



# Tabacologie : mise au point 2015

Rev Med Suisse 2015; 11: 1276-81

**I. Jacot Sadowski  
C. Clair  
J. Cornuz**

Dr Isabelle Jacot Sadowski  
Ligues de la santé  
Dr Carole Clair  
Pr Jacques Cornuz  
PMU, 1011 Lausanne  
isabelle.jacot-sadowski@chuv.ch  
carole.clair@hospvd.ch  
jacques.cornuz@chuv.ch

## Smoking cessation: update 2015

Smoking remains a major public health problem in Switzerland and is responsible for about 9000 deaths annually. In 2013, a quarter of the Swiss population (15 and over) were smokers and more than half of them wanted to quit smoking. This article provides an update of Swiss clinical practice guidelines published in 2011 and covers several new features, including views regarding smoking reduction, gradual quitting, use of nicotine replacement therapy for a short period prior to quitting, nicotine mouth spray marketing and the reimbursement of varenicline and bupropion treatments (under certain conditions) by basic health insurance. An algorithm summarizes the different stages of management of patients who smoke.

**Le tabagisme reste un problème majeur de santé publique en Suisse responsable d'environ 9000 décès annuels. En 2013, un quart de la population suisse (15 ans et plus) fumait et plus de la moitié souhaitait arrêter. Cet article propose une mise à jour des recommandations de pratique clinique suisses publiées en 2011 et aborde plusieurs nouveautés, notamment l'attitude concernant la réduction de la consommation, l'arrêt progressif, le prétraitement par des substituts nicotiniques, la commercialisation du spray buccal de nicotine et le remboursement par l'assurance de base (sous certaines conditions) des traitements de varenicline et de bupropion. Un algorithme résume les différentes étapes de prise en charge du patient fumeur.**

## CONTEXTE

Malgré une baisse de la consommation de tabac ces quinze dernières années, le tabagisme reste un problème majeur de santé publique en Suisse, puisqu'il est responsable d'environ 9000 décès annuels. En 2013, un quart de la population suisse (15 ans et plus) fumait et plus de la moitié souhaitait arrêter.<sup>1</sup>

Cet article propose une mise à jour de nos recommandations de pratique clinique suisses publiées en 2011<sup>2,3</sup> basée sur les recommandations cliniques internationales, un travail de recherche de littérature et le nouveau manuel «Désaccoutumance au tabac» prochainement publié dans le cadre du programme de formation des médecins suisses: [www.vivre-sans-tabac.ch](http://www.vivre-sans-tabac.ch).<sup>4-9</sup>

Plusieurs nouveautés sont apparues depuis les dernières recommandations: la commercialisation d'un nouveau substitut nicotinique sous forme de spray buccal, le remboursement par l'assurance de base (sous certaines conditions) des traitements de varenicline et de bupropion, le prétraitement par des substituts de nicotine et l'attitude concernant la réduction de la consommation.

Notre article reprend les recommandations générales de prise en charge du fumeur et présente plus en détail quelques sujets nouveaux. Malgré leur importance en santé publique, cet article n'aborde pas les interventions de prévention du tabagisme structurelles, telles que l'impact du prix des cigarettes, les lieux publics sans fumée et l'interdiction de la publicité. En outre, la thématique de la cigarette électronique est traitée dans un autre article de cette revue.

## PRISE EN CHARGE CLINIQUE GÉNÉRALE

Les guidelines américaines et australiennes<sup>4,8</sup> préconisent depuis plusieurs années l'approche des 5 A décrivant cinq étapes successives de la prise en charge du patient fumeur (**tableau 1**).

A noter que le modèle des 5 A américain diffère légèrement de l'australien, en mettant l'étape «Advise» avant «Assess». Nous avons retenu l'ordre proposé par le modèle australien, qui consiste à évaluer la motivation à arrêter fumer avant de conseiller l'arrêt, afin de diminuer la résistance pouvant être induite par le conseil d'arrêt au début de l'entretien. Notre algorithme de prise en charge du patient fu-

**Tableau 1. Modèle des 5 A**

<b>1. Ask</b>	Interroger le patient sur son statut tabagique
<b>2. Assess</b>	Evaluer la motivation à arrêter de fumer et la dépendance à la nicotine
<b>3. Advise</b>	Recommander l'arrêt du tabac
<b>4. Assist</b>	Intervention d'aide à l'arrêt adaptée à la motivation à arrêter de fumer
<b>5. Arrange</b>	Assurer un suivi des tentatives d'arrêt

meur (figure 1) présente les différentes étapes sur la base du modèle des 5 A.

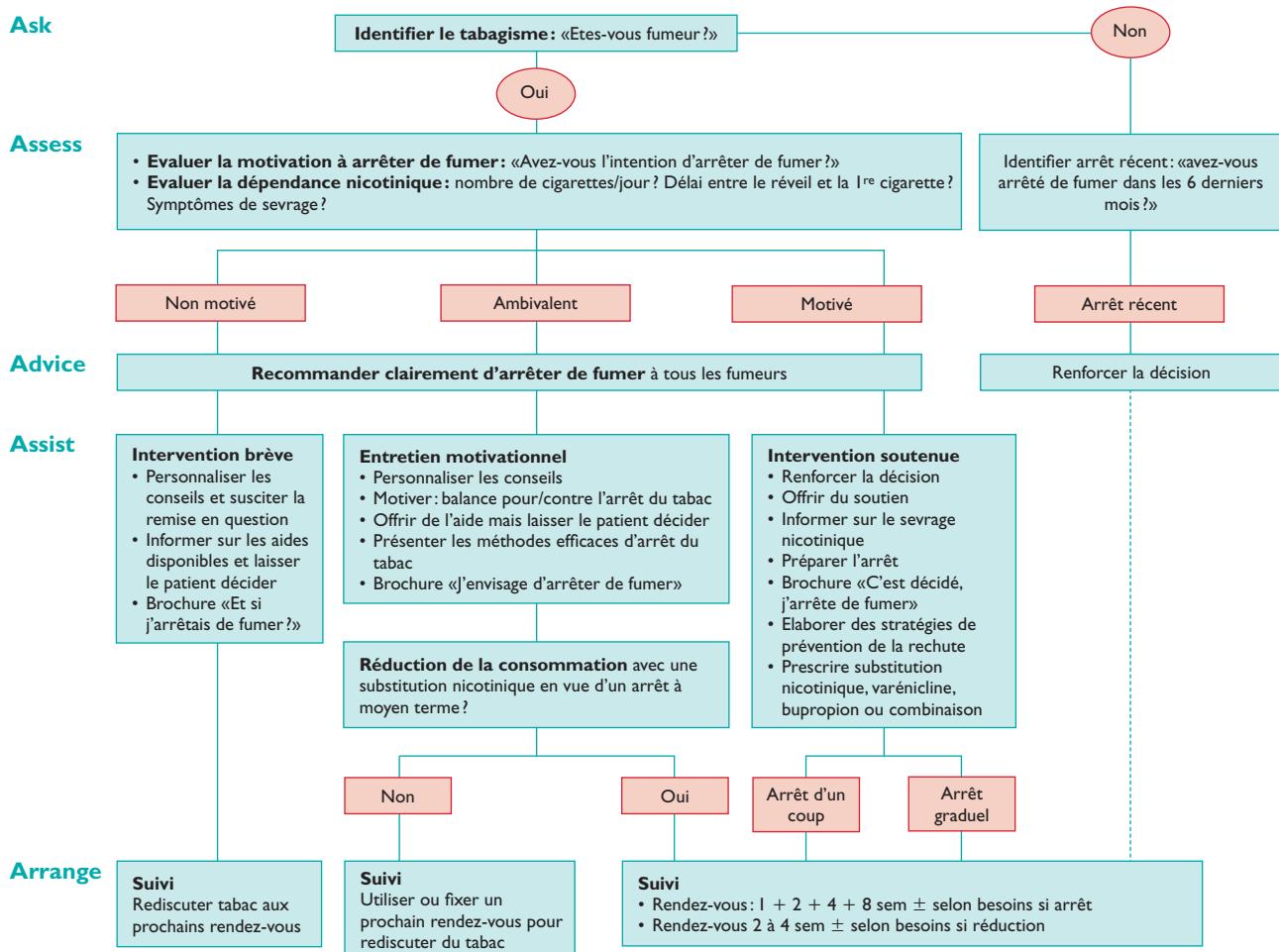
Le recours au modèle transtheorique du changement décrivant des stades successifs de motivation à l'arrêt du tabac n'est plus recommandé, l'utilisation de cette approche n'apportant pas de bénéfice sur l'arrêt selon la littérature.<sup>10</sup>

## RÉDUCTION DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES QUOTIDIENNES

Plusieurs guidelines internationales recommandent dorénavant la réduction de la consommation de cigarettes soutenue par les substituts nicotiniques chez les fumeurs non

motivés à arrêter, dans le but de les encourager vers un éventuel projet d'arrêt. Cette attitude se base sur de récents travaux qui montrent que la réduction de la consommation ne décourage pas l'arrêt et pourrait même l'encourager, lorsqu'elle est soutenue par une substitution nicotinique.<sup>11,12</sup> Les données montrent que les substituts nicotiniques augmentent significativement les chances de parvenir à un arrêt ou à une réduction d'au moins 50% de la consommation par rapport au placebo.<sup>11,13</sup> Selon une méta-analyse, 6,7% des fumeurs non motivés à arrêter de fumer ont réussi à maintenir une abstinence d'au moins six mois avec une substitution nicotinique prescrite pour une durée de six à dix-huit mois contre 3,3% dans le groupe ayant reçu un placebo (OR: 2,06; IC 95%: 1,34-3,15).<sup>13</sup> Parmi ce même collectif, 6,3% des participants ont réussi à maintenir une réduction de leur consommation d'au moins 50% entre la sixième semaine et la fin du suivi avec la substitution nicotinique contre 1,6% avec le placebo (OR: 3,84; IC 95%: 2,32-6,35). A noter toutefois que, même si ces résultats sont significatifs, les taux d'arrêts ou de réductions sont faibles dans les deux groupes.

La réduction de la consommation soutenue par les substituts nicotiniques n'est recommandée que pour une durée de quelques semaines à quelques mois et en complément



**Figure 1. Algorithme de prise en charge du patient fumeur**



du soutien médical avec pour but un arrêt à moyen terme. Nous l'avons intégrée dans notre algorithme (figure 1) à l'attention des fumeurs ambivalents qui ne sont pas prêts à arrêter complètement dans l'immédiat mais qui sont motivés à réduire leur consommation. L'usage de substituts nicotiniques à courte durée d'action est préconisé dans cette situation. Différents schémas de réduction variant selon le nombre d'étapes et la durée de celles-ci existent.<sup>5,6</sup>

La réduction à long terme ne peut toutefois pas être recommandée car les effets bénéfiques d'une telle approche sur la santé sont faibles, voire inexistant. Cette absence d'impact majeur s'explique par le fait que la réduction du nombre de cigarettes fumées par jour entraîne un phénomène de compensation appelé *oversmoking* qui consiste à augmenter, souvent de manière involontaire, le nombre et la profondeur des inhalations des cigarettes restantes afin d'obtenir la quantité de nicotine souhaitée. Ainsi, la réduction de l'exposition aux substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette n'est pas proportionnelle à celle de la consommation tabagique. Rappelons que c'est le nombre d'années de tabagisme qui influence majoritairement le risque de développer une maladie et que même une faible consommation (1 à 4 cigarettes par jour) entraîne des risques significatifs de développer un problème coronarien ou un cancer pulmonaire.<sup>14</sup>

## ARRÊT GRADUEL DE LA CONSOMMATION DE CIGARETTES

Il est classiquement recommandé aux fumeurs décidés à arrêter de fixer une date et de stopper complètement leur consommation ce jour-là. Certains fumeurs souhaitent cependant arrêter progressivement, en diminuant peu à peu le nombre de cigarettes quotidiennes durant quelques semaines ou quelques mois. Une méta-analyse regroupant plusieurs études récentes comparant l'arrêt brutal à l'arrêt graduel conclut qu'il n'y a pas de différences en termes d'abstinence entre ces deux méthodes.<sup>15</sup> Sur les dix études retenues, trois proposaient des substituts nicotiniques, cinq incluaient des interventions de soutien comportemental, quatre mettaient à disposition du matériel d'information. Aucune différence significative en termes d'arrêt du tabac n'a été mise en évidence entre ces différentes interventions. Même s'il manque encore des données concernant la meilleure méthode à utiliser pour soutenir la réduction avant l'arrêt et le profil des fumeurs pouvant le mieux bénéficier de cette approche, l'arrêt graduel est une option qui devrait être présentée et discutée avec le patient.<sup>6</sup> La réduction progressive de la consommation avant l'arrêt est donc une option possible intégrée dans notre algorithme (figure 1).

## PRÉTRAITEMENT

Le prétraitement consiste à prescrire des substituts nicotiniques (patch ou substituts à courte durée d'action pendant deux à cinq semaines) avant l'arrêt, tout en laissant les fumeurs continuer à fumer librement! Les avantages de cette méthode sont les suivants: réduction de l'effet «récompense» de la cigarette, amélioration de l'adhérence thérapeutique lors du sevrage grâce à l'utilisation préalable des

substituts nicotiniques et augmentation de la confiance en soi pour l'arrêt.<sup>16</sup> Les résultats de deux méta-analyses, comparant les taux d'arrêts à court et à long termes entre cette méthode et l'approche classique (initiation des substituts nicotiniques au moment de l'arrêt), rapportent un faible avantage du prétraitement, mais les résultats ne sont significatifs que dans les études ayant utilisé le patch pour le prétraitement.<sup>16,17</sup> La survenue d'effets indésirables n'était pas différente entre les groupes.<sup>18</sup> Cette méthode, même si elle n'est actuellement pas universellement recommandée, reste donc une option possible.

## SPRAY BUCCAL DE NICOTINE

Le spray buccal (figure 2) est une nouvelle forme galénique de substitution nicotinique en vente depuis 2014 en Suisse. Son intérêt principal est son mode d'action plus rapide que les autres substituts nicotiniques à courte durée d'action avec un taux plasmatique maximal de nicotine atteint en dix à treize minutes permettant de réduire l'envie de fumer déjà une minute après l'administration.<sup>19</sup>

Il s'emploie en pulvérisant une à deux doses dans la bouche en évitant de respirer pendant et quelques secondes après la pulvérisation. Le spray peut être utilisé lorsque le besoin de fumer une cigarette se fait ressentir, au maximum quatre fois par heure. Son efficacité a été démontrée dans une étude ayant inclus plus de 400 participants suivis pendant une année, où le taux d'arrêt était multiplié de 2,5 fois comparé au placebo.<sup>20</sup> Les principaux effets indésirables rapportés étaient le hoquet, une irritation de la gorge, des céphalées, des nausées, des épigastralgies et autres troubles digestifs. Ceux-ci survenaient fréquemment en début de traitement mais seuls 8% des participants ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires indésirables.<sup>20</sup> Afin de prévenir le hoquet, il est conseillé d'éviter de déglutir durant quelques secondes après la pulvérisation.



Figure 2. Spray buccal de nicotine



tion. Si le goût est trop prononcé, on peut vaporiser le liquide en oblique à l'intérieur de la bouche au niveau de la joue. Une pulvérisation contient 1 mg de nicotine.

## REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Les traitements de varénicline et bupropion sont désormais remboursés par l'assurance-maladie de base sous certaines conditions. Pour en bénéficier, le patient doit remplir les critères décrits dans le **tableau 2**.<sup>21,22</sup>

### Varénicline

La varénicline agit en tant qu'agoniste partiel des récepteurs nicotiniques. Son efficacité a été bien démontrée avec

**Tableau 2. Critères pour le remboursement des traitements de varénicline et bupropion**

- Présence d'une dépendance au tabac selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) ou de la Classification internationale des maladies (CIM-10)\*
  - ET au moins un des 2 critères suivants:
    - Score  $\geq 6$  au test de Fagerström\*\*
    - Présence d'une pathologie induite par le tabagisme (bronchite chronique, maladie cardiovasculaire ou cancer)
- Le traitement est remboursé pour les adultes dès 18 ans, pour une durée de 12 semaines pour la varénicline et 7 semaines pour le bupropion, une fois par tranche de 18 mois
- \* Dépendance au tabac selon la **Classification internationale des maladies (CIM-10)**
- Le diagnostic de dépendance au tabac peut être posé lors de la présence simultanée de trois (ou plus) des manifestations suivantes pendant un mois continu:
- forte envie/désir impérieux de consommer du tabac
  - perte de contrôle sur la consommation, tentatives infructueuses/ souhait permanent de réduire/contrôler sa consommation tabagique;
  - symptômes de manque physique lors de la réduction ou de l'arrêt de la consommation de tabac;
  - développement d'une tolérance;
  - abandon des centres d'intérêt ou de divertissements en faveur de la consommation de tabac;
  - maintien de la consommation malgré les méfaits du tabagisme

\*\* Test de Fagerström (réf. 21,22)

Le matin, combien de temps après vous être réveillé fumez-vous votre première cigarette?	Dans les 5 minutes	3
	6-30 minutes	2
	31-60 minutes	1
	Plus de 60 minutes	0
	oui	1
	non	0

Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit? (par ex. cinémas, bibliothèques)	A la première de la journée	1
	A une autre	0
	10 ou moins	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 ou plus	3
	oui	1
	non	0

A quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement?	A une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne?	10 ou moins	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 ou plus	3

Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée?	oui	1
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée?	oui	1
	non	0

Un score de 0 à 10 est obtenu; la dépendance est ainsi jugée nulle si le score est de 0 à 2, faible de 3 ou 4, moyenne de 5 à 6, forte de 7 à 8, très forte de 9 à 10

un taux d'abstinentes (pas de cigarettes durant la dernière semaine) à la fin d'un traitement de douze semaines supérieur chez les sujets ayant reçu la varénicline (44%) comparés à ceux ayant reçu le traitement de bupropion (30%) ou le placebo (18%).<sup>23,24</sup> La varénicline est plus efficace que les substituts nicotiniques en monothérapie mais n'est pas supérieure à la bithérapie (association d'un patch à une forme orale).<sup>25</sup> Le début du traitement doit être progressif (**tableau 3**) et le jour d'arrêt se situer une à deux semaines, voire jusqu'à cinq semaines, après le début du traitement.

La signalisation de troubles psychiatriques de type psychotique et d'idées suicidaires incite à prescrire ce traitement avec prudence. Il est recommandé de surveiller tous les patients traités par varénicline à la recherche de symptômes neuropsychiatriques: modifications du comportement, agitation, humeur dépressive, pensées et comportement suicidaires. Le lien causal entre le traitement de varénicline et la survenue de ces manifestations est actuellement débattu dans la littérature médicale.<sup>26</sup>

Récemment, une étude a démontré l'efficacité de la varénicline comparée au placebo pour l'arrêt graduel.<sup>27</sup>

### Bupropion

Le bupropion est un antidépresseur utilisé pour l'arrêt du tabac, avec une efficacité comparable à celle des substituts nicotiniques.<sup>25</sup> Il est nécessaire de bien connaître les contre-indications et les précautions relatives à ce traitement. Il existe notamment un risque d'épilepsie d'environ 1:1000, raison pour laquelle il est contre-indiqué chez les personnes avec des antécédents ou à risque de faire des crises d'épilepsie (**tableau 3**). Comme la varénicline, le tra-

**Tableau 3. Posologie, effets indésirables et contre-indications de la varénicline et du bupropion**

#### Varénicline (Champix) 0,5 mg/1 mg

- Posologie: 1 x 0,5 mg/j de J1 à J3 puis 2 x 0,5 mg/j de J4 à J7 puis 2 x 1 mg/j x 11 sem dès J8
  - Arrêt du tabac programmé dès J8
  - Suivre et arrêter la varénicline si troubles du comportement, dépression, idées ou comportement suicidaires. Si effets indésirables importants, réduire à 2 x 0,5 mg/j ou arrêter
  - Durée: 3 mois, considérer jusqu'à 6 mois si besoin
- Effets indésirables: nausées, insomnies, rêves. Possibles troubles neuropsychiatriques
- Contre-indications: insuffisance rénale sévère, grossesse/allaitement, < 18 ans
- Précautions: troubles psychiatriques

#### Bupropion (Zyban) 150 mg

- Posologie: 1 x 150 mg/j de J1 à J6 puis 2 x 150 mg/j x 7-11 sem dès J7
  - Arrêt du tabac programmé entre J8 et J14
  - Si effets indésirables importants ou situation exigeant des précautions, réduire à 1 x 150 mg/j ou arrêter
  - Durée: 2-3 mois, considérer jusqu'à 6 mois si besoin
- Risque surdosage: insuffisances hépatique et rénale
- Effets indésirables: troubles du sommeil, sécheresse buccale, sensation vertigineuse, réaction anxiogène. Epilepsie (1/1000)
- Contre-indications: épilepsie, anorexie/boulimie, sevrage alcool ou sédatifs, cirrhose hépatique, tumeur cérébrale, prise d'IMAO, troubles bipolaires, grossesse, allaitement, < 18 ans
- Précautions: abaissement du seuil épileptogène: abus d'alcool, médicaments (par exemple: antidépresseurs, neuroleptiques, tramadol, quinolones, antipaludéens, corticoïdes systémiques), diabète traité par hypoglycémiants ou insuline, traumatisme crânio-cérébral, prise de stimulants ou d'anorexiennes. Interaction CYP2D6



tement doit être initié à doses progressives et l'arrêt du tabac programmé entre le huitième et le quatorzième jour du traitement. Une association avec un substitut nicotinique est possible.

## CONCLUSION

Il existe désormais davantage d'options de prise en charge du patient fumeur, avec notamment les possibilités d'arrêt graduel lors de décision d'arrêt ou de réduction de la consommation quelques semaines à quelques mois avec pour objectif un arrêt à moyen terme pour les fumeurs qui ne sont pas prêts à arrêter dans l'immédiat. Bien que les bénéfices pour la santé de la réduction de la consommation restent faibles, cette approche est proposée car elle peut encourager l'arrêt. Il est recommandé de soutenir la réduction par une substitution nicotinique.

La varénicline et le bupropion sont pris en charge par l'assurance-maladie de base sous certaines conditions; leurs effets secondaires, leurs contre-indications et la possibilité d'assurer un suivi du patient sont à prendre en considération. Rappelons que les substituts nicotiniques sont également efficaces, en particulier lorsqu'ils sont prescrits en bithérapie (association d'un patch à une forme orale). ■

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

### Implications pratiques

- La réduction de la consommation de cigarettes quotidiennes soutenue par les substituts nicotiniques est une option qui peut être proposée pour une durée de quelques semaines à quelques mois avec pour but un arrêt à moyen terme
- Le spray buccal est une nouvelle forme galénique de substitution nicotinique en vente en Suisse. Son intérêt principal est son mode d'action plus rapide que les autres substituts nicotiniques à courte durée d'action
- Les traitements de varénicline et de bupropion sont désormais pris en charge par l'assurance-maladie de base sous certaines conditions. Les substituts nicotiniques qui sont également efficaces, en particulier lorsqu'ils sont prescrits en bithérapie (association d'un patch à une forme orale), ne sont actuellement pas remboursés

## Bibliographie

- 1** Gmel GKH, Notari L, Gmel C. Monitorage suisse des addictions: consommation d'alcool, tabac et drogues illégales en Suisse en 2013. *Addiction Suisse*, 2014.
- 2** Cornuz J, Jacot-Sadowski I, Humair JP, et al. Désaccoutumance au tabac: Mise à jour 2011 (1<sup>re</sup> partie). *Swiss Med Forum* 2011;11:156-9.
- 3** Cornuz J, Jacot-Sadowski I, Humair JP, et al. Désaccoutumance au tabac: Mise à jour 2011 (2<sup>e</sup> partie). *Swiss Med Forum* 2011;11:172-6.
- 4** Fiore M, Jaén C, Baker T, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Rockville, Md. U.S.: Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
- 5** \*\* Fiore MC, Baker TB. Clinical practice. Treating smokers in the health care setting. *New Engl J Med* 2011;365:1222-31.
- 6** \*\* Hughes JR. An updated algorithm for choosing among smoking cessation treatments. *J Subst Abuse Treat* 2013;45:215-21.
- 7** Smoking cessation services, NICE public health guidance 10. NICE, Issued: February 2008, last modified: November 2013.
- 8** Zwar N, Borland RR, et al. Supporting smoking cessation: A guide for health professionals. Melbourne: The Royal Australian college of general practitioners, 2011.
- 9** Ministry of Health. The New Zealand guidelines for helping people to stop smoking. Wellington: Ministry of Health, 2014.
- 10** Cahill K, Lancaster T, Green N. Stage-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD004492.
- 11** Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005231.
- 12** Hughes JR, Carpenter MJ. Does smoking reduction increase future cessation and decrease disease risk? A qualitative review. *Nicotine Tob Res* 2006;8:739-49.
- 13** \* Moore D, Aveyard P, Connock M, et al. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
- 14** Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tob Control* 2005;14:315-20.
- 15** Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008033.
- 16** Lindson N, Aveyard P. An updated meta-analysis of nicotine preloading for smoking cessation: Investigating mediators of the effect. *Psychopharmacology* 2011;214:579-92.
- 17** Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146.
- 18** Schuurmans MM, Diacon AH, van Biljon X, Bolliger CT. Effect of pre-treatment with nicotine patch on withdrawal symptoms and abstinence rates in smokers subsequently quitting with the nicotine patch: A randomized controlled trial. *Addiction* 2004;99:634-40.
- 19** \* Kraiczi H, Hansson A, Perfekt R. Single-dose pharmacokinetics of nicotine when given with a novel mouth spray for nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2011;13:1176-82.
- 20** Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: A randomised, double-blind trial. *Eur Respir J* 2012;40:548-54.
- 21** Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.
- 22** Etter JF, Duc TV, Perneger TV. Validity of the Fagerstrom test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction* 1999;94:269-81.
- 23** Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
- 24** Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
- 25** \* 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.
- 26** Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109.
- 27** Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:687-94.

\* à lire

\*\* à lire absolument