nombre total : -Nombre du groupe expérimental : -Nombre du groupe contrôle :	
Modalités de recrutement :	
Age :	
Répartition sexe :	Femme : soit % Homme : soit %
Catégorie socio-professionnelle :	
Critères d'inclusion :	
Critères d'exclusion :	
Pays	
Taux de participation globale :	Nombre de patients ayant participé à l'étude/nombre de patient au total : /

Méthode	
Durée de l'étude	
Dose	

Type de traitement	
Intervenants principaux (médecin, infirmière...)	
Double aveugle :	
Caractéristiques de suivi :	
Critères de jugement	
	En aveugle : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Résultats	
Odds ratio	
Prévalence	
Risque relatif	
Intervalle de confiance	
Différence significative	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Effets indésirables	

Pour l'analyse des biais

+ : oui (faible risque de biais)

? : Données manquantes

- : non (haut risque de biais)

Biais de sélection	Méthode de randomisation expliquée	
Biais de sélection	Dissimulation de la répartition	
Biais de performance	Participants-personnel en aveugle	
Biais de détection	Mise en aveugle de l'évaluation des résultats	
Biais d'attrition	Données des résultats complets à court terme	
Biais d'attrition	Données des résultats complets à court terme	
Biais de déclaration	Résultats complets, répondant à l'objectif, disponible, pas de résultats rapportés non spécifiés au départ	

Annexe 2 Description des études, patch transdermique.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group.	<u>Daughton D, Susman J, Sitorius M, Belenky S, Millatmal T, Nowak R, Patil K, Rennard SI</u>	1998	Etats-Unis	-369 participants -Age moy gp patch 37.9 ans / gp placebo 36.7 ans -respectivement 61.4% et 58.4% femme	- étude 1 an -Groupe patch 21mg (184) / Groupe placebo (185)
Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement.	<u>Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA, Caldwell CC, Lee GA, Offord KP, Lauer GG, Marušić Z, Neese LW, Lundberg TG</u>	1994	Etats-Unis	-240 participants	-8sem patch 22mg ou placebo
Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch.	<u>Richmond RL, Kehoe L, de Almeida Neto AC</u>	1997	Australie	-305 participants	Étude de 3 ans -gp patch 21mg 6 sem et 14 puis 7 mg 2 sem / gp placebo
Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation.	<u>Perng RP, Hsieh WC, Chen YM, Lu CC, Chiang SJ.</u>	1998	Chine	-62 participants -Age moy gp patch 61 ans / gp placebo 62 ans -94% homme	-étude de 18 mois -Groupe patch 30 mg (30) / groupe placebo (32)
Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch.	<u>Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R</u>	2003	Angleterre	- 111 participants abstinents après un an de traitement (111/1065) -59% femme	-étude de 8.3 ans -Groupe patch(66)/Groupe placebo(45)
Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials.	<u>Hays JT, Croghan IT, Schroeder DR, Offord KP, Hurt RD, Wolter TD, Nides MA, Davidson M.</u>	1999	Etats-Unis	-958 participants - Gp patch 22 mg 6 sem non payé 43.5 ans /Gp patch payé 49.2ans / Gp placebo 44.1 ans -50% homme	-étude 1 an -Groupe patch 22 mg 6 sem non payé (321) /Groupe patch payé (315) / Groupe placebo (322)
Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment.	<u>Rose JE, Herskovic JE, Behm FM, Westman EC</u>	2009	Etats-Unis	-379 participants -43% homme -Age moy 42 ans	-1 groupe patch arrêt(95)/1 groupe placebo(95) 2 semaine avant. -1 groupe patch arrêt(96)/1 groupe placebo(93) à partir du jour d'arrêt

Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial.	<u>Schuurmans MM, Diacon AH, van Biljon X, Bolliger CT</u>	2004	Afrique du Sud	-200 participants -Age moy 43.2 ans Gp patch/ 43.7 ans Gp placebo -45% femme	-Gp patch actif 15 mg 8 sem puis 10mg et 5mg 2 semaines (100) / Gp placebo (100)
Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study	<u>Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN, Cheney RA, Hatlelid K, Thompson AB, Rennard SI.</u>	1991	Etats-Unis	-158 participants -Age moy 41.8 ans	-étude 1 an -Gp patch sur 24heures (51) / Groupe placebo (52) / Groupe patch sur 16 heures (55).
Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches.	<u>Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, Connor P.</u>	1993	Angleterre	-600participants -Age moy gp patch 39.3ans / Gp placebo 39.9ans - respectivement 35.7% et 44.5% homme	-étude 1 an -Groupe placebo (200) / Groupe patch15mg/16h(400)/
The effectiveness of nicotine patch and nicotine lozenge in very heavy smokers.	<u>Shiffman S, Di Marino ME, Pillitteri JL</u>	2005	Etats-Unis	-502 participants -Age moy 43.1 ans	-Groupe patch 21mg/24h (249) /Groupe placebo (253)
Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women.	<u>Oncken C, Cooney J, Feinn R, Lando H, Kranzler HR</u>	2007	Etats-Unis	-152 participants - Age moy gp patch 54ans / Gp placebo 56.6ans -100% femme ménopausées	Groupe patch 21mg/24h (57) /Groupe placebo (95)
Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch.	<u>Ahluwalia JS, McNagly SE, Clark WS</u>	1998	Etats-Unis	-410 participants -Age moy 48.7 ans gp patch / gp placebo 46.4 ans -population afro américaine	-étude de 16 mois -Groupe patch 21 mg 6sem /14mg et 7 mg 2sem chacun (205) / Groupe placebo (205)
The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling.	<u>Westman EC, Levin ED, Rose JE</u>	1993	Etats-Unis	-159 participants -Age moy 41.8 ans -gp actif 57%-gp placebo 56.2% homme	-étude de 1an -Gp patch 25 mg/4sem puis 12.5mg/2 sem (79) / Gp placebo (80) -associés à des conseils
Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments.	<u>Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB</u>	1994	Etats-Unis	-Etude 1: 88 participants (âge moy 43.3ans gp patch et 42.6 ans gp placebo) - Etude 2: 112 participants (âge moy 43.1ans gp patch et 44.2 ans gp placebo)	-Etude 1Groupe 8 sem 22 mg (44) / gp placebo (43) -Etude 2Groupe 4 sem 22 mg et 2sem 11 mg(57) / gp placebo (55)
Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation.	<u>Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Varady A</u>	1997	Etats-Unis	-424 participants -Gp patch 50% homme/Gp placebo 48%/Gp placebo+ vidéo 51% /Gp patch+ vidéo 52ans -Age moy 45.35 ans	- Gp patch (103)/Gp placebo (104) Gp placebo+ vidéo (108) /Gp patch+ vidéo (109) -vidéo d'aide au sevrage

<p>A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain.</p>	<p><u>Rigotti NA, Gonzales D, Dale LC, Lawrence D, Chang Y; CIRRUS Study Group</u></p>	<p>2009</p>	<p>Etats-Unis</p>	<p>-735 participants</p>	<p>-étude de 10 mois -Association du patch au rimonabant -Groupe rimonabant + patch (369) /Groupe rimonabant + placebo (366)</p>
<p>Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial.</p>	<p><u>Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G</u></p>	<p>1995</p>	<p>Australie</p>	<p>-374 participants -Age moy 39.9 ans</p>	<p>-étude de 18 mois -Groupe patch + gomme(149)/ Groupe patch + placebo(150) /Groupe placebo + gomme(75) -Patch15mg 2sem puis 10mg 6sem puis 5mg 6 sem -Gomme 2mg</p>
<p>Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction.</p>	<p><u>Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, Schroeder JR.</u></p>	<p>2005</p>	<p>Etats-Unis</p>	<p>-120 participants -70% femme -Age moy 15.2 ans</p>	<p>-étude 4 ans -Gp patch (34) / Gp gomme (46)/Gp placebo (40) 12 semaines</p>
<p>A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies.</p>	<p><u>Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, Baker TB</u></p>	<p>2009</p>	<p>Etats-Unis</p>	<p>-1504 participants -58.2% femme -Age moy 44.7 ans</p>	<p>-Etude 30 mois -Gp1 bupropion 150mg 1 sem avant arrêt puis 8 sem après (264) -Gp2 pastille de nicotine (2 ou 4 mg) (260) -Gp3 patch 21-14-7mg titré sur 8 sem(262) -Gp4 patch + pastille(267) -Gp5 Bupropion + pastille(262) -Gp6 placebo(189)</p>

Annexe 3. Description des études. Gomme de nicotine

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.	<u>Batra A, Klingler K, Landfeldt B, Friederich HM, Westin A, Danielsson T</u>	2005	Suede	-364 participants -59.4% homme -Age moy 43 ans	-Groupe 184 gomme 4mg maximum douze mois (184) / Groupe placebo (180)
Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial.	<u>Shiffman S, Ferguson SG, Strahs KR</u>	2009	Etats-Unis	-3297 participants -Age moy de 44 ans -57% femme	-étude de 9 ans -Groupe gomme 2mg (1636) 8sem puis groupe placebo (817) et groupe poursuite gomme (819) / Groupe gomme 4mg (1661) 8sem puis groupe placebo (831) et groupe poursuite gomme (830)
Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up.	<u>Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tonnesen P</u>	2003	Danemark	-411 participants -Age moy 45 ans gp gomme / 44 ans gp placebo -respectivement 65% et 49%.	-étude 2 ans -Groupe placebo (206) / Groupe gomme (205) 2mg si test de Fagerström inf. à 6 sinon 4mg.
Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention: results from a trial using population-based recruitment.	<u>Fortmann SP, Killen JD.</u>	1995	Etats-Unis	-1044 participants -58% homme -Age moy 39.9%	-étude de 2 ans -Groupe gomme (262)/Groupe gomme plus documentation (260)/ groupe documentation(261) /Groupe contrôle (261)
Exercise as an adjunct to nicotine gum in treating tobacco dependence among women.	<u>Kinnunen T, Leeman RE, Korhonen T, Quiles ZN, Terwal DM, Garvey AJ, Hartley HL.</u>	2008	Etats-Unis	-263 participants	-Groupe gomme + exercice physique modéré (125) / Groupe gomme seuls (96) / Groupe contrôle (42)
Nicotine gum treatment before smoking cessation: a randomized trial.	<u>Etter JF, Huguelet P, Perneger TV, Cornuz J</u>	2009	Suisse	-314 participants -Age moy 43.1 ans -58.6% homme	-étude de 14mois -Groupe gomme 4semaines avant arrêt et 8 semaines après (154) / Groupe gomme 8semaines après(160)

Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial.	<u>Bullen C, Howe C, Lin RB, Grigg M, Laugesen M, McRobbie H, Glover M, Walker N, Wallace-Bell M, Whittaker R, Rodgers A.</u>	2010	Nouvelle Zélande	-110 participants -Age moy 40 ans	-étude d'un an -Groupe patch et/ou gomme deux semaine avant l'arrêt et 8 semaines après (549) / Groupe patch et/ou gomme 8 semaines après (551)
Dose effects of nicotine gum.	<u>Gross J, Johnson J, Sigler L, Stitzer ML</u>	1995	Etats-Unis	-177 participants -Age moy 42.2 ans	-chaque participant a été affecté pour recevoir 0, 7,15 ou 30 morceaux de gomme de 2mg par jours
Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence.	<u>Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL, Utman CH, Doherty K, Rosner B, Vokonas PS.</u>	2000	Etats-Unis	-608 participants Age moy 40.1 ans gp placebo / 41 ans gp gomme 2mg / 41.4 ans gp gomme 4mg -respectivement 48.3%,46%,51.7%	-Groupe placebo (203) / Groupe gomme de 2 mg (202) / Groupe gomme 4mg (203)
The effects of nicotine gum and counseling among African American light smokers: a 2 x 2 factorial design.	<u>Ahluwalia JS, Okuyemi K, Nollen N, Choi WS, Kaur H, Pulvers K, Mayo MS</u>	2006	Etats-Unis	-755 participants -Age moy 45 ans -66% femme	-étude de 16 mois -Groupe gomme + éducation (189) / Groupe gomme + entretien motivationnel (185) / Groupe placebo + éducation (188) / Groupe placebo + entretien motivationnel (189)
Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial.	<u>Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ</u>	2008	Etats-Unis	-608 participants - 51.3% femme -Age moy 40.8ans	-Groupe gomme (405) / Groupe placebo (203) -gomme 2 ou 4 mg en fonction du score de Fagerström -comparaison patients dépressifs et non dépressifs
Smoking cessation during alcohol treatment: a randomized trial of combination nicotine patch plus nicotine gum.	<u>Cooney NL, Cooney JL, Perry BL, Carbone M, Cohen EH, Steinberg HR, Pilkey DT, Sevarino K, Oncken CA, Litt MD.</u>	2009	Etats-Unis	-96 participants -Age moy 44.8ans gp exp. / 45.1ans gp placebo -Respectivement 29.4% et 28.9%	-étude 3 ans et demi - Groupe patch 21 8 sem puis 14 mg 2 sem puis 7mg 2 sem mg + gomme (45) / Groupe patch + placebo (51)
A comparison of the nicotine lozenge and nicotine gum: an effectiveness randomized	<u>Pack QR, Jorenby DE, Fiore MC, Jackson T, Weston P, Piper</u>	2008	Etats-Unis	-408 participants -Age moy 43 ans	-étude de 13 mois Groupe pastille (104)/ Groupe gomme (101) / Groupe pastille

controlled trial.	<u>ME, Baker TB.</u>			-44.3 % femme	+aide(101) / Groupe gomme + aide (102)
Twenty-four week maintenance treatment of cigarette smoking with nicotine gum, clonidine and naltrexone.	<u>Ahmadi J, Ashkani H, Ahmadi M, Ahmadi N</u>	2003	Iran	-171 participants -100% homme -Age moy 37.68 ans	-étude un an -Groupe gomme 2mg 6 semaines puis 15 semaines(57) / Groupe naltrexone 50 mg(57) Groupe clonidine 0.4 mg (57)
Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users.	<u>Hatsukami D, Jensen J, Allen S, Grillo M, Bliss R</u>	1996	Etats-Unis	-210 participants -Age moy 30.5 ans	-Groupe TCC + gomme 2 mg (55) / Groupe TCC + placebo (50) / Groupe contact minimal + gomme 2 mg(51) / Groupe contact minimal + placebo (54)
Pathways to health: a cluster randomized trial of nicotine gum and motivational interviewing for smoking cessation in low-income housing.	<u>Okuyemi KS, James AS, Mayo MS, Nollen N, Catley D, Choi WS, Ahluwalia JS.</u>	2007	Etats-Unis	-173 participants -Age moy 46.3 ans -70% femme	-étude 19 mois -Groupe gomme 4 mg 8 semaines + 5 sessions + éducation alimentation (66) / éducation alimentation et entretien motivationnel.

Annexe 4. Description des études. Inhalateur de nicotine

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
The nicotine inhaler in smoking cessation.	Hjalmarson A, Nilsson F, Sjöström L, Wiklund O	1997	Suede	-247 participants -47.2% homme -Age moy 47.5 ans	-Etude 14 mois -Groupe inhalateur (123) / Groupe placebo (124)
Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial.	Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K	1996	Etats-Unis	-223 participants -64.3% homme gp inhalateur/ 62.2% gp placebo -Age moy 43.7 ans et 44.4 ans respectivement	-Groupe inhalateur (112) / Groupe placebo (111)
Effect of a nicotine-free inhalator as part of a smoking-cessation programme.	Caponnetto P, Cibella F, Mancuso S, Campagna D, Arcidiacono G, Polosa R	211	Italie	-120 participants -Age moy 45.7 ans gp inhalateur/ 48.7 ans Groupe contrôle -75% homme	-Groupe inhalateur / Groupe placebo -étude 6 mois
Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety.	Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe U	2000	Suisse	-400 participants -Age moy gp placebo 45.8/ gp inhalateur 46.4 -47.5% homme	-Groupe inhalateur (200)/ Groupe placebo (200)
Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y	2000	France	-400 participants -Age moy 37.2 ans -51% femme	-étude 24 mois - Groupe (200) inhalateur + patch 15 mg /16h 6 semaines, puis inhalateur + patch placebo 6 semaines, puis inhalateur seul pendant 14 semaines. Groupe inhalateur + patch placebo 12 semaines et 14 sem
Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler.	Kralikova E, Kozak JT, Rasmussen T, Gustavsson G, Le Houezec J.	2009	République tchèque	-314 participants -Age moy 46 ans -41.7% homme	-étude 1 an -Groupe inhalateur 10mg ou gomme 4mg selon le choix du patient (209) / Groupe placebo (105)
A nicotine mouth spray for smoking cessation: a pilot study of preference, safety and efficacy.	Bolliger CT, van Biljon X, Axelsson A	2007	Afrique du Sud	-100 participants -Age moy 43.1% -60% homme	-Groupe inhalateur (25) / Groupe gomme (25)/ Groupe spray (50)

Annexe 5. Description de études. Spray nasal de nicotine.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomized trial with six year follow up.	Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A	1999	Islande	-237 participants -âge moy 41 ans groupe expérimental/43 ans groupe placebo -67% femme	-étude de 6 ans -Groupe patch à dose décroissante + spray nasal 0.5mg (118)/Groupe patch + placebo (119)
A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation.	Blöndal T, Franzon M, Westin A	1997	Islande	-157 participants -Age moy 42 ans -44.6% homme	-étude de 2 ans -Groupe spray nasal 0.5mg*2 pendant 1 an(79)/groupe placebo (78)
Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial.	Schneider NG, Olmstead R, Mody FV, Doan K, Franzon M, Jarvik ME, Steinberg C	1995	Californie	-255 participants -Age moy 39.8 ans -55% homme	-étude d'un an -Gp spray nasal 0.5mg*2(128)/Gp placebo (127)
Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study.	Hjalmarson A, Franzon M, Westin A, Wiklund O.	1994	Suede	-248 participants -Age moy 44.9 ans -44.7% homme	-étude de 12 mois -Groupe spray nasal 0.5 mg*2(125)/Gp placebo (123)
Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation.	Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M, Feyerabend C	1992	Angleterre	-227 participants -Age moy 38.9ans Gp expérimental 40.4 ans Gp placebo - 62.9 % femme (Gp expérimental) et 65.8 %5(Gp placebo)	-étude de 15 mois -Gp spray nasal 0.5*2 (116)/ Gp placebo (111)

Annexe 6 .Description des études. Varénicline.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat T, Abreu P, Correia EA, Park PW, Chopra P	2011	Amérique Latine- Afrique-Moyen Orient	-588 patients -Age moy 43.1 ans gp varenicline / 43.9 ans gp placebo -respectivement 57.7 et 65.7% homme	-étude un an -Groupe varenicline (390)/ Groupe placebo (198)
Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial.	Fagerström K, Gilljam H, Metcalfe M, Tonstad S, Messig M	2010	Norvege Et Suede	-431 participants -Age moy 43.9 ans - 89.5% homme	-Étude de 11 mois -Groupe varénicline(213) / Groupe placebo (218)
Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study.	Wang C, Xiao D, Chan KP, Pothirat C, Garza D, Davies S.	2009	Chine Et Thaïlande	-333 participants -Age moy 39ans gp varenicline/38.5 ans gp placebo	-Etude de 6 mois -Groupe varenicline (165) / Groupe placebo (168)
A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers.	Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB Jr, Williams KE	2007	Taiwan-Corée	-250 participants -19.9% femme -Age moy 45 ans	-étude de 2 ans Groupe varénicline (107) / Groupe placebo (111)
Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial.	Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, Talbot SK, Callas PW, Fagerstrom KO	2011	Etats-Unis	-218 participants -60% homme	-Groupe varenicline (107)/ Groupe placebo (111) -Etude de 12 mois
A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates.	Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, St Aubin LB, Russ C	2008	Etats –Unis Etude menée dans 14 pays	-659 participants -Age moy 43.9ans- 43.2ans -60% homme	-Groupe varenicline (493)/ Groupe placebo (166) -Etude de 15 mois
Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized	Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC	2011	Etats-Unis France	-504 participants -62% homme	-étude de 3 ans -Groupe Varénicline (250) / Groupe placebo

controlled trial.			Italie Espagne	-Age moy 57 ans	(254) chez des patients BPCO légers et modérés
Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial	Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S.	2010	Etats-Unis	-714 participants -Age moy 57 ans gp varenicline / 55.9 ans gp placebo -75.2%et 82.2% homme	-étude de 30 mois -Groupe Varénicline (355) / Groupe placebo (359) chez des patients souffrant de pathologie cardiovasculaire
A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Wong J, Abrishami A, Yang Y, Zaki A, Friedman Z, Selby P, Chapman KR, Chung F.	2012	Canada	-286 participants -Age moy 51.9 ans gp varenicline / 53.3 ans gp placebo -83%et 86% homme	-Groupe Varénicline (151) / Groupe placebo (135) chez des patients en péri opératoire et contrôle à 6 mois
Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial.	Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C.	2013	Etats Unis	-552 participants -Age moy 45.4 ans gp varenicline / 47.1 ans gp placebo -37.9%et 36.8% homme	-étude de 27 mois --Groupe Varénicline (256) / Groupe placebo (269) chez des patients dépressifs
Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial.	Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR;	2006	Etats-Unis	-1027 participants -Age moyen 44.6-42.9-43.3 ans -55.2%-60.2%-58.1% homme	-étude de 21 mois -Groupe varénicline (344)/ Groupe bupropion (342)/ Groupe placebo (341)
Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial.	Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR	2006	Etats-Unis	-1025 participants Age moy 42.5-42.42.6 ans -50-58.4-54.1% homme	-étude de 19 mois -Groupe varenicline (352)/ Groupe Bupropion (329) / Groupe placebo (344)
Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up.	Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR.	2006	Etats -Unis	-638 participants -Age moy 41.9%	-étude 35mois -Groupe varénicline 0.3mg (128)/ Groupe 1mg/j (128) /Groupe 1mg*2/j (127) / Groupe bupropion (128) / Groupe placebo (127).

Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial.	Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR	2008	Belgique France Pays-Bas Royaume-Uni Etats-Unis	-757 participants -Age moy 42.9 ans -48.4%-50% homme	-étude 18 mois -Groupe varé Nicline (378)/Groupe patch (379)
Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran	Heydari G, Talischi F, Tafti SF, Masjedi MR	2012	Iran	-272 participants -Age moy 42.5 ans -58.8% homme	-étude 1 an -Groupe conseils brefs (91) / Groupe patch 15mg (92) / Groupe varé Nicline (89)
Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: a randomized clinical trial.	Stein MD, Caviness CM, Kurth ME, Audet D, Olson J, Anderson BJ.	2013	Nouvelle Angleterre	-315 participants sous méthadone -Age moyen 39.9 ans -50% homme	-étude de 37 mois -Groupe varenicline (137) / groupe placebo (45) / groupe patch (133)
A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study).	Tsukahara H, Noda K, Saku K.	2010	Japon	-32 patients -32 participants -Age moy 45.4 ans gp varenicline/ 46.8ans groupe patch -respectivement 87.5% et 78.6% d'hommes	-Groupe varenicline (16)/ groupe patch (16).
A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States.	Ebbert JO, Croghan IT, Severson HH, Schroeder DR, Hays JT	2011	Etats-Unis	-76 participants -Age moy 40.7 ans gp varé Nicline/41.1 ans gp placebo -60% homme -utilisateurs de tabac à chiquer	-étude de 16 mois -Groupe varé Nicline (38)/ Group placebo (38)
Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation.	Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K	2006	Etats-Unis	-647 participants -age moy 43 ans	-Groupe 0.5*2 non titré (129)/Groupe 0.5*2 titré (130)/Groupe 1 mg* 2 non titré (129)/Groupe 1 mg*2 titrée(129)Groupe placebo (129)
The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial.	Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, Williams KE, Billing CB Jr	2008	Etats-Unis	-320 participants -Age moy 41.5 aans gp varenicline / 42.1 ans gp placebo -Respectivement 50.3% et 53.5% homme	-étude 19 mois -Groupe varenicline dose autorégulée(160)/Group e placebo (160)

Annexe 7. Description des études. Bupropion.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling.	McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, Jorenby DE, Shiffman S, Fiore MC, Baker TB	2008	Etats-Unis	-463 participants -50.3% femme	-dose: 150mg 4 jours puis 300mg 4 -6 semaines de conseils -Gp placebo (113) / Gp placebo + conseils (121) / Groupe bupropion (116) / Gp bupropion + conseils
Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation.	Killen JD, Fortmann SP, Murphy GM Jr, Hayward C, Arredondo C, Crompton D, Celio M, Abe L, Wang Y, Schatzberg AF	2006	Etats-Unis	-362 participants -53.87% homme	-Etude 1 an -Groupe Bupropion 300mg et patch 21 mg 11 semaines puis 14 semaines de bupropion (181) / Groupe placebo
Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking.	Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, Kotlyar M, Malcolm R, Nides MA, Dozier G, Bars MP, Jamerson BD.	2004	Etats-Unis	-594 participants -Age moy 42.5 ans gp exp. 42 ans Gp placebo. -43% femme Gp exp. / 47% Gp placebo.	- Groupe bupropion 150mf 2 fois/j 7 semaines puis 6mois (295) / Groupe placebo (299)
Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling.	Collins BN, Wileyto EP, Patterson F, Rukstalis M, Audrain-McGovern J, Kaufmann V, Pinto A, Hawk L, Niaura R, Epstein LH, Lerman C	2004	Etats-Unis	-555 participants -Age moy 45.6 ans	-Comparaison entre groupe femme et Groupe homme recevant 150 mg*2 de bupropion
A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care.	Fossati R, Apolone G, Negri E, Compagnoni A, La Vecchia C, Mangano S, Clivio L, Garattini S	2007	Italie	-593 participants -Age moy gp exp 49.4ans et gp placebo 48.5 ans -62% et 55.4% homme respectivement	-étude 13 mois -Groupe Bupropion 150mg six jours puis 150mg*2 7sem (400)/ Groupe placebo (193).
Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial.	Aubin HJ, Lebarry F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Lagrue G	2004	France	-506 participants -Age 41 ans	-étude 15 mois -Groupe bupropion 150mg*1 puis *2 7 semaines (341)/ Groupe placebo (165)
A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation.	Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM	1997	Etats-Unis	-615 participants -55% femme -Age moy 43 ans	-Groupe 100mg de bupropion (153) -Groupe de 150 mg de bupropion (153) -Groupe 300mg de bupropion (156) -Groupe placebo (153)

Dopamine D4 receptor gene variation moderates the efficacy of bupropion for smoking cessation.	Leventhal AM, David SP, Brightman M, Strong D, McGeary JE, Brown RA, Lloyd-Richardson EE, Munafò M, Uhl GR, Niaura R	2012	Etats-Unis	-524 participants -Age moy 45.86 ans -49.5% femme	-Groupe bupropion 150 mg 3 jours puis 300mg 12 sem / Groupe placebo.
Predictors of cessation in African American light smokers enrolled in a bupropion clinical trial.	Faseru B, Nollen N, Mayo MS, Krebill R, Choi WS, Benowitz NL, Tyndale RF, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Sanderson Cox L	2013	Etats-Unis	-540 participants -33.9% homme	-Groupe bupropion 150mg 3j puis 150 mg*2 7 semaines(270)/ Groupe placebo(270)
Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial.	Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS	2002	Etats-Unis	-600 participants -Age moy 44.2 ans -70% femme -population Afro Américaine	-Groupe 300mg (300)/ Groupe placebo (300)
Bupropion for smoking cessation: a randomized trial.	Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES	2004	Etats-Unis	-244 participants -Age moy 49.5 ans -Gp bupropion 88%/ Gp placebo 84% homme	-Groupe Bupropion 7 sem + 3 mois patch (121) / Groupe placebo (123)
Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand.	Holt S, Timu-Parata C, Ryder-Lewis S, Weatherall M, Beasley R	2005	Nouvelle-Zélande	-134 participants -Age moy 41.7 ans gp exp / 38 ans gp placebo. -71.6% femme	-Groupe Bupropion 150 mg 3 j puis 150mg * 2pendant7 semaines (88) / Gp placebo (46)
A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees.	Dalsgareth OJ, Hansen NC, Soes-Petersen U, Evald T, Hoegholm A, Barber J, Vestbo J	2004	Danemark	-336 participants -75% femme -Age moy 43.1 ans -employés d'hôpitaux	-Groupe bupropion (222)/ Groupe placebo (114) -étude 14 mois
Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers.	Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Stone C, Samuels D, Levin SK, Green S, Schatzberg AF.	2004	Etats-Unis	-211 participants -66% femme -	-étude de 36 mois -Groupe patch +placebo (103) / Groupe patch + bupropion 150mg (108) -patch de 21-14-7 mg en fonction du niveau de dépendance
Bupropion assists with tobacco cessation in adolescents but relapse is high.	Best D	2008	Etats-Unis	-312 participants	-Groupe bupropion 150mg(105) / Groupe bupropion 300mg(104) / Groupe placebo (103)
Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals.	Zellweger JP, Boelcskei PL, Carrozzi L, Sepper R, Sweet R, Hider AZ	2005	12 Pays Européens	-687 participants -Age moy 40.3 ans -36% homme -employés hospitaliers	-Groupe Bupropion 7 semaines (517) / Groupe placebo (170)

Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease.	Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP	2005	Pays-Bas	-255 participants -Age moy 51 ans -60.5% femme -Patients BPCO	Groupe bupropion 150mg 6 jours puis 300mg 12 semaines
Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.	Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B	2001	Etats-Unis	-404 participants -45% femme -Patients BPCO	-Groupe bupropion 150 mg*2 (204)/ Groupe placebo (200)
A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia.	George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, Creedon CL, Potenza MN, Feingold A, Jatlow PI	2007	Canada	-58 participants Age moy de 41.2 ans groupe bupropion+ patch/39.3 ans groupe placebo + patch -39.6% femme -patients schizophrènes	-Groupe patch 21mg/24h + Bupropion 300mg(29) / Groupe patch + placebo(29)
A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia.	Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, Freudenreich O, Henderson DC, Schoenfeld DA, Rigotti NA, Goff DC	2007	Etats-Unis	-51 participants -Age moy 44.8ans gp exp./43.6ans gp placebo -patients schizophrènes	-étude de 20 mois -Groupe bupropion 150 mg 7 j et 300mg 1 semaine (25) / Groupe placebo (12 semaines)
A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients.	Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, Ridge JA, Langer C, Miyamoto C, Wileyto EP, Leone F	2010	Etats-Unis	-246 participants -Age moy 54.8 ans -48% femme	-Groupe patients dépressifs + placebo (27) / Groupe placebo patients non dépressifs (105) / Groupe bupropion patients dépressifs (28) / Groupe bupropion patients non dépressifs (86)
Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression.	Cox LS, Patten CA, Niaura RS, Decker PA, Rigotti N, Sachs DP, Buist AS, Hurt RD	2004	Etats-Unis	-784 participants -Age moy 32.1 ans	-étude de 2 ans -646 patients non dépressifs 137 patients dépressifs -150Mg 3Jours puis 300 mg 7 semaines puis pour les abstinents : prolongation du bupropion 300mg 1 an.
Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics.	Grant KM, Kelley SS, Smith LM, Agrawal S, Meyer JR, Romberger DJ.	2007	Etats-Unis	-58 participants -Age moy 39.6 ans -84% homme -patient dépendant à l'alcool en cours de suivi pour maintien d'abstinence	-étude 11 mois -Groupe bupropion 150mg 3j puis 300mg 2 mois + patch 21mg 4sem puis 14 mg et 7 mg 2 sem / Groupe placebo + patch.
A randomized, controlled trial of bupropion sustained-release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics.	Hays JT, Hurt RD, Decker PA, Croghan IT, Offord KP, Patten CA	2009	Etats-Unis	-110 participants -Age moy 43.8 ans - 78% groupe placebo et 79% groupe exp.	--Groupe bupropion 150mg 3jours puis 300mg suite à 8semaines de patch (56) /Groupe placebo (54)

Effectiveness of sustained-release bupropion in the treatment of smoker patients with cardiovascular disease.	Issa JS, Perez GH, Diament J, Zavattieri AG, de Oliveira KU	2007	Brésil	-100 participants atteints de maladies cardiovasculaires -40% femme	-Un échantillon de patients recevant 150 mg de bupropion puis 300 mg pendant douze semaines -suivi 1 an
Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial.	Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Sarrafzadegan N, Sharma S, Lauzon C, Yadav R, Pilote L	2013	Etats-Unis	-392 participants aux antécédents d'infarctus du myocarde récent -Age moy 53.9 ans -83.5% homme	-Groupe bupropion 9sem (192) / Groupe placebo (200)
Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Kalman D, Herz L, Monti P, Kahler CW, Mooney M, Rodrigues S, O'Connor K	2011	Etats-Unis	-143 participants -83% homme -Age moy 42 ans	-Etude 6 mois -Groupe bupropion + patch (73) / groupe patch + placebo (70)
A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation.	Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB.	1999	Etats-Unis	-893 participants	-Groupe placebo (160) / Groupe patch (244) neuf semaines / Groupe bupropion (244) / Groupe patch + bupropion (245)
Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo.	Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ	2001	Etats-Unis	-893 participants Age moy 44 ans -52% femme	-Groupe placebo (160) / Groupe patch (244) neuf semaines / Groupe bupropion (244) / Groupe patch + bupropion (245) -suivi 52 semaines
A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results.	Haggström FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC	2006	Brésil	-156 participants -Age moy 41.5 ans gp nortriptyline/44ans groupe bupropion/Gp placebo 45.5ans. -70% femme	-étude de 13 mois -Groupe Nortriptyline 75mg/j (35) / Groupe Bupropion 300mg/j (53) / Groupe placebo (51)
Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention.	Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, Rowland KM, Bernath A, Loots ML, Le-Lindqwister NA, Tschetter LK, Garneau SC, Flynn KA, Ebbert LP, Wender DB, Loprinzi CL	2007	Etats-Unis	1700participants	-Etude 18 mois -inhalateur de nicotine, le bupropion, ou les deux, pendant 3 mois pour tous les participants. -A 3 mois les 837 abstinents sont divisés en 2 groupe : Groupe inhalateur + bupropion (405) / Groupe placebo (432)

Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum.	Piper ME, Federman EB, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC, Baker TB	2007	Etats-Unis	-608 participants -57.9% femme -	-étude 3 ans -Groupe bupropion + gomme 4mg (228) / Groupe bupropion + placebo (224) / Groupe placebo-placebo (156)
A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse.	Covey LS, Glassman AH, Jiang H, Fried J, Masmela J, LoDuca C, Petkova E, Rodriguez K	2007	Etats-Unis	-588 participants -Age moy 42.5 ans -59% homme	-étude sur 5 ans et 8 mois - bupropion 300mg + patch 8 semaines puis sur les 289 abstinent Groupe poursuite du traitement 24 sem (73)/ Groupe bupropion + placebo (73) / Groupe gomme + placebo (72) / Groupe placebo + placebo (71)
An open-label study of naltrexone and bupropion combination therapy for smoking cessation in overweight and obese subjects.	Wilcox CS, Oskooilar N, Erickson JS, Billes SK, Katz BB, Tollefson G, Dunayevich E.	2010	Etats-Unis	-27 participants -Age moy 42.5 ans -55.3% homme	- Naltrexone 32mg/j + 360mg/24h 24semaines
Using extended cognitive behavioral treatment and medication to treat dependent smokers.	Hall SM, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Prochaska JJ, Robbins JA	2011	Etats-Unis	-406 participants -Age moy 40.7 ans -39.2% femme	-Etude 4 ans et 9 mois -12 semaines de bupropion 150 mg 2 jours puis 300mg + patch Puis 40 semaines Groupe sans traitement / Groupe placebo / Groupe bupropion + TCC / Groupe placebo +TCC
Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation.	Brown RA, Niaura R, Lloyd-Richardson EE, Strong DR, Kahler CW, Abrantes AM, Abrams D, Miller IW.	2007	Etats-Unis	-524 participants -47.5% femme -Age moy 44.27 ans	-Groupe TCC + bupropion(108) / Groupe TCC + placebo(112) / Groupe bupropion (108) / Groupe placebo seul (157) -sur 12 semaines
A randomized trial of short psychotherapy versus sustained-release bupropion for smoking cessation.	Zernig G, Wallner R, Grohs U, Kriechbaum N, Kemmler G, Saria A	2008	Australie	-779 participants	-Groupe TCC (366) / Groupe Bupropion 150 1sem et 150 2 fois par jour 8 semaines
Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation.	Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R	2002	Etats-Unis	-219 participants	-Groupe nortriptyline + TCC (35) / Groupe nortriptyline (38) / Groupe bupropion (36) / Groupe bupropion + TCC (37) /Groupe placebo + placebo (37) /placebo + TCC(36)

Annexe 8 .Description des études. Thérapie cognitivo-comportementale.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation.	<u>Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AE, Arredondo C, Murphy G, Hayward C, Celio M, Cromp D, Fong D, Pandurangi M</u>	2008	Etats-Unis	-301 participants -Age moy 45.9 ans -59.8% homme	-Groupe Bupropion 8 sem + patch + TCC puis division en Groupe soutien téléphonique (147) ou Groupe TCC (154).
The efficacy of moderate-intensity exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial.	<u>Marcus BH, Lewis BA, Hogan J, King TK, Albrecht AE, Bock B, Parisi AE, Niaura R, Abrams DB</u>	2005	Etas-Unis	-217participants -Age moy 42.8 ans -100% femme	-Groupe TCC 1heure/sem 8 semaine (108) / Groupe TCC + exercice physique modéré 165min/sem (109)
Using psychological insights to help people quit smoking.	<u>Ward T</u>	2001	Jamaïque	-75 participants -Age moy 42 gp A /38 ans gp B	-GroupeA TCC(stades de changement + auto efficacité) (37) / GroupeB TCC (stades de changement + auto efficacité + contre cognitivo comportemental) (38)
Extended treatment of older cigarette smokers.	<u>Hall SM, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Robbins JA, Prochaska JJ</u>	2009	Etats-Unis	-402 participants -Age 56.7 ans -40% femme	-12 semaines de Bupropion + gomme + conseil puis division en Groupe sans traitement (100)/ Groupe gomme 40 sem (99) / Groupe TCC 11séances de 40 minutes (99) / Groupe TCC +gomme (104)
Tobacco dependence treatment for Korean Americans: preliminary findings.	<u>Kim SS, Kim SH, Ziedonis D</u>	2012	Etats-Unis	-30 participants -Age moy 46.5 ans -77% homme -population Coréenne d'Amérique	-Groupe TCC + intervention de l'adaptation culturelle:(attitude, normes sociales, auto efficacité) / Groupe conseils -les deux reçoivent 8

					semaines de patch
Effectiveness of a cognitive behaviour therapy self-help programme for smokers in London, UK.	<u>Sykes CM, Marks DF</u>	2001	Angleterre	-260 participants -Age -36% homme -Situation socioéconomique faible	-Groupe TCC 30 séances (131) / Groupe contrôle (129)
Cognitive-behavioral therapy to promote smoking cessation among African American smokers: a randomized clinical trial.	<u>Webb MS, de Ybarra DR, Baker EA, Reis IM, Carey MP</u>	2010	Etats-Unis	-154 participants -Age moy 44 ans -56.5% femme -population Afro Américaine	-Etude deux ans -Groupe TCC (77) / Groupe éducation de la santé générale (77) -patch 21 mg puis 14 et 7 ans pour les deux groupes
Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy.	<u>Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, Peterson BL, Heine RP, Brouwer RJ, Fish L, Myers ER</u>	2007	Etats-Unis	-181 participantes Age moy 27 ans -femmes enceintes	-étude de 2 ans -Groupe TCC seul (59) / Groupe TCC + TRN (122)

Annexe 9 .Description des études. Hypnothérapie

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Hypnosis for smoking cessation: a randomized trial.	Carmody TP, Duncan C, Simon JA, Solkowitz S, Huggins J, Lee S, Delucchi K.	2007	Etats-Unis	-286 participants -Age moy 45 ans -61% homme groupe hypnose/49% groupe conseils	-étude de 27 mois -Gp hypnose (145)/Groupe conseils comportementaux(141)
Treatment effectiveness of hypnosis and behaviour therapy in smoking cessation: a methodological refinement.	Hyman GJ, Stanley RO, Burrows GD, Horne DJ.	1986	Australie	-60 participants -Age moyen 34.9 -71.7% femme	-Groupe hypnose (15) / Groupe placebo (15)/ Groupe documentation (15) / Groupe contrôle (15)

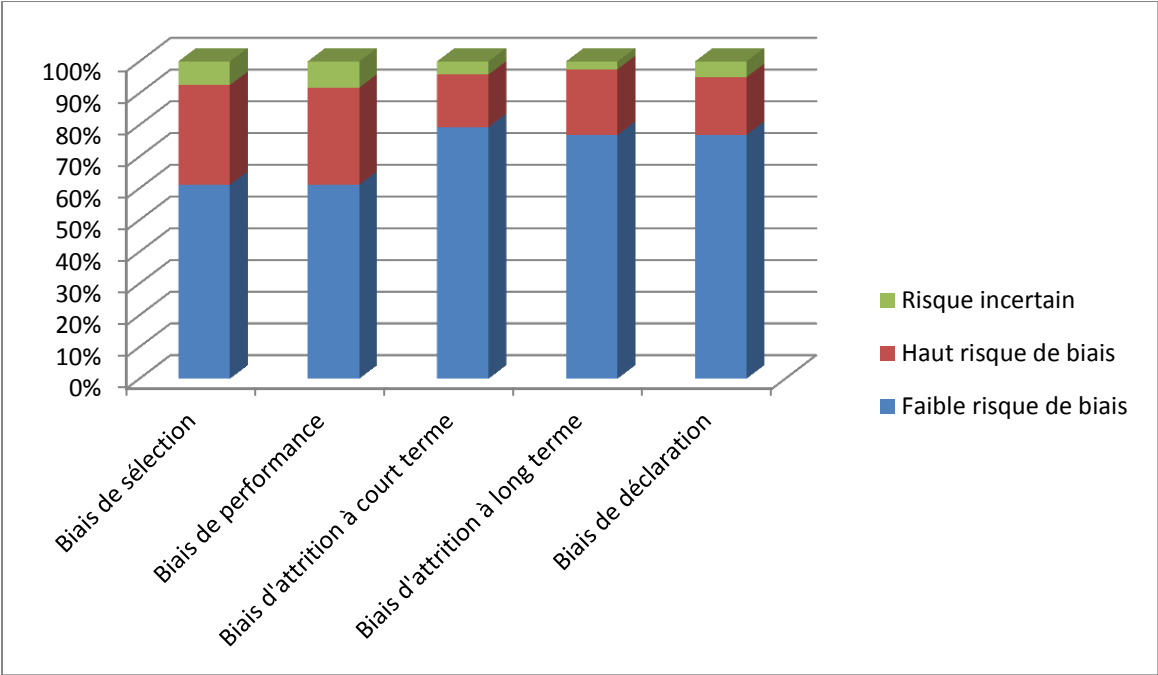
Annexe 10. Description des études. Acupuncture.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
A randomized controlled clinical trial of auricular acupuncture in smoking cessation.	Wu TP, Chen FP, Liu JY, Lin MH, Hwang SJ.	2007	Taiwan	-18% femme -118 patients -Age moy 53.7 ans	-étude 17 mois -8 sem d'auriculothérapie -Gp expérimental(59) -Gp placebo (59)
Effects of acupuncture on smoking cessation or reduction for motivated smokers.	He D, Berg JE, Hostmark AT	2001	Norvège	-46 patients -39% homme -âge moy 38 ans gp experimental-40 ans groupe placebo	-2 séances pendant 3 semaines d'acupuncture et acupressure -26 Gp exp-20 Gp placebo
A single-blind, placebo-controlled trial of a simple acupuncture treatment in the cessation of smoking.	Waite NR, Cloug JB	1998	Angleterre	-78 patients -35% femme -Age moy 45 ans	-étude de 6 mois -Gp électrostimulation(40)/Gp placebo(38)
Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture.	Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S	1997	France	-996 patients -55% homme -age moy 34 ans	-étude de 4 ans -Gp gomme+ acupuncture (268) -Gp gomme + placebo (213) -Gp placebo+acupuncture (272) -Gp place-placebo (243)

Annexe 11. Description des études. Cigarette électronique.

Titre	Auteurs	Date de publication	Pays	Participants	Intervention
Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomized controlled trial[126]	Bullen C, Howe C, Laugesen M , McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N	2013	Nouvelle-Zélande	62% femme Moy.43ans	-Gp placebo ecig -ecig 10 à 16 mg -patch 21mg -efficacité à 6 mois

Annexe 12.



Graphique Risque de biais toutes méthodes confondues.

Références Bibliographiques

- [1].Hill C. [Cancer prevention and screening] .Bull Cancer. 2013 Jun; 100(6):547-54
- [2].Organisation mondiale de la santé (page consultée le 03/01/2014). Centre des médias,[en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr>
- [3].Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004; 99(1):29–38
- [4].Guide du DES de Médecine générale. Faculté de Médecine de Lille-Université Lille 2 (page consultée le 03/01/2014). Présentation : Définition de la Médecine Générale [en ligne] www.hep.fr/DES/page1/page1.html
- [5] (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) (page consultée le 21/09/2012) <http://www.cochrane.fr/>
- [6].Daughton D, Susman J, Sitorius M, Belenky S, Millatmal T, Nowak R, Patil K, Rennard SI. Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group. *Arch Fam Med*. 1998 Sep-Oct;7(5):425-30.
- [7].Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA, Caldwell CC, Lee GA, Offord KP, Lauger GG, Marušić Z, Neese LW, Lundberg TG. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA*. 1994 Feb 23;271(8):595-600.
- [8].Richmond RL, Kehoe L, de Almeida Neto AC. Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. *Heart*. 1997 Dec;78(6):617-8.
- [9].Perng RP, Hsieh WC, Chen YM, Lu CC, Chiang SJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation. *J Formos Med Assoc*. 1998 Aug;97(8):547-51.
- [10].Yudkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):28-9
- [11].Hays JT, Croghan IT, Schroeder DR, Offord KP, Hurt RD, Wolter TD, Nides MA, Davidson M. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials. *Am J Public Health*. 1999 Nov;89(11):1701-7.
- [12].Rose JE, Herskovic JE, Behm FM, Westman EC. Precessation treatment with nicotine patch significantly increases abstinence rates relative to conventional treatment. *Nicotine Tob Res*. 2009 Sep;11(9):1067-75

- [13].Schuurmans MM, Diacon AH, van Biljon X, Bolliger CT. Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2004 May;99(5):634-40.
- [14].Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ, Causey D, Knowles M, Rolf CN, Cheney RA, Hatlelid K, Thompson AB, Rennard SI.Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessationtherapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study.*Arch Intern Med*. 1991 Apr;151(4):749-52.
- [15].Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, Connor P .Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotinepatches.*BMJ*. 1993 May 15;306(6888):1308-12.
- [16].Shiffman S, Di Marino ME, Pillitteri JL.The effectiveness of nicotine patch and nicotine lozenge in very heavy smokers. *J Subst Abuse Treat*. 2005 Jan;28(1):49-55.
- [17].Oncken C, Cooney J, Feinn R, Lando H, Kranzler HR.Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women. *Addict Behav*. 2007 Feb;32(2):296-309. Epub 2006 Jun 12.
- [18].Ahluwalia JS, McNagny SE, Clark WS.Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch.*J Gen Intern Med*. 1998 Jan;13(1):1-8.
- [19].Westman EC, Levin ED, Rose JE.The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling.*Arch Intern Med*. 1993 Aug 23;153(16):1917-23.
- [20].Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments.*Chest*. 1994 Feb;105(2):524-33.
- [21].Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Varady A.Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation.*J Consult Clin Psychol*. 1997 Aug;65(4):663-72.
- [22].Rigotti NA, Gonzales D, Dale LC, Lawrence D, Chang Y; CIRRUS Study Group. A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain.*Addiction*. 2009 Feb;104(2):266-76.
- [23].Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G.Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med*. 1995 Jan;24(1):41-7.
- [24].Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobaccoaddiction.Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, Schroeder JR.*Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e407-14.

- [25].Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, Baker TB.A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies.Arch Gen Psychiatry. 2009 Nov;66(11):1253-62.
- [26].Batra A, Klingler K, Landfeldt B, Friederich HM, Westin A, Danielsson T. Clin Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pharmacol Ther. 2005 Dec;78(6):689-96.
- [27].Shiffman S, Ferguson SG, Strahs KR Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial..Am J Prev Med. 2009 Feb;36(2):96-104.
- [28].Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tønnesen P.Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up.Addiction. 2003 Oct;98(10):1395-402.
- [29].Fortmann SP, Killen JD.Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention: results from a trial using population-based recruitment.J Consult Clin Psychol. 1995 Jun;63(3):460-8.
- [30].Kinnunen T, Leeman RF, Korhonen T, Quiles ZN, Terwal DM, Garvey AJ, Hartley HL.Exercise as an adjunct to nicotine gum in treating tobacco dependence among women.Nicotine Tob Res. 2008 Apr;10(4):689-703.
- [31].Etter JF, Huguelet P, Perneger TV, Cornuz J.Nicotine gum treatment before smoking cessation: a randomized trial. Arch Intern Med. 2009 Jun 8;169(11):1028-34.
- [32].Bullen C, Howe C, Lin RB, Grigg M, Laugesen M, McRobbie H, Glover M, Walker N, Wallace-Bell M, Whittaker R, Rodgers A.Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial. Addiction. 2010 Aug;105(8):1474-83.
- [33].Gross J, Johnson J, Sigler L, Stitzer ML Dose effects of nicotine gum.Addict Behav. 1995 May-Jun;20(3):371-81.
- [34].Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL, Utman CH, Doherty K, Rosner B, Vokonas PS. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence.Nicotine Tob Res. 2000 Feb;2(1):53-63.
- [35].Ahluwalia JS, Okuyemi K, Nollen N, Choi WS, Kaur H, Pulvers K, Mayo MS.The effects of nicotine gum and counseling among African American light smokers: a 2 x 2 factorial design. Addiction. 2006 Jun;101(6):883-91.
- [36].Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ.Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial.Int J Psychiatry Med. 2008;38(3):373-89.

[37].Cooney NL, Cooney JL, Perry BL, Carbone M, Cohen EH, Steinberg HR, Pilkey DT, Sevarino K, Oncken CA, Litt MD.Smoking cessation during alcohol treatment: a randomized trial of combination nicotine patch plus nicotine gum.Addiction. 2009 Sep;104(9):1588-96.

[38].Pack QR, Jorenby DE, Fiore MC, Jackson T, Weston P, Piper ME, Baker TB. JA comparison of the nicotine lozenge and nicotine gum: an effectiveness randomized controlled trial.WMJ. 2008 Aug;107(5):237-43.

[39].Ahmadi J, Ashkani H, Ahmadi M, Ahmadi N.Twenty-four week maintenance treatment of cigarette smoking with nicotine gum, clonidine and naltrexone.J Subst Abuse Treat. 2003 Apr;24(3):251-5.

[40].Hatsukami D, Jensen J, Allen S, Grillo M, Bliss R.Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users.J Consult Clin Psychol. 1996 Feb;64(1):153-61.

[41].Okuyemi KS, James AS, Mayo MS, Nollen N, Catley D, Choi WS, Ahluwalia JS.Pathways to health: a cluster randomized trial of nicotine gum and motivational interviewing for smoking cessation in low-income housing.Health Educ Behav. 2007 Feb;34(1):43-54.

[42].Hjalmarson A, Nilsson F, Sjöström L, Wiklund O.The nicotine inhaler in smoking cessation.Arch Intern Med. 1997 Aug 11-25;157(15):1721-8.

[43].Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial.Addiction. 1996 Sep;91(9):1293-306.

[44].Eur Respir J. Effect of a nicotine-free inhalator as part of a smoking-cessation programme. 2011 Nov;38(5):1005-11. doi: 10.1183/09031936.00109610. Epub 2011 May 12.

[45].Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe U. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. BMJ. 2000 Aug 5;321(7257):329-33.

[46].Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Arch Intern Med. 2000 Nov 13;160(20):3128-34.

[47].Kralikova E, Kozak JT, Rasmussen T, Gustavsson G, Le Houezec J. Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled

double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health*. 2009 Nov 27;9:433. doi: 10.1186/1471-2458-9-433.

[48]. Bolliger CT, van Biljon X, Axelsson A. A nicotine mouth spray for smoking cessation: a pilot study of preference, safety and efficacy. *Respiration*. 2007;74(2):196-201.

[49]. Hjalmarson A, Franzon M, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 1994 Nov 28;154(22):2567-72.

[50]. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Jarvis MJ, Hajek P, Belcher M, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet*. 1992 Aug 8;340(8815):324-9.

[51]. Schneider NG, Olmstead R, Mody FV, Doan K, Franzon M, Jarvik ME, Steinberg C. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction*. 1995 Dec;90(12):1671-82.

[52]. Blöndal T, Franzon M, Westin A. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1585-90.

[53]. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ*. 1999 Jan 30;318(7179):285-8.

[54]. Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat T, Abreu P, Correia EA, Park PW, Chopra P. *Clin Ther*. Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2011 Apr;33(4):465-77.

[55]. Fagerström K, Gilljam H, Metcalfe M, Tonstad S, Messig M. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 Dec 6;341:c6549

[56]. Wang C, Xiao D, Chan KP, Pothirat C, Garza D, Davies S. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study. *Respirology*. 2009 Apr;14(3):384-9

[57]. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing CB Jr, Williams KE. *Clin Ther*. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. 2007 Jun;29(6):1027-39

[58]. Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, Talbot SK, Callas PW, Fagerstrom KO. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2011 Oct;13(10):955-64.

- [59].Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, St Aubin LB, Russ C. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. Flexible Quit Date Study Group. *Nicotine Tob Res.* 2012 Mar;14(3):343-50
- [60].Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest.* 2011 Mar;139(3):591-9.
- [61].Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation.* 2010 Jan 19;121(2):221-9
- [62]A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Wong J, Abrishami A, Yang Y, Zaki A, Friedman Z, Selby P, Chapman KR, Chung F. *Anesthesiology.* 2012 Oct;117(4):755-64
- [63].Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17; 159(6):390-400.
- [64].Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):56-63
- [65].Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):47-55.
- [66].Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8.
- [67].Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax.* 2008 Aug;63(8):717-24.
- [68].Heydari G, Talischi F, Tafti SF, Masjedi MR. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Feb;16(2):268-72.
- [69].Stein MD, Caviness CM, Kurth ME, Audet D, Olson J, Anderson BJ. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: A randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Dec 1;133(2):486-93.

[70].Tsukahara H, Noda K, Saku K.Circ J.A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study). 2010 Apr;74(4):771-8.

[71].Ebbert JO, Croghan IT, Severson HH, Schroeder DR, Hays JT.A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States. *Nicotine Tob Res.* 2011 Sep;13(9):820-6.

[72].Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K.]Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7.

[73].The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial.Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, Williams KE, Billing CB Jr.*Curr Med Res Opin.* 2008 Jul;24(7):1931-41.

[74].McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, Jorenby DE, Shiffman S, Fiore MC, Baker TB.A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessationcounseling. *Nicotine Tob Res.* 2008 Apr;10(4):717-29.

[75].Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation.Killen JD, Fortmann SP, Murphy GM Jr, Hayward C, Arredondo C, Crompton D, Celio M, Abe L, Wang Y, Schatzberg AF.*J Consult Clin Psychol.* 2006 Apr;74(2):286-94.

[76].Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, Kotlyar M, Malcolm R, Nides MA, Dozier G, Bars MP, Jamerson BD.Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking*Am J Med.* 2004 Feb 1;116(3):151-7.

[77].Collins BN, Wileyto EP, Patterson F, Rukstalis M, Audrain-McGovern J, Kaufmann V, Pinto A, Hawk L, Niaura R, Epstein LH, Lerman C.Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. *Nicotine Tob Res.* 2004 Feb;6(1):27-37.

[78].Fossati R, Apolone G, Negri E, Compagnoni A, La Vecchia C, Mangano S, Clivio L, Garattini S; careGeneral Practice Tobacco Cessation Investigators Group. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary Arch *Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1791-7

[79]. Aubin HJ, Lebagy F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Lagrue G.Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2004 Sep;99(9):1206-18.

- [80]. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1997 Oct 23;337(17):1195-202.
- [81]. Leventhal AM, David SP, Brightman M, Strong D, McGeary JE, Brown RA, Lloyd-Richardson EE, Munafò M, Uhl GR, Niaura R. Dopamine D4 receptor gene variation moderates the efficacy of bupropion for smoking cessation. *Pharmacogenomics J.* 2012 Feb;12(1):86-92
- [82]. Faseru B, Nollen NL, Mayo MS, Krebill R, Choi WS, Benowitz NL, Tyndale RF, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Sanderson Cox L. Predictors of cessation in African American light smokers enrolled in a bupropion clinical trial. *Addict Behav.* 2013 Mar;38(3):1796-803. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.11.010.
- [83]. Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 24-31; 288(4):468-74.
- [84]. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2004 Sep 13;164(16):1797-803.
- [85] Holt S, Timu-Parata C, Ryder-Lewis S, Weatherall M, Beasley R. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. *Thorax.* 2005 Feb;60(2):120-3.
- [86]. Dalsgareth OJ, Hansen NC, Soes-Petersen U, Evald T, Hoegholm A, Barber J, Vestbo J. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine Tob Res.* 2004 Feb;6(1):55-61
- [87]. Zellweger JP, Boelcskei PL, Carrozzi L, Sepper R, Sweet R, Hider AZ. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals. *Am J Health Behav.* 2005 May-Jun;29(3):240-9.
- [88]. Best D. Bupropion assists with tobacco cessation in adolescents but relapse is high. *J Pediatr.* 2008 May;152(5):738-9
- [89]. Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Stone C, Samuels D, Levin SK, Green S, Schatzberg AF. Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion

combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. *J Consult Clin Psychol*. 2004 Aug;72(4):729-35.

[90]. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2286-92.

[91]. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001 May 19;357(9268):1571-5.

[92]. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, Creeden CL, Potenza MN, Feingold A, Jatlow PI A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 1;63(11):1092-6.

[93]. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, Freudenreich O, Henderson DC, Schoenfeld DA, Rigotti NA, Goff DC. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug;27(4):380-6.

[94]. Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, Ridge JA, Langer C, Miyamoto C, Wileyto EP, Leone F. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun;21(6):811-20.

[95]. Cox LS, Patten CA, Niaura RS, Decker PA, Rigotti N, Sachs DP, Buist AS, Hurt RD. Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression. *J Gen Intern Med*. 2004 Aug;19(8):828-34.

[96]. Grant KM, Kelley SS, Smith LM, Agrawal S, Meyer JR, Romberger DJ Alcohol. Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. *Alcohol*. 2007 Aug;41(5):381-91.

[97]. A randomized, controlled trial of bupropion sustained-release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics.

Hays JT, Hurt RD, Decker PA, Croghan IT, Offord KP, Patten CA. *Nicotine Tob Res*. 2009 Jul;11(7):859-67.

[98]. Issa JS, Perez GH, Diament J, Zavattieri AG, de Oliveira KU. Effectiveness of sustained-release bupropion in the treatment of smoker patients with cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88(4):434-40.

[99].Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Sarrafzadegan N, Sharma S, Lauzon C, Yadav R, Pilote L; ZESCA Investigators.Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial.J Am Coll Cardiol. 2013 Feb 5;61(5):524-32.

[100].Kalman D, Herz L, Monti P, Kahler CW, Mooney M, Rodrigues S, O'Connor K.Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study.Drug Alcohol Depend. 2011 Nov 1;118(2-3):111-8.

[101].Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB.A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessationN Engl J Med. 1999 Mar 4;340(9):685-91.

[102].Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo..Clin Ther. 2001 May;23(5):744-52

[103A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results.Haggström FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC.Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(3):205-9.

[104].Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, Rowland KM, Bernath A, Loots ML, Le-Lindqwister NA, Tschetter LK, Garneau SC, Flynn KA, Ebbert LP, Wender DB, Loprinzi CL.Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. Mayo Clin Proc. 2007 Feb;82(2):186-95.

[105].Piper ME, Federman EB, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC, Baker TB.Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. Nicotine Tob Res. 2007 Sep;9(9):947-54.

[106].Covey LS, Glassman AH, Jiang H, Fried J, Masmela J, LoDuca C, Petkova E, Rodriguez K.A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse. Addiction. 2007 Aug;102(8):1292-302.

- [107].Wilcox CS, Oskooilar N, Erickson JS, Billes SK, Katz BB, Tollefson G, Dunayevich E. An open-label study of naltrexone and bupropion combination therapy for smoking cessation in overweight and obese subjects. *Addict Behav.* 2010 Mar;35(3):229-34.
- [108].Hall SM, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Prochaska JJ, Robbins JA. Using extended cognitive behavioral treatment and medication to treat dependent smokers. *Am J Public Health.* 2011 Dec;101(12):2349-56.
- [109].Brown RA, Niaura R, Lloyd-Richardson EE, Strong DR, Kahler CW, Abrantes AM, Abrams D, Miller IW. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2007 Jul;9(7):721-30
- [110].Zernig G, Wallner R, Grohs U, Kriechbaum N, Kemmler G, Saria A. A randomized trial of short psychotherapy versus sustained-release bupropion for smoking cessation. *Addiction.* 2008 Dec;103(12):2024-31.
- [111].Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Oct;59(10):930-6.
- [112].Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, Arredondo C, Murphy G, Hayward C, Celio M, Crompton D, Fong D, Pandurangi M. Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. *Addiction.* 2008 Aug;103(8):1381-90.
- [113].Marcus BH, Lewis BA, Hogan J, King TK, Albrecht AE, Bock B, Parisi AF, Niaura R, Abrams DB. The efficacy of moderate-intensity exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res.* 2005 Dec;7(6):871-80.
- [114].Ward T. Using psychological insights to help people quit smoking. *J Adv Nurs.* 2001 Jun;34(6):754-9.
- [115].Hall SM, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Robbins JA, Prochaska JJ. Extended treatment of older cigarette smokers. *Addiction.* 2009 Jun;104(6):1043-52
- [116].Kim SS, Kim SH, Ziedonis D. Tobacco dependence treatment for Korean Americans: preliminary findings. *J Immigr Minor Health.* 2012 Jun;14(3):395-404.
- [117].Sykes CM, Marks DF. Effectiveness of a cognitive behaviour therapy self-help programme for smokers in London, UK. *Health Promot Int.* 2001 Sep;16(3):255-60.

- [118].Webb MS, de Ybarra DR, Baker EA, Reis IM, Carey MP. J Consult Clin Psychol. Cognitive-behavioral therapy to promote smoking cessation among African American smokers: a randomized clinical trial.2010 Feb;78(1):24-33. doi: 10.1037/a0017669.
- [119].Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, Peterson BL, Heine RP, Brouwer RJ, Fish L, Myers ER. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy.Am J Prev Med. 2007 Oct;33(4):297-305.
- [120].Carmody TP, Duncan C, Simon JA, Solkowitz S, Huggins J, Lee S, Delucchi K. Hypnosis for smoking cessation: a randomized trial.Nicotine Tob Res. 2008 May;10(5):811-8.
- [121].Hyman GJ, Stanley RO, Burrows GD, Horne DJ. Treatment effectiveness of hypnosis and behaviour therapy in smoking cessation: a methodological refinement.Addict Behav. 1986;11(4):355-65.
- [122].Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture.Prev Med. 1997 Jan-Feb;26(1):25-8.
- [123].He D, Berg JE, Høstmark AT. Effects of acupuncture on smoking cessation or reduction for motivated smokers.Prev Med. 1997 Mar-Apr;26(2):208-14.
- [124].Waite NR, Clough JB. A single-blind, placebo-controlled trial of a simple acupuncture treatment in the cessation of smoking. Br J Gen Pract. 1998 Aug;48(433):1487-90.
- [125].Wu TP, Chen FP, Liu JY, Lin MH, Hwang SJ. A randomized controlled clinical trial of auricular acupuncture in smoking cessation.J Chin Med Assoc. 2007 Aug;70(8):331-8.
- [126].Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial.Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1629-37
- [127].Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis.Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5: 1469-493
- [128].Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Pilote LPharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2008 Jul 15;179(2):135-44.
- [129].Ebbert J, Montori VM, Erwin PJ, Stead LF.Interventions for smokeless tobacco use cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD004306.1469-493
- [130].Update on pharmacologic and nonpharmacologic therapies for smoking cessation. Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R. Can Fam Physician. 2008 Jul;54(7):994-9.

[131].Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF.]Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD001008

[132].White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation.BMC Public Health. 2012 Apr 4;12:271

[133].Dickson-Spillmann M, Kraemer T, Rust K, Schaub M.Group hypnotherapy versus group relaxation for smoking cessation: an RCT study protocol. BMC Public Health. 2012 Apr 4;12:271

AUTEUR : MABRIEZ Harmony

Date de Soutenance : 10 Avril 2014

Titre de la Thèse : Les méthodes de sevrage tabagique efficaces à utiliser en Médecine Générale : une Revue de la littérature.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES Médecine Générale

Mots-clés : sevrage tabagique, efficacité, méthodes de sevrage, études randomisées

Résumé : Les méthodes de sevrage tabagique efficaces à utiliser en Médecine Générale : une Revue de la littérature.

Contexte : Le tabac tue actuellement plus de 6 millions de personnes par an dans le monde, et ce chiffre est estimé à 8 millions d'ici 2030. Le Médecin Généraliste est le premier recours. Il est de ses fonctions d'aider le patient dans sevrage tabagique. L'objectif de ce travail est de déterminer l'efficacité des différentes méthodes afin de pouvoir les proposer en Médecine Générale.

Méthode : Revue de la Littérature basée sur la Méthode Cochrane incluant des études randomisées, aux résultats biochimiquement recherchés, avec un suivi de six mois ou plus.

Résultats : 121 études sont analysées. Leurs résultats nous permettent d'avancer que la Varénicline ressort comme la méthode la plus efficace à court et long terme. Le patch transdermique et le Bupropion nous semblent être une alternative très intéressante, mais leur efficacité à long terme reste à débattre. La thérapie cognitivo-comportementale, a elle aussi, fournit des résultats significatifs. Quant à la gomme, l'inhalateur, le spray nasal, les résultats retrouvés nous amènent à conclure que, même s'ils semblent efficaces, seul, à court terme, il est plus judicieux de les utiliser en combinaison avec les traitements précédents. L'acupuncture, l'hypnothérapie et la cigarette électronique montrent une efficacité plus faible, moins significative. Nous pouvons affirmer, également que toutes les méthodes étudiées peuvent fournir un taux d'abstinence plus important, s'ils sont utilisés sur une longue période et de manière intensive. Aucune de ces méthodes ne semblent avoir des effets indésirables susceptibles de diminuer leurs utilisations.

Conclusion : Les Médecins Généralistes peuvent penser à un meilleurs taux d'abstinence de tabac chez leurs patients, en proposant la Varénicline en première intention et en l'absence de contre-indication. Le patch transdermique et le Bupropion sont une alternative convenable. Les autres méthodes sont à utiliser en association avec ces trois méthodes citées. De plus, combiner plusieurs méthodes, assurer un suivi régulier, et conseiller les patients tout au long du sevrage tabagique augmentent considérablement le taux de réussite.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur O.COTTENCIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur R.GLANTENET

Monsieur le Docteur D.DELEPLANQUE

Monsieur le Docteur L.CONVERT