

## Stratégies de cessation tabagique

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)  
Direction du médicament



# Stratégies de cessation tabagique

*Rédigé par*  
Alain Prémont  
Delphine Rochefort

*Coordination scientifique*  
Mélanie Tardif

*Sous la direction de*  
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## **Membres de l'équipe projet**

### **Auteurs principaux**

Alain Prémont, Pharm. D, MBA  
Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

### **Coordonnatrice scientifique**

Mélanie Tardif, Ph. D.

### **Directrice**

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

### **Repérage d'information scientifique**

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

### **Soutien administratif**

Ginette Petit

---

## **Équipe de l'édition**

Patricia Labelle  
Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Gilles Bordage, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

## **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019  
Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84677-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratégies de cessation tabagique. Rapport rédigé par Alain Prémont et Delphine Rochefort. Québec, Qc : INESSS; 2019. 32 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## **Lecteurs externes**

Pour cet état des connaissances, les lecteurs externes sont :

**D<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, Clinique de médecine familiale de La Malbaie, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval, Québec

**M. Georges-Émile Bourgault**, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

## **Déclaration d'intérêts**

Aucun conflit d'intérêts déclaré

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	V
INTRODUCTION .....	1
1. MÉTHODOLOGIE .....	3
1.1. Question décisionnelle .....	3
1.2. Questions d'évaluation.....	3
1.3. Méthodes de collecte de données scientifiques et de recommandations cliniques .....	4
1.4. Méthode de collecte d'information contextuelle .....	7
1.5. Méthode de collecte d'information sur les mesures de remboursement des TRN .....	7
1.6. Validation.....	8
2. EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET TAUX D'ABANDON .....	9
2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus.....	9
2.2. Efficacité.....	9
2.3. Innocuité.....	11
2.4. Taux d'abandon des TRN .....	13
3. RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	15
3.1. Sélection, description et qualité des documents retenus.....	15
3.2. Synthèse des recommandations cliniques.....	15
4. MESURES DE REMBOURSEMENT DES THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DE LA NICOTINE .....	17
4.1. Sélection, description et qualité des documents retenus.....	17
4.2. Au Canada .....	17
4.3. Autres pays .....	20
5. CONTEXTUALISATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE .....	21
DISCUSSION .....	23
CONCLUSION.....	27
RÉFÉRENCES .....	28

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion pour les questions d'évaluation .....	5
Tableau 2	Synthèse de la couverture provinciale publique des thérapies de remplacement de la nicotine (TRN) .....	18





# RÉSUMÉ

## Introduction

Les thérapies de remplacement de la nicotine (TRN) ont un profil d'efficacité et d'innocuité bien connu aux doses usuelles. En ce qui concerne l'usage de doses plus élevées des timbres, les TRN à longue action, bien qu'elles soient utilisées dans certains milieux pour des fumeurs ayant subi des échecs antérieurs par rapport à l'arrêt tabagique ou présentant des problèmes plus importants de dépendance<sup>1</sup> à la nicotine, leur efficacité et leur innocuité sont peu documentées.

C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour produire un état des connaissances sur l'efficacité des TRN, notamment les hautes doses de nicotine administrées sous forme de timbres dans la cessation tabagique. Cette demande s'inscrit dans la volonté et les orientations du MSSS d'améliorer l'accès aux aides pharmacologiques à l'abandon du tabagisme dans le cadre de la révision du Plan québécois de lutte contre le tabagisme.

## Méthodologie

Une revue systématique (RS) de RS et de guides de pratique clinique (GPC) a été menée en respect des normes de l'INESSS. La recherche a été effectuée dans trois bases de données concernant les documents publiés en français et en anglais entre janvier 2013 et décembre 2018 pour les GPC, et entre janvier 2016 et décembre 2018 pour les RS. Afin de repérer les documents contenant des recommandations cliniques, la recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant notamment les sites Web des agences, organismes, associations, institutions et sociétés savantes reconnus dans le domaine. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Les documents rédigés par des associations ou des ordres professionnels, des organismes réglementaires du Québec et du Canada de même que le moteur de recherche Google ont aussi été consultés afin de contextualiser notamment l'usage des hautes doses de timbres de nicotine et des modalités de soutien au remboursement des aides à l'arrêt tabagique.

## Résultats

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 1 629 documents, parmi lesquels une RS de bonne qualité récente portant sur 63 essais avec 41 509 participants, dont 9 études comparant l'efficacité des doses de timbres entre elles [Lindson *et al.*, 2019] ont été retenues. Trois documents comportant des recommandations [Shields *et al.*, 2016; HAS, 2014; NICE, 2013] concernant des hautes doses de timbres ont aussi été

---

<sup>1</sup> Les fumeurs plus dépendants sont ceux qui fument 25 cigarettes ou plus par jour et/ou ceux qui fument leur première cigarette moins de 30 minutes après le réveil, ceux souffrant de problèmes de santé mentale ou de problèmes de consommation de substances. Ils peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou de plus longue durée [Prochaska et Benowitz, 2016].

repérés et inclus dans la réalisation de cet état des connaissances. Il est ressorti de l'analyse des auteurs de la RS que les timbres de 42/44 mg ont un effet estimé comparable aux timbres de 21/22 mg (RR 1,09, IC 95 % : 0,93 à 1,29, 5 études, N = 1 655,  $I^2 = 38$  %), et ce, avec un niveau de preuve scientifique jugé élevé par les auteurs qui sont de surcroît persuadés que ces conclusions peuvent s'appliquer à des usagers fumant jusqu'à 38 cigarettes par jour. Par ailleurs, selon l'analyse des auteurs, les timbres de 21/25 mg sont plus efficaces que ceux de 14/15 mg (RR 1,24, IC 95 % : 1,07 à 1,44, 4 études, N = 3 983,  $I^2 = 0$  %) La mise à jour de la RS sur l'efficacité de l'association entre des timbres de nicotine et une TRN à action rapide a permis de renforcer les conclusions selon lesquelles cette stratégie est bénéfique (RR 1,25, IC 95 % : 1,15 à 1,36, 14 études, N = 11 356,  $I^2 = 4$  %). Le temps d'utilisation des timbres variait dans les études retenues entre 6 et 24 semaines et comportait pour la majorité une période de sevrage graduelle de la TRN. Selon les analyses effectuées, le profil d'innocuité des différentes TRN semble similaire, bien que cette conclusion s'appuie sur un niveau de preuve scientifique faible. Concernant les recommandations sur les hautes doses, elles apparaissent dans les initiatives locales et dans certaines associations, mais sont peu présentes dans les GPC et les lignes directrices. Le remboursement de ce type de traitement est autorisé pour une durée de 12 semaines consécutives par période de 12 mois au Québec ainsi que dans certaines autres juridictions. Concrètement, on autorise ainsi le remboursement d'une quantité totale de 84 timbres et de 840 unités de TRN à action rapide. Ce remboursement varie positivement ou négativement selon différentes juridictions, allant d'une bonification de la quantité remboursée par l'entremise du programme des médicaments d'exception à une restriction d'un montant forfaitaire à vie.

## Conclusions

Cet état de connaissances a permis de mettre en évidence une efficacité similaire des timbres de 42 mg et de 21 mg quant au taux d'abstinence à long terme. Par contre, la population qui fume plus de 38 cigarettes par jour est sous-représentée dans les études et il est difficile d'extrapoler les résultats d'efficacité à cette sous-population. De plus, bien que le profil d'innocuité soit similaire selon les données disponibles, le niveau de preuve scientifique est faible et les études n'ont pas été conçues avec la puissance statistique nécessaire pour bien comparer ce paramètre clinique. Le taux d'abandon significativement plus élevé chez les participants des groupes utilisant de hautes doses de timbres de nicotine pourrait découler d'effets indésirables insuffisamment rapportés dans les études. Toutefois, d'autres études sont requises pour mieux documenter cette hypothèse. Actuellement, la couverture des TRN n'exclut pas l'usage de plus hautes doses de timbres, bien que la quantité totale de timbres ne soit pas modifiée, et l'usage de la thérapie combinée, la plus efficace, est autorisé pour une durée de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. Dans l'optique d'augmenter l'accès au service, l'option de couvrir plus d'un essai par période de 12 mois pourrait être évaluée afin notamment d'aider et d'inciter les personnes qui rechutent à retenter un arrêt tabagique.

# SUMMARY

## Smoking cessation strategies

### Introduction

The efficacy and safety profile of nicotine replacement therapies (NRTs) at the usual doses is well known. On the other hand, the efficacy and safety of higher doses used in patches, the long-acting form of NRT, although utilized in certain settings for smokers who previously experienced smoking-cessation failures or who have greater nicotine dependence problems<sup>2</sup>, are poorly documented.

It was against this background that the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to prepare a state-of-knowledge report on the efficacy of NRTs, in particular, high nicotine doses administered via smoking cessation patches. This request ties in with the MSSS's desire and goals to improve access to pharmacological smoking cessation aids as part of the revision of the Plan québécois de lutte contre le tabagisme (Tobacco Control Plan).

### Methodology

A systematic review (SR) of SRs and clinical practice guidelines (CPGs) was carried out in accordance with INESSS's standards. The search was conducted in three databases for items published in French or English between January 2013 and December 2018 for CPGs and between January 2016 and December 2018 for SRs. To find items containing clinical recommendations, a grey literature search was performed by consulting, among other things, the websites of agencies, bodies, associations, institutions and learned societies recognized in this area. The bibliographies of the selected publications were examined for other relevant items. As well, items drafted by associations, professional bodies and Quebec and Canadian regulatory bodies were consulted and the Google search engine queried in order to specifically contextualize the use of high nicotine patch doses and the measures supporting coverage of smoking cessation aids.

### Results

The scientific data search yielded 1629 items, including a good-quality SR of 63 trials involving 41,509 participants, of which 9 comparing the efficacy of patch doses with each other [Lindson *et al.*, 2019] were selected. Three publications containing recommendations [Shields *et al.*, 2016; HAS, 2014; NICE, 2013] concerning high patch doses were found as well and were used when preparing this state-of-knowledge report. The analysis by the authors of the SR shows that 42/44-mg patches have an estimated

---

<sup>2</sup> More dependent smokers are those who smoke 25 or more cigarettes a day and/or those who smoke their first cigarette within 30 minutes of waking and those with mental health or substance use problems. They may require higher doses or a longer duration [Prochaska and Benowitz, 2016].

effect comparable to that of 21/22-mg patches (RR = 1.09; 95% CI: 0.93 to 1.29; 5 studies, N = 1655, I<sup>2</sup> = 38%), this with a level of scientific evidence considered high by the authors, who, additionally, are confident that these conclusions are applicable to individuals who smoke up to 38 cigarettes a day. As well, according to their analysis, 21/25-mg patches are more efficacious than 14/15-mg patches (RR = 1.24; 95% CI: 1.07 to 1.44; 4 studies, N = 3983, I<sup>2</sup> = 0%). The update by the authors of the SR on the efficacy of nicotine patches in combination with a fast-acting NRT strengthened the conclusions that this strategy is beneficial (RR = 1.25; 95% CI: 1.15 to 1.36; 14 studies, N = 11,356, I<sup>2</sup> = 4%). The duration of patch use in the selected studies varied from 6 to 24 weeks and included, in most cases, a period of gradual withdrawal from NRT. According to the analyses, the different NRTs seem to have a similar safety profile, although this conclusion is based on a low level of scientific evidence. As regards the recommendations concerning high doses, they appear in local initiatives and in certain combinations but are seldom encountered in CPGs or guidance documents. In Quebec and certain other jurisdictions, coverage of this type of treatment is authorized for duration of 12 consecutive weeks per 12-month period. In concrete terms, coverage is thus authorized for a total of 84 patches and 840 fast-acting NRT units. This coverage varies positively or negatively between different jurisdictions, from an increase in the quantity covered under the exception drug program to a restriction by way of a fixed lifetime amount.

## **Conclusions**

This state-of-knowledge report shows that 42-mg and 21-mg patches have similar efficacy with regard to the long-term abstinence rate. However, the population that smokes more than 38 cigarettes a day was underrepresented in the studies, and it is difficult to extrapolate the efficacy results to this subpopulation. Furthermore, although the safety profile is similar, according to the available data, the level of scientific evidence is low, and the studies were not designed with sufficient statistical power to properly compare this clinical parameter. The significantly higher dropout rate among the participants in the groups using high nicotine patch doses may have been due to adverse events that were underreported in these studies. Other studies are needed to better document this hypothesis. Currently, the coverage of NRTs does not preclude the use of higher patch doses, even though the total quantity of patches remains the same, and the use of combination therapy, which is the more efficacious one, is authorized for a duration of 12 consecutive weeks per 12-month period. To increase access to this service, the option of covering more than one trial per 12-month period might be examined, mainly to help and encourage individuals who relapse to try quitting again.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE-GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale</i>
CAN-ADAPTT	Canadian Action Network for the Advancement, Dissemination and Adoption of Practice-informed Tobacco Treatment
Cig./jr	Cigarettes par jour
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
GIN	Guidelines International Network
GPC	Guides de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IC	Intervalle de confiance
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	La population, l'intervention, le comparateur, les résultats (issues cliniques ou <i>outcomes</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	<i>Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cote
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif
RS	Revue systématique
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSNA	Services de santé non assurés
TRN	Thérapie de remplacement de la nicotine



# INTRODUCTION

## Problématique

Les thérapies de remplacement nicotinique (TRN) permettent de suppléer à la quantité de nicotine habituellement contenue dans la quantité totale de cigarettes quotidiennes consommée dans le but de réduire la motivation à fumer et les symptômes de sevrage physiologiques et psychomoteurs souvent ressentis lors d'une tentative de cessation tabagique, augmentant ainsi la probabilité de rester abstinent [Lindson *et al.*, 2019; West et Shiffman, 2001].

Aucun des produits de TRN disponibles ne délivre des doses aussi élevées de nicotine aussi rapidement que les cigarettes. La cigarette libère en moyenne entre 1 et 3 mg de nicotine et le fumeur fumant un paquet par jour en absorbe de 20 à 40 mg par jour [Lindson *et al.*, 2019; Henningfield *et al.*, 2005]. La classe des TRN est composée de timbres à libération constante durant 24 h (ceux à libération durant 16 h ne sont plus disponibles au Canada) et de formes à action rapide (gomme, préparations en aérosol nasal ou inhalées et orales). Les dosages de timbres disponibles répondent généralement au besoin des fumeurs désirant cesser leur consommation tabagique (21 mg pour 4 à 6 semaines, 14 mg pour 2 semaines puis 7 mg pour 2 semaines). Toutefois, ils ne remplacent aucune des activités comportementales du tabagisme. En revanche, les autres types de TRN, à action rapide, imitent certaines des actions de fumer de la main à la bouche et/ou fournissent un substitut oral, et agissent plus rapidement, mais nécessitent plus d'effort de la part de l'utilisateur [Lindson *et al.*, 2019].

L'aide et le soutien à la cessation tabagique devraient être individualisés selon les besoins spécifiques des patients. Cela est particulièrement vrai pour des fumeurs ayant déjà tentés un arrêt tabagique ou présentant des problèmes plus importants de dépendance à la nicotine<sup>3</sup> ainsi que pour les métaboliseurs rapides. En dépit de l'absence de données permettant de démontrer formellement l'efficacité du recours à des doses élevées de TRN pour ces populations, cette pratique peut être tentante afin de faciliter la gestion des symptômes de sevrage nicotinique au cours des semaines suivant la cessation tabagique.

Il existe déjà des preuves qui appuient l'usage des TRN. En effet, il a été démontré que les TRN sont aussi efficaces que le bupropion, un antidépresseur, mais moins efficaces que la varénicline, un agoniste de la nicotine. Cependant, lorsque différents types de TRN sont associés, la combinaison de TRN est aussi efficace que la varénicline [Lindson *et al.*, 2019; Cahill *et al.*, 2013].

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que l'usage des TRN apportait des bénéfices supérieurs à celui de mesures de contrôle (placebo, aucune intervention). La cohérence

---

<sup>3</sup> Les fumeurs plus dépendants fument 25 cigarettes ou plus par jour et/ou ceux qui fument leur première cigarette moins de 30 minutes après le réveil, ceux souffrant de problèmes de santé mentale ou de problèmes de consommation de substances peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou de plus longue durée [Prochaska et Benowitz, 2016].

entre les différentes études publiées dans les 20 dernières années a pour effet qu'il est peu probable que les conclusions soient modifiées par de futures recherches. C'est pourquoi le groupe Cochrane a dernièrement souligné qu'il ne mettrait plus à jour ce volet [Hartmann-Boyce *et al.*, 2018].

Cependant, selon les auteurs, d'autres études sont requises pour connaître les bénéfices des hautes doses de timbres comparativement aux autres options disponibles de même que ceux de la cigarette électronique comparativement aux TRN [Hartmann-Boyce *et al.*, 2018].

## **Contexte de l'amorce des travaux**

Dans l'optique de connaître la pertinence clinique et l'efficacité de hautes doses de timbres (correspondant à une dose supérieure à 21 mg de nicotine par jour, par le biais de l'application de plus d'un timbre par jour pour atteindre 28 mg, 35 mg ou 42 mg) pour favoriser la cessation tabagique, la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour que soit réalisé un état des connaissances. Cette demande s'inscrit dans la volonté et les orientations du MSSS de favoriser un accès optimal aux aides pharmacologiques à l'abandon du tabagisme dans le cadre de la révision du Plan québécois de lutte contre le tabagisme.

Afin d'outiller le MSSS dans sa réflexion sur l'accès aux TRN, il a été convenu de broser un portrait global de la littérature sur les stratégies de cessation tabagique et de documenter les modalités de remboursement des TRN dans d'autres juridictions que le Québec. Les dimensions économiques, organisationnelles, sociales et éthiques n'ont pas été traitées dans le présent état des connaissances.

L'efficacité et l'innocuité des TRN dans un contexte autre que la cessation tabagique ambulatoire ont été exclues du présent mandat, tout comme les stratégies d'aide à l'abandon du tabagisme chez la femme enceinte, l'accompagnement ainsi que la comparaison des TRN aux autres pharmacothérapies ou à la cigarette électronique.



# 1. MÉTHODOLOGIE

## 1.1. Question décisionnelle

Y a-t-il des stratégies (hautes doses de timbres ou association de TRN) d'aide à l'abandon du tabagisme qui bénéficieraient d'une modification de l'accès dans le cadre de la révision du Plan québécois de lutte contre le tabagisme?

## 1.2. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population, l'intervention, le comparateur, les résultats (issues cliniques ou *outcomes*).

### **Efficacité et sécurité**

1. Quelles sont l'efficacité et l'innocuité comparées des différentes formes, doses (particulièrement les hautes doses de timbres) et durées des traitements de substitution de la nicotine (TRN), y compris les gommes, les timbres, les préparations en aérosol nasal ou inhalées et orales, seules ou en association, visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire, chez les fumeurs plus<sup>4</sup> ou moins dépendants?
2. Quel est le taux d'abandon des différentes formes, doses (particulièrement les hautes doses de timbres) et durées des traitements de substitution de la nicotine (TRN), y compris les gommes, les timbres, les préparations en aérosol nasal ou inhalées et orales, seules ou en association, visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire, chez les fumeurs plus<sup>3</sup> ou moins dépendants?

### **Modalités de bonne pratique clinique**

3. Quelles sont les recommandations de bonne pratique publiées par des sociétés savantes ou des agences d'évaluation des technologies en santé concernant l'utilisation de hautes doses de timbres de nicotine visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire?
4. Quelles sont les pratiques québécoises et canadiennes relatives à la cessation tabagique documentées dans la littérature?

---

<sup>4</sup> Les fumeurs plus dépendants fument 25 cigarettes ou plus par jour et/ou ceux qui fument leur première cigarette moins de 30 minutes après le réveil, ceux souffrant de problèmes de santé mentale ou de problèmes de consommation de substances peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou de plus longue durée [Prochaska et Benowitz, 2016].

### **Mesures administratives de soutien**

5. Quelles sont les mesures administratives en place pour le remboursement des thérapies de remplacement de la nicotine (TRN) indiquées comme aides à la cessation tabagique au régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec?
6. Quelles sont les mesures administratives en place pour le remboursement des aides à la cessation tabagique dans d'autres provinces, territoires ou pays que le Québec?

Les méthodes proposées pour traiter les questions d'évaluation respectent les normes de qualité de l'INESSS. Une recherche documentaire a été réalisée pour chacune des questions d'évaluation.

## **1.3. Méthodes de collecte de données scientifiques et de recommandations cliniques**

### **1.3.1. Stratégie de repérage d'information scientifique et de recommandations cliniques**

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée, en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (CD), en ne retenant que les termes de recherche appropriés pour les TRN et peut être consultée dans les annexes complémentaires du rapport (annexe A). Parce que de bonnes revues systématiques sont disponibles sur le sujet, la recherche documentaire a été limitée aux revues systématiques avec ou sans méta-analyse comparant les TRN, les unes par rapport aux autres.

La recherche systématique a été effectuée dans les banques de données PubMed, Embase et EBM Reviews afin de recenser les revues systématiques et les GPC. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre 2013 et décembre 2018 et uniquement les publications en français et en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Enfin, les auteurs d'un protocole de revue Cochrane ont été contactés pour connaître la date de disponibilité de cette revue.

Afin de recenser les documents provenant de la littérature grise, la recherche a été effectuée en consultant entre autres les sites Internet des agences, organismes, associations et institutions suivants : Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

Le moteur de recherche Google (DR) a aussi été interrogé afin de repérer des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, par exemple Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA), des lignes directrices et des GPC provenant de sociétés savantes reconnues dans le domaine et des documents rédigés par des associations, ordres professionnels ou autres organisations du Québec, incluant

le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

### 1.3.2. Sélection des documents

La première sélection des documents répertoriés par la recherche systématique de l'information scientifique a été effectuée par deux examinateurs (AP, DR). Cette première sélection était basée sur les titres et résumés des documents et a été effectuée selon les critères présentés ci-dessous (population, période de recherche). La deuxième sélection a été basée sur la lecture complète des documents en fonction de l'ensemble des critères et a été effectuée par deux examinateurs (AP, DR). L'avis d'un troisième examinateur n'a pas été requis. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse.

La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection des documents a été faite en contactant les auteurs de la publication concernée, notamment pour obtenir un volet complet non encore publié de la revue Cochrane. Les arguments à l'origine d'une inclusion ou d'une exclusion ont été conservés dans un fichier de gestion des références. Un diagramme de flot selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté dans les annexes complémentaires du rapport (annexe B) ainsi que la liste des études exclues avec les raisons de l'exclusion (annexe C).

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion pour les questions d'évaluation**

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
<b>Questions 1 et 2</b>		
POPULATION	Personnes désirant cesser de fumer	Femmes enceintes
INTERVENTION	TRN (timbre, préparations en aérosol nasal ou inhalé et orales, seules ou en association)	Cigarette électronique Pharmacothérapie
COMPARATEUR	Même TRN à différentes doses ou durées ou autres formes de TRN	Cigarette électronique Pharmacothérapie
RÉSULTAT	Arrêt tabagique avec de suivi 6 mois et plus	
MILIEU	Ambulatoire	Hospitalier
TYPE DE PUBLICATION	RS avec ou sans méta-analyse	
PÉRIODE DE RECHERCHE	Janvier 2018 à décembre 2018	
LANGUE	Français et anglais	Autres que français et anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Publications jugées de qualité méthodologique acceptable à partir de l'outil d'évaluation R-AMSTAR	

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
<b>Question 3</b>		
POPULATION	Personnes désirant cesser de fumer	Femmes enceintes
INTERVENTION	Cessation tabagique	
RÉSULTAT	Arrêt tabagique	
MILIEU	Ambulatoire	Hospitalier
TYPE DE PUBLICATION	GPC et lignes directrices	
PÉRIODE DE RECHERCHE	2013 à décembre 2018	
LANGUE	Français et anglais	Autres que français et anglais

### 1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (AP, DR). L'outil d'évaluation R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*) [Kung *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des revues systématiques alors que la grille AGREE-GRS sera utilisée pour les guides de pratique clinique. Les désaccords ont été réglés par consensus. L'avis d'un troisième examinateur n'a pas été requis. Les évaluations des documents peuvent être consultées dans les annexes complémentaires du rapport (annexe D).

### 1.3.4. Extraction des données scientifiques

L'extraction des données d'efficacité et d'innocuité a été effectuée par un premier examinateur (AP) à l'aide de tableaux d'extraction préétablis précisant entre autres l'intervention et son comparateur, le nombre d'études incluses et le nombre de participants, les particularités de la population, le risque relatif et les conclusions ou commentaires des auteurs. Ces tableaux ont été testés afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième examinateur (DR). Dans un cas où des données pertinentes pour l'analyse étaient manquantes dans la version publiée, les auteurs de la publication concernée ont été contactés. Les grilles d'extraction utilisées peuvent être consultées dans les annexes complémentaires du rapport (annexe E).

#### 1.3.4.1. Analyse et synthèse des données scientifiques

La preuve scientifique a été résumée sous la forme d'une synthèse qualitative à partir de l'interprétation des auteurs des RS retenues.

#### 1.3.4.2. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

La qualité de l'ensemble de la preuve est basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation de la qualité scientifique des études primaires faite par les auteurs des RS retenues. Plus précisément, la qualité méthodologique des études primaires ayant été incluses dans les RS retenues n'a pas été évaluée par l'INESSS.

#### **1.3.4.3. Analyse et synthèse des recommandations de bonne pratique clinique**

Les données concernant les modalités de pratique sont résumées sous la forme d'une synthèse qualitative. D'autres recommandations répertoriées au sein des associations professionnelles ainsi que dans les outils destinés aux patients et les protocoles d'établissements sont également présentées sous forme de synthèse narrative afin de contextualiser la pratique clinique.

### **1.4. Méthode de collecte d'information contextuelle**

#### **1.4.1. Stratégie de repérage d'information contextuelle**

Pour répondre à la question portant sur les pratiques québécoises et canadiennes en matière de stratégie de cessation tabagique, plusieurs sites destinés aux professionnels de la santé canadiens, soutenant des patients dans leur démarche d'arrêt tabagique, ont été consultés afin de faire un inventaire d'outils de pratique (Association des pharmaciens du Canada [Petrasko et Bains, 2013], Apothicaire de poche<sup>5</sup>), de protocoles de traitement de la dépendance à la nicotine (clinique Mayo [Mayo Clinic, 2015], modèle d'Ottawa [Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, 2014], Winnipeg Regional Health Authority [WRHA, 2015], Hamilton Health Sciences [2011], etc.) et d'ordonnances collectives (Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale [2012]).

#### **1.4.2. Analyse et synthèse des informations**

Les informations recensées ont été résumées sous la forme d'une synthèse qualitative.

### **1.5. Méthode de collecte d'information sur les mesures de remboursement des TRN**

#### **1.5.1. Stratégie de repérage d'information**

Afin de repérer les mesures de remboursement des TRN au Canada, une recherche a été effectuée par un examinateur (DR) sur les sites Web des ministères de la santé et ceux des agences publiques d'assurance médicaments des différentes provinces et différents territoires. Par ailleurs, des représentants des provinces de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, de l'Ontario, de la Saskatchewan, de l'Île-du-Prince-Édouard, du Manitoba, de Terre-Neuve-et-Labrador et du Yukon ont été contactés afin d'obtenir des précisions sur leurs modalités de remboursement. Les communications auprès du Manitoba, de l'Ontario et du Yukon sont demeurées sans réponse. Pour repérer les mesures de remboursement des TRN dans les juridictions dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Québec (Australie, Nouvelle-Zélande, France, Royaume-Uni), une recherche a été effectuée par un examinateur (DR) sur les sites Web des ministères de la santé et ceux des agences publiques nationales

---

<sup>5</sup> Association des résidents en pharmacothérapie avancée de l'Université Laval. L'apothicaire, livre de pharmacothérapie. Québec, Qc : Covapharm; 2016.

d'assurance médicaments de ces dernières. La liste des sites consultés est présentée dans les annexes complémentaires du rapport (annexe A).

Les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'INESSS et les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (établissements et régime public d'assurance médicaments (RPAM)) ont aussi été consultés.

### **1.5.2. Analyse et synthèse des informations**

En ce qui concerne le remboursement des thérapies de cessation tabagique, les données extraites des agences gouvernementales et des agences publiques nationales d'assurance médicaments ont été résumées sous la forme d'une synthèse qualitative et présentées sous forme d'un tableau des principaux constats.

## **1.6. Validation**

Le rapport préliminaire des résultats a été envoyé à deux lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs qui peuvent être consultés dans les annexes complémentaires du rapport (annexe F).

## 2. EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET TAUX D'ABANDON

### Rappel des questions d'évaluation

Quelles sont l'efficacité et l'innocuité comparées des différentes formes, doses (particulièrement les hautes doses de timbres) et durées des traitements de substitution de la nicotine (TRN), y compris les gommes, les timbres, les préparations en aérosol nasal ou inhalées et orales, seules ou en association, visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire, chez les fumeurs plus<sup>6</sup> ou moins dépendants?

Quel est le taux d'abandon des TRN des différentes formes, doses (particulièrement les hautes doses de timbres) et durées des traitements de substitution de la nicotine (TRN), y compris les gommes, les timbres, les préparations en aérosol nasal ou inhalées et orales, seules ou en association, visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire, chez les fumeurs plus<sup>6</sup> ou moins dépendant?

### 2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus

La recherche d'information a permis de répertorier 1 629 documents, parmi lesquels une RS [Lindson *et al.*, 2019] a été retenue afin de répondre aux questions 1 et 2 et trois documents comportant des recommandations [Shields *et al.*, 2016; HAS, 2014; NICE, 2013] concernant les hautes doses de timbres afin de répondre à la question 3.

La RS publiée par le groupe Cochrane intitulée *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation* [Lindson *et al.*, 2019] répond à toutes les normes d'une revue systématique selon la grille R-AMSTAR. Les auteurs ont effectué une méta-analyse à partir de 63 essais (N = 41 509 participants). Les participants fumaient généralement au moins 15 cigarettes par jour et les auteurs ont effectué des analyses de sensibilité en sous-groupes à des fins de comparaison. Les caractéristiques de la RS et les résultats sont disponibles dans des tableaux et peuvent être consultés dans les annexes complémentaires du rapport (annexe E).

### 2.2. Efficacité

#### 2.2.1. Doses des thérapies de remplacement de la nicotine

##### 2.2.1.1. Timbres

Neuf études ont été utilisées pour comparer l'efficacité des doses de timbres entre elles. Trois études comparent des timbres de 25 mg aux timbres de 15 mg [Killen *et al.*, 1999;

---

<sup>6</sup> Les fumeurs plus dépendants fument 25 cigarettes ou plus par jour et/ou ceux qui fument leur première cigarette moins de 30 minutes après le réveil, ceux souffrant de problèmes de santé mentale ou de problèmes de consommation de substances peuvent avoir besoin de doses plus élevées ou de plus longue durée [Prochaska et Benowitz, 2016].

Tønnesen *et al.*, 1999; Paoletti *et al.*, 1996], une étude compare des timbres de 21 mg et 14 mg [Christen *et al.*, 1991], deux études comparent des timbres de 42 mg et 21 mg [Rose *et al.*, 2010; Kalman *et al.*, 2006] et une étude compare des timbres de 44 mg et 22 mg [Jorenby *et al.*, 1995]. Deux études comparent enfin trois doses différentes de timbres : 44 mg contre 22 mg contre 11 mg et 42 mg contre 35 mg contre 21 mg [Hughes *et al.*, 1999; Dale *et al.*, 1995]. Les populations des études comportaient des gros fumeurs avec antécédents de dépendance à l'alcool, dont la moyenne totale de consommation était de 25 cigarettes par jour avec une étude allant jusqu'à 38 cigarettes par jour.

Le calcul du risque relatif (RR) intégrant quatre de ces études permet aux auteurs de la RS d'affirmer que les timbres de 21/25 mg sont plus efficaces que les timbres de 14/15 mg (RR 1.24, intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,07 à 1,44, 4 études, N = 3 983,  $I^2 = 0$  %) [Killen *et al.*, 1999; Tønnesen *et al.*, 1999; Paoletti *et al.*, 1996; Christen *et al.*, 1991].

Toutefois, le calcul du risque relatif intégrant cinq de ces études [Rose *et al.*, 2010; Kalman *et al.*, 2006; Hughes *et al.*, 1999; Dale *et al.*, 1995; Jorenby *et al.*, 1995] ne permet pas aux auteurs d'affirmer que les timbres de 42/44 mg sont significativement plus efficaces que des timbres de 21/22 mg (RR 1,09, IC 95 % : 0,93 à 1,29, 5 études, N = 1 655,  $I^2 = 38$  %), mais plutôt qu'ils sont équivalents d'une façon statistiquement significative, sans que l'hétérogénéité soit mentionnée. Les auteurs indiquent également que les résultats n'étaient pas sensibles à l'exclusion d'une étude présentant un risque de biais élevé et que le niveau de preuve scientifique pour ces deux comparaisons est élevé.

Dans la RS, les auteurs ne mentionnent pas avoir effectué d'analyse en sous-groupes permettant de vérifier si l'effet était supérieur chez les fumeurs fortement dépendants. Ils ne mentionnent pas non plus l'effet possible du schéma de paliers de doses décroissantes utilisé sur le taux de rechute ni le nombre de tentatives d'arrêt déjà effectuées et pouvant faire partie de l'équation de la réussite. Cependant, les auteurs rapportent que dans l'une des études les fumeurs plus dépendants à la nicotine avec une dépendance à l'alcool avaient un taux de réussite à 36 semaines inférieur avec 42 mg comparativement à ceux du groupe de 21 mg, même s'il était possible de penser que ceux-ci auraient un meilleur soulagement des symptômes de sevrage avec 42 mg [Kalman *et al.*, 2006].

Par ailleurs, dans une communication par courriel, l'auteure principale rapporte ce qui suit : « *malheureusement, toutes les conclusions que nous pouvons tirer sur les personnes qui fument plus de 40 cig./jr dans cette revue sont limitées par le fait qu'aucune des études ayant rapporté une consommation moyenne de cig./jr n'en a signalé une supérieure à 38 cig./jr. Par conséquent, ces gros fumeurs sont sous-représentés dans ces études. Cependant, aucune des études prises individuellement, incluses dans la comparaison des timbres de 44/42 mg à ceux de 22/21 mg, n'a mis en évidence d'effet significativement supérieur d'une dose par rapport à l'autre, malgré le fait que deux études rapportaient une concentration moyenne de plus de 30 mg. Par conséquent, je dirais que notre revue ne suggère pas un effet accru des*



*timbres de 44/42 mg chez les gros fumeurs; cependant, nous ne pouvons pas faire de commentaires concernant les personnes qui fument plus de 40 cig./jr, car ces personnes n'étaient pas très représentées dans les études incluses ».*

### **2.2.1.2. Gommages**

Cinq études ont mis en évidence un effet plus important de l'utilisation de 4 mg de gomme sur l'abstinence à long terme que 2 mg de gomme (RR 1,43, IC 95 % : 1,12 à 1,83, 5 études, N = 856,  $I^2 = 63$  %), bien qu'une hétérogénéité statistique modérée ait été détectée entre les études. Les auteurs ont alors procédé à une analyse par sous-groupes de faible et de forte dépendance, ce qui a diminué considérablement l'hétérogénéité. Les auteurs rapportent une différence significative entre les deux groupes ( $I^2 = 90$  %) et indiquent que la différence pourrait ne persister que chez les fumeurs fortement dépendants. Les auteurs ne spécifient pas le niveau de preuve, mais mentionnent qu'une analyse de sensibilité était inutile puisqu'aucune des études incluses dans cette analyse n'a été jugée comme présentant un risque élevé de biais.

### **2.2.1. Formes à action rapide comparées aux timbres**

Des taux similaires de cessation tabagique à long terme, estimés à partir de huit études, sont rapportés relativement à l'utilisation d'une forme de TRN à action rapide ou d'un timbre (RR 0,90, IC 95 % : 0,77 à 1,05, 8 études, N = 3319,  $I^2 = 0$  %) [Lindson *et al.*, 2019]. Les auteurs indiquent que le niveau de preuve scientifique est élevé.

### **2.2.2. Association de thérapies de remplacement de la nicotine**

Le groupe Cochrane a utilisé quatorze études pour comparer l'utilisation d'une combinaison de TRN (forme à action rapide et timbre) avec une forme unique de TRN. Une combinaison de TRN se traduit par des taux de cessation tabagique plus élevés à long terme (RR 1,25, IC 95 % : 1,15 à 1,36, 14 études, N = 11 356,  $I^2 = 4$  %), ce qui est, selon les auteurs, un niveau de preuve scientifique élevé. Cette efficacité supérieure des combinaisons est aussi vraie lorsqu'elle est comparée à l'efficacité des timbres seuls (RR 1,23, IC 95 % : 1,12 à 1,36, 12 études, N = 8 992,  $I^2 = 32$  %) ou des formes à courte action seules (RR 1,30, IC 95 % : 1,09 à 1,54, 14 études, N = 11 356,  $I^2 = 0$  %). Les auteurs rapportent qu'il n'y avait aucune preuve de différences significatives entre les sous-groupes ( $I^2 = 0$  %) et que les résultats n'étaient pas sensibles à l'exclusion des études présentant un risque élevé de biais.

## **2.3. Innocuité**

### **2.3.1. Doses des thérapies de remplacement de la nicotine**

#### **2.3.1.1. Timbres**

La comparaison des doses élevées par rapport aux doses faibles n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative quant aux troubles cardiovasculaires,

tant en ce qui concerne le rythme cardiaque, rapide ou irrégulier (RR 0,92, IC 95 % : 0,64 à 1,33, 2 études, N = 3 269,  $I^2 = 0$  %), que l'infarctus du myocarde (RR 0,50, IC 95 % : 0,05 à 5,51, 1 étude, N = 2 861,  $I^2 = 0$  %). Par contre, les auteurs ont jugé que le niveau de preuve scientifique était faible puisque seulement deux des neuf études ont rapporté les effets indésirables cardiaques en fonction du bras expérimental [Killen *et al.*, 1999; Tønnesen *et al.*, 1999]. Hughes et ses collaborateurs ont rapporté que 8 % du groupe ayant utilisé 42 mg avaient eu des effets indésirables cardiaques, mais qu'ils n'avaient pas communiqué les données pour les autres groupes de traitement [Hughes *et al.*, 1999]. Par conséquent, les auteurs de la RS n'ont pas été en mesure d'intégrer ces données dans la méta-analyse. Concernant les effets indésirables graves, il n'y a aucune preuve d'une différence statistiquement significative (RR 5,01, IC 95 % : 0,87 à 28,82, 3 études, N = 1 560,  $I^2 = 0$  %) entre les doses de timbres. Par contre, les auteurs ont jugé que le niveau de preuve scientifique était faible puisque seulement trois études comparant des doses ont rapporté des effets indésirables graves [Hughes *et al.*, 1999; Jorenby *et al.*, 1995; Christen *et al.*, 1991].

### **2.3.1.2. Gommages**

Aucune différence statistiquement significative concernant les effets indésirables cardiaques entre des doses de gomme de 4 mg et de 2 mg n'a été trouvée (RR 3,64, IC 95 % : 0,15 à 85,97, 1 étude, N = 60). On ne trouve pas ici d'évaluation du niveau de preuve qui repose sur une seule étude.

Les auteurs mentionnent qu'aucune étude ne rapportait les effets indésirables graves.

### **2.3.2. Formes à action rapide comparées aux timbres**

Le groupe Cochrane rapporte que trois des quatre études [Lerman *et al.*, 2004; Tønnesen et Mikkelsen, 2000; Kupecz et Prochazka, 1996] qui relevaient les effets indésirables graves par groupe expérimental ne signalaient pas d'effet indésirable [Lindson *et al.*, 2019].

Une étude [Schnoll *et al.*, 2010] comparant les pastilles et les timbres n'a trouvé aucun signe de différence d'effet indésirable grave (RR 1,75, IC 95 % : 0,52, 5,92, 1 étude, N = 642) [Lindson *et al.*, 2019].

Enfin, une autre étude [Piper *et al.*, 2009] a signalé 36 effets indésirables graves sur une période de 6 mois, mais ne les a pas signalés par groupe expérimental. Cette étude n'a pas pu être incluse dans une méta-analyse [Lindson *et al.*, 2019].

On ne trouve pas ici d'évaluation du niveau de preuve.

### **2.3.3. Association de thérapies de remplacement de la nicotine**

Le groupe Cochrane rapporte que seulement 2 des 14 études ont rapporté des effets indésirables cardiaques [Caldwell et Crane, 2016; Cooney *et al.*, 2009]. Cooney et ses collaborateurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les TRN combinées et seules (RR 1,13, IC 95 % : 0,30 à 4,27, 1 étude, N = 96), mais il s'agissait d'une seule et petite étude. L'autre étude, de Caldwell et Crane, a signalé des malaises à la poitrine et

des palpitations à plusieurs moments, mais non de façon cumulée, et cela n'a pas permis de l'inclure dans la méta-analyse. Toutefois, les effets indésirables cardiaques étaient généralement similaires entre les groupes à chaque instant [Lindson *et al.*, 2019].

Par ailleurs, sept effets indésirables graves par groupe de traitement sont rapportés dans les cinq études rapportant des effets indésirables graves. Les auteurs des études les qualifient généralement de rares. Il n'y avait aucune preuve d'une différence statistiquement significative dans les effets indésirables graves entre la TRN combinée et les TRN seules (RR 4,44, IC 95 % : 0,76 à 25,85, 5 études, N = 2 888,  $I^2 = 35\%$ ). Bien que l'ampleur de l'effet soit importante et en faveur des TRN seules, les intervalles de confiance sont larges et les auteurs mentionnent ne pouvoir être certains de la direction de l'effet. Le groupe Cochrane mentionne de plus que l'analyse de sous-groupes par types de TRN seule n'a pu montrer aucune différence significative ni pour les TRN combinées et le timbre (RR 11,45, IC 95 % 0,64 à 205,90, 4 études, N = 2 313) ni pour les TRN combinées et les TRN à action rapide (RR 1,00, IC 95 % : 0,06 à 15,88, 2 études, N = 575) [Lindson *et al.*, 2019]. Le niveau de preuve n'est pas mentionné

## 2.4. Taux d'abandon des TRN

### 2.4.1. Doses des thérapies de remplacement de la nicotine

#### 2.4.1.1. Timbres

En ce qui concerne l'abandon de traitement, les résultats de la comparaison des timbres de 42/44 mg à ceux de 21/22 mg révèlent une différence statistiquement significative de retraits chez les participants recevant des timbres à plus forte dose (RR 4,99, IC 95 % : 1,60 à 15,50, 2 études, N = 544,  $I^2 = 0\%$ ). Cependant, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les timbres de 21 mg et ceux de 14 mg (RR 0,77, IC 95 % : 0,36 à 1,64, 1 étude, N = 537). Par contre, les auteurs ont jugé que le niveau de preuve scientifique était faible puisque seulement deux études ont rapporté l'abandon de traitement globalement plutôt que par bras expérimental, avec 2 % [Tønnesen *et al.*, 1999] et 3 % [Rose *et al.*, 2010] de participants [Lindson *et al.*, 2019].

#### 2.4.1.2. Gommages

Aucun signe d'effet de la dose de gomme (2 et 4 mg) sur l'abandon de traitement n'a été démontré à la lumière des deux études qui rapportaient des abandons de traitement en fonction du bras expérimental (RR 1,08, IC 95 % : 0,18 à 6,36, 2 études, N = 465,  $I^2 = 0\%$ ) [Lindson *et al.*, 2019]. Les auteurs n'ont pas mentionné le niveau de preuve scientifique de ce résultat.

### 2.4.2. Formes à action rapide comparées aux timbres

Lors de la comparaison des abandons dus au traitement entre les TRN à action rapide et les timbres, davantage de participants se sont retirés des groupes de TRN à action rapide (RR 4,23, IC 95 % : 1,54 à 11,63, 3 études, N = 1 482,  $I^2 = 0\%$ ). Une analyse par

sous-groupes estime que la TRN à action rapide en pulvérisation nasale est associée à un nombre de retraits significativement plus important que pour les timbres (RR 3,47, IC 95 % : 1,15 à 10,46, 1 étude, N = 922). Aucune différence significative dans les retraits entre les traitements avec la gomme à mâcher et ceux avec les timbres n'a été constatée (RR 11,00, IC 95 % : 0,63 à 191,04, 1 étude, N = 38) et il n'y a eu aucun retrait de traitement dans les deux groupes de l'étude comparant les pastilles aux timbres [Lindson *et al.*, 2019]. Le niveau de preuve n'est pas rapporté.

### **2.4.3. Association de thérapies de remplacement de la nicotine**

Le groupe Cochrane mentionne que cinq études ont rapporté des abandons dus aux effets du traitement par bras expérimental. La comparaison des TRN combinées par rapport à une TRN seule n'a révélé aucune preuve de différence (RR 1,12, IC 95 % : 0,57 à 2,20, 5 études, N = 3 070,  $I^2 = 73\%$ ;). Cependant, il y avait une hétérogénéité significative ( $I^2 = 73\%$ ). Quand les études ont été divisées en sous-groupes, comparant la TRN combinée aux timbres seuls, il ne restait aucun signe de différence (RR 2,32, IC 95 % : 0,99 à 5,40, 4 études, N = 1 886,  $I^2 = 61\%$ ). Cependant, il y avait ici aussi une hétérogénéité significative ( $I^2 = 61\%$ ). La même chose a été observée lorsque la TRN combinée a été comparée à des formes de TRN à action rapide (RR 0,14, IC 95 % : 0,02 à 1,08, 2 études, N = 1 088,  $I^2 = \text{s.o.}$ , car l'une des études ne présentait aucun événement.) [Lindson *et al.*, 2019]. Le niveau de preuve n'est pas rapporté.

### 3. RECOMMANDATIONS CLINIQUES

#### Rappel des questions d'évaluation

Quelles sont les recommandations de bonne pratique publiées par des sociétés savantes ou des agences d'évaluation des technologies en santé concernant l'utilisation de hautes doses de timbres visant la cessation tabagique en milieu ambulatoire?

Quelles sont les pratiques québécoises et canadiennes relatives à la cessation tabagique documentées dans la littérature?

#### 3.1. Sélection, description et qualité des documents retenus

Les documents présentant des recommandations cliniques qui ont été retenus ont été produits par l'organisme américain National Comprehensive Cancer Network [Shields *et al.*, 2016], la Haute Autorité de Santé [HAS, 2014], en France, et le National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE, 2013], au Royaume-Uni. L'objectif des lignes directrices du NCCN était de mettre l'accent sur l'importance de la cessation tabagique et d'établir un standard de prise en charge pour tous les patients atteints de cancer. Bien qu'elle soit évaluée à 18/28 points par l'outil AGREE GRS, elle a été retenue puisque, en dépit de l'accent qu'elle met sur une population particulière, c'est la seule qui recommande un algorithme clair en fonction du nombre de cigarettes fumées au départ par les patients. Les recommandations de la HAS ont notamment été élaborées dans le but d'améliorer la prise en charge de l'arrêt de l'usage du tabac, du sevrage au maintien de l'abstinence à long terme.

Sept sources présentant des informations contextuelles à propos de la conduite à tenir pour les hautes doses de timbres nicotiques ont été recensées. La qualité méthodologique de ces documents n'a pas été évaluée.

#### 3.2. Synthèse des recommandations cliniques

Dans les lignes directrices canadiennes [CAN-ADAPTT, 2011], les lacunes de la littérature pour soutenir l'utilisation des hautes doses de nicotine sont soulignées. Il y est stipulé que ces dernières peuvent être considérées pour les personnes présentant des troubles psychiatriques ou des dépendances puisque l'accoutumance à la nicotine est souvent très forte chez ces populations.

Parmi les lignes directrices consultées, seules celles du NCCN 2016 [Shields *et al.*, 2016] recommandent expressément d'augmenter les doses quotidiennes des timbres à 35 mg ou 42 mg lorsque celle de 21 mg n'est pas efficace considérant que les TRN sont bien tolérés, même lorsqu'ils sont utilisés en même temps qu'une consommation tabagique. Les recommandations de la HAS et du NICE indiquent que le bon usage des produits de remplacement de la nicotine sous-entend d'adapter les doses afin de

contrôler les besoins irrépressibles, de prévenir la consommation tabagique compensatoire et d'atteindre l'objectif de réduction et de cessation tabagique [HAS, 2014; NICE, 2013]. Cela peut être réalisé en augmentant les doses des timbres (absence d'étude et recommandation basée sur un accord d'experts) ou en associant différents types de substituts nicotiques (niveau de preuve élevé).

## 4. MESURES DE REMBOURSEMENT DES THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DE LA NICOTINE

### Rappel des questions d'évaluation

Quelles sont les mesures administratives en place pour le remboursement des thérapies de remplacement de la nicotine (TRN) indiquées comme aides à la cessation tabagique par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec?

Quelles sont les mesures administratives en place pour le remboursement des TRN dans d'autres provinces, territoires ou pays que le Québec?

### 4.1. Sélection, description et qualité des documents retenus

La recherche de l'information a permis de répertorier les descriptifs de programmes d'aide à la cessation tabagique de six provinces canadiennes (Alberta [AlbertaQuits, 2015], Colombie-Britannique [Ministry of Health, 2018], Nouvelle-Écosse [NSHA, 2018], Ontario [Gouvernement de l'Ontario, 2018], Île-du-Prince-Édouard [Health PEI, 2015], Terre-Neuve-et-Labrador [Department of Health and Community Services, 2018]) ainsi que les modalités de remboursement des TRN par le régime d'assurance médicaments du Québec [RAMQ, 2019, p. 64] et du Nouveau-Brunswick [Régime médicaments du Nouveau-Brunswick, 2019]. Une communication avec un représentant de la province de la Saskatchewan a permis de confirmer la compréhension de l'information consultée dans les ressources disponibles en ligne [SHA, 2019]. En ce qui concerne le Manitoba, peu d'informations sont disponibles [Manitoba Government, 2016]. Par ailleurs, l'information disponible quant au statut de remboursement des TRN et aux conditions de ce dernier dans d'autres pays est également très limitée. Le statut de remboursement des TRN a été examiné dans quatre pays dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada : l'Australie, la France, la Nouvelle-Zélande et le Royaume-Uni.

### 4.2. Au Canada

Le remboursement des TRN n'est pas uniforme à l'échelle du Canada. Que ce soit par l'intermédiaire du régime public d'assurance médicaments ou de programmes spéciaux, les montants remboursés et les proportions d'assurés admissibles à un remboursement sont variables. Les bénéficiaires du Nouveau-Brunswick et de Terre-Neuve-et-Labrador, dans certaines circonstances, ainsi que ceux du Programme des services de santé non assurés (SSNA) peuvent se voir officiellement rembourser plus de 84 timbres de nicotine par période de 12 semaines. Cela permet notamment une utilisation de plus d'un timbre par jour pour les personnes dont le contrôle adéquat des symptômes de sevrage nécessiterait des doses supérieures à 21 mg.

**Tableau 2 Synthèse de la couverture provinciale publique des thérapies de remplacement de la nicotine (TRN)**

Province*	Mesure de remboursement des TRN	Hautes doses
<b>Alberta</b>	Remboursement de 500 \$ à vie par bénéficiaire à faible revenu (les timbres, les gommes, l'inhalateur et le vaporisateur buccal de nicotine sont remboursés, les pastilles ne sont pas remboursées)	Décision individuelle Tous les frais au-delà du montant de 500 \$ sont à la charge des bénéficiaires.
<b>Colombie-Britannique</b>	Chaque année calendaire, les résidents admissibles au programme de cessation tabagique peuvent recevoir des TRN pour un traitement continu de 12 semaines ou 84 jours.	Le remboursement de plus de 84 timbres par période de 12 semaines n'est pas permis.
<b>Île-du-Prince-Édouard</b>	Un programme spécial rembourse 75 \$ chaque année pour des TRN prescrites. Les patients prennent en charge les autres coûts associés aux médicaments.	Décision individuelle Tous les frais au-delà du montant de 75 \$ sont à la charge des bénéficiaires.
<b>Manitoba</b>	Les TRN sont remboursées dans le cadre d'initiatives des autorités régionales de santé. Peu d'informations disponibles.	Pas d'information disponible
<b>Ontario</b>	Les TRN sont disponibles par l'intermédiaire de certains services communautaires.	Pas d'information disponible
<b>Québec</b>	Les TRN sont remboursées par le régime général d'assurance médicaments pour une durée maximale de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. De plus, la quantité totale remboursable de gommes à mâcher ou de pastilles durant les 12 semaines est limitée à 840 unités, toutes formes confondues.	Toute quantité supérieure à 84 timbres est à la charge des bénéficiaires.
<b>Nouvelle-Écosse</b>	Les TRN sont remboursées par des services d'aide à la cessation tabagiques offerts par les pharmaciens pour la durée du traitement jusqu'à un maximum de 16 semaines. Pour être admissibles, les personnes doivent vouloir diminuer ou cesser leur consommation tabagique et être âgées d'au moins 19 ans. La plupart doivent assister à des groupes de soutien structurés d'une durée de 5 semaines dans le cadre de ce programme d'aide à la cessation tabagique.	Aucune information disponible
<b>Nouveau-Brunswick</b>	Les TRN sont remboursées par le régime provincial d'assurance médicaments pour un maximum de 12 semaines de traitement consécutives sans demande spéciale.	Un nombre additionnel pouvant aller jusqu'à 84 timbres peut être obtenu par l'intermédiaire d'une demande d'autorisation spéciale pour les patients qui ont une probabilité accrue de réussite



Province*	Mesure de remboursement des TRN	Hautes doses
		et pour lesquels le nombre de timbres additionnels est justifié.
<b>Saskatchewan</b>	Les TRN ne sont pas remboursées	Non applicable
<b>Terre-Neuve-et-Labrador</b>	Les personnes ayant un faible revenu et celles âgées de 65 ans et plus peuvent se faire rembourser les timbres Habitrol jusqu'à 12 semaines consécutives par période de 365 jours (avec copaiement).	Dans les situations où plus de 21 mg par jour seraient nécessaires, les professionnels de la santé peuvent procéder à une demande d'autorisation spéciale détaillant la dose requise, la durée et la justification clinique.
* Les bénéficiaires du programme des SSNA peuvent recevoir jusqu'à 252 timbres de nicotine par période de 12 mois et un traitement au moyen d'une TRN prise au besoin (gomme à mâcher, pastilles ou inhalateur) par période de 12 mois.		

Au Québec, les aides pharmacologiques à la cessation tabagique, y compris les TRN, font l'objet d'un remboursement par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). La durée de remboursement de ces traitements est limitée à 12 semaines consécutives par période de 12 mois. Cette durée de traitement est basée sur celle des essais cliniques soumis pour documenter l'efficacité et l'innocuité de ces thérapies lors de l'évaluation ayant conduit à leur inscription sur les listes des médicaments.

Tout comme le Québec, les provinces de la Colombie-Britannique, du Nouveau-Brunswick et de Terre-Neuve-et-Labrador remboursent les TRN pour une période de 12 semaines consécutives chaque année. Cela correspond au remboursement d'un nombre maximal de 84 timbres par année. Au Nouveau-Brunswick, les bénéficiaires peuvent recevoir, s'ils satisfont à des critères bien définis, jusqu'à 84 timbres additionnels, pour un total de 168 timbres par année. Dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador, dans les situations où les doses de départ des timbres devraient être supérieures à 21 mg, les professionnels de la santé peuvent soumettre une demande d'autorisation spéciale indiquant la dose, la durée et la justification clinique.

En Nouvelle-Écosse, les TRN (timbres, gommes ou pastilles) sont fournies pour un traitement pouvant aller jusqu'à 16 semaines dans le cadre d'un programme d'aide à la cessation tabagique, en association avec des groupes de soutien. Aucun nombre maximal de timbres n'est mentionné dans la description du programme.

Par ailleurs, en Alberta, seuls les bénéficiaires du régime public avec un faible revenu ont droit à un montant de 500 \$ à vie pour des TRN (excluant les pastilles). À l'Île-du-Prince-Édouard, un programme gouvernemental permet chaque année le paiement de 75 \$ pour l'achat de gommes ou de timbres faisant l'objet d'une prescription.

Enfin, les bénéficiaires des services de santé non assurés (SSNA), un programme fédéral offrant aux membres admissibles des Premières nations et aux Inuits reconnus la couverture de produits médicalement nécessaires qui ne sont pas couverts par d'autres plans ou programmes, peuvent recevoir jusqu'à 252 timbres de nicotine par année, toutes doses confondues.

### 4.3. Autres pays

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019, le remboursement des TRN en France, qui était autrefois limité à 50 euros puis à 150 euros par an, est de 65 % du prix fixé par l'assurance maladie; ce dernier s'élève à 28,55 euros par boîte de 28 timbres. L'assurance maladie ne limite pas la durée ni la quantité des traitements d'aide à la cessation tabagique. La plupart des patients bénéficient d'une assurance complémentaire qui rembourse habituellement la quasi-totalité du ticket modérateur (35 %) [Sécurité sociale, 2019; Ministère de la Santé et CNAMTS, 2018].

En Nouvelle-Zélande, les TRN sont subventionnées; elles peuvent être obtenues par l'intermédiaire d'un système de cartes appelées Quitcard [New Zealand Ministry of Health, 2014; 2011]. Ces dernières sont offertes aux personnes désirant cesser de consommer le tabac par certains professionnels autorisés. Elles permettent à leurs détenteurs de se procurer de la nicotine sous forme de timbres, de gommes ou de pastilles auprès de n'importe quelle pharmacie. Pour obtenir les TRN au prix subventionné, la carte doit être présentée au cours des 90 jours qui suivent la date apposée sur la carte. Les autres formes de TRN sont entièrement à la charge des personnes désirant les utiliser. Bien que le fonctionnement du système de cartes ne mentionne pas de nombre maximal d'unités de TRN par période de 90 jours, le guide néo-zélandais de prescription des TRN préconise l'utilisation des timbres à une dose de 21 mg pour les fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour. Aucune mention spécifique n'est faite pour les gros fumeurs.

En Australie, les patients qui ont une prescription bénéficient d'un prix réduit pour leurs timbres, par l'intermédiaire du Pharmaceutical Benefits Scheme [Australian Government Department of Health, 2018]. Le prix varie en fonction des catégories de bénéficiaires. Par ailleurs, les aborigènes et les insulaires du détroit de Torres ont droit à deux périodes de traitement de 12 semaines, soit une période de plus que les autres bénéficiaires. Par ailleurs, le nombre d'unités et la durée de traitement ne peuvent être augmentés.

Au Royaume-Uni, les programmes d'aide à la cessation tabagique rendent disponibles les TRN à des coûts abordables pour les usagers, conformément aux recommandations du NICE. Bien que ces dernières spécifient que la détermination d'une dose suffisante pour contrôler les envies de fumer constitue une recommandation de bon usage, il n'est pas précisé si le remboursement de plus d'un timbre par jour, pour atteindre des doses supérieures à 21 mg, est autorisé [NHS, 2018].

## 5. CONTEXTUALISATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Plusieurs outils pratiques destinés aux professionnels de la santé canadiens soutenant des patients dans leur démarche d'arrêt tabagique (Association des pharmaciens du Canada [Petrasko et Bains, 2013], Apothicaire de poche<sup>7</sup>), protocoles de traitement de la dépendance à la nicotine (clinique Mayo [Mayo Clinic, 2015], modèle d'Ottawa [Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, 2014], Winnipeg Regional Health Authority [WRHA, 2015], Hamilton Health Sciences [2011], etc.) et ordonnances collectives (Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale [2012]) recommandent des doses allant jusqu'à 42 mg (2 timbres de 21 mg) par jour basées sur la consommation tabagique du patient. Bien que cela ne respecte pas les doses approuvées, cette pratique est utilisée pour les patients fumant plus de 30 cigarettes par jour puisque les timbres de 21 mg, les plus fortement dosés disponibles sur le marché canadien, ne soulagent pas suffisamment leurs symptômes de sevrage, selon les auteurs de ces documents.

L'Association des pharmaciens du Canada spécifie que, pour les gros fumeurs, la dose de nicotine quotidienne peut être augmentée lorsqu'un timbre de 21 mg seul ne permet pas d'apaiser les symptômes de sevrage. La dose peut être augmentée jusqu'à 35 mg par jour (en combinant un timbre de 21 mg et un timbre de 14 mg) pour les patients qui fument 21 à 40 cigarettes par jour et jusqu'à 40 mg pour ceux qui fument plus de 40 cigarettes par jour. Une telle dose peut être atteinte en utilisant un timbre additionnel chaque jour ou en combinant les timbres avec des formulations de nicotine d'action plus rapide, telles que les gommes à mâcher ou les pastilles, ou une combinaison des deux stratégies. Une telle pratique devrait toutefois être faite sous supervision d'un médecin.

Le Réseau canadien axé sur la santé mentale et le traitement de la toxicomanie<sup>8</sup> indique que « *pour les gros fumeurs qui ont une tolérance élevée aux effets de la nicotine, l'emploi de dosages importants est justifié* ». Dans ses recommandations, un timbre de 21 mg par paquet de cigarettes fumé chaque jour est suggéré. En cas de symptômes de sevrage, une augmentation de dose de 7 mg tous les trois à sept jours est recommandée. Par ailleurs : « *le service de traitement de la dépendance à la nicotine du Centre de toxicomanie et de santé mentale emploie couramment des dosages de 21 à 42 mg (avec supplémentation par TRN à libération immédiate, selon les besoins). Et des dosages allant jusqu'à 84 mg (quatre timbres de 21 mg) ont donné de bons résultats auprès des gros fumeurs* ».

---

<sup>7</sup> Association des résidents en pharmacothérapie avancée de l'Université Laval. L'apothicaire, livre de pharmacothérapie. Québec, Qc : Covapharm; 2016.

<sup>8</sup> Réseau canadien axé sur la santé mentale et le traitement de la toxicomanie. Trousse à outils sur le traitement de la toxicomanie en soins primaires. Arrêt du tabagisme [site Web]. Disponible à : <https://www.porticonetwork.ca/fr/web/smoking-toolkit/treatment/recommending-nrt> (consulté le 22 janvier 2019).

Il est toutefois à noter que ces sources présentent peu de données probantes, ne présentent pas la méthodologie et appuient leurs recommandations principalement sur des opinions d'experts.

Concernant la mesure de remboursement des TRN au Québec, il existe actuellement un regroupement de professionnels de la santé (57 pneumologues, médecins et infirmières) qui demandent à Québec de bonifier de façon urgente l'accès aux produits d'aide à l'abandon du tabac, car ces derniers estiment que les règles de Québec pénalisent les fumeurs pauvres. En effet, ils jugent que le remboursement actuel, de 12 à 24 semaines par année, est une mesure incomplète, « *car un patient qui, par exemple, rechute après les 12 semaines ne pourra pas recevoir gratuitement un autre cycle du même traitement avant l'année suivante. Le groupe souligne que maximiser les chances de succès de la démarche de cessation tabagique peut impliquer 6 ou 7 tentatives* »<sup>9</sup>.

Cet article de La Presse rapporte de plus que lorsqu'on « *lui fait remarquer que les fumeurs dépensent pour leurs cigarettes et que certains se demanderont pourquoi ils ne payeraient pas pour leur traitement, le Dr Gilman réplique que la dépendance à la cigarette est une maladie chronique. "Ce n'est pas juste une mauvaise habitude. On ne penserait pas traiter l'asthme ou le diabète avec un traitement qui cesse après 12 semaines. Pourquoi le faire ici?", demande-t-il. Le remboursement des traitements de l'abandon du tabac coûte actuellement 13 millions par année au gouvernement, selon le Dr Gilman. Ouvrir les règles de remboursement ne serait pas trop cher, car "arrêter de fumer est moins cher que de traiter la maladie chronique", plaide-t-il* »<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Lacoursière A. Les règles de Québec pénalisent les fumeurs pauvres, dénoncent des médecins [site Web]. La Presse, 24 janvier 2019. Disponible à : [http://plus.lapresse.ca/screens/9e1718b2-ce51-402d-98bd-29e1496f23e7\\_7C\\_0.html](http://plus.lapresse.ca/screens/9e1718b2-ce51-402d-98bd-29e1496f23e7_7C_0.html).

## DISCUSSION

Dans le cadre de cet état des connaissances, l'INESSS a considéré les résultats d'une RS récente repérée par la recherche systématique de la littérature scientifique [Lindson *et al.*, 2019]. Cette RS répondait aux questions d'évaluation concernant d'abord l'efficacité et l'innocuité comparées de différentes formes, doses (particulièrement les hautes doses de timbres) et durées des traitements de substitution de la nicotine (TRN) quant à l'objectif de cessation tabagique en milieu ambulatoire, chez les fumeurs plus ou moins dépendants, puis les données sur les taux d'abandon. Les documents comportant des recommandations cliniques concernant les hautes doses de timbres ont de plus été recensés, dans ce même processus, tout comme ceux relatant les mesures de remboursement des TRN au Québec et dans d'autres juridictions dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Québec.

### Principaux constats

Par le passé, certains auteurs avaient soulevé la possibilité que de hautes doses de timbres puissent augmenter le taux de succès de la cessation tabagique comparativement aux combinaisons timbre-thérapie à courte action [Silagy *et al.*, 2004]. La récente RS publiée par le groupe Cochrane va à l'encontre de cet énoncé, basée sur un niveau de preuve scientifique élevé [Lindson *et al.*, 2019].

En effet, concernant l'efficacité des TRN pour la cessation tabagique à moyen et à long terme, les données probantes révèlent une supériorité d'efficacité d'une combinaison de TRN par rapport à un seul type de TRN, et des timbres de 21 mg par rapport à ceux de 14 mg (niveau de preuve scientifique élevé). L'effet supérieur des gommes de 4 mg par rapport à celles de 2 mg chez les fumeurs très dépendants a aussi été démontré (niveau de preuve scientifique élevé). Concernant les hautes doses de timbres (42/44 mg), les auteurs estiment que leur effet est semblable à celui des timbres de 21 mg et ils pensent que ces conclusions peuvent s'appliquer jusqu'à une consommation de 38 cigarettes par jour (niveau de preuve scientifique élevé). Selon le système d'évaluation de la preuve scientifique utilisé par les auteurs, un niveau de preuve élevé signifie qu'il est très peu probable que des recherches futures modifient leurs conclusions puisque la preuve repose sur un grand nombre de participants dans des études jugées de bonne qualité méthodologique.

Toutefois, les données cliniques appréciant l'efficacité des timbres à des doses supérieures à 21 mg par 24 heures reposent sur des études dont les contextes et les populations sont variables, ce qui complexifie les conclusions qui peuvent en être tirées. Les critères d'inclusion des études individuelles prévoyaient le recrutement de personnes fumant plus de 10 ou plus de 15 cigarettes par jour. En moyenne, les patients fumaient 24 à 27 cigarettes par jour selon les études. Ainsi, les personnes ne sont pas forcément toutes représentatives de celles auxquelles des doses de 28, 35 ou 42 mg seraient destinées. Il ne semble pas y avoir eu de stratification selon le nombre de cigarettes

fumées dans la répartition aléatoire et ce n'est pas présenté dans les résultats de cette façon. Seule l'étude de Hughes porte sur des patients fumant plus de 30 cigarettes par jour (moyenne de 38) et c'est celle dont les résultats des hautes doses se distinguent quelque peu avec 6 % d'écart en faveur des hautes doses [Hughes *et al.*, 1999].

En contrepartie, concernant l'innocuité et le taux d'abandon de TRN, les résultats étaient généralement similaires dans les groupes de comparaison, excepté pour le taux d'abandon significativement plus élevé chez les utilisateurs de hautes doses (42/44 mg) (niveau de preuve scientifique faible). Cependant, cette preuve repose sur très peu d'études et les résultats de nouvelles études pourraient changer le sens des conclusions.

Même si peu de GPC ou de lignes directrices émises par des sociétés savantes ou des agences d'évaluation recommandent l'utilisation de doses plus élevées de timbres de nicotine pour traiter les symptômes de sevrage, plusieurs initiatives locales, notamment en Amérique du Nord, favorisent l'utilisation de ces doses plus élevées. La seule augmentation d'efficacité des timbres qui est ressortie est l'association d'une TRN à courte action avec un timbre qui augmente l'abstinence de 15 à 36 %, une efficacité semblable au traitement le plus efficace disponible actuellement, la varenicline [Lindson *et al.*, 2019; Cahill *et al.*, 2013].

Les conditions de remboursement des TRN de la RAMQ permettent présentement l'utilisation de doses élevées de nicotine en recourant à une association de TRN à courte et à longue action, comme la combinaison de timbres, de timbres et de gommes ou de timbres et de pastilles. La durée de remboursement de ces traitements est autorisée pour une durée de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. Concrètement, le remboursement d'une quantité totale de 84 timbres et de 840 unités d'une forme à action rapide est ainsi autorisé. Cela permet notamment une utilisation de plus d'un timbre par jour pour les personnes dont le contrôle adéquat des symptômes de sevrage nécessiterait des doses supérieures à 21 mg ou l'association d'une TRN à courte action et d'un timbre.

La bonne utilisation des formulations de nicotine à plus courte action nécessite d'anticiper le moment où le besoin de fumer va être ressenti puisque ces dernières peuvent mettre jusqu'à 30 minutes à agir pleinement. La mauvaise utilisation des gommes peut également nuire à la bonne gestion des envies de fumer. Ainsi, l'utilisation d'une dose plus élevée de nicotine sous forme de timbre peut apparaître comme une solution pour permettre de réduire les envies irrépressibles et la consommation tabagique compensatoire. Certaines organisations émettent ainsi des recommandations en ce sens, basées sur des opinions d'experts. Il est toutefois incertain, à la lumière des données scientifiques disponibles, que cela améliore à terme l'atteinte de l'objectif de cesser la consommation tabagique.

À cet égard, il convient de rappeler que, pour maximiser les chances de succès de la démarche de cessation tabagique, plusieurs organisations ayant émis des recommandations cliniques sur les stratégies de cessation tabagique soulignent que la substitution nicotinique devrait être associée à un soutien adapté, à un accompagnement, que ce soit sous la forme de counseling, d'un soutien psychologique,

de thérapies cognitivo-comportementales, ou à une assistance comme les entretiens motivationnels, les services de soutien par téléphone, Internet ou en personne (individuel ou en groupes) [HAS, 2014; NICE, 2013; CAN-ADAPTT, 2011; Tobacco Use and Dependence Guideline Panel, 2008].

Sous un autre angle, comme le souligne un groupe de 57 pneumologues, médecins et infirmières, maximiser les chances de succès de la démarche de cessation tabagique peut impliquer six ou sept tentatives<sup>10</sup>. Il pourrait être intéressant d'évaluer l'impact de donner accès à un deuxième cycle dans l'année, ce qui pourrait permettre à certains de ne pas avoir à attendre une année avant d'essayer à nouveau de cesser de fumer ou encore de permettre à d'autres, de plus gros fumeurs qui utiliseraient deux timbres à la fois, d'avoir accès à plus de 84 timbres dans l'année.

## Forces et limites

Cet état des connaissances repose sur une méthodologie explicite, incluant la recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une synthèse des conclusions. La RS publiée par le groupe Cochrane intitulée *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation* [Lindson *et al.*, 2019] répond à toutes les normes d'une revue systématique selon la grille R-AMSTAR. Les auteurs ont effectué une méta-analyse à partir de 63 essais (N = 41 509 participants) qui inclut des analyses de sensibilité en sous-groupes à des fins de comparaison. De plus, cet état des connaissances intègre une recension des recommandations cliniques comportant de hautes doses de timbres, ainsi que la recension d'informations contextuelles provenant de sept sources et des modalités de remboursement des TRN, tant au Québec que dans d'autres provinces, territoires et pays dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada.

Il y a par contre certaines limites qui méritent d'être soulignées. Premièrement, une certaine hétérogénéité est démontrée ( $I^2$ ) entre les études et certaines comparaisons dans la méta-analyse souffrent d'un manque de puissance statistique. Les auteurs mentionnent à cet effet ce qui suit : « *en raison du nombre limité d'études contribuant à chaque comparaison, nous n'avons pu créer qu'un seul tracé en entonnoir pour la comparaison de la TRN combinée par rapport à une TRN seule. Bien qu'aucun biais de publication n'ait été signalé (nombre d'études relativement petit, 14), il faut donc interpréter cela avec prudence* ». [Lindson *et al.*, 2019]. De plus, on ne mentionne pas l'effet possible du schéma de paliers de doses décroissantes utilisé sur le taux de rechute ni le nombre de tentatives d'arrêt déjà effectuées et pouvant faire partie de l'équation de la réussite. Aucune analyse de sensibilité n'est mentionnée concernant ces points.

---

<sup>10</sup> Lacoursière A. Les règles de Québec pénalisent les fumeurs pauvres, dénoncent des médecins [site Web]. La Presse, 24 janvier 2019. Disponible à : [http://plus.lapresse.ca/screens/9e1718b2-ce51-402d-98bd-29e1496f23e7\\_7C\\_0.html](http://plus.lapresse.ca/screens/9e1718b2-ce51-402d-98bd-29e1496f23e7_7C_0.html).

Il faut aussi souligner que les effets indésirables et le taux d'abandon sont des paramètres cliniques secondaires souvent peu ou mal rapportés dans les études de la RS. L'inclusion d'études de hautes doses de timbres contre placebo permettrait de mieux évaluer l'innocuité et pourrait permettre à tout le moins des comparaisons indirectes entre ce qui est rapporté pour les différentes doses, ainsi que la discrimination des effets indésirables reliés au sevrage par rapport à ceux liés à la TRN, mais il serait surtout important d'avoir des études comparatives intégrant une recension adéquate de ces paramètres cliniques.

L'absence d'étude chez les fumeurs présentant des problèmes plus importants de dépendance à la nicotine, notamment ceux fumant plus de 38 cigarettes, et chez les métaboliseurs rapides laisse un trou sans réponses précises pour ces populations.

Les recommandations concernant l'usage des hautes doses de timbres émises par les organisations retenues sont basées sur des opinions d'experts puisque les preuves scientifiques sont absentes.

Enfin, cet état des connaissances ne comportait pas de volet pour recueillir le savoir expérientiel des intervenants du milieu. Les consultations auprès des différentes parties prenantes auraient pu éclairer l'INESSS sur les pratiques et les enjeux propres au Québec.

## **Impact sur la recherche**

Des études, chez les fumeurs présentant des problèmes plus importants de dépendance à la nicotine et les métaboliseurs rapides, comparant les hautes doses de timbres aux doses usuelles, devraient être mises de l'avant afin de répondre clairement à la question sur l'efficacité chez ces populations. Ces études devraient de plus rapporter clairement, par bras expérimental, l'innocuité et le taux d'abandon en ayant une puissance statistique suffisante pour évaluer ces paramètres. Aucune étude en cours remplissant ces critères n'a été recensée dans les banques d'études enregistrées.



## CONCLUSION

Cet état des connaissances a permis de mettre en évidence une efficacité similaire des timbres de 42 mg et de 21 mg quant au taux d'abstinence à long terme. Par contre, la population de fumeurs très dépendants, consommant plus de 38 cigarettes par jour, est sous-représentée dans les études et il est difficile d'extrapoler les résultats d'efficacité à cette sous-population. De plus, bien que le profil d'innocuité soit similaire selon les données disponibles, le niveau de preuve scientifique est faible et les études n'ont pas été conçues avec la puissance statistique nécessaire pour bien comparer ce paramètre clinique. Le taux d'abandon significativement plus élevé chez les participants des groupes utilisant des hautes doses de timbres de nicotine pourrait découler d'effets indésirables sous-estimés dans les études. Toutefois, d'autres études sont requises pour mieux documenter cette dimension. Actuellement, la couverture des TRN n'exclut pas l'usage de plus hautes doses de timbres, bien que la quantité totale de timbres ne soit pas modifiée, et l'usage de la thérapie combinée, la plus efficace, est autorisé pour une durée de 12 semaines consécutives par période de 12 mois. Dans l'optique d'augmenter l'accès au service, la possibilité de couvrir plus d'un essai par période de 12 mois pourrait être évaluée afin notamment d'aider et d'inciter les personnes qui rechutent à retenter un arrêt tabagique.

## RÉFÉRENCES

- Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale. Initier la thérapie de remplacement à la nicotine (TRN). Ordonnance collective OC – 001CN. Québec, Qc : 2012. Disponible à : <https://www.ciuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/sites/default/files/ordonnancecollectivetrnmodifiee2012-05-03.pdf>.
- AlbertaQuits. Alberta Drug Benefit Cessation Medication Coverage Eligibility. Edmonton, AB : Alberta Health Services (AHS); 2015. Disponible à : [https://www.albertaquits.ca/files/AB/files/library/Alberta\\_Drug\\_Benefit.pdf](https://www.albertaquits.ca/files/AB/files/library/Alberta_Drug_Benefit.pdf).
- Australian Government Department of Health. Nicotine Replacement Therapy [site Web]. Canberra, Australie : 2018. Disponible à : <https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/tobacco-nicotine-replacement> (consulté le 14 janvier 2019).
- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD009329.
- Caldwell BO et Crane J. Combination nicotine metered dose inhaler and nicotine patch for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2016;18(10):1944-51.
- Canadian Action Network for the Advancement, Dissemination and Adoption of Practice-informed Tobacco Treatment (CAN-ADAPTT). Canadian smoking cessation clinical practice guideline. Toronto, ON : Centre for Addiction and Mental Health (CAMH); 2011. Disponible à : [https://www.nicotinedependenceclinic.com/en/canadaptt/PublishingImages/Pages/CAN-ADAPTT-Guidelines/CAN-ADAPTT%20Canadian%20Smoking%20Cessation%20Guideline\\_website.pdf](https://www.nicotinedependenceclinic.com/en/canadaptt/PublishingImages/Pages/CAN-ADAPTT-Guidelines/CAN-ADAPTT%20Canadian%20Smoking%20Cessation%20Guideline_website.pdf).
- Christen A, Beiswanger B, Mau M, Walker C, Hatsukami D, Allen S, et al. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *Transdermal Nicotine Study Group. JAMA* 1991;266(22):3133-8.
- Cooney NL, Cooney JL, Perry BL, Carbone M, Cohen EH, Steinberg HR, et al. Smoking cessation during alcohol treatment: A randomized trial of combination nicotine patch plus nicotine gum. *Addiction* 2009;104(9):1588-96.
- Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR. High-dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995;274(17):1353-8.
- Department of Health and Community Services. Provincial Smoking Cessation Program for Individuals with Low Income: Information for Health Care Providers. St. John's, NL : 2018. Disponible à : [https://www.health.gov.nl.ca/health/wellnesshealthyliving/pdf/Fast\\_Facts\\_Smoking\\_Cess\\_Prog.pdf](https://www.health.gov.nl.ca/health/wellnesshealthyliving/pdf/Fast_Facts_Smoking_Cess_Prog.pdf).

- Gouvernement de l'Ontario. Aide pour cesser de fumer [site Web]. Toronto, ON : 2018. Disponible à : <https://www.ontario.ca/fr/page/aide-pour-cesser-de-fumer> (consulté le 8 janvier 2019).
- Hamilton Health Sciences. Adult Nicotine Replacement Therapy (NRT) order set. Hamilton, ON : 2011. Disponible à : <http://youcanmakeithappen.ca/wp-content/uploads/2011/08/Appendix-C1-NRT-Order-Set.pdf>.
- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000146.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2014. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations\\_-\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf).
- Health PEI. Quit Smoking Drug Program [site Web]. Charlottetown, PE : 2015. Disponible à : <https://www.princeedwardisland.ca/en/information/health-pe/quit-smoking-drug-program> (consulté le 8 janvier 2019).
- Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005;55(5):281-99.
- Hughes JR, Lesmes GR, Hatsukami DK, Richmond RL, Lichtenstein E, Jorenby DE, et al. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine Tob Res* 1999;1(2):169-74.
- Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. Modèle d'Ottawa pour l'abandon du tabac (MOAT). Foire aux questions [site Web]. Ottawa, ON : 2014. Disponible à : <https://ottawamodel.ottawaheart.ca/fr/education/foire-aux-questions> (consulté le 8 janvier 2019).
- Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995;274(17):1347-52.
- Kalman D, Kahler CW, Garvey AJ, Monti PM. High-dose nicotine patch therapy for smokers with a history of alcohol dependence: 36-week outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2006;30(3):213-7.
- Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Strausberg L, Varady A. Do heavy smokers benefit from higher dose nicotine patch therapy? *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7(3):226-33.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Kupecz D et Prochazka A. A comparison of nicotine delivery systems in a multimodality smoking cessation program. *Nurse Pract* 1996;21(2):73, 77-8, 81 passim.

- Lerman C, Kaufmann V, Rukstalis M, Patterson F, Perkins K, Audrain-McGovern J, Benowitz N. Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(6):426-33.
- Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Lancaster T, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308.
- Manitoba Government. Manitoba government to invest \$1 million in nicotine replacement therapy [site Web]. January 14, 2016. News Release - Manitoba. Winnipeg, MB : 2016. Disponible à : <https://news.gov.mb.ca/news/index.html?item=37275>.
- Mayo Clinic. Mayo Clinic NDC tobacco dependence treatment medication summary. Rochester, MN : 2015. Disponible à : <https://www.mayo.edu/research/documents/medication-handout-2015-02-pdf/doc-20140182>.
- Ministère de la Santé et Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Liste des substituts nicotiques pris en charge par l'assurance maladie au 12 novembre 2018. Paris, France : 2018. Disponible à : [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/441422/document/liste-substituts-nicotiques\\_assurance-maladie\\_2018-11-12.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/441422/document/liste-substituts-nicotiques_assurance-maladie_2018-11-12.pdf).
- Ministry of Health. BC Smoking Cessation Program [site Web]. Victoria, BC : 2018. Disponible à : <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/health-drug-coverage/pharmacare-for-bc-residents/what-we-cover/drug-coverage/bc-smoking-cessation-program> (consulté le 8 janvier 2019).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- National Health Service (NHS). NHS stop smoking services help you quit [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2018. Disponible à : <https://www.nhs.uk/live-well/quit-smoking/nhs-stop-smoking-services-help-you-quit/> (consulté le 21 janvier 2019).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Smoking: Harm reduction. Public health guideline [PH45]. Londres, Angleterre : NICE; 2013. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45>.
- New Zealand Ministry of Health. Guide To Prescribing Nicotine Replacement Therapy (NRT). Wellington, Nouvelle-Zélande : 2014. Disponible à : <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guide-to-prescribing-nicotine-replacement-therapy-nrtv2.pdf>.
- New Zealand Ministry of Health. Quitcard - Information Sheet. Wellington, Nouvelle-Zélande : 2011. Disponible à : <https://www.healthed.govt.nz/system/files/resource-files/HE1220.pdf>.
- Nova Scotia Health Authority (NSHA). Stop Smoking Services [site Web]. Halifax, NS : NSHA; 2018. Disponible à : <http://www.nshealth.ca/service-details/Stop%20Smoking%20Services> (consulté le 8 janvier 2019).
- Paoletti P, Fornai E, Maggiorelli F, Puntoni R, Viegi G, Carrozzi L, et al. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation: Results from a double-blind study with nicotine patch. *Eur Respir J* 1996;9(4):643-51.

- Petrasko K et Bains M. Chapter 7 - Smoking cessation. Dans : Therapeutic choices for minor ailments. Ottawa, ON : Canadian Pharmacists Association (CPhA); 2013 : 51-68. Disponible à : <https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/membership/MA-SmokingCessation2013.pdf>.
- 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;66(11):1253-62.
- Prochaska JJ et Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. Annu Rev Med 2016;67:467-86.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments - dernière mise à jour le 1er février 2019. Québec, Qc : RAMQ; 2019. Disponible à : [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste\\_med/2019/liste\\_med\\_2019\\_02\\_01\\_fr.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_02_01_fr.pdf).
- Régime médicaments du Nouveau-Brunswick. Thérapies d'abandon du tabac [site Web]. Fredericton, NB : Ministère de la Santé; 2019. Disponible à : [https://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante/AssuranceMaladiesMedicaments/Le\\_regime\\_medicaments\\_du\\_N-B/PourLesProfessionnelsDeLaSante/TherapiesAbandonDuTabac.html](https://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante/AssuranceMaladiesMedicaments/Le_regime_medicaments_du_N-B/PourLesProfessionnelsDeLaSante/TherapiesAbandonDuTabac.html) (consulté le 9 janvier 2019).
- Rose JE, Behm FM, Drgon T, Johnson C, Uhl GR. Personalized smoking cessation: Interactions between nicotine dose, dependence and quit-success genotype score. Mol Med 2010;16(7-8):247-53.
- Saskatchewan Health Authority (SHA). In The Zone [site Web]. Regina, SK : SHA; 2019. Disponible à : [https://www.saskatoonhealthregion.ca/locations\\_services/Services/In-The-Zone](https://www.saskatoonhealthregion.ca/locations_services/Services/In-The-Zone) (consulté le 9 janvier 2019).
- Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Glass M, Bernath A, Ferris D, Reynolds P. Nicotine patch vs. nicotine lozenge for smoking cessation: An effectiveness trial coordinated by the Community Clinical Oncology Program. Drug Alcohol Depend 2010;107(2-3):237-43.
- Sécurité sociale. L'Assurance Maladie. Prise en charge des substituts nicotiques [site Web]. Paris, France : 2019. Disponible à : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiques> (consulté le 24 janvier 2019).
- Shields PG, Herbst RS, Arenberg D, Benowitz NL, Bierut L, Luckart JB, et al. Smoking Cessation, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(11):1430-68.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD000146.

- Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008. Disponible à : <http://www.tobaccoprogram.org/clientuploads/documents/Consumer%20Materials/Clinicians%20Systems%20Mat/2008-Guidelines.pdf>.
- Tønnesen P et Mikkelsen KL. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. Eur Respir J 2000;16(4):717-22.
- Tønnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: Results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. European Respiratory Society. Eur Respir J 1999;13(2):238-46.
- West R et Shiffman S. Effect of oral nicotine dosing forms on cigarette withdrawal symptoms and craving: A systematic review. Psychopharmacology (Berl) 2001;155(2):115-22.
- Winnipeg Regional Health Authority (WRHA). Smoking reduction/cessation - Medication dosing fact sheet. Winnipeg, MB : WRHA; 2015. Disponible à : <http://www.wrha.mb.ca/staff/familyphysicians/files/SmokingCessationMedicationSheet.pdf>.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

Québec 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

