



Recommandation de Bonne Pratique

***LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES
MEDICAMENTEUSES ET NON-MEDICAMENTEUSES
DE L'AIDE A L'ARRET DU TABAC***

ARGUMENTAIRE

SOMMAIRE

<u>1</u>	<u>METHODE GENERALE</u>	6
<u>2</u>	<u>GENERALITES</u>	9
<u>3</u>	<u>POURQUOI TRAITER ?</u>	10
3.1	<u>Epidémiologie</u>	10
3.2	<u>Utilité de l'arrêt</u>	10
3.3	<u>Histoire naturelle de la consommation tabagique</u>	11
3.4	<u>Définition de la dépendance tabagique</u>	12
3.5	<u>Mesure de la dépendance</u>	13
<u>4</u>	<u>COMMENT TRAITER ?</u>	14
4.1	<u>Les objectifs du traitement</u>	14
4.2	<u>Qui doit traiter ?</u>	15
4.3	<u>Evaluation clinique du sujet fumeur</u>	16
4.3.1	<u>Evaluer la position du sujet face au tabagisme</u>	16
4.3.2	<u>Diagnostiquer la dépendance</u>	18
4.3.3	<u>Définir l'histoire du comportement tabagique</u>	18
4.3.4	<u>Les marqueurs biologiques</u>	18
4.3.5	<u>Evaluation psychiatrique</u>	19
4.3.6	<u>Les co-dépendances</u>	21
4.3.7	<u>Le cannabis</u>	22
4.3.8	<u>Médicaments</u>	22
4.3.9	<u>Examen clinique général</u>	22
<u>5</u>	<u>LES THERAPEUTIQUES AYANT DEMONTRE LEUR EFFICACITE</u>	23
5.1	<u>Le traitement nicotinique de substitution (TNS)</u>	23
5.2	<u>Le bupropion LP (Zyban®)</u>	26
5.3	<u>Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)</u>	29
5.4	<u>En appoint : Dextrose (Habitrol Stop-Envie®)</u>	33
<u>6</u>	<u>LES THERAPEUTIQUES NON RECOMMANDEES</u>	33
6.1	<u>La nortriptyline</u>	34
<u>7</u>	<u>LES THERAPEUTIQUES INEFFICACES</u>	34
7.1	<u>L'acétate d'argent</u>	34
7.2	<u>Les antidépresseurs autres que le bupropion LP et la nortriptyline</u>	35
7.3	<u>Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)</u>	35
7.4	<u>Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine</u>	35
7.5	<u>Anxiolytiques</u>	35
7.6	<u>Les benzodiazépines</u>	35
7.7	<u>La buspirone</u>	35
7.8	<u>Le méprobamate</u>	36
7.9	<u>Les bêta-bloquants</u>	36
7.10	<u>L'ondansetron</u>	36
7.11	<u>Autres classes pharmacologiques</u>	36
7.12	<u>les autres méthodes thérapeutiques non validées</u>	36
7.12.1	<u>L'acupuncture</u>	36
7.12.2	<u>L'hypnose</u>	37
7.12.3	<u>Autres méthodes</u>	37

8	<u>LES TERRAINS PARTICULIERS</u>	37
8.1	<u>Femme enceinte</u>	37
8.2	<u>Allaitement</u>	40
8.3	<u>Pathologies cardiovasculaires</u>	40
8.4	<u>Troubles psychiatriques</u>	43
8.5	<u>Personnes âgées</u>	44
8.6	<u>Adolescents</u>	45
8.7	<u>Avant une intervention chirurgicale programmée</u>	45
8.8	<u>Prise de poids</u>	45
9	<u>LE CAS DES SITUATIONS PARTICULIERES</u>	46
9.1	<u>Association Tabac (cigarette) et Café</u>	46
9.2	<u>Tabac et interaction médicamenteuse</u>	47
9.3	<u>Abstinence temporaire</u>	51
9.4	<u>Réduction du risque tabagique</u>	51
10	<u>ANNEXES</u>	53
10.1	<u>Annexe 1 : Test de dépendance à la nicotine de Fagerström</u>	53
10.2	<u>Annexe 2 : Questionnaire CAGE-DETA</u>	54
10.3	<u>Annexe 3 : Efficacité de la thérapie cognitive et comportementale</u>	54
10.4	<u>Annexe 4 : Efficacité et taux d'abstinence estimé obtenus selon des prises en charge différentes</u>	55
10.5	<u>Annexe 5 : Efficacité de différents types d'intervention</u>	56
10.6	<u>Annexe 6 : Arbre de décision</u>	57
10.7	<u>Annexe 7 : Augmenter la motivation pour l'arrêt</u>	58
10.8	<u>Annexe 8 : Adaptation des stratégies de prévention de la rechute en fonction des échecs antérieurs</u>	59
10.9	<u>Annexe 9 : Pour en savoir plus sur Internet</u>	60
10.10	<u>Annexe 10 : Efficacité des traitements de substitution nicotinique</u>	61
10.11	<u>Annexe 11 : bupropion LP : principaux essais</u>	62
10.12	<u>Annexe 12 : stades de la maturation du fumeur vers l'arrêt</u>	63
10.13	<u>Annexe 13 : schéma de l'évolution naturelle du tabagisme</u>	64
11	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	65

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Pr. Gilbert LAGRUE Tabacologue CRETEIL
Chargé de projet : Dr Bernard LE FOLL INSERM PARIS
Chargé de projet : M. Pascal MELIHAN-CHEININ Economiste PARIS
Coordinateur : Dr Guy ROSTOKER Afssaps

Pr. Jean ADES Psychiatre COLOMBES
Dr Renaud de BEAUREPAIRE Pharmaco-psychologue VILLEJUIF
Dr Yvan BERLIN Pharmacologue PARIS
Dr Anne BORGNE Tabacologue BONDY
Dr Paul CONINX Cancérologue REIMS
Pr. Bertrand DAUTZENBERG Pneumologue PARIS
Pr. Sylvain DALLY Toxicologue PARIS
Mme Catherine DIVINE Pharmacien hospitalier CRETEIL
Dr Catherine DENIS Afssaps
Dr Nathalie DUMARCET Afssaps
Dr Patrick DUPONT Tabacologue CRETEIL
Mme Anne JEANJEAN Afssaps
Pr. Georges LAGIER Président de la Commission N^{ale} des Stupéfiants et des Psychotropes
Pr. François LEBARGY Pneumologue REIMS
Mr Jean-Marc LEDER Pharmacien PARIS
Dr Patrick LEGERON Psychiatre PARIS
Pr. Claude LE PEN Economiste PARIS
Dr Michel MALLARET Pharmacovigilance GRENOBLE
Pr. Joël MENARD Santé publique PARIS
Mme Catherine MESSINA Afssaps
Pr. Robert MOLIMARD Tabacologue VILLEJUIF
Mr Bertrand MUSSETTA Afssaps
Dr Gérard PEIFFER Pneumologue METZ
Dr Florence PONS Afssaps
Dr Isabelle ROBINE Afssaps
Dr Béatrice SAINT-SALVI Afssaps
Dr Anne STOEBNER Cancérologue MONTPELLIER

COMITE DE VALIDATION

Pr Gilles BOUVENOT Président, Professeur de thérapeutique MARSEILLE
Pr Jean-François BERGMANN Vice-Président, Professeur de thérapeutique PARIS
Pr Charles CAULIN Président de la Commission d'AMM PARIS
Pr Bernard DUPUIS Président de la Commission de la Transparence LILLE

Pr Michel AUBIER Pneumologue PARIS
Pr Bernard BANNWARTH Pharmacologue, Rhumatologue BORDEAUX
Dr Bruno CAMELLI Omnipraticien PARIS
Dr Anne CASTOT Afssaps
Dr Catherine DENIS Afssaps
Dr Nathalie DUMARCET Afssaps
Pr Christian FUNK-BRENTANO Pharmacologue clinicien, Cardiologue PARIS
Pr Claire LE JEUNNE Thérapeute PARIS
Dr François MEYER Afssaps
Pr Michel PETIT Psychiatre SOTTEVILLE LES ROUEN
Pr Olivier REVEILLAUD Omnipraticien BIEVRES
Pr Christian RICHE Pharmacologue BREST

Dr Guy ROSTOKER Afssaps
Pr Claude THERY Cardiologue LILLE
Dr François TREMOLIERES Infectiologue, Interniste MANTES LA JOLIE
Pr Jean-Hugues TROUVIN Afssaps
Dr Olivier WONG Omnipraticien PARIS

GROUPE DE LECTURE

Dr Jean-Louis ACQUAVIVA Omnipraticien LE CANNET DES MAURES
Dr Pierre ATLAN Omnipraticien PARIS
Dr Jean-Pierre AUBERT Omnipraticien PARIS
Dr Henri-Jean AUBIN Psychiatre LIMEIL BREVANNES
Pr Alain BAUMELOU Néphrologue PARIS
Dr Jean-Michel BORYS Endocrinologue ARMENTIERES
Dr Jean-François BOZZI Médecin interniste PARIS
Dr Claude Augustin CLEMENT Omnipraticien SERVIAN
Dr Joël COGNEAU Omnipraticien CHAMBRAY LES TOURS
Dr Michel COLETTI Omnipraticien VIROFLAY
Dr Jean-Louis DEMAUX Omnipraticien BORDEAUX
Pr Michel DETILLEUX Médecin interniste PARIS
Dr François DUMEL Omnipraticien AUDINCOURT
Dr Nathalie GALLOUADEC Omnipraticien CARRIERES SUR SEINE
Dr Guy GODIN Cardiologue-tabacologue CHARLEVILLE MEZIERES
Dr Pierre KLOTZ Omnipraticien ALTKIRCH
Dr Gabrielle LALANDE – ERRARD Pneumologue TOURS
Dr Jean-Louis LEMASSON Omnipraticien CASTILLON LA BATAILLE
Dr Gérard LE ROUX Omnipraticien EPINAY SOUS SENART
Dr Jean-Pierre LHUILLIER Omnipraticien LA VARENNE
Dr François LIARD Omnipraticien SAINT EPAIN
Dr Michel LIEVRE Cardiologue LYON
Dr Yves MARTINET Pneumologue VANDOEUVRE LES NANCY
Dr Gilles MENU Omnipraticien REIMS
Dr Bruno MEYRAND Omnipraticien SAINT-GALMIER
Dr Emile OLAYA Omnipraticien ANNONAY
Dr Henri PARTOUCHE Omnipraticien SAINT-OUEN
Pr Michel PINGET Endocrinologue STRASBOURG
Dr Jérôme PITRAS Omnipraticien PARIS
Pr Gérard SAID Neurologue LE KREMLIN BICETRE
Dr René THIBON Omnipraticien NIMES
Pr Daniel THOMAS Cardiologue PARIS
Dr Jan VRIGNEAUD Omnipraticien GUERET

1 METHODE GENERALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mission d'établir les recommandations de bonne pratique et les références médicales, concernant le médicament. Elle précise d'autre part que les recommandations de bonne pratique et références existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l' Afssaps propose des recommandations sur
«Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses
de l'aide à l'arrêt du tabac»

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances scientifiques et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature. Cette analyse a pris en compte les évaluations réalisées pour :

- délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés
- apprécier le service médical rendu (SMR)
- élaborer les fiches de transparence

ainsi que les données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance.

Les sociétés savantes ont été consultées (Société de tabacologie, Société de pneumologie de langue française) pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail.

Le groupe de travail constitué par l' Afssaps a rassemblé des experts de compétence, de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers et des représentants de l' Afssaps. Le groupe de travail comprenait un président, qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, deux chargés de projet qui, en collaboration directe avec le président, ont analysé la littérature et rédigé le document.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE et COCHRANE.

Les différentes conférences de consensus internationales et les méta-analyses existantes ont été analysées. Les résultats mentionnés sont principalement issus d'essais cliniques réalisés aux Etats-Unis et en Europe occidentale et se rapportent donc plus directement aux traitements et systèmes de santé disponibles dans ces pays. Les recommandations se sont fondées sur les preuves obtenues au cours d'essais cliniques contrôlés, randomisés, d'arrêt du tabac. Ils mettent en évidence les traitements qui ont démontré un effet supérieur au placebo, 6 mois ou plus après le début du traitement. Le groupe de travail s'est fondé sur les résultats des méta-analyses les plus récentes et notamment sur le guide américain de pratique clinique " treating tobacco use and dependence " publié par l'U.S. Department of Health and Human Services[1], sur les méta-analyses du groupe Cochrane et sur les recommandations britanniques [2]. Des conférences de consensus plus anciennes ont été répertoriées, notamment la conférence de consensus des psychiatres américains de 1996 [3] et la

conférence de consensus française de 1998 [4]. La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en une analyse des sommaires de revues générales (British Medical Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine) de Janvier 2001 à décembre 2002. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée a été faite sur les mots clés suivants : Tobacco cessation therapy / drugs for tobacco addiction / therapy for tobacco addiction.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations - 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. Tableau *infra*). Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé de 34 experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique du contenu, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a ensuite été soumis à l'approbation du Comité de validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps le 7 novembre 2002 puis transmis à la Commission de la transparence pour avis.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau I</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision fondée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau II</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Etudes comparatives non randomisées bien menées- Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau III</u> : <ul style="list-style-type: none">- Etudes cas-témoin <u>Niveau IV</u> : <ul style="list-style-type: none">- Etudes comparatives comportant des biais importants- Etudes rétrospectives- Séries de cas- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

En l'absence de preuves scientifiques tirées de la littérature, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.

2 GENERALITES

Le tabagisme est la première cause de mortalité évitable en France. Il existe toujours un bénéfice à l'arrêt du tabac, même chez la personne âgée ou et chez les patients qui souffrent de pathologies induites ou aggravées par le tabagisme. Le tabagisme en France était en 1990 directement responsable d'au moins 60 000 décès par an (55 000 hommes et 5 000 femmes), soit 10 à 12 % de la mortalité globale. Environ un fumeur sur deux décède d'une maladie favorisée ou causée par le tabagisme. Le tabagisme est responsable de 25 % de l'ensemble des cancers : broncho-pulmonaires, ORL, mais aussi de tumeurs de vessie et des voies urinaires et du pancréas. Il est responsable d'une grande part des décès par maladies cardiovasculaires (maladie coronaire et artérite) et d'affections broncho-pulmonaires (BPCO). Le tabac est un facteur aggravant amendable d'affections chroniques : HTA, diabète de type I et II, insuffisance rénale chronique, asthme ... Le tabagisme passif serait également à l'origine de nombreux décès prématurés de non-fumeurs et provoque une morbidité importante chez les enfants.

Toute consultation médicale, quel qu'en soit le motif doit toujours comporter une question sur le statut tabagique des patient(e)s. L'aide à l'arrêt du tabac est différente des soins traditionnels. Le tabagisme est un comportement appris renforcé par une dépendance dont la nicotine est le principal responsable. La dépendance tabagique présente de toutes les caractéristiques d'un trouble chronique. Seule une minorité de fumeurs parvient à une abstinence permanente à la première tentative d'arrêt, alors que la majorité persiste dans une consommation de tabac qui dure plusieurs années et qui comporte typiquement des périodes répétées de rechutes et de rémissions. La reconnaissance de cette dépendance comme un trouble chronique par le médecin lui permet de mieux appréhender les rechutes et le suivi sur le long-terme de ses patients. L'aide à l'arrêt du tabac comporte trois étapes :

- 1) l'évaluation de la motivation à l'arrêt et le renforcement de celle-ci,
- 2) l'évaluation de la dépendance, des comorbidités et des co-addictions puis la mise en place de l'aide au sevrage,
- 3) le suivi et l'accompagnement au long-cours pour la prévention des rechutes.

Tout fumeur parcourt au fil des années, un cycle obligatoire dit « de Prochaska » au cours duquel la motivation évolue et se renforce peu à peu. Il convient donc de situer le stade auquel se situe le patient.

Pour l'arrêt du tabac, rien n'est possible sans la motivation et la décision personnelle du sujet qu'il faut essayer d'évaluer et éventuellement de renforcer.

Chez un sujet non motivé il convient de recourir à des conseils généraux, chez les sujets indécis des entretiens motivationnels peuvent s'avérer utiles.

Enfin chez le sujet motivé, il convient de prévoir une consultation spécifique pour l'aide à l'arrêt du tabac.

Comme il y a plusieurs types de fumeurs suivant les dépendances et les comorbidités, il convient de toujours :

- évaluer la dépendance à la nicotine par le test de Fagerström
- dépister un alcoolisme concomitant (questionnaire CAGE) et d'éventuels troubles anxieux et dépressifs (questionnaires H.A.D. et de BECK)

Pour des patient(e)s prêt(e)s à entreprendre une tentative d'arrêt du tabac, trois stratégies ont démontré leur efficacité: les traitements nicotiques de substitutions (TNS), le Bupropion-LP (Zyban®), les thérapies cognitives et comportementales (TCC).

Les méthodes pharmacologiques doivent toujours être utilisées en association avec une aide psychologique et un suivi. Les traitements pharmacologiques sont indiqués chez les patients dépendants (score de dépendance moyen et élevé au test de Fagerström) afin d'atténuer ou d'annuler les symptômes du sevrage. Le choix de leur utilisation est fondé sur les antécédents des patients, le degré de dépendance nicotinique, l'existence de contre-indications éventuelles à ces produits, les pathologies associées, les risques éventuels de pharmacodépendance et de mésusage, les préférences du praticien et du patient. Il convient de suivre le ou la patient(e) pendant toute la durée du traitement pharmacologique.

Il convient de toujours prévenir les rechutes du tabagisme : un accompagnement prolongé est donc indispensable car les causes de rechute sont multiples : prise de poids, stress, dépression, démotivation, environnement de fumeurs...

En cas de reprise du tabagisme il convient d'étudier les causes de la rechute et de dédramatiser la situation. Il alors convient de remotiver le ou la patient(e) et d'envisager une nouvelle tentative d'arrêt dans un délai plus ou moins proche selon les circonstances.

3 POURQUOI TRAITER ?

3.1 Epidémiologie

Le tabagisme est, en France, directement responsable de 60 000 décès par an (55 000 hommes et 5 000 femmes), soit 10 à 12 % de la mortalité d'ensemble. Environ un fumeur sur deux décède d'une maladie favorisée ou causée par le tabagisme. Le tabagisme est responsable de 25 % de l'ensemble des cancers : broncho-pulmonaires, ORL, mais aussi cancer de la vessie et du pancréas. Il est responsable d'une grande part des décès par maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, artériopathie, AVC) et d'affections respiratoires. Le tabagisme passif serait également à l'origine de nombreux décès prématurés de non-fumeurs et provoque une morbidité importante chez les enfants. Le tabac est un facteur aggravant amendable des affections chroniques : hypertension artérielle, diabète de type I et II, insuffisance rénale chronique, asthme. Bien que la nicotine puisse provoquer des troubles par elle-même, la dangerosité de la consommation du tabac est causée par les carcinogènes et le monoxyde de carbone présents dans la fumée et non par la nicotine.

La consommation française de tabac a plus que doublé depuis 1950 et atteint actuellement près de 6 grammes (soit environ 6 cigarettes) par adulte et par jour. Cette augmentation est en majeure partie due à la cigarette qui représente à présent la quasi-totalité de la consommation de tabac (95 à 100 milliards de cigarettes ou d'équivalents cigarettes vendus en France).

Depuis 20 à 30 ans, le tabagisme masculin diminue régulièrement, mais le tabagisme féminin augmente peu à peu. Le tabagisme des adolescents se maintient à un niveau particulièrement élevé. Actuellement entre 16 et 18 ans, environ la moitié des jeunes fument régulièrement avec une consommation moyenne de 10 cigarettes/j. Le pourcentage de filles et de garçons semble équivalent. La mortalité par cancer du poumon a fortement augmenté chez les femmes ces dernières années. Elle risque même de dépasser celle par tumeur du sein d'ici 10 à 15 ans, d'après les prévisions. [6].

3.2 Utilité de l'arrêt

L'arrêt du tabac permet de réduire la sur-mortalité liée à cette consommation. L'arrêt est toujours bénéfique pour la santé, même dans le cas d'une consommation très faible de

seulement quelques cigarettes. L'excès de mortalité lié uniquement au tabagisme passif permet de concevoir qu'une consommation même modérée de tabac soit néfaste. Il est également bénéfique pour la santé de s'arrêter même après des décennies de consommation et après l'apparition d'une pathologie liée au tabagisme. En revanche, le bénéfice de l'arrêt est variable selon la pathologie considérée. L'effet le plus spectaculaire est obtenu sur le risque de pathologie cardiovasculaire liée à la consommation de tabac qui disparaît presque totalement quelques années après l'arrêt. Le risque de cancer diminue également après l'arrêt mais plus lentement. Dans le cas des BPCO, l'arrêt du tabagisme permet de stabiliser la diminution de la fonction respiratoire. Il n'y a pas, dans ce cas, récupération d'une fonction pulmonaire normale, les lésions étant installées de façon irréversible [7]. L'arrêt du tabac est par ailleurs hautement souhaitable dans des pathologies aggravées par le tabac (hypertension artérielle, Diabète de type I et II, insuffisance rénale, asthme) afin de stabiliser ou de ralentir l'évolutivité de ces maladies.

3.3 Histoire naturelle de la consommation tabagique

Les effets bénéfiques ressentis :

Le comportement tabagique a été progressivement appris, l'initiation relevant de phénomènes d'imitation, de rites, et de contagion de groupe. Chez certains sujets, très rapidement apparaissent les sensations ressenties comme bénéfiques, apportées par la cigarette. La consommation tend à devenir régulière et à augmenter plus ou moins rapidement du fait de la tolérance. Le comportement est renouvelé pour obtenir ces effets : c'est ce que les psychologues appellent le *renforcement positif*. Ces effets sont variables d'un sujet à l'autre. Fréquemment sont décrits des sensations de plaisir, de satisfaction, de détente, de bien-être, de stimulation intellectuelle. La cigarette possède également des propriétés anorexigènes. C'est aussi un soutien dans les situations de stress, de stimulation générale lorsque le moral baisse ou encore un moyen d'affirmation de soi en cas d'anxiété sociale.

Le syndrome de sevrage :

Il est observé chez les sujets qui fument régulièrement et qui arrêtent ou diminuent brutalement leur consommation [8]. Ce syndrome comprend des troubles de l'humeur avec une humeur instable ou déprimée, une insomnie, de l'irritabilité, de la nervosité, de la colère ou un sentiment de frustration. On observe fréquemment de l'anxiété, des troubles de la concentration. A l'inverse, certains patients sont très actifs et ne peuvent s'arrêter de s'activer à toutes sortes de tâches. On observe une diminution des rythmes cardiaques d'environ 8 battements/min en moyenne et une augmentation de l'appétit avec une prise de poids moyenne de 2 à 4 kilogrammes. Des pulsions irrésistibles (compulsion) à reprendre une cigarette sont fréquemment observées, ainsi qu'une appétence pour les aliments sucrés. Une augmentation de la toux est courante dans les premiers jours de l'arrêt ainsi qu'une diminution des performances sur des tâches qui demandent une vigilance élevée. Le syndrome de sevrage débute en quelques heures et est le plus intense dans les 24 – 48 heures qui suivent l'arrêt. La plupart des symptômes durent environ quatre semaines, mais les pulsions à fumer et l'irritabilité peuvent persister six mois ou plus. L'intensité du syndrome de sevrage est variable d'un patient à l'autre. Il est plus marqué dans le cas d'une consommation de cigarettes par rapport aux cigares ou à la pipe [3]. Tous ces troubles sont dus en large part au manque de nicotine. Ces symptômes peuvent être considérablement atténués, voire supprimés par un apport de nicotine en quantité suffisante. Certains sujets fument pour supprimer la sensation désagréable qui survient lors du sevrage : c'est le *renforcement négatif*.

Après plusieurs années de consommation, le fumeur constate que de nombreuses cigarettes sont fumées sans réellement ressentir de plaisir. Il devient impossible de passer plus de quelques heures sans fumer, car les symptômes du manque apparaissent. Le fumeur passe alors du stade de fumeur heureux qui ne se pose pas de question sur son tabagisme au stade du fumeur qui envisage de s'arrêter un jour, puis qui effectue une tentative d'arrêt. La prise de conscience met plusieurs années à s'installer. Ces différentes étapes de motivation ont été modélisées par Prochaska [9]. Cet auteur a décrit plusieurs stades de motivation différents. Ces stades sont essentiels à repérer car la prise en charge sera différente en fonction du stade de motivation du patient. Les différents stades de Prochaska sont reproduits en annexe.

3.4 Définition de la dépendance tabagique

Parmi les diverses drogues, la nicotine est une de celles qui entraînent une dépendance parmi les plus fortes. L'intensité de cette dépendance est démontrée par le fait que seul un tiers des sujets entreprenant une tentative d'arrêt sans aide reste abstinents durant deux jours et moins de 5 % parviennent à s'arrêter lors d'une tentative [3]. La dépendance physique se caractérise par la survenue d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt et par la dépendance psychique qui correspond au besoin ressenti de consommer la substance. Cette dissociation repose sur l'idée que la dépendance psychique est plus faible ou représente un stade moins avancé que la dépendance physique. Cette dissociation apparaît désormais assez artificielle dans le cas de la dépendance au tabac. Cette dissociation est plus opérationnelle pour la dépendance aux opiacés dont le syndrome de sevrage physique témoigne de l'imprégnation prolongée et forte en héroïne. Mais, pour la nicotine ou même la cocaïne, le syndrome de sevrage à l'arrêt est d'intensité plus faible alors que ces drogues présentent un potentiel addictif plus fort. Les symptômes liés à la dépendance psychique et physique sont reliés à des mécanismes adaptatifs se produisant dans les deux cas au niveau du système nerveux central ; il semble artificiel de les séparer.

Actuellement, la dépendance est définie essentiellement comme un trouble du comportement caractérisé par la perte du contrôle de la consommation du produit par le sujet. L'O.M.S la définit ainsi : *"La dépendance est un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance étrangère, état caractérisé par des réponses comportementales avec toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique, de façon à ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence. La tolérance, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter progressivement les doses, peut ou non être présente."*

Le tabagisme correspond tout à fait à cette définition : c'est un comportement qui est renforcé par une dépendance. La nicotine est la substance qui est responsable de la dépendance, mais le tabac pourrait contenir d'autres substances addictives. Les mécanismes physiopathologiques responsables de la dépendance commencent à être compris au niveau cellulaire. La nicotine présente des analogies de forme et de structure avec l'acétylcholine, un neurotransmetteur. Elle se fixe sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine qui sont présents dans plusieurs zones du système nerveux central. Elle stimule par l'intermédiaire de ces récepteurs nicotiques les neurones dopaminergiques méso-cortico-limbiques cérébraux. Cette stimulation provoque une libération de dopamine dans les zones de récompense cérébrales et notamment dans un noyau cérébral dénommé le noyau accumbens [10, 11]. Toutes les drogues présentent cette propriété commune d'élever la dopamine dans le noyau accumbens [12]. Ce phénomène biologique est un facteur essentiel dans l'instauration de la dépendance. Le pouvoir addictif très fort de la nicotine résulte de plusieurs facteurs. La nicotine produit de multiples effets renforçant positifs : augmentation de la concentration, amélioration de l'humeur, effet sur le poids. Il existe également un effet cinétique lié à la voie

inhalée. Plus une drogue atteint rapidement le système nerveux central après la prise et plus son pouvoir addictif est élevé. Un bolus de nicotine pénètre le système nerveux central moins de dix secondes après l'inhalation, l'effet provoqué est presque instantané, plus rapide que l'administration d'héroïne par voie intraveineuse. La nicotémie peut être parfaitement titrée par les patients par la voie respiratoire, ce qui évite la survenue d'effets indésirables liés au surdosage, à l'inverse de la prise d'alcool par voie orale qui n'est pas toujours contrôlée. C'est un comportement qui est fréquent : une consommation d'un paquet par jour correspond à 200 administrations quotidiennes de nicotine par inhalation. De multiples associations sont effectuées entre le fait de fumer et de nombreuses situations environnementales. Lors de l'arrêt, le sujet ne peut pas échapper à ces situations de la vie courante, comme la pause café, la voiture ou le téléphone. Il existe également de nombreuses stimulations à fumer dans l'environnement des sujets. De surcroît, le respect de la loi Evin qui limite le tabagisme dans les lieux publics est encore insuffisant, et il est difficile à un sujet en sevrage d'éviter la confrontation avec les autres fumeurs [3].

3.5 Mesure de la dépendance

La classification américaine des troubles psychiatriques (Diagnostic and statistical classification of mental disease) qui décrivait auparavant la dépendance au tabac (DSM III), parle désormais de dépendance à la nicotine [13]. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'utiliser la définition du DSM IV dans la pratique courante car l'applicabilité de certains items apparaît faible.

Les critères qui permettent de poser le diagnostic sont la présence d'au moins trois des items suivants pendant une période de temps d'au moins un an :

- a) la tolérance, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet - ou son corollaire : la diminution des effets ressentis - pour une même dose de nicotine absorbée,
- b) la présence d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt,
- c) un désir persistant d'arrêter la consommation du produit ou des échecs répétés à s'arrêter,
- d) une période de temps importante passée à se procurer le produit, à utiliser le produit ou à se remettre des effets du produit,
- e) des activités sont abandonnées pour poursuivre l'usage du produit,
- f) la consommation est poursuivie en dépit de conséquences négatives sur la santé.

Cette définition reprend les items qui caractérisent la dépendance aux autres substances toxicomanogènes dans le DSM IV et qui ont été adaptées au tabagisme. Toutefois, le tabac étant en vente libre, l'applicabilité de certains items est faible : le temps passé à se procurer le produit est beaucoup plus faible par exemple dans le cas du tabac que dans le cas d'une drogue illicite. De plus, la validité de la définition du DSM IV n'est pas encore bien validée. C'est pourquoi, il n'est pas recommandé d'utiliser cette définition dans la pratique courante.

Un autre instrument de mesure de la dépendance nicotinique est le questionnaire de Fagerström (cf annexe) [14]. Ce questionnaire évalue essentiellement la dépendance physique à la nicotine. La version la plus récente est le test de Fagerström pour la dépendance à la nicotine. Ce questionnaire dérive du "questionnaire de tolérance" initial proposé par Fagerström en 1978 [15]. Son utilisation est recommandée pour évaluer la dépendance car le résultat est un élément indispensable pour le choix du traitement. Il est composé de six questions dont les scores sont additionnés, ce qui permet d'obtenir un résultat compris entre 0 et 10. Deux items ont été retirés par rapport à la première version du questionnaire. Le premier évaluait la teneur en nicotine des cigarettes fumées et le deuxième portait sur l'inhalation de la fumée. Or, des analyses psychométriques ont montré que ces items n'étaient

pas corrélés avec l'intensité de la consommation et entraînaient un défaut de cohérence interne du questionnaire. Deux questions apparaissent particulièrement importantes dans le questionnaire de Fagerström : le nombre de cigarettes fumées dans la journée (cigarettes per day : CPD) et le temps écoulé entre le réveil et la première cigarette (time to the first : TTF). Heatherton a même proposé de n'utiliser que ces deux questions pour évaluer l'intensité du tabagisme (questionnaire HSI) [16]. Toutefois, à ce jour, le questionnaire de Fagerström demeure le questionnaire de référence pour évaluer la dépendance. Son utilisation est aisée. De plus, par rapport au questionnaire de Heatherton, il permet d'évaluer plus précisément la dimension comportementale, ce qui peut être utile lors de la prise en charge.

4 COMMENT TRAITER ?

4.1 Les objectifs du traitement

Le but du traitement est l'abstinence totale à long terme. Dans les études cliniques, cette abstinence peut être mesurée comme l'abstinence totale depuis la mise en route du traitement ou comme l'abstinence mesurée ponctuellement. Dans ce dernier cas, le sujet est considéré comme abstinent s'il n'a pas fumé la dernière semaine avant l'évaluation. Ce critère est un critère moins sévère que l'abstinence totale : il permet, en effet, de garder dans le groupe des sujets abstinents des sujets n'ayant, par exemple, fumé qu'une cigarette dans la première semaine de traitement.

Il existe actuellement un débat sur l'utilité de préconiser une abstinence partielle dans le cadre de la réduction du risque tabagique. Dans ce cas, le but du traitement ne serait pas d'obtenir une abstinence totale mais simplement une diminution de la consommation tabagique. Cette stratégie a été proposée pour des sujets qui sont dans l'impossibilité d'obtenir une abstinence totale. La Lung Health Study a montré l'utilité de l'abstinence partielle sur la fonction respiratoire dans une population de patients atteints de BPCO [7, 17, 18]. Ce résultat a également été confirmé par Bolliger en Suisse. Il n'y a pas d'information sur la relation abstinence partielle et cancer. Il n'y a pas de données montrant une efficacité sur la morbi-mortalité de l'abstinence partielle chez des patients atteints de troubles cardiovasculaires. Toutefois, des données montrent qu'en cas de coronaropathie ou d'artérite des membres inférieurs, cette stratégie d'abstinence partielle permet d'améliorer des marqueurs intermédiaires comme le HDL-cholestérol ou le LDL-cholestérol. Le but étant la réduction des risques, la simple diminution du nombre de cigarettes fumées pourrait constituer un objectif satisfaisant chez les sujets très fortement dépendants incapables d'un sevrage complet [19]. Cette notion est néanmoins sujet à débat. Le bénéfice pour la santé d'une telle démarche n'est pas encore clairement démontré et, de plus, cet objectif pourrait être considéré par de nombreux patients comme une solution de facilité et diminuerait leur motivation à s'arrêter totalement. Le tabagisme occasionnel entraîne une augmentation de la mortalité chez les hommes [20].

Il existe également un débat sur l'opportunité de poursuivre les traitements du sevrage tabagique à long terme afin d'éviter la rechute. Ainsi, certaines études suggèrent que l'utilisation des substituts nicotiques et du bupropion LP à long terme pourrait permettre de maintenir l'abstinence [21]. Toutefois, ces travaux reposent sur des effectifs faibles et ne sont pas suffisamment démonstratifs à l'heure actuelle.

4.2 Qui doit traiter ?

Le nombre de patients dépendants au tabac est tel que seule une mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé pourra être efficace. Tous doivent constituer une chaîne dont chaque maillon compte, dans la synergie et la complémentarité des compétences. Tout praticien en première ligne, qu'il soit pharmacien, médecin généraliste ou spécialiste, sage-femme, chirurgien dentiste, infirmière ou d'une autre profession paramédicale devrait, en fonction de ses possibilités matérielles (facteur temps) et de ses acquisitions professionnelles, soit, au delà du conseil minimal, prendre lui-même en charge le suivi, soit orienter vers un praticien ayant acquis une compétence dans l'aide à l'arrêt du tabac.

Le médecin généraliste doit jouer un rôle de premier plan. Leur nombre et leur proximité avec les patients permettent de toucher un grand nombre de fumeurs. Dans une perspective de santé publique, le conseil minimal doit être systématisé. Une aide pour l'aide à l'arrêt devrait être également proposée. Des médecins généralistes ont pu suivre une formation par l'intermédiaire du programme NICOMEDE (géré par la Ligue nationale contre le cancer avec le soutien de la direction générale de la santé) ou de la FMC. L'utilisation d'auto-questionnaires, tels ceux édités par l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), permet ainsi un suivi dans un minimum de temps.

Les pharmaciens ont également un rôle central à jouer. Depuis que les substituts nicotiques sont disponibles sans prescription médicale, l'accessibilité des traitements a été significativement facilitée. Des pharmaciens sont formés et impliqués dans la sensibilisation, le dépistage, la mise en place, la conduite, l'accompagnement et le suivi des fumeurs. Cette implication a déjà généré un phénomène de prescription importante et doit être poursuivie.

Les médecins spécialistes qui rencontrent un patient fumeur doivent également s'impliquer, sans attendre que le patient souffre d'une maladie liée au tabac.

Les sages-femmes peuvent également s'impliquer dans l'aide à l'arrêt du tabac des femmes enceintes fumeuses et aider celles qui s'arrêtent à prévenir la reprise post-partum. Il existe ainsi un programme de formation auquel l'Ordre des sages-femmes a participé (NICOMATER), un groupe de travail sur les maternités réuni par le Réseau hôpital sans tabac et un dépliant qui leur est destiné, édité notamment par l'OFT.

Les infirmières peuvent de part leur proximité avec les patients jouer un rôle actif dans l'arrêt du tabac. Une récente méta-analyse portant sur 16 essais randomisés avec un suivi d'au moins 6 mois a montré que le conseil des infirmières est une intervention qui peut être efficace [21bis]. En France, elles sont de plus en plus nombreuses à se former au sevrage tabagique, notamment dans les formations diplômantes (DIU, DU), et à contribuer à l'offre de soins aux fumeurs dépendants, en particulier dans les consultations de tabacologie hospitalières.

Recommandations : L'ensemble des professionnels de santé en contact avec des fumeurs (médecins, pharmaciens, dentistes, infirmières, sages-femmes, kinésithérapeutes...) doivent s'impliquer dans l'aide à l'arrêt du tabac (Accord professionnel).

Lorsque cette prise en charge initiale n'est pas opérante, une aide à l'arrêt du tabac doit être apportée par des médecins généralistes ou spécialistes ayant acquis une formation et une expérience dans l'aide à l'arrêt du tabac (Accord professionnel).

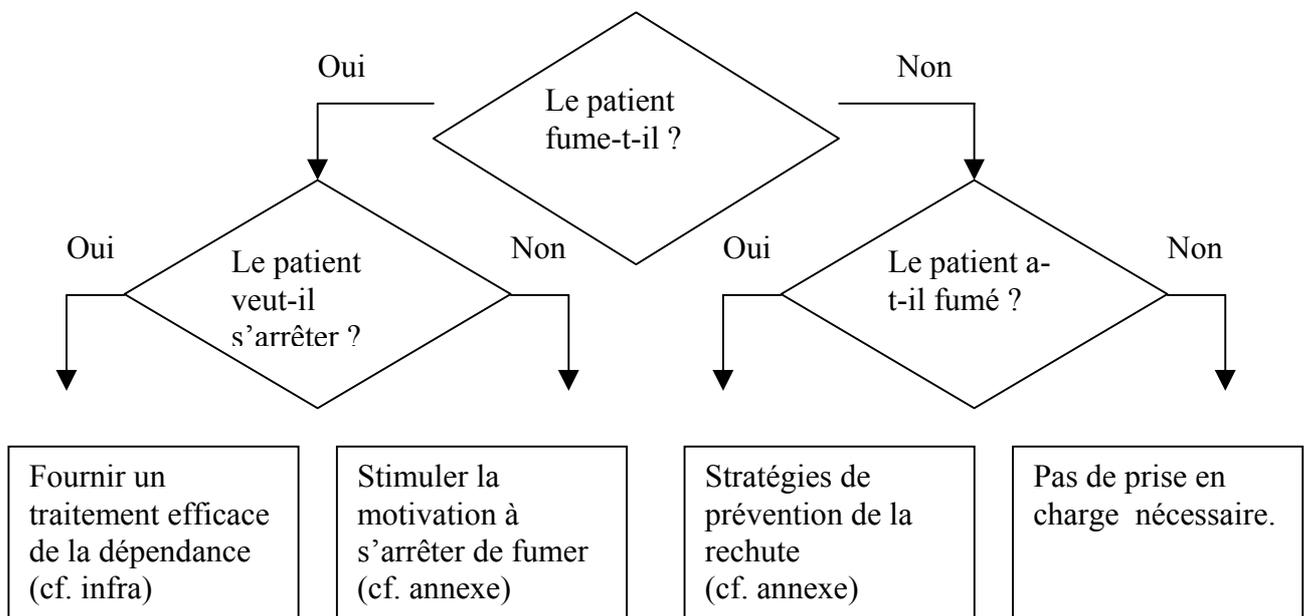
En cas d'échec de la prise en charge par ces médecins, le patient sera orienté vers un centre spécialisé de tabacologie ou spécialisé dans les addictions (Accord professionnel).

4.3 Evaluation clinique du sujet fumeur

4.3.1 Evaluer la position du sujet face au tabagisme

Cette première étape est essentielle pour fournir une prise en charge adaptée. L'arbre décisionnel est reproduit dans l'algorithme de prise en charge du sujet fumeur [22].

Algorithme de prise en charge d'un sujet fumeur [22] :



Pour un patient qui ne souhaite pas faire une tentative d'arrêt

Environ 40 % des fumeurs n'envisagent pas d'arrêter. Dans ce cas le professionnel de santé doit fournir le conseil minimal conseillant au sujet de s'arrêter. Ce simple conseil minimal de la part d'un professionnel de santé au cours d'une consultation de routine augmente de façon significative le nombre de fumeurs qui s'arrêtent pour une durée d'au moins 6 mois (Niveau de preuve = I). Tous les professionnels de santé devraient fournir ce conseil minimal au patient fumeur. Il est également utile d'augmenter la motivation du sujet à s'arrêter de fumer.

Dans ce but, plusieurs stratégies sont efficaces (cf. annexe). Il apparaît que l'effet sur la motivation est le plus fort quand le professionnel de santé emploie une attitude empathique, favorise l'autonomie du patient en lui proposant un choix entre plusieurs options, évite les arguments d'autorité et favorise le sentiment d'efficacité personnelle du patient en insistant par exemple sur certains comportements que le patient a pu modifier avec succès dans le passé [1].

Pour un patient qui souhaite s'arrêter

Ce type de patient correspond aux sujets visés par cette recommandation de bonne pratique. La démarche à suivre est expliquée ci-dessous. Après avoir effectué une anamnèse complète évaluant notamment la présence de co-dépendances ou de troubles anxio-dépressifs associés, le praticien doit proposer un traitement efficace de la dépendance tabagique chez les patients fortement ou moyennement dépendants. Deux phases très différentes se distinguent dans la prise en charge. La première consiste à instaurer le sevrage avec notamment des traitements pharmacologiques chez les patients fortement ou moyennement dépendants ou une prise en charge cognitivo-comportementale. Les meilleurs taux de succès étant obtenus en combinant les deux stratégies. La deuxième phase, qui est plus longue, a pour but d'aider le patient à maintenir son abstinence et utilise les stratégies de prévention de la rechute.

Pour un patient qui s'est arrêté récemment

En raison de la nature chronique de la dépendance tabagique, chaque professionnel de santé qui rencontre un sujet ayant récemment arrêté de fumer devrait lui fournir une aide afin d'éviter la rechute. La prévention de la rechute est utile dès le début de l'arrêt car c'est à ce moment que surviennent beaucoup de rechutes. C'est pourquoi chaque patient doit être félicité de façon systématique pour chaque succès obtenu. Il faut également encourager fortement le maintien de l'abstinence. Il est utile d'avoir une discussion active avec le patient sur les bénéfices obtenus par l'arrêt, sur les succès qu'il a obtenus lors de sa tentative de sevrage (par exemple, sur la durée de l'abstinence, sur la gestion du syndrome de sevrage) et sur les difficultés qu'il a rencontrées. Il est utile d'envisager et d'anticiper les causes potentielles de rechute : survenue d'un syndrome dépressif, prise de poids, difficulté de gestion de la consommation d'alcool, attitude face aux proches qui fument à domicile, cigarette 'test' que certains patients fument (pour vérifier si l'effet est le même ou parce qu'ils croient pouvoir résister à la dépendance après une abstinence, pourtant assez brève). Les stratégies de prévention de la rechute doivent être adaptées individuellement en fonction des échecs antérieurs (cf. annexe). La prise en charge doit être poursuivie au moins sur une durée d'un an car la rechute peut survenir des mois ou des années après l'arrêt. Les stratégies de prévention de la rechute d'intensité brève devraient être données de façon systématique. Certains patients nécessitent des interventions plus structurées qui sont en général développées dans les centres de tabacologie et qui sont apportées spécifiquement à des sujets qui n'arrivent pas à maintenir leur abstinence. Le soutien peut s'effectuer dans le cadre d'un suivi individuel ou par des programmes de groupe.

Recommandations : Un suivi prolongé des patients tabagiques sevrés s'impose toujours (Grade A). La prise en charge doit être poursuivie sur une durée d'au moins six mois. Il est recommandé d'analyser les causes de la rechute afin d'adapter la stratégie de prévention des rechutes futures (Accord professionnel).

En cas de rechute, un soutien psychologique prolongé associé à une thérapie comportementale et cognitive est recommandé. Une reprise ou la

prolongation du traitement pharmacologique de substitution nicotinique peut s'avérer nécessaire en cas de rechute après un sevrage réussi.

4.3.2 Diagnostiquer la dépendance

Recommandations : Le questionnaire de référence pour évaluer la dépendance tabagique est l'auto-questionnaire de Fagerström en 6 points (Grade A), mais avec la possibilité d'utiliser un test simplifié en 2 questions lors de l'interrogatoire pour plus de facilité (questions 1 et 4) (Accord professionnel).

4.3.3 Définir l'histoire du comportement tabagique

Il faut repérer les raisons pour lesquelles le sujet a initié sa consommation tabagique et les effets bénéfiques que le patient en retire. Il est utile de faire préciser la quantité fumée. Mais surtout le mode de consommation : dans quelles circonstances le tabac est consommé, quels sont les éléments (réunions, amis...) ou les facteurs (alcool, émotions...) qui déclenchent la prise de cigarettes. Pour avoir une idée claire, il peut être utile de faire remplir au patient un tableau de bord sur lequel il décrit pendant quelques semaines sa consommation de tabac.

Une grande majorité des sujets effectuant une tentative d'arrêt ont déjà essayé dans le passé. Il est utile de préciser avec le patient quels enseignements ont été tirés des tentatives précédentes et quelles ont été les causes de l'échec. La survenue d'un trouble anxio-dépressif ou d'un syndrome de sevrage particulièrement intense sont à rechercher de façon systématique. Il est utile de faire préciser au patient quels traitements ont été utilisés dans le passé et si l'observance (« *compliance* ») a été bonne. Il est utile de préciser la dose et la durée, l'échec pouvant être lié à un sous-dosage ou à un traitement de durée trop brève.

La présence de fumeurs dans l'entourage est à rechercher car c'est un facteur prédictif de la rechute. Il est utile de savoir si les proches du sujet ont déjà fait une tentative d'arrêt et s'ils sont prêts à entreprendre une tentative conjointe avec le sujet.

Il faut interroger le patient sur ces préférences par rapport au traitement et s'il a déjà prévu une date d'arrêt. Ces éléments devant être pris en compte lors du choix du traitement.

4.3.4 Les marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques sont utilisés en pratique courante pour le contrôle de l'abstinence, en complément de la déclaration des personnes. Leur utilisation a été proposée pour évaluer le niveau de dépendance. Ainsi, un taux de cotinine plasmatique supérieur à 50 ng/ml peut être considéré comme un reflet de dépendance tabagique forte. Ils sont utilisés en recherche dans les essais thérapeutiques pour le contrôle de l'abstinence et également pour l'évaluation du tabagisme passif.

- Nicotine et cotinine

La nicotine et la cotinine, son principal métabolite, peuvent être mesurés dans le sang, la salive ou l'urine [23-25]. Les taux de nicotine reflètent la consommation de tabac des heures

précédentes alors que ceux de la cotinine reflètent les apports de nicotine des 2 à 3 jours précédents et reflète mieux la quantité réelle de nicotine absorbée par le fumeur. Le dosage de la cotinine a été proposé pour aider au choix de la dose de substitut nicotinique à utiliser. Toutefois, l'utilité de ce dosage n'est pas encore démontrée [26]. Le dosage de la cotinine sérique et salivaire semble plus précis que le dosage de la cotinine urinaire. Les différentes méthodes de dosage sont la chromatographie, des réactions immunochimiques ou colorimétriques. Cette dernière technique est moins coûteuse mais elle est moins spécifique car elle dose l'ensemble des métabolites de la nicotine.

Recommandations : Le dosage de la cotinine est réservé à la recherche, aux centres spécialisés et aux services hospitaliers (Accord professionnel).

- Le monoxyde de carbone (CO)

Il est facilement mesuré dans l'air expiré par un analyseur de CO. Il reflète la consommation tabagique des heures précédentes. Son utilité résulte de sa facilité de mesure. Il peut être utilisé pour vérifier l'abstinence chez un sujet qui utilise des substituts nicotiniques. La normale est inférieure à 6 ppm. Un sujet qui inhale la fumée présente des valeurs supérieures à 10 ppm et fréquemment de l'ordre de 20 à 30 ppm. Il existe plusieurs facteurs qui peuvent fausser la mesure, ce qui limite son utilisation. Sa valeur peut être surévaluée en cas de pollution (circulation des voies publique, cuisine, chauffage) ou en cas de tabagisme passif, mais parfois sous-évaluée (en cas d'emphysème à cause de la baisse de la fonction respiratoire). La mesure du CO dans l'air expiré a été utilisée pour motiver les sujets fumeurs à s'arrêter ou pour renforcer l'abstinence car les valeurs sont normalisées après un jour d'abstinence. Toutefois, l'utilité de sa mesure dans ce cadre n'est pas claire.

Recommandations : L'analyseur de CO n'est pas indispensable en première intention, mais il peut être très utile pour le suivi (Accord professionnel). L'analyseur de CO est recommandé dans les services hospitaliers, chez les médecins tabacologues et dans les centres de tabacologie (Accord Professionnel).

4.3.5 Evaluation psychiatrique

Troubles anxio-dépressifs :

Le lien épidémiologique entre les troubles anxio-dépressifs et le tabagisme est bien établi. Il semblait admis que le tabagisme permettait à certains sujets de contrôler leurs troubles anxio-dépressifs en agissant comme une forme d'automédication. Toutefois, l'âge moyen d'initiation du tabagisme est de 15 ans, ce qui précède l'âge de début de la plupart des troubles psychiatriques. Une étude récente de cohorte d'adolescents montre que les troubles anxieux apparaissent après le début du tabagisme. Il semble également que les troubles anxieux s'améliorent à l'arrêt du tabac, ce qui suggère un rôle causal de la nicotine dans leur survenue [27]. Bien que le lien physiopathologique entre ces troubles reste encore l'objet de débats, il semble établi que les fumeurs qui ont présenté dans le passé ou qui présentent lors de leur tentative d'arrêt des troubles anxieux ou dépressifs aient plus de difficultés à s'arrêter de fumer [3]. Cette difficulté accrue à s'arrêter de fumer peut résulter de nombreux facteurs : une dépendance plus forte chez ces sujets, moins de soutien social ou moins d'habileté personnelle à gérer le sevrage chez ces patients. De surcroît, l'arrêt du tabac induit chez certains patients une recrudescence de leurs troubles anxieux ou dépressifs. Le risque d'apparition d'épisode dépressif majeur est augmenté pendant les six mois après arrêt du tabac [96]. Les fumeurs qui présentent un trouble dépressif induit par le sevrage ont plus de

difficulté à s'arrêter de fumer. Les troubles anxio-dépressifs induits par le sevrage durent en général quelques semaines et ne nécessitent en général pas de prise en charge pharmacologique spécifique. Un soutien dans le cadre de la consultation est néanmoins nécessaire. Si les troubles persistent, il est utile d'envisager une prise en charge spécifique.

Recommandations : Les troubles anxieux et dépressifs diminuent les chances de succès du sevrage tabagique. Ils doivent impérativement être pris en charge (Accord professionnel).

Il est utile de rechercher ces troubles par l'interrogatoire avant la mise en route du traitement. Les antécédents personnels et familiaux doivent être recherchés. Certains outils ont été développés permettant le dépistage de ces troubles par des praticiens non-psychiatres. Les outils les plus utilisés sont des auto-questionnaires comme le H.A.D. (Hospital Anxiety Depression) et l'inventaire de dépression de Beck dans sa forme abrégée (Beck Depression Inventory). En cas d'anomalies, l'utilisation d'entretiens structurés fondés sur les critères du DSM IV, permet de mieux caractériser la nature des troubles, ce qui guidera les indications thérapeutiques. L'utilisation de ces outils nécessite une formation spécifique. Malgré les difficultés d'acceptabilité que cela peut soulever, il semble utile en cas de doute d'adresser le patient à un psychiatre pour un avis diagnostic.

Recommandations : Il convient de repérer l'anxiété et la dépression et de suivre l'évolution de ces troubles durant le sevrage tabagique (Accord professionnel). Les troubles anxieux sont parfois améliorés par le sevrage. En cas de persistance ou d'aggravation des troubles dépressifs, une prise en charge spécifique devra être mise place. (Accord professionnel), Il convient de souligner le risque de rechute chez les anciens déprimés lors du sevrage tabagique. Le bupropion LP n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication épisode de dépression. En cas d'épisode de dépression caractérisé, le sevrage tabagique ne devra être envisagé que lorsque l'état neuro-psychique du patient est stabilisé (Accord professionnel).

Les troubles thymiques interviennent dans la morbidité cardiovasculaire. La survenue d'une dépression dans les suites d'un infarctus du myocarde multiplie par 4 la mortalité à 6 mois. Il est utile de prendre en charge ce trouble afin d'améliorer le trouble thymique et la qualité de vie du patient. L'utilité du traitement antidépresseur pour diminuer la mortalité en post-infarctus reste à démontrer [27 bis].

Recommandations : En cas d'épisode dépressif majeur survenant en post-infarctus ou en relation avec des pathologies liées au tabac, il convient d'entamer un sevrage avec des substituts nicotiques associés à un traitement antidépresseur ayant l'AMM dans cette indication (Accord professionnel)

Autres troubles psychiatriques

La prévalence du tabagisme est élevée dans de nombreuses maladies psychiatriques. Il est quasi constant dans les schizophrénies. Sa prévalence est accrue chez les sujets ayant présenté une hyperactivité de l'enfant, par contre elle est plus faible parmi les sujets qui souffrent de

trouble obsessionnel compulsif. Le sevrage tabagique est d'une extrême difficulté en cas de schizophrénie et une prise en charge spécifique s'impose. Des études récentes suggèrent que ces taux d'abstinence puissent être améliorés par la mise sous neuroleptiques atypiques. Ces résultats sont encore préliminaires et la modification du traitement doit s'envisager uniquement après avis spécialisé du psychiatre référent [28, 29].

Recommandations : Pour les patients psychiatriques lourds ou présentant un épisode majeur d'anxiété ou de dépression, il convient d'envisager le sevrage tabagique lorsque l'état neuropsychique du patient est stabilisé (Accord professionnel).

4.3.6 Les co-dépendances

Alcool

L'alcool est la première co-dépendance. Il s'agit d'une situation assez fréquente et le lien épidémiologique est établi entre les deux dépendances. Les fumeurs qui présentent un abus ou une dépendance envers l'alcool ont plus de difficultés à s'arrêter. Il semble important de rechercher de façon systématique l'abus et la dépendance à l'alcool. Le questionnaire CAGE-DETA qui comporte quatre questions est l'outil à utiliser en dépistage (cf. annexe). Une réponse positive à deux questions sur quatre est un bon critère prédictif d'un problème de consommation d'alcool. Dans le cas d'un désir du patient d'arrêter à la fois l'alcool et le tabac, les situations apparaissent comme individuelles et dépendent à la fois du thérapeute et du patient. Il est possible d'arrêter l'alcool dans un premier temps puis, une fois le sevrage d'alcool effectué, de s'occuper du tabac. Il apparaît aussi possible d'effectuer les deux sevrages en parallèle. Le lecteur est invité à se reporter à la conférence de consensus sur la prise en charge de l'abus et de la dépendance à l'alcool pour plus d'information. D'après celle-ci, il apparaît actuellement que la majorité des sevrages alcooliques peuvent s'effectuer en ambulatoire, la prise en charge dans un centre spécialisé d'alcoologie ne relevant que de cas difficiles ou particuliers.

Recommandations : Il est recommandé de rechercher une addiction ou une consommation excessive d'alcool au moment de l'évaluation de la dépendance au tabac par l'utilisation du questionnaire CAGE - DETA. Le chiffrage se fera en nombre de verres (1 verre = 10 gr) (Accord professionnel).

Il peut exister lors du sevrage d'une substance addictive une augmentation transitoire de la consommation d'une autre substance addictive. Il est utile de surveiller la consommation d'alcool lors du sevrage tabagique, car une augmentation de la consommation d'alcool peut s'observer.

Recommandations : Il convient d'insister sur le rôle d'information que le médecin généraliste doit tenir sur les risques et conséquences de l'association tabac/alcool (Accord professionnel). Celui-ci doit être le premier thérapeute pour les sevrages, tant tabagique qu'alcoolique (Accord professionnel). C'est en

cas d'échec de la prise en charge par le praticien de première ligne que le patient sera dirigé vers un centre spécialisé dans les addictions (Accord professionnel).

4.3.7 *Le cannabis*

La consommation de cannabis paraît actuellement de plus en plus fréquente, particulièrement chez les adolescents et les adultes jeunes. Il conviendra de préciser si ce produit est consommé sous forme d' " herbe " sans tabac associé ou s'il est consommé sous forme de résine (" haschich ") avec du tabac. Il convient de distinguer l'usage occasionnel de la consommation habituelle et répétée. Il convient aussi de dépister un comportement addictif envers le cannabis. Une consommation régulière peut révéler un trouble psychologique ou un trouble de l'adaptation, révéler ou générer une psychose. Une prise en charge spécialisée peut alors s'imposer.

Il existe un risque cancérogène lié à la consommation de cannabis. Il s'ajoute au risque lié à la consommation de tabac. La consommation d'un joint qui comporte du tabac peut provoquer une rechute du tabagisme. Ainsi, une prise en charge conjointe de l'addiction aux deux toxiques paraît utile.

Recommandations : Il est recommandé d'évaluer l'importance de la consommation de cannabis. En cas d'addiction au cannabis, l'adolescent ou le sujet devra être adressé soit à un thérapeute formé à la prise en charge de ce type de pathologie soit à un centre d'addictologie. Le fumeur qui a entrepris une démarche d'arrêt et l'ex-fumeur doivent être mis en garde contre la consommation de cannabis qui peut faire échouer le sevrage ou entraîner une rechute de tabagisme du fait de la présence de tabac dans les « joints ».

4.3.8 *Médicaments*

Recommandations : Une dépendance envers des médicaments (anxiolytiques, antidépresseurs, analgésiques...) doit être dépistée et prise en charge de façon adaptée avant le sevrage tabagique (Accord professionnel).

4.3.9 *Examen clinique général*

Chaque praticien devrait rechercher chez les sujets fumeurs la présence de signes ou de symptômes évocateurs d'une pathologie liée au tabagisme. Notamment la recherche de pathologie cardiovasculaire, de cancer broncho-pulmonaire ou de BPCO. Parmi les fumeurs de cigare ou de pipe, les cancers ORL, qui représentent la cause la plus fréquente de mortalité liée au tabagisme devraient être recherchés, de même que chez des patients présentant un abus ou une dépendance à l'alcool. L'examen clinique devrait comporter une palpation soigneuse des ganglions cervicaux, un examen visuel détaillé de la cavité buccale et une palpation manuelle de la cavité buccale. Les cordes vocales peuvent être visualisées par l'utilisation du miroir de Clarr.

5 LES THERAPEUTIQUES AYANT DEMONTRE LEUR EFFICACITE

5.1 Le traitement nicotinique de substitution (TNS)

Bénéfices attendus

C'est le traitement pharmacologique le mieux évalué. Il agit essentiellement à la période de sevrage. Les dernières méta-analyses réalisées portent sur 96 essais thérapeutiques contrôlés et plus de 35 692 fumeurs. L'efficacité du traitement nicotinique de substitution contre placebo est clairement démontrée (Niveau de preuve = I) [30-49bis]. Dans la plupart des études, les substituts nicotiques permettent de doubler le taux d'abstinence tabagique à 6 mois par rapport au placebo. A un an, 18 % des fumeurs ayant été traité par des substituts nicotiques sont abstinents contre 10 % dans le groupe placebo [30-49bis].

Recommandations : Les substituts nicotiques sont recommandés dans l'aide à l'arrêt du tabac chez les patients dépendants (Grade A).

Les formes galéniques existantes

Les substituts nicotiques sont disponibles en France sous forme de gommes à mâcher, de timbres transdermiques et de comprimés sublinguaux et à sucer, de spray nasal et d'inhalateur.

La gomme à mâcher, historiquement le premier des substituts nicotiques, commercialisée en France depuis 1986, existe aujourd'hui en deux dosages : 2 et 4 mg. La dose de nicotine libérée est en moyenne soit de 1 mg pour les gommes de 2 mg (50 %) soit de moins de 2 mg pour les gommes de 4 mg (50 %) [40].

Il existe des gommes de saveurs différentes (menthol, orange, fruits...). La nicotine est absorbée par la muqueuse buccale. L'efficacité de la nicotine libérée par la gomme est optimale lors de la mastication de la gomme et non lors de la déglutition. Les taux plasmatiques de nicotine obtenus sont moindre que ceux obtenus par la prise de cigarette. La survenue d'effets indésirables au niveau buccal ou au niveau gastrique résulte fréquemment d'un mauvais usage de la gomme. Il faut préciser au patient que la gomme ne doit pas être utilisée comme un chewing-gum, mais à l'inverse, mâchée très lentement et que la salive ne doit pas être déglutie. Le risque de transfert de la dépendance aux cigarettes vers une dépendance à la gomme, sans être nul, reste marginal [41].

Le système transdermique (timbre ou patch) a été développé pour éviter ces difficultés d'usage liées aux gommes. Le timbre permet la meilleure observance ("compliance" en anglais) (Niveau de preuve : II) et il présente une grande facilité d'utilisation [42]. Par contre, certains patients ne le tolèrent pas à cause de réactions cutanées locales relativement fréquentes. Pour les éviter, il faut changer le site d'application du timbre quotidiennement. Il peut être parfois utile d'utiliser une crème de dermocorticoïde après l'application.

Il existe des systèmes pouvant être portés durant 24 heures qui délivrent au maximum une dose de 21 mg de nicotine par jour et des systèmes pouvant être portés 16 heures qui délivrent au maximum une dose de 15 mg de nicotine par jour.

Il apparaît d'après les études réalisées que l'efficacité est identique entre les différentes formes galéniques. Il apparaît également que le choix de la dose est un facteur important du succès. Les taux de succès sont améliorés si les substituts nicotiques apportent une quantité

de nicotine à peu près identique à celle que le fumeur retirait de sa consommation de cigarettes. Or, il est apparu que les gommes et les timbres ne substituent pas à 100 % [43, 44]. Il a été alors proposé afin d'optimiser la substitution d'augmenter la dose de patch [45] ou d'associer différents substituts entre eux. Les timbres hautement dosés semblent sûrs et efficaces au-delà de 21 mg. (Niveau de preuve : II) [46]. Il existe actuellement quelques études ayant évalué l'utilité d'associer différentes formes galéniques afin d'optimiser les apports de nicotine au patient [47, 48]. Cette association a permis d'augmenter les chances de succès dans quelques études, mais pas de façon systématique (Niveau de preuve = II) [49]. Cette association apparaît bien tolérée.

Les pastilles sublinguales ou les pastilles à sucer ont une pharmacocinétique proche de celle de la gomme à la nicotine. Contrairement aux gommes, les pastilles n'ont pas de matrice retenant une partie de la nicotine. Une pastille de 2 mg libère approximativement 2 mg de nicotine, celle de 4 mg libère approximativement 4 mg de nicotine. Elles ont été conçues pour répondre à la demande de fumeurs pour lesquels l'usage du timbre et de la gomme ne convenait pas pour des raisons gestuelles.

L'inhaleur est désormais disponible en France. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres substituts nicotiques. Son usage est bien toléré, bien que l'on observe parfois une irritation buccale locale, une toux ou une rhinite. Ces effets indésirables sont d'intensité faible en général et disparaissent en quelques jours. L'effet principal de ce substitut réside, semble-t-il, dans une aide comportementale aux personnes pour lesquelles la gestuelle est très importante.

Le spray permet de délivrer la nicotine par la narine. Son utilisation est limitée par un risque de dépendance non négligeable. D'ailleurs, les fumeurs les plus dépendants préfèrent le spray et l'inhaleur, sans doute en raison de leur pharmacocinétique plus proche de celle de la cigarette (Niveau de preuve : II)[39].

Recommandations : Plusieurs études contrôlées ont montré une bonne tolérance et parfois une efficacité majorée de l'association de deux substituts nicotiques afin d'obtenir une posologie optimale (niveau de preuve = II). Cette stratégie peut être recommandée chez les patients très fortement dépendants ou sous-dosés par un seul type de substitut (Grade B). L'association de différentes formes galéniques de substituts nicotiques doit s'effectuer sous le contrôle d'un médecin (Accord professionnel).

Il est conseillé d'ajuster les doses de substituts nicotiques selon le score de Fagerström et les symptômes de surdosage (bouche pâteuse, diarrhée, palpitations, insomnie) ou de sous-dosage (apparition d'un syndrome de sevrage marqué). Il peut être utile d'associer plusieurs timbres transdermiques fortement dosés en début de traitement chez les fumeurs les plus dépendants (Grade B).

Choix des modalités du traitement de substitution nicotinique

Toutes les formes galéniques ont une efficacité similaire à posologie égale lorsque l'on compare les taux de succès obtenus dans les différentes études. Le choix entre les différentes formes galéniques peut être fondé sur la susceptibilité aux effets indésirables, à la préférence du candidat à l'arrêt, ou la disponibilité (selon les pays) (Niveau de preuve = I). Il semble que les fumeurs les plus dépendants présentent plus de succès avec la gomme à 4 mg qu'avec la gomme à 2 mg (Niveau de preuve = II). Chez les gros fumeurs, l'efficacité des timbres utilisés sur 16 heures et 24 heures semble similaire (Niveau de preuve = II). L'utilisation du

timbre transdermique au delà de 8 semaines de traitement ne semble pas devoir augmenter les taux de succès. Dans la majorité des études, le traitement par patch est diminué progressivement par paliers sur 8 à 12 semaines. Il n'existe cependant pas de différence d'efficacité dans les études ayant comparé une diminution progressive des doses de timbre à un arrêt brutal.

L'efficacité des substituts nicotiques ne dépend pas de la quantité de support comportemental d'accompagnement (Niveau de preuve = II), mais l'association avec une prise en charge cognitivo-comportementale augmente les taux d'abstinence au-delà de ce que chaque traitement peut faire seul (Niveau de preuve = I).

Recommandations : La durée d'administration recommandée des substituts nicotiques lors de la phase initiale de sevrage tabagique est de 6 semaines au minimum jusqu'à 6 mois maximum (selon les patients) (Accord professionnel).

Effets indésirables

Certains effets indésirables peuvent être rencontrés avec les gommes et les pastilles sublinguales souvent en cas d'utilisation inadéquate : brûlures pharyngées, hoquets, brûlures d'estomac.

L'utilisation des gommes à mâcher expose certains patients aux risques de rupture d'amalgames dentaires et de décollement de prothèse dentaire.

Les timbres exposent au risque de dermatite d'irritation avec prurit et à l'eczéma de contact.

La prise de nicotine ne possède pas de risque significatif d'induction d'accidents cardiovasculaires, y compris chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire notamment coronarienne. (Niveau de preuve = I). Le rapport bénéfice-risque du traitement nicotinique de substitution (TNS) est très favorable, y compris chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire (Niveau de preuve = I).

La nicotine n'est pas une cause substantielle de cancer par elle-même. Des nitrosamines carcinogènes dérivées de la nicotine pourraient être formées dans l'organisme dans certaines conditions après administration de nicotine de substitution. Les quantités de ces carcinogènes sont supposées être faibles, mais des études sont nécessaires afin de déterminer si ces quantités peuvent représenter un quelconque danger pour la santé en cas d'utilisation de TNS à long terme. Les risques en cas d'utilisation de TNS à court terme au cours d'un sevrage sont insignifiants en comparaison avec les risques associés au tabagisme (Niveau de preuve = I).

Il est probable que la substitution nicotinique est moins dangereuse que la poursuite du tabagisme qui expose à la fois la mère et le fœtus, non seulement à la nicotine, mais aussi multiples autres toxines de la fumée de tabac (Niveau de preuve = II).

Certaines formes de TNS peuvent présenter un potentiel addictif. Ce potentiel est probablement plus grand avec les produits qui délivrent la nicotine le plus rapidement. L'incidence d'usage abusif est nulle (timbre) ou très faible (<10% des utilisateurs de gomme, de spray nasal ou d'inhalateur). Même si une dépendance aux TNS se développe, il est probable qu'on obtiendra un bénéfice global pour la santé si l'individu ne fume plus (Niveau de preuve = I).

5.2 Le bupropion LP (Zyban®)

Bénéfices attendus

Il s'agit d'un médicament utilisé dans certains pays comme antidépresseur. Il agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau synaptique dans le système nerveux central. Son efficacité dans le sevrage tabagique a été démontrée dans plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus un total de 2292 patients non déprimés (Niveau de preuve = I). Les métaanalyses font apparaître une supériorité légère mais régulière du bupropion LP par rapport au traitement de substitution nicotinique. Il n'existe pas de preuve que l'association du bupropion LP et de substituts nicotiniques soit plus efficace que chacun des produits utilisés seuls (Niveau de preuve = III). A ce jour, la seule étude ayant évalué cette association ne montre pas de différence d'efficacité entre le bupropion LP seul ou en association avec les substituts nicotiniques.

Recommandations : La durée habituelle de traitement par le bupropion LP est de 8 semaines (7 à 9 semaines) (Grade A).

L'association de bupropion LP et de substituts nicotiniques n'a pas démontré d'efficacité supérieure à chacun des traitements utilisés seuls.

L'efficacité du bupropion LP a été démontrée dans des essais thérapeutiques comportant des critères d'inclusion restrictifs. Son efficacité dans d'autres populations de patients reste à démontrer. Le bupropion LP a été démontré efficace chez :

1)- Des fumeurs chroniques âgés de plus de 18 ans, en bon état de santé général, indemnes de pathologies cardiaque, rénale, endocrine, cutanée, neurologique, psychiatrique et d'hypertension artérielle

- fumant plus de 15 cigarettes/jour
- motivés à l'arrêt du tabac

2)- Des fumeurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) débutante ou modérée : stade I (VEMS = 50 %) et stade II (VEMS = 35 %) de la classification internationale, motivés à l'arrêt du tabac et consommant au moins 15 cigarettes/jour l'année précédente et ne s'étant pas arrêté de fumer plus de trois mois l'année précédente.

Modalités du traitement par le bupropion LP

Les modalités suivantes de prescription du bupropion LP sont recommandées (grade A) :

- *Respect strict des contre-indications :*
 - antécédents d'hypersensibilité au bupropion LP à l'un de ses excipients
 - troubles convulsifs évolutifs
 - antécédents de convulsion
 - tumeur du système nerveux central
 - troubles bipolaires (ex : psychose maniaco-dépressive)
 - sevrage alcoolique
 - sevrage en benzodiazépines et produits apparentés
 - traitement par IMAO
 - anorexie, boulimie, actuelles ou anciennes
 - insuffisance hépatique sévère
- *Recherche systématique chez tous les patients de facteurs de risque de convulsions qui abaissent le seuil épileptogène :*
 - administration concomitante d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène. (ex : antipsychotiques, antidépresseurs, antipaludéens, tramadol, théophylline, stéroïdes administrés par voie systémique, quinolones et antihistaminiques sédatifs). En cas de prescription de médicaments de ce type chez un patient en cours de traitement par le bupropion LP, la dose maximale de 150 mg par jour est préconisée pour la durée de traitement restante.
 - abus d'alcool
 - antécédent de traumatisme crânien
 - diabète traité par antidiabétiques oraux ou par insuline
 - utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes.
- *Il est recommandé de se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de sa prescription en raison des précautions d'emploi et des modalités posologiques particulières.*
- *Le bupropion LP n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables.*

Effets indésirables

Le bupropion LP présente un risque de convulsions (estimé à 1/1000, soit 0,1 %) Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-cloniques. Il s'agit de l'effet indésirable le plus grave et le plus redouté du produit d'où ses contre-indications d'emploi. D'un point de vue pratique, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est l'insomnie qui impose de décaler la prise du 2^{ème} comprimé en respectant toujours un intervalle de 8 heures. Les médecins doivent connaître la possibilité d'usage détourné du bupropion LP dans un but psychostimulant et/ou récréatif.

Principaux effets indésirables du bupropion LP

Fréquence	Système-organe	Effets indésirables
Fréquents : >1/100	Signes généraux Système gastro-intestinal Système nerveux central Peau/hypersensibilité Organes des sens	Fièvre Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation Insomnie, tremblements, troubles de la concentration, céphalées, sensations vertigineuses, dépression, agitation, anxiété Eruptions cutanées, prurit, sueurs Réactions d'hypersensibilité telle que urticaire Troubles du goût
Occasionnels : <1/100 >1/1 000	Signes généraux Appareil cardio-vasculaire Système nerveux central Système endocrinien et métabolisme Organes des sens	Douleur thoracique, asthénie Tachycardie, élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices Confusion Crises convulsives Anorexie Acouphènes, troubles visuels
Rares : <1/1 000 >1/10 000	Appareil cardio-vasculaire Système nerveux central	Vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope Irritabilité, agressivité Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant œdèmes de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique Arthralgies, myalgies, et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens–Johnson ont été également rapportés.

Il n'existe pas de données actuelles sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie avec le bupropion LP. Les données de tolérance du bupropion LP chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires et chez la femme enceinte ne sont pas disponibles. Ses propriétés pharmacologiques et des expérimentations chez l'animal font craindre un risque de toxicomanie et de mésusage du produit. Ces risques potentiels devront être recherchés et évalués avant sa prescription. Il est par ailleurs recommandé que chaque praticien signale à l'Afssaps tout usage détourné ou toute dépendance au produit.

L'Afssaps a mis en place un programme de surveillance du bupropion LP qui s'appuie sur : d'une part, le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) chargés du recueil et de l'évaluation des cas d'abus des substances psycho-actives et de dépendance et, d'autre part, des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) chargés du recueil et de l'évaluation des déclarations d'effets indésirables des médicaments. Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme a l'obligation de signaler immédiatement d'une part aux CEIP tout cas de pharmacodépendance ou d'abus grave, d'autre part aux CRPV tout effet indésirable grave.

5.3 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les T.C.C. représentent l'application de la psychologie scientifique à la psychothérapie. Elles font référence aux modèles issus des théories de l'apprentissage (conditionnement classique, opérant et apprentissage social), ainsi qu'aux modèles cognitifs fondés sur l'étude du traitement de l'information (processus de pensée conscients et inconscients qui filtrent et organisent la perception des événements qui se déroulent dans l'environnement du sujet et qui interviennent dans les processus émotionnels). Ces techniques semblent particulièrement intéressantes dans le cadre du sevrage tabagique, car il apparaît que le tabagisme est un comportement qui se caractérise par un trouble de l'apprentissage qui aboutit à une perte de contrôle de la consommation. De plus, comme dans d'autres toxicomanies, des facteurs cognitifs et des émotions peuvent contribuer à la rechute ou au maintien de la consommation. En intervenant à un niveau comportemental, cognitif et émotionnel, les T.C.C. ont pour but de diminuer les rechutes et de favoriser le maintien de l'abstinence tabagique par un nouvel apprentissage [100].

L'utilisation de la thérapie comportementale et cognitive permet de multiplier par deux le taux d'abstinence à 6 mois [3]. Cette approche thérapeutique peut être conseillée en première intention pour tout sujet décidé à s'arrêter. Elle est complémentaire à la prise en charge pharmacologique de la prévention de symptômes de sevrage (par les substituts nicotiques ou le bupropion LP) et les taux d'abstinence sont supérieurs quand les deux approches sont combinées. La majorité des études qui évaluent les thérapies médicamenteuses est d'ailleurs réalisée avec l'apport systématique des T.C.C. Elles peuvent être utilisées seules ou, mieux, en association avec une prise en charge pharmacologique. Elles peuvent être employées lors des trois phases de l'arrêt : la préparation, le sevrage puis la prévention de la rechute.

Dans les 30 dernières années, de nombreuses stratégies ont été testées. La plupart des stratégies qui ont été testées se révèlent inefficaces selon les critères d'évaluation actuels. Seules quelques techniques ont démontré leur efficacité. Les techniques issues des entretiens motivationnels sont particulièrement utiles dans la phase de préparation, mais également dans le suivi afin de soutenir la motivation du patient. Il est utile de conseiller au patient une

activité physique qui pourrait faciliter l'abstinence. Bien que la période de sevrage puisse être gérée par les substituts nicotiques, certaines techniques comportementales permettent de diminuer les apports nicotiques avant le sevrage afin d'en limiter l'intensité. Ces techniques peuvent présenter une certaine utilité chez les gros fumeurs. Cette technique non aversive a pour but de faciliter le sevrage en diminuant l'intensité du sevrage pharmacologique par une diminution progressive des apports de nicotine avant la tentative d'arrêt. Certains ont proposé dans ce but de ne fumer que la moitié de la cigarette [30] ou de passer à des cigarettes qui contiennent des taux réduits de nicotine [31]. Malgré des résultats encourageants [31-33], cette procédure est limitée par le phénomène d'auto-titration, qui consiste, pour un fumeur à maintenir un certain niveau de nicotémie en modifiant inconsciemment sa façon de fumer. Les fumeurs atteignent finalement la consommation minimale nécessaire pour maintenir un certain taux de nicotine plasmatique. Cette stratégie peut néanmoins être utile au titre de la préparation à l'arrêt chez un fumeur fumant un grand nombre de cigarettes [3]. Toutefois, il faut préciser au patient que ces techniques ne réduisent pas le risque pour la santé.

Une fois l'arrêt instauré, la prise en charge s'oriente sur la prévention de la rechute. Le but consiste à aider les patients à identifier les situations dans lesquelles ils sont le plus susceptibles de fumer, à les éviter si nécessaire, et surtout à faire face plus efficacement. Pour cela, plusieurs techniques de prévention de la rechute peuvent être utilisées : les stratégies d'ajustement du comportement, la méthode de résolution de problème, l'apprentissage d'habiletés nouvelles et les techniques de gestion du stress. Les études portant sur la rechute sont centrées sur trois domaines : les modèles de rechute, les facteurs prédictifs ou déclenchant de la rechute et les stratégies pour prévenir la rechute. Shiffman a montré que ces techniques d'ajustement ou de « *coping* » permettent, par une combinaison de stratégies comportementales et cognitives, de gérer des situations de crise et ainsi d'éviter la rechute [34, 35]. Certains programmes associent le développement des compétences sociales par l'affirmation de soi aux techniques cognitives de résolution de problèmes. Ces programmes visent également à développer les capacités de gestion du stress, l'estime de soi, la communication sociale et la prise de décision. La méthode de résolution de problème a été utilisée avec efficacité pour augmenter les taux d'abstinence [1]. Plusieurs études ont montré l'utilité de l'entraînement comportemental [36, 37]. Toutefois, l'augmentation des niveaux d'abstinence, quoique assez faible, demeure significative. Ces techniques ont pour but d'anticiper les diverses situations à risque d'entraîner une pulsion à fumer ou un faux pas. Ces situations « environnementales » à risque de rechute sont nombreuses. On peut citer, parmi les plus fréquentes : les soirées, les conflits ou même certaines pensées. Au tout début du sevrage tabagique, il peut être conseillé d'éviter les situations à risque (contrôle du stimulus). Plus tard, les patients préparent des stratégies de gestion de ces situations. Une gestion comportementale d'une situation à haut risque peut consister à quitter momentanément la situation, à la substituer par un autre comportement (marche, relaxation...) ou à utiliser les compétences acquises afin de gérer le stimulus déclenchant (techniques de refus, d'affirmation de soi, de gestion du temps). Une gestion cognitive a pour objectif d'identifier les pensées dysfonctionnelles, de lutter contre ces pensées et de les remplacer par des pensées plus positives, comme se rappeler pourquoi il est important de s'arrêter de fumer et que la pulsion à fumer est de courte durée et va bientôt cesser. Il ne faut pas culpabiliser les faux-pas et au contraire rassurer les patients. En effet, selon le modèle de Marlatt et Gordon, l'effet de violation de l'abstinence peut pousser certains sujets à la rechute en leur faisant perdre confiance dans leur capacité personnelle à s'arrêter [38].

Les techniques cognitives présentent également un intérêt pour gérer les pulsions à fumer. Ces stratégies seront d'autant plus efficaces que les sujets s'y seront entraînés et qu'ils auront confiance en leurs capacités à gérer efficacement les situations à haut risque. Il est toujours

important, dans un style relationnel empreint d'esprit de collaboration et de respect, de stimuler la motivation et le sentiment d'efficacité personnelle du patient. Il est utile également de fournir au patient un soutien, à la fois dans le cadre de la thérapie et également à l'extérieur de celle-ci [1, 39].

Le patient peut bénéficier d'une aide thérapeutique par l'intermédiaire de matériel d'auto-support, par l'intervention brève d'un thérapeute ou par une intervention plus intensive qui s'effectue alors dans le cadre d'un groupe ou d'une consultation individuelle. Les brochures généralistes sur le conseil à l'arrêt délivrées sans support individualisé ont une efficacité faible sur le nombre d'arrêts. Leur impact individuel est plus faible et plus incertain qu'une intervention face à face. (Niveau de preuve = II). Des appels téléphoniques de la part d'un conseiller à l'arrêt pourraient être plus efficaces qu'une simple brochure. (Niveau de preuve = II) Il semblerait que des brochures individualisées soient plus efficaces que des brochures standards. (Niveau de preuve = III). L'aide comportementale fondée sur des séances multiples individuelles ou en groupes facilite l'arrêt. (Niveau de preuve = I) Plusieurs études ont comparé l'approche individuelle et l'approche de groupe [1, 2]. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'efficacité d'une seule approche, les deux stratégies sont efficaces et permettent d'augmenter significativement les taux d'abstinence. Il n'y a toutefois pas de différence statistique entre ces deux approches. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de préconiser l'une ou l'autre de ces approches, bien qu'elles ne présentent probablement pas le même rapport coût-efficacité. Le choix dépend donc de la préférence du patient et de la disponibilité des thérapies. Comme dans toute forme de psychothérapie, se pose le problème de l'intensité de l'intervention clinique. Les publications existantes ont été analysées afin de d'optimiser le mode de prise en charge des patients (cf. annexe). Il existe une relation dose-dépendante entre la durée de l'entretien individuel et le succès final [1]. Les interventions intensives sont plus efficaces que les interventions moins intensives et devraient donc être utilisées dès que possible. Toute intervention, même courte, augmente le taux d'abstinence. Bien évidemment, le suivi pour sevrage tabagique nécessite du temps, surtout si le sujet est également atteint de pathologie psychiatrique, d'une comorbidité addictive, d'une polypathologie ou d'un déficit des habiletés sociales. L'intervention doit être de durée longue pour être efficace, mais il semble utile de répéter les entretiens. Il faut voir le patient au minimum à quatre reprises. Les traitements avec des séances multiples sont plus efficaces que les traitements ne comportant qu'une session. Il existe également une relation entre le temps total passé et les taux d'abstinence [1]. Un temps total de 31 à 91 minutes permet d'obtenir des taux d'abstinence qui sont significativement plus élevés qu'avec des temps de contact plus courts. Dans ce cas, la durée correspond au temps total accumulé au fur et à mesure des sessions. Toutefois, il n'existe pas d'arguments montrant qu'un temps total dépassant 90 minutes permet d'augmenter le taux d'abstinence à un niveau supérieur. Tout se passe comme si chaque stratégie était limitée à un certain niveau d'efficacité qu'il est difficile de dépasser si la technique est employée isolément. Les taux d'abstinence sont améliorés par des stratégies qui combinent plusieurs approches [1]. De fait, les programmes de T.C.C. utilisent de façon conjointe plusieurs techniques comportementales et une prise en charge cognitive. Des stratégies de prise en charge associant une approche pharmacologique et une approche cognitivo-comportementale optimisée (« *multicomponent programs* ») semblent s'imposer de nos jours[1-3].

Recommandations : Les thérapies comportementales et cognitives sont des techniques validées et recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabac (grade A). Il s'agit de moyens efficaces d'aide à l'arrêt du tabac et de prévention des rechutes

mais peu de praticiens sont formés à ces techniques et la nomenclature ne prend pas en compte ce type de traitement.
Une approche psychologique qui privilégie le conseil individuel des différents professionnels de santé est donc recommandée (grade C). Ce processus est long et nécessite plusieurs consultations approfondies.

Parmi les techniques comportementales et cognitives, les techniques aversives ont été beaucoup utilisées aux Etats-Unis dans les années 70-80. Leur efficacité était alors reconnue, notamment en association à d'autres techniques comportementales. Le but de la thérapie est de réduire le pouvoir renforçant du tabagisme en associant la prise de cigarette avec un stimulus aversif, afin d'établir une réponse conditionnée négative à la consommation de cigarettes. Plusieurs méthodes ont été utilisées : physique (fumée chaude ou choc électrique), pharmacologique et comportementale (modification du mode de consommation des cigarettes). Les procédures d'aversion physiques se sont montrées inefficaces et sont actuellement abandonnées. La méthode pharmacologique utilisant l'acétate d'argent est également inefficace (cf. *infra*).

Une autre stratégie a consisté à induire une aversion en modifiant le mode de consommation du tabac. L'aversion peut être induite par une augmentation du rythme des inspirations des cigarettes. Une inspiration doit être effectuée toutes les 6 à 10 secondes tant que le rythme est toléré. Les sujets fument ainsi durant 3 minutes ou tant qu'ils peuvent continuer. Après une période de repos, la procédure est répétée deux ou trois fois. Les sujets doivent se concentrer sur les aspects déplaisants ressentis lors de l'inhalation rapide de la fumée. Plusieurs sessions sont répétées sur une à quatre semaines. Cette technique est souvent utilisée en individuel, mais parfois en petit groupe. Les sujets ne doivent pas fumer entre les sessions. Les résultats obtenus sont variables en fonction des équipes. Il semble que cette stratégie a un impact immédiat sur le taux d'abstinence. Toutefois, pour qu'un effet significatif à long terme soit obtenu, cette technique doit être employée avec des techniques comportementales et cognitives non aversives.

Cette technique peut être mal tolérée ce qui cause une faible observance. De surcroît, de nombreux thérapeutes se sont inquiétés des risques pour la santé. En fait, ces techniques semblent présenter peu de risque. Pour les patients à risque, sujets âgés ou présentant des troubles cardiovasculaires ou une pathologie broncho-pulmonaire chronique obstructive, il est préférable de ne pas utiliser ces techniques ou de ne les employer que sous contrôle médical [3]. Face à ces limites, des techniques mieux tolérées et sans contre-indications ont été développées. Une technique consiste à fumer de manière rapide sans inhaler la fumée. Des sensations désagréables sont induites, sans malaise général. D'autres stratégies sont fondées sur la rétention de la fumée. Dans ce cas, la fumée est maintenue dans la bouche pendant 30 secondes. Les sujets doivent respirer par le nez et fumer à un rythme lent et régulier. Ils doivent également se concentrer sur les sensations aversives induites. Les résultats semblent comparables à ceux obtenus avec la technique d'inhalation rapide de la fumée, bien que cela soit discuté [101]. Lors de l'initiation de l'arrêt, la technique d'inhalation rapide de la fumée semble permettre d'augmenter la motivation du patient et ainsi permettre d'augmenter les taux d'abstinence. Cette technique est surtout employée outre-Atlantique dans certains cas. C'est la seule technique aversive qui semble être utile. Elle n'est toutefois pas recommandée par le groupe de travail (cf. *infra*).

Recommandations : La méthode de la fumée aversive n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables potentiels chez les patients présentant des pathologies organiques (Accord professionnel).

5.4 En appoint : Dextrose (Habitrol Stop-Envie®)

La prise de sucre peut diminuer les pulsions à fumer [60]. Des tablettes de dextrose ont été évaluées dans le cadre du sevrage tabagique [61]. Les résultats actuellement disponibles montrent une augmentation faible mais significative des taux d'abstinence tabagique (Niveau de preuve = III). Ces résultats sont à ce stade à confirmer. Ces tablettes présentent une excellente tolérance et ne favorisent pas la prise de poids. Ainsi, le rapport bénéfice-risque semble particulièrement intéressant.

Recommandations : L'utilisation de tablettes de dextrose est recommandée comme un appoint (grade C). Elles peuvent être utilisées notamment en association avec d'autres traitements pharmacologiques (Accord professionnel).

6 LES THERAPEUTIQUES NON RECOMMANDEES

Certaines stratégies semblent présenter une certaine efficacité dans l'aide au sevrage tabagique, mais ne sont pas recommandées du fait de leur tolérance (pour la clonidine) ou du fait de leur absence de disponibilité en France (pour la nortriptyline).

De nombreux médicaments ont été évalués dans l'aide à l'arrêt du tabac et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, ainsi que de nombreuses techniques (cf. *infra*).

La clonidine

Son efficacité a été mise en évidence lors de plusieurs essais cliniques. L'utilisation de la clonidine améliore les taux d'abstinence obtenus par rapport au placebo (Niveau de preuve = II) [50-54]. Les doses utilisées dans ces études sont variables de 0.15 à 0.75 mg / jour per os ou de 0.10 à 0.20 mg / jour par voie transdermique. Il n'y a pas eu de relation dose-réponse clairement démontrée [55]. Et certaines études ne montrent pas d'effet de la clonidine dès les premières semaines de traitement [56, 57]. La dose initiale dans ces études est de 0.10 mg deux fois par jour per os ou de 0.10 mg / jour par voie transdermique. La dose est ensuite augmentée par palier de 0.10 mg / jour si nécessaire. La durée de prise varie entre les études de trois à dix semaines.

La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques dont l'indication thérapeutique est l'hypertension artérielle. Son utilisation est également préconisée dans le cadre de la dépendance aux opiacés. Toutefois, ce médicament ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du sevrage tabagique. Il présente de nombreux effets indésirables qui limitent son utilisation. L'arrêt brutal de la clonidine provoque un syndrome de sevrage qui débute par une nervosité, une agitation, des céphalées et des tremblements. On observe également une augmentation des catécholamines circulantes et une élévation de la pression artérielle. Afin d'éviter ce rebond hypertensif, le traitement est classiquement diminué de façon progressive sur une période de plusieurs jours ou semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont une sécheresse de la bouche (40 %), une somnolence (33 %), des vertiges (16 %), une hyper sudation (10 %) et de la constipation (10 %). C'est un médicament anti-hypertenseur qui diminue la pression artérielle de la plupart des patients. Il faut surveiller la pression artérielle lors de son utilisation.

La clonidine est considéré selon le guide de pratique clinique américain comme un médicament utilisable en deuxième intention, c'est à dire si les traitements classiquement efficaces ont échoué. Son utilisation se faisant alors sous la responsabilité du praticien en dehors de toute autorisation de mise sur le marché.

Recommandations : L'utilisation de la clonidine n'est pas recommandée en raison de l'absence de dose efficace clairement établie et surtout du fait du risque d'effets indésirables (Accord professionnel). Ce produit n'a pas d'AMM dans cette indication.

6.1 La nortriptyline

La nortriptyline est un antidépresseur tricyclique qui est commercialisé aux Etats-Unis, mais pas en France. L'amitriptyline, commercialisée en France, est métabolisée en nortriptyline dans l'organisme. L'efficacité de la nortriptyline a été mise en évidence lors de quelques essais cliniques [58, 59]. L'utilisation de la nortriptyline augmente les taux d'abstinence obtenus par rapport au placebo (Niveau de preuve = II). La dose initiale dans ces études est de 25 mg / jour, la dose est ensuite augmentée par paliers jusqu'à une dose de 75-100 mg / jour. La durée de prise étant de 12 semaines environ, le traitement est initié 2 à 4 semaines avant la date prévue pour l'arrêt afin d'atteindre l'état d'équilibre « *steady-state* » des Anglo-saxons. Toutefois, ce médicament ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du sevrage tabagique. Il présente de nombreux effets indésirables qui limitent son utilisation. Les effets indésirables les plus fréquents sont une sécheresse de la bouche (64 %), une vision trouble (16 %), des étourdissements (49%) et un tremblement fin des extrémités (23%), la rétention d'urine.

La nortriptyline est considérée selon le guide de pratique clinique américain comme un médicament utilisable en deuxième intention, c'est à dire si les traitements classiquement efficaces ont échoués. Son utilisation se faisant alors sous la responsabilité du praticien en dehors de toute autorisation de mise sur le marché.

Recommandations : L'utilisation de la nortriptyline n'est pas recommandée car ce médicament n'est pas commercialisé en France. L'utilisation de l'amitriptyline (molécule de pharmacologie apparentée) n'est pas recommandée en raison de l'absence d'essais cliniques à ce jour (Accord professionnel).

7 LES THERAPEUTIQUES INEFFICACES

7.1 L'acétate d'argent

L'acétate d'argent produit un goût métallique désagréable quand il est associé aux cigarettes. De nombreuses études ont évalué son utilité dans le sevrage tabagique [62-67]. Différentes galéniques ont été proposées aux Etats-Unis (gommes, pastilles ou spray) pour provoquer un stimulus aversif lors de la prise de cigarettes. Le principe est le même que l'utilisation du disulfiram dans l'alcoolisme. Les résultats d'études randomisées qui rapportent des niveaux d'abstinence après 6 mois de traitement ne montrent au mieux qu'une très faible efficacité de cette technique, bien moins efficace que les substituts nicotiques par exemple [68]. Son utilisation n'est plus recommandée depuis plusieurs années. Son usage pouvait même être dangereux et entraîner de l'argyrisme (en rapport avec l'absorption de fortes doses d'argent). Pour limiter le risque, son utilisation était limitée dans le temps, avec une dose maximale totale recommandée de 750 mg.

7.2 Les antidépresseurs autres que le bupropion LP et la nortryptiline

Le lecteur est invité à se reporter à la méta-analyse du groupe Cochrane pour plus d'informations [69].

7.3 Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Le moclobémide, un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A, a montré une tendance à l'amélioration des taux d'abstinence, mais pas d'effet significatif à long terme dans l'aide à l'arrêt du tabac (Niveau de preuve = III) [70].

Il existe des données préliminaires montrant que la sélégiline, un inhibiteur de la monoamine oxydase puisse réduire le tabagisme dans des conditions expérimentales de laboratoire. Un essai est en cours évaluant son utilité en association avec les substituts nicotiques [69].

7.4 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ou ISRS représentent une classe pharmacologique assez étoffée (seropram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline...) Ces molécules aux propriétés antidépressives sont également utilisés dans les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs et certaines douleurs. Il n'existe pas de résultats clairs en faveur de l'utilité des inhibiteurs de la recapture de sérotonine dans l'aide à l'arrêt du tabac.

Un effet faible mais significatif a été mis en évidence dans un essai multicentrique évaluant la fluoxétine [71]. Cet effet semble plus net chez les patients présentant des signes dépressifs [72]. Toutefois, cette étude n'a pas encore été publiée et a toujours été présentée sous forme d'abstracts. Il existe une étude de durée plus courte qui a montré au contraire une diminution du taux d'abstinence sous fluoxétine par rapport au placebo [73]. Une autre étude multicentrique a été réalisée et ses résultats n'ont pas encore été publiés. La consommation de cigarettes chez des alcooliques n'effectuant pas de tentative d'arrêt n'est pas modifiée par l'administration de citalopram [74]. La sertraline n'a pas d'effet sur l'arrêt du tabac [75].

7.5 Anxiolytiques

Le syndrome de sevrage lors de l'arrêt s'accompagne fréquemment d'anxiété et il existe un lien entre troubles anxieux et tabagisme. Ces arguments ont conduit à évaluer l'intérêt des anxiolytiques dans cette indication. Le lecteur est invité à se reporter à la méta-analyse du groupe Cochrane pour plus d'informations [76].

7.6 Les benzodiazépines

Le diazepam n'a pas montré d'effet à une dose de 7.5 à 15 mg/j pendant 4 semaines.

7.7 La buspirone

La buspirone (Buspar®) est un anxiolytique qui présente la caractéristique d'un délai d'action prolongé. C'est un agoniste 5HT1a qui module la transmission sérotoninergique cérébrale. Il ne possède pas de propriétés sédatives ni addictives. Les études ayant évalué son efficacité ne sont pas concordantes à court terme et ne montrent pas d'efficacité à long terme contre placebo [77-81]. Cinciripini avait mis en évidence un effet de la buspirone dans une population de sujets très anxieux [82] ; ce résultat n'a pas été reproduit [83].

La buspirone ne semble donc pas efficace dans l'aide à l'arrêt du tabac.

7.8 Le méprobamate

Un essai n'a pas montré d'utilité de cette molécule dans l'aide à l'arrêt du tabac [84].

7.9 Les bêta-bloquants

Ils semblent posséder certaines propriétés anxiolytiques. Une étude n'a pas retrouvé d'effet du propranolol (40 mg, 3 x/j) à la fin de 8 semaines de traitement [85]. Un essai, qui nécessiterait d'être reproduit, montre un effet significatif du metoprolol versus placebo sur le taux d'abstinence à long terme [86].

Toutefois, à ce jour, il n'existe pas d'arguments solides pour utiliser des bêta-bloquants dans cette indication.

7.10 L'ondansetron

C'est un antagoniste 5 HT3 qui a été testé dans l'hypothèse que cette classe pharmacologique pourrait réduire les effets renforçant de la nicotine. Les essais réalisés ne sont pas en faveur d'une efficacité de l'ondansetron [87, 88].

7.11 Autres classes pharmacologiques

Diverses molécules ont été testées : les anorexigènes, la caféine/éphédrine, la cimétidine, la lobéline. Toutes ces molécules n'ont pas montré d'efficacité dans le sevrage tabagique.

Des produits vendus en pharmacie dans cette indication n'ont pas montré leur efficacité, notamment le Nicoprive® et les médicaments homéopathiques.

7.12 les autres méthodes thérapeutiques non validées

7.12.1 L'acupuncture

C'est une technique de soin de la médecine traditionnelle chinoise. Elle a permis de diminuer l'intensité du syndrome de sevrage de fumeurs d'opium, ce qui a suggéré son utilité dans la dépendance au tabac. Les premières études non contrôlées rapportaient une efficacité de cette méthode. Pour déterminer si cet effet résulte d'un effet placebo, des études comparant une technique d'acupuncture de référence à une technique contrôle, *i.e.* acupuncture effectuée en dehors des sites de stimulation décrits comme efficaces, ont été réalisées. Nous rapporterons ici uniquement les résultats de différentes méta-analyses. Le lecteur désirant une information plus complète peut se rapporter à la synthèse du groupe Cochrane [89]. Les conclusions des méta-analyses ne sont pas uniformes. Certaines ont trouvé un effet sur le syndrome de sevrage [90], pas d'effet [91] ou un intérêt limité [92]. Deux méta-analyses plus récentes concluent à « peu ou pas » d'effet [93] ou que les résultats disponibles ne permettent pas de conseiller son utilisation, malgré quelques études encourageantes [94]. La revue de la littérature la plus récente [89] conclut que l'acupuncture n'a pas démontré une efficacité supérieure à celle d'un traitement par une méthode d'acupuncture « placebo » (Niveau de preuve = I). On observe une amélioration des taux d'abstinence en début de traitement (RR. = 1.22 ; 95% IC 0.99-1.49), qui ne persiste pas sur le long terme (à un an : RR. = 1.02 ; 95% IC 0.72-1.43). Les études comparant l'efficacité de l'acupuncture avec d'autres méthodes ne montrent pas d'amélioration des taux d'abstinence avec l'acupuncture. Ainsi, l'utilisation de l'acupuncture n'est pas conseillée, son efficacité n'ayant pas été clairement démontrée.

7.12.2 L'hypnose

La plupart des études dans la littérature sont d'une qualité méthodologique assez faible. De plus, il existe différentes méthodes, ce qui complique les comparaisons entre les études. Les taux élevés d'abstinence rapportés dans certaines études n'ont pas pu être reproduits dans des études contrôlées, ce qui suggère que ces résultats étaient liés à des biais de recrutement de patient probablement très motivés. Si l'on compare à un groupe contrôle ne recevant aucune intervention, l'hypnose augmente les taux d'abstinence. Toutefois, il est par ailleurs démontré que le seul contact avec un thérapeute permet d'augmenter également les taux d'abstinence « en soi ». La littérature ne permet pas de conclure à l'heure actuelle que l'hypnose possède une efficacité supérieure à celle d'une intervention comportementale (Niveau de preuve = I) [95].

7.12.3 Autres méthodes

La désensibilisation (vaccinothérapie), la mésothérapie, l'auriculothérapie, le laser ont été évalués dans plusieurs études qui n'ont pas démontré l'efficacité de ces méthodes. Les cigarettes sans tabac n'ont pas montré leur efficacité. Leur utilisation est à proscrire car elles présentent les mêmes inconvénients et les mêmes risques pour la santé que les cigarettes normales. De plus, le manque de nicotine peut pousser les sujets à inhaler encore plus fortement sur la cigarette sans tabac, ce qui peut accroître leur toxicité.

Recommandations : La désensibilisation (vaccinothérapie), la mésothérapie, l'hypnose, l'acupuncture, l'auriculothérapie et le laser ont été évalués dans plusieurs études qui n'ont pas démontré d'efficacité de ces méthodes. Ces méthodes ne sont donc pas recommandées pour le sevrage tabagique car il s'agit de thérapeutiques non validées (Accord professionnel).

LES THERAPEUTIQUES NON RECOMMANDEES

- 1°) Clonidine, antidépresseurs tricycliques, buspirone, inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS)
- 2°) Anorexigènes, bêta-bloquants, Nicoprive®, caféine/éphédrine, cimétidine, lobeline, médicaments homéopathiques, méprobamate, benzodiazépines, ondansétron, vaccinothérapie, acétate d'argent.
- 3°) Acupuncture, mésothérapie, auriculothérapie, cigarettes sans tabac, hypnose, laser.

8 LES TERRAINS PARTICULIERS

8.1 Femme enceinte

Le tabagisme présente des effets nocifs à la fois pour la femme enceinte et pour son fœtus. Le tabagisme augmente le risque d'enfant mort-né, de fausse couche, entraîne une diminution de la croissance fœtale, des accouchements prématurés, un risque de placenta *prævia*, de mort subite du nourrisson. Beaucoup de femmes sont motivées à l'arrêt du tabac durant leur grossesse. Il est utile de profiter de cette motivation pour instaurer un arrêt de la consommation de tabac. En revanche après l'accouchement, même les femmes qui ont réussi à maintenir une abstinence totale d'au moins 6 mois durant leur grossesse présentent un taux élevé de rechute. Ce risque peut être diminué en informant la femme du lien qui associe le tabagisme maternel à une augmentation de la morbidité infantile. Ces enfants présentent alors un risque accru de mort subite du nourrisson, d'infections respiratoires, d'asthme et d'otites. Plus l'abstinence est obtenue tôt dans le cours de la grossesse, plus les bénéfices semblent importants pour la femme enceinte et son fœtus. Toutefois, un arrêt à tout stade de la grossesse est bénéfique. Les praticiens doivent proposer une aide à l'arrêt dès la première visite et tout au long de la grossesse (grade B). La première étape est d'évaluer la consommation tabagique. Il est préférable d'utiliser des questions à choix multiples, plutôt que des questions de type binaire [1]. En première intention, il faut proposer une prise en charge psychologique intensive, qui devrait pouvoir être instaurée de façon systématique. Le conseil minimal semble insuffisant dans ce contexte (Niveau de preuve = I). La prise en charge psychologique intensive est plus efficace lors de la grossesse.

Les substituts nicotiques ne sont indiqués qu'en cas d'échec de l'arrêt spontané et en cas d'échec des thérapies cognitivo-comportementales. Le traitement pharmacologique par les substituts nicotiques présentent un intérêt si l'approche psychologique seule ne permet pas d'obtenir l'arrêt du tabagisme. Le clinicien et la femme enceinte doivent alors mettre en balance les risques reliées à la poursuite du tabagisme avec les risques des traitements pharmacologiques dans ce contexte.

Le traitement par substitut nicotique relève de la logique selon deux arguments :

- il a été montré que le risque majeur lié au tabac, à savoir le retard de croissance intra-utérin (RCIU), s'observe lorsque l'imprégnation tabagique maternelle a lieu au cours du 3ème trimestre de la grossesse. On ne retrouve en effet pas de différence, en termes d'hypotrophie fœtale, entre les poids des bébés de mères ayant fumé pendant toute leur grossesse, comparativement à celles qui n'ont fumé qu'au 3ème trimestre.

En conséquence, le fait de substituer des femmes fortement dépendantes, dès le début de leur grossesse, devrait permettre d'atteindre *au moins* le même taux de succès que celui qui est classiquement obtenu avec la nicotine de substitution dans la population générale, et cela en ayant pour objectif le terme de 6 mois, c'est-à-dire avant le 3ème trimestre.

- la nicotine, administrée isolément, devrait *a priori* s'avérer moins toxique que la nicotine à laquelle s'ajoute tous les autres constituants du tabac (hydrocarbures polycycliques, oxyde de carbone...). A noter qu'on ne dispose pas actuellement d'étude prospective permettant de mesurer l'intérêt d'un traitement de substitution nicotinique sur le devenir néonatal, comparativement au maintien du tabac, ni d'études épidémiologiques de cohorte de femmes ayant reçu des substituts nicotiques durant leur grossesse.

La substitution nicotinique pendant la grossesse ne devrait théoriquement s'envisager qu'à raison de l'obtention de nicotémies égales ou inférieures à celles observées par la

consommation habituelle de cigarettes. Dans cette optique, la cotinine représente un indicateur sensible. Les données actuelles, aussi bien dans la population générale que chez la femme enceinte, montrent que les gommes ou les patchs donnent lieu à des concentrations moyennes d'environ la moitié de celles qui sont observées chez les fumeurs d'au moins un paquet par jour. Qui plus est, l'inhalation de la fumée de cigarette est à l'origine d'un pic nicotinique, avec pour corollaire le retentissement hémodynamique maternel et fœtal, ainsi que sur la fonction respiratoire fœtale. Le traitement par les gommes permet d'écarter et de retarder le pic de nicotine, lorsqu'elle provient de la fumée de cigarette. Le niveau de concentrations obtenu avec les patchs est également très inférieur à ce pic.

Il existe un nombre important d'études, recherchant chez les femmes enceintes fumeuses le retentissement du tabac versus gommes ou patchs sur les principaux paramètres materno-fœtaux, et notamment le retentissement hémodynamique, mesuré par Doppler pulsé, sur les circulations utérine et fœtale (artères cérébrale et ombilicale). L'effectif total des patientes enceintes ayant reçu des gommes est nettement plus important que l'effectif de femmes enceintes ayant reçu des patchs, environ 250 pour les gommes dans la totalité des études contre quelques dizaines ayant reçu les patchs. Ces études ont été, pour la plupart, et notamment les plus récentes, conduites selon une méthodologie satisfaisante. A noter toutefois qu'il s'agit d'études de phase I correspondant à des durées brèves de traitement (quelques heures). Aucune de ces études ne met en évidence de différence significative des substituts nicotiques comparés à l'effet du tabac, aussi bien sur les nicotémies moyennes qu'en termes de retentissement hémodynamique, maternel et/ou fœtal.

Cependant, il a été retrouvé dans une étude un résultat sur lequel il convient d'attirer l'attention [96]. Cet essai croisé a été mené chez 15 femmes enceintes de 24 à 36 semaines. Les «traitements», d'une durée de 8 heures, ont consisté soit en un patch de 21 mg, soit en la consommation ad libitum de tabac (consommation approximative : 20 cigarettes par jour). A l'instar de ce qui est retrouvé dans les autres études de pharmacologie clinique, il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les concentrations de nicotine ou les paramètres materno-fœtaux. Cette équipe a également pris en compte un paramètre «binaire» (jamais évoqué par ailleurs dans les autres études). Le rythme cardiaque fœtal (RCF) est mesuré au temps zéro, au cours d'un enregistrement continu de 20 minutes, puis au bout de 4 heures, encore pendant 20 minutes. Le fœtus était considéré «réactif» si 2 accélérations d'au moins 15 battements par minute survenaient pendant les 20 minutes d'enregistrement. Selon les auteurs, la présence d'un RCF réactif témoigne du bien-être fœtal. Un tracé non réactif peut avoir une origine iatrogène (sédatifs ...) ou être dû à une acidose, une hypoxie, voire simplement au sommeil du bébé.

Dans cette étude, les auteurs ont donc mesuré, selon le «traitement», la perte ou non de réactivité fœtale. Les résultats sont les suivants : une perte de réactivité a été retrouvée chez 1/15 des fumeuses, contre 5/15 des patientes sous timbre (les gains de réactivité ont été comparables d'un groupe à l'autre : 2/15 versus 3/15). Si l'on ne considère que les patientes dont l'enfant avait un tracé «réactif» au départ, 1/6 est devenu non réactif après la cigarette, contre 5/8 avec le patch ($p = 0.12$). Selon certains experts, la prise en compte de ce paramètre est pertinente. Le fait qu'il est une mesure grossière du bien-être fœtal ne doit pas être minimisé, comparativement à des paramètres en apparence plus fins, comme le Doppler. Selon les statisticiens, le faible effectif ne permet pas de trouver un résultat significatif ; cependant, celui-ci est très proche de la significativité. Ce résultat doit avoir une valeur d'alerte mais ne peut suffire à recommander l'abstention des traitements de substitution. Il ne peut non plus permettre de préconiser le recours aux gommes, (et, par extrapolation des données cinétiques, aux cartouches pour inhalation et comprimés sublinguaux) plutôt qu'aux patchs, en l'absence d'études comparatives sur ce paramètre particulier.

A noter que cette étude a été effectuée chez des femmes enceintes au cours du 3^{ème} trimestre, ce qui est en faveur d'une sensibilité cardiaque augmentée par rapport aux termes antérieurs. Si l'objectif d'arrêt du tabac est en effet atteint avant ce terme, on peut raisonnablement penser que l'impact sur le fœtus sera moindre, pour autant que cet effet, «inattendu» selon les auteurs, se vérifie sur de plus larges cohortes.

Enfin, il faut rappeler que la cotinine, métabolite peu actif de la nicotine, est un paramètre sensible de l'imprégnation nicotinique. Sa valeur initiale pourrait éventuellement être une aide au choix de la forme pharmaceutique la plus adaptée, dans la perspective d'un arrêt avant le troisième trimestre.

Recommandations : L'approche par thérapie cognitivo-comportementale et la prise en charge psychologique doivent être proposées en première intention au cours de la grossesse (Accord professionnel). En cas d'échec, un traitement pharmacologique utilisant des substituts nicotiques peut être proposé (Accord professionnel).

L'administration de bupropion LP est déconseillée durant la grossesse.

8.2 Allaitement

La nicotine se concentre dans le lait maternel et il existe une corrélation entre la concentration de nicotine dans le lait et le nombre de cigarettes fumées. Des cas isolés sont publiés montrant une intoxication des enfants allaités chez les mères qui sont de grandes fumeuses. En général, le pic lacté intervient au même moment que le pic plasmatique. Ce pic est atteint 5 à 10 minutes après avoir fumé, et 30 minutes après l'utilisation d'une gomme. Il n'existe pas d'étude évaluant l'effet de la thérapie de substitution sur l'enfant allaité. Contrairement à la grossesse, l'allaitement n'est pas un point de passage obligé et on peut envisager le recours à l'allaitement artificiel chez les grandes fumeuses. Dans le cas où la motivation d'arrêt du tabac est contemporaine du désir d'allaitement, et les deux étant bénéfiques pour l'enfant, il paraît légitime de recommander la prise d'une gomme juste après une tétée, ce qui permettrait de minimiser l'exposition de l'enfant, compte tenu de la demi-vie de la nicotine, qui est de 0,5 à 2 heures. En revanche, la cinétique des timbres, en plateau, semble moins adaptée à l'allaitement. Les timbres devraient donc être déconseillés.

Recommandations : L'approche par thérapie cognitivo-comportementale et la prise en charge psychologique doivent être proposées en première intention au cours de l'allaitement (Accord professionnel). En cas d'échec, un traitement pharmacologique utilisant des substituts nicotiques peut être proposé (Accord professionnel).

Il est préférable de recourir aux gommes après la tétée et d'éviter les systèmes transdermiques (Grade C).

En raison du passage du bupropion LP et de ses métabolites dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement par bupropion LP.

8.3 Pathologies cardiovasculaires

Le tabac est un facteur de risque essentiel et souvent isolé des accidents coronariens aigus du sujet jeune, indépendamment de son action athérogène, le tabac est responsable d'effets hémodynamiques aigus et favorise le spasme et la thrombose, véritables starters des accidents coronariens aigus. L'arrêt total de toute intoxication tabagique peut très rapidement apporter une protection cardiovasculaire vis à vis de telles complications et la prise en charge médicale de ce facteur de risque est actuellement insuffisante.

L'arrêt du tabac chez le coronarien a prouvé son bénéfice en termes de mortalité, sur la progression de l'athérosclérose, sur l'apparition d'une angine de poitrine, sur le risque d'infarctus du myocarde et de réintervention après pontage coronaire et sur le risque de décès par troubles du rythme dans les suites d'un infarctus du myocarde [1-10] Le seul avantage dont pourraient apparemment bénéficier les fumeurs serait une meilleure sensibilité au traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde que les non-fumeurs, ce qui explique leur meilleur pronostic immédiat [11-12]. En fait, il s'agit d'une population de patients plus jeunes, dont le facteur de risque essentiel et souvent isolé est le tabac, et cette meilleure évolution sous traitement thrombolytique ne ferait que refléter le rôle essentiellement athérogène du tabac dans la survenue des complications de la maladie coronaire.

L'utilisation des substituts nicotiques_ a toujours été redoutée par les médecins chez ces patients du fait de la publication d'un certain nombre d'accidents coronariens survenus chez des patients utilisant des substituts nicotiques et ayant continué parallèlement à fumer. Cependant, le nombre de ces observations est extrêmement faible par rapport à la diffusion des substituts nicotiques et la responsabilité directe de ce traitement dans ces observations n'a pas toujours été formellement établie.

Actuellement, un certain nombre d'études expérimentales et cliniques plaident pour la sécurité d'utilisation des substituts nicotiques chez les patients coronariens [18-27 bis] [99] :

- le niveau de nicotémie induit par un timbre ou une gomme de nicotine est moins important que celui obtenu en fumant une cigarette. Il suffit à contrôler les symptômes de sevrage sans induire les effets sympathomimétiques habituellement constatés à chaque cigarette fumée (augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 7 battements/minute et de la PA d'environ 5 mmHg). Son effet vasoconstricteur coronaire est également d'autant moins important,
- l'absence de risque significatif de la poursuite d'un tabagisme à la cigarette pendant l'utilisation de timbres à la nicotine est suggéré par une courbe dose-réponse plate des effets cardiovasculaires de la nicotine lors de l'administration de posologies élevées chez des volontaires sains fumeurs. L'administration jusqu'à 63 mg de nicotine/24 heures par timbres chez des sujets continuant de fumer n'a pas entraîné de modification significative de la fréquence cardiaque ni de la pression artérielle, ni du niveau des catécholamines urinaires,
- l'activation plaquettaire induite par la nicotine chez le fumeur de cigarettes (évaluée sur le dosage des métabolites du thromboxane A2 dans les urines) n'est pas retrouvée pour les mêmes taux de nicotémie obtenus par timbres à la nicotine,
- les effets de gommes de nicotine sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le diamètre coronaire au cours d'un test au froid ont été étudiés chez 17 patients coronariens au cours d'un examen coronarographique. Le test au froid induit une augmentation de pression artérielle, sans changement de la fréquence cardiaque, mais les données

hémodynamiques s'avèrent strictement identiques avec ou sans utilisation d'une gomme de nicotine. Le diamètre artériel évalué en angiographie quantitative n'est pas non plus modifié par l'utilisation des gommes de nicotine tant au niveau des lésions coronaires que des segments coronaires sains. Autrement dit, les substituts nicotiques n'augmentent pas l'effet vasoconstricteur de la stimulation sympathique créée par le test au froid,

- les effets cardiovasculaires des timbres de nicotine chez des patients coronariens ont été évalué sur des enregistrements Holter de l'ECG et des épreuves d'effort au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo. Il n'a pas été observé de modification de fréquence cardiaque ou de pression artérielle systolique ou diastolique entre l'enregistrement de référence et la phase d'étude, que les patients soient sous placebo ou sous substituts nicotiques. L'enregistrement Holter n'a pas montré de modification significative dans le nombre et la durée des épisodes ischémiques, ni dans la survenue de troubles du rythme dans les deux groupes. La durée d'exercice et le temps d'apparition des signes ischémiques au test d'effort ont été améliorés de façon significative dans les deux groupes. Enfin, le succès du sevrage a été doublé dans le groupe sous substituts nicotiques (27% *versus* 13%),
- à la suite de la publication et de la médiatisation de plusieurs accidents coronariens survenus chez des utilisateurs de timbres ayant poursuivi leur consommation de cigarettes, la FDA a réalisé une étude d'imputabilité sur des bases épidémiologiques et a conclu qu'il n'y avait pas de preuve que l'utilisation des timbres de nicotine puisse contribuer à augmenter le risque d'infarctus du myocarde,
- une étude d'observation, réalisée sur la cohorte de la Lung Health Study comprenant 5887 fumeurs d'âge moyen, ayant une broncho-pneumopathie obstructive, suivie 5 ans et dont les deux tiers ont utilisé des substituts nicotiques, a montré que les patients ayant utilisé des gommes de nicotine n'avaient pas d'augmentation du nombre d'hospitalisations pour événements cardiovasculaires par rapport aux patients n'ayant pas utilisé de substituts nicotiques,
- une autre étude, randomisée, a analysé l'effet de 14 et de 21 mg de nicotine administrés par voie transdermique chez 156 patients ayant une insuffisance coronaire stable. Il est à noter qu'un assez grand nombre de patients avaient continué de fumer pendant l'utilisation des timbres. Malgré cela, il n'y a pas eu de différence évolutive des symptômes entre les patients traités et non traités et l'enregistrement Holter n'a pas montré de différence concernant la repolarisation ou les troubles du rythme,
- dans l'étude de Joseph et al. [97] 584 patients ayant une affection cardiovasculaire, pour la majorité une maladie coronaire, ont été randomisés pour un traitement par timbre de nicotine *versus* placebo. Sur une durée de 14 semaines, il n'y a eu aucune différence significative concernant les décès, les événements coronaires et les hospitalisations pour problème cardiaque. Le taux d'abstinence a été doublé dans le groupe recevant les substituts nicotiques (21% *versus* 9%),
- enfin, une étude expérimentale [98] a apporté des éléments complémentaires concernant la sécurité des timbres de nicotine chez des patients ayant un tabagisme persistant et présentant une pathologie coronaire avec ischémie documentée. Elle a concerné 36 fumeurs ayant un défaut de perfusion d'au moins 5% sur une scintigraphie au thallium et ayant été traités successivement par 14 mg et 21 mg de nicotine administrés par timbre.

Malgré les instructions données, beaucoup d'entre eux ont continué de fumer pendant le protocole même s'ils ont sensiblement diminué leur consommation. Dans ces conditions, malgré l'augmentation de la nicotémie (15,8 ng/mL à l'état basal, 24,2 ng/ml pour 14 mg de nicotine et 30.4 ng/ml pour 21 mg de nicotine), il a été constaté une diminution significative du défaut de perfusion en scintigraphie (respectivement 17,5% à l'état basal, 12,6% pour 14 mg de nicotine et 11,8% pour 21 mg de nicotine). Aucun patient n'a eu d'augmentation significative de l'ischémie myocardique pendant l'utilisation des timbres. La réduction progressive du défaut de perfusion était étroitement en relation avec la réduction de la consommation en carboxy hémoglobine qui a baissé parallèlement à la diminution de la consommation de cigarettes.

Cette étude suggère que le monoxyde de carbone est beaucoup plus déterminant que la nicotine dans les effets du tabagisme sur la maladie coronaire. Elle montre également que l'utilisation des timbres de nicotine, et ceci malgré la persistance d'un tabagisme à la cigarette, entraîne une amélioration de l'ischémie myocardique et ne s'accompagne pas d'effets secondaires délétères.

Au total, l'ensemble de ces études démontre l'absence de risque des substituts nicotiques chez le patient coronarien. Ceci est lié d'une part, au fait que la nicotine absorbée de cette façon a, en raison de sa pharmacocinétique différente évitant des concentrations élevées, des effets hémodynamiques très atténués et, d'autre part, à la correction de la carboxy-hémoglobininémie, élément déterminant de la toxicité du tabac chez ce type de patient [98]. Il paraît donc licite de recommander l'utilisation des substituts nicotiques lorsque cela est à l'évidence nécessaire.

<p><i>Recommandations</i> : Les substituts nicotiques sont bien tolérés chez les patients coronariens et ne provoquent pas d'aggravation de la maladie coronarienne ou de troubles du rythme (Niveau de preuve II). Les substituts nicotiques sont recommandés chez les patients coronariens fumeurs (Grade B).</p>

Les substituts nicotiques peuvent être prescrits dès la sortie de l'unité de soins intensifs au décours immédiat d'un infarctus du myocarde (Grade C). Toutefois, le prescripteur doit prendre en compte la perte de la tolérance à la nicotine si le patient n'a pas fumé récemment (Accord professionnel). Au décours d'un accident vasculaire cérébral, l'utilisation des substituts nicotiques est possible (Accord professionnel). L'on ne dispose pas de données sur l'utilisation du bupropion LP chez les patients coronariens, dans le post-infarctus et après accident vasculaire cérébral.

8.4 Troubles psychiatriques

Le tabagisme interfère avec les taux plasmatiques de nombreux médicaments utilisés en psychiatrie. Ainsi, le fait de fumer diminue d'environ 30 % les taux de clozapine et d'halopéridol. Cet effet ne paraît pas relié à la nicotine, mais plutôt à l'action du benzopyrène et de substances apparentées sur le système de métabolisme hépatique du cytochrome P 450. L'arrêt du tabac peut produire des changements significatifs des taux de plusieurs médicaments (cf. tableau *infra*). Des adaptations posologiques peuvent parfois être nécessaires.

Influence de l'abstinence tabagique sur les taux plasmatiques de médicaments du système nerveux central

L'abstinence augmente les taux plasmatiques de :

Carbamazépine	Doxépine	Imipramine
Clomipramine	Fluphenazine	Oxazepam
Clozapine	Halopéridol	Propranolol
Desipramine		

L'abstinence diminue les taux plasmatiques de :

Amitriptyline	Ethanol	Midazolam
Chlordiazépoxyde	Lorazepam	Triazolam

Les antécédents de troubles de l'humeur sont fréquents parmi les patients qui recherchent une aide à l'arrêt du tabac. Environ un tiers ont déjà eu un épisode dépressif caractérisé et beaucoup présentent des symptômes dysthymiques mineurs. 33 % des patients ayant présenté dans le passé un trouble bipolaire et 18 % de ceux qui ont présenté un trouble dépressif unipolaire présentent une récurrence de leur trouble de l'humeur lors de l'arrêt du tabac. Pour des patients présentant une aggravation thymique lors de l'arrêt du tabac ou qui ont dans le passé présenté une rechute lors de l'arrêt du tabac, il peut être utile d'instaurer de nouveau une prise en charge de leur trouble thymique lors de la tentative d'arrêt. La prise en charge peut être effectuée soit par une thérapie cognitivo-comportementale, soit par des antidépresseurs. Les deux stratégies semblent permettre d'augmenter le taux d'abstinence tabagique chez des sujets qui présentent des troubles dépressifs ou qui ont dans leur passé présenté de tels épisodes.

Les patients schizophrènes présentent fréquemment un tabagisme important. Peu d'entre eux sont motivés pour s'arrêter. Les stratégies qui ont pour but d'augmenter leur motivation à l'arrêt sont utiles. Toutefois, peu de patients qui entreprennent une tentative d'arrêt arrivent à maintenir une abstinence prolongée. La prise en charge nécessite un traitement intensif pour être efficace. Le praticien doit fréquemment modifier la posologie des neuroleptiques lors de l'arrêt.

Recommandations : Pour les malades psychiatriques lourds, il ne convient d'envisager le sevrage tabagique que lorsque l'état neuropsychique du patient est stabilisé (Accord professionnel). Le bupropion LP n'est pas recommandé chez les patients souffrant de troubles psychiatriques définis et/ou en association avec des médicaments psychotropes (Accord professionnel).

8.5 Personnes âgées

Les traitements de l'aide à l'arrêt du tabac qui ont montré leur efficacité sont actifs également chez les personnes âgées. Leur utilisation est recommandée (Grade A). Chez les personnes de plus de 65 ans, le bénéfice de l'arrêt du tabac persiste à la fois en termes d'amélioration de l'espérance de vie et de qualité de vie. L'arrêt du tabac diminue le risque d'infarctus du myocarde, de décès par atteinte coronarienne et de cancer du poumon. L'abstinence permet également une récupération plus rapide en cas de pathologie liée au tabac. La circulation cérébrale est améliorée par l'arrêt du tabac.

Le conseil minimal, mais également les thérapies comportementales et cognitives et les substituts nicotiques ont montré leur efficacité chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Il n'existe pas d'étude évaluant l'efficacité du bupropion LP dans cette classe d'âge.

8.6 Adolescents

Il semble utile d'agir le plus précocement possible afin d'éviter l'installation de la dépendance tabagique. La consommation tabagique devrait être recherchée de façon systématique et les stratégies visant à augmenter la motivation à l'arrêt semblent utiles chez les jeunes. Des techniques spécifiques ont été développées pour les jeunes.

L'utilisation de substituts nicotiques ne semble pas dangereuse dans cette tranche d'âge. Toutefois, ils ne sont à utiliser qu'en cas de dépendance avérée (moyenne et importante) et en cas de motivation forte du sujet à s'arrêter et en respectant l'AMM, c'est-à-dire à partir de 15 ans.

8.7 Avant une intervention chirurgicale programmée

Environ un tiers des patients qui sont opérés sont des fumeurs. Le tabagisme est un facteur de risque important de complications opératoires et post-opératoires : les fumeurs présentent une augmentation de la fréquence des complications respiratoires, cardio-vasculaires et infectieuses. Les problèmes de cicatrisation et les admissions en unités de soins intensifs sont également plus élevés chez les fumeurs après une intervention chirurgicale. Il est possible de réduire la morbidité post-opératoire par une intervention visant à réduire le tabagisme quelques semaines avant l'intervention.

<p><i>Recommandations</i> : L'arrêt du tabac avant une intervention chirurgicale programmée permet de diminuer les complications post-opératoires (Niveau de preuve = II). Il est recommandé de proposer un arrêt du tabac ou une diminution de la consommation de tabac par des substituts nicotiques au moins six semaines avant une intervention chirurgicale (Grade B).</p>

8.8 Prise de poids

Une prise de poids est constatée chez une majorité des sujets lors de l'arrêt du tabac. La prise de poids est en général comprise entre 2 et 4 kg. Certains patients présentent une prise de poids importante : environ 10 % des sujets prennent plus de 10 kg. Elle est supérieure chez la femme. Il semble qu'en moyenne, le sujet fumeur retrouve alors le poids qu'il aurait dû faire s'il n'avait jamais fumé. En effet, le poids moyen des sujets fumeurs est plus faible que le poids des non-fumeurs, car le tabac provoque un effet anorexigène et une augmentation du métabolisme basal. La prise de poids observée constitue un risque négligeable pour la santé par rapport au risque que constitue l'intoxication tabagique. La prise de poids est réduite si l'arrêt du tabac s'accompagne d'une augmentation modérée de l'activité physique. Trois séances de 45 minutes d'exercices physiques par semaine en association avec une prise en charge cognitivo-comportementale, permet d'augmenter les taux d'abstinence et de retarder la prise de poids chez la femme. Les traitements pharmacologiques (TNS et bupropion LP) permettent également de retarder la prise de poids. Cependant, lorsqu'ils sont arrêtés, leur bénéfice disparaît.

Le clinicien ne devrait pas dénier la prise de poids ou minimiser son importance pour le patient. Le clinicien devrait plutôt préparer le patient à une prise de poids modérée. Il est utile de lui préciser qu'en moyenne cette prise de poids est faible. Il est utile de préciser au patient que des médicaments permettent de retarder la prise de poids. Il faut décourager le patient de suivre un régime alimentaire très strict lors d'une tentative d'arrêt du tabac, ce qui est inefficace sur le long terme. La première priorité doit être l'arrêt du tabac. La gestion du poids devant se faire ensuite. Les conseils hygiéno-diététiques standards doivent être rappelés :

alimentation variée comprenant des végétaux et des fruits, exercice physique régulier, diminuer les excès de graisse et d'alcool. Il est utile de rappeler les aspects positifs pour la santé qui sont reliés à l'arrêt du tabac. Chez certains patients, un trouble du comportement alimentaire (type boulimie) peut survenir à l'arrêt du tabac. Ce type de trouble comportemental peut nécessiter une prise en charge spécialisée.

9 LE CAS DES SITUATIONS PARTICULIERES

9.1 Association Tabac (cigarette) et Café

Les consommations de café et de cigarettes sont dans les travaux épidémiologiques, statistiquement corrélées, comme cela a été montré par exemple dans l'étude de Framingham. Cette association est également confirmée par l'utilisation des marqueurs du tabagisme (cotinine, thiocyanate) dont les taux sont d'autant plus élevés que la consommation de café est plus importante [101-104].

Dans cette association, il semble que le café prédomine sur la cigarette. En effet on trouve chez les buveurs de café 83% de fumeurs et chez les fumeurs 65% de consommateurs de café. Si la consommation de café augmente, celle des cigarettes augmente également et il y a, à court terme, un lien chronologique étroit entre tasses de café et cigarettes [101-104].

En effet, le café et la cigarette ont des propriétés psychostimulantes qui s'additionnent. Comme la nicotine, le café stimule l'éveil, la vigilance, la concentration intellectuelle, la mémoire à court terme. Néanmoins, il y aurait donc dans le café un autre facteur encore inconnu qui stimulerait la consommation de tabac.

Influence métabolique.

Caféine et tabac ont des relations pharmacocinétiques étroites [101-104].

La fumée de tabac agit sur le cytochrome P450 I-A2 et le fait de fumer accélère ainsi le catabolisme de la caféine. A l'arrêt du tabac, pour un apport constant de café, le taux de caféinémie est doublé et ceci pourrait être à l'origine d'une accentuation des symptômes de sevrage, et en particulier, de la nervosité et des insomnies ; cette action d'induction enzymatique n'est pas sous la dépendance de la nicotine mais, vraisemblablement, de certaines substances hydrocarbonées contenues dans la fumée de cigarette [101-104].

Applications pratiques

Dans les conseils généraux très largement dispensés aux fumeurs, il est souvent dit de supprimer les excitants, en particulier le café. Ceci est excessif, car l'absorption de café par son effet psychostimulant peut contribuer à diminuer la somnolence et le ralentissement psychologique lors du sevrage tabagique.

Il faut cependant éviter que la consommation augmente d'autant plus que, sans qu'il y ait une majoration de la consommation de café, la caféinémie s'élève du seul fait de l'arrêt du tabac. Etant donné les liens chronologiques étroits entre tasses de café et cigarettes, il faut agir sur les comportements, en particulier en modifiant les circonstances habituelles, de façon à supprimer ce lien, chronologique ou topographique, tasses de café-cigarettes.

9.2 Tabac et interaction médicamenteuse

Le tabac peut interagir avec des médicaments au niveau pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Les interactions objectivées sur le plan biologique n'entraînent que rarement une nécessité d'adapter la conduite thérapeutique (cf. tableaux 1 et 2) [105].

Théophylline : le tabagisme accélère le métabolisme de la théophylline. Ainsi, la posologie peut être de 30 à 50 % plus élevée chez les fumeurs. A l'inverse, le sevrage tabagique brutal s'accompagne d'une accumulation de la théophylline par diminution de l'activation du métabolisme avec risque de surdosage. Il est recommandé de réaliser une théophyllinémie sept à quinze jours après l'arrêt de la consommation de tabac.

Héparine : La clairance de l'héparine est augmentée chez les fumeurs, ce qui se traduit par une demi-vie plus courte (40 minutes contre une heure). En pratique, il faudrait augmenter les doses chez les fumeurs et les adapter en fonction de la mesure de l'activité anti-Xa.

Anti-ulcéreux : Le tabac provoque une augmentation de la sécrétion chlorhydrique gastrique. Chez le fumeur, les doses d'anti-ulcéreux doivent être souvent augmentées, ainsi que la durée de traitement.

Antalgiques : Les doses administrées sont souvent plus élevées chez le fumeurs, ce qui pourrait être causé par l'effet inducteur enzymatique du tabac.

Médicaments cardiovasculaires : Les bêta-bloquants apparaissent moins efficaces sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs.

Tableau 1 : Interactions pharmacologiques entre tabac et médicaments (1/2)

Médicaments (DCI)	Interaction en cas de tabagisme actif		
	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	Conséquences thérapeutiques en cas de tabagisme actif
Anti-coagulants Warfarine et anti-vitamine K Héparine	Augmentation de la clairance Augmentation de la clairance	Pas d'effet sur le temps de prothrombine	Augmentation de la posologie
Antalgiques Paracétamol, codéinés, Dextropropoxifène	Induction Cytochrome 2E1	Abaissement du seuil de tolérance à la douleur	Augmentation de la posologie
Glucocorticoïdes	Non	Non	Aucune
Anti-ulcéreux		Augmentation de la sécrétion gastrique Retard à la cicatrisation	Augmentation de la posologie et de la durée du traitement
Médicaments cardiovasculaires Quinidine Bêta-bloquants Flécainide	Non Glucuronidation (induction Cytochrome 1A, 2C, 2 ^E) Augmentation de l'élimination rénale Augmentation de la clairance	Non Augmentation de la libération des catécholamines	Aucune Prescription de bêta-bloquants hydrosolubles ou peu métabolisés Augmentation des doses (17 %)
Oestroprogestatifs Estradiol	Augmentation du métabolisme (hydroxylation)	Augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du risque thrombo-embolique	Précaution d'emploi chez la femme fumeuse de plus de 40 ans

Tableau 1 : Interactions pharmacologiques entre tabac et médicaments (2/2)

Interaction en cas de tabagisme actif			
Médicaments (DCI)	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	Conséquences thérapeutiques en cas de tabagisme actif
Anti-diabétiques Insulines	Diminution de l'absorption sous-cutanée		Ajustement de posologie
Psychotropes · Antidépresseurs Tricycliques IRS · Benzodiazépines · Neuroleptiques Chlorpromazine Clozapine Halopéridol Olanzapine Risperidone	Augmentation de la clairance Induction Cytochrome 1A2 Induction Cytochrome 1A2, 2D6 Induction Cytochrome 1A2 Induction Cytochrome 1A2 Augmentation de la clairance Induction Cytochrome 1A2 Induction Cytochrome 1A2, 2D6	Baisse de la sédation Baisse de la sédation et de l'hypotension orthostatique	Sans conséquence clinique Surveillance clinique Conséquences cliniques inconnues
Théophylline	Induction Cytochrome 1A2 Augmentation de la clairance		Dosage thérapeutique à 7-15 jours
Autres Alcool Caféine	Induction Cytochrome 2D6, 2 ^E 1 (induction du métabolisme) Induction Cytochrome 1A2 Augmentation de la clairance (60 %)	Augmentation des effets subjectifs potentialisation des effets cardiaques	Risque de nombreuses interactions si on associe des médicaments En cas de sevrage tabagique, risque d'hypervigilance

En cas de sevrage tabagique, les conséquences en termes de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et d'effet thérapeutique sont inverses

Tableau 2 : Risque médicamenteux au cours de l'arrêt du tabac

Médicaments (DCI)	Effet thérapeutique	Risque	Action à entreprendre
Théophylline et dérivés	Accumulation par diminution du métabolisme	Surdosage	Réduction des doses de 30 % à 50 % Effectuer des dosages plasmatiques
Héparines	Diminution de la clairance	Surdosage	Diminution des doses Doser l'activité anti-Xa
Neuroleptiques	Diminution de la clairance	Surdosage	Diminution des doses
Bêta-bloquants	Diminution de la clairance	Surdosage	Diminution des doses

9.3 Abstinance temporaire

Avec le développement des interdits à la fois réglementaires et psychologiques, les fumeurs sont de plus en plus souvent confrontés à des situations où ils sont privés, ne fussent que quelques heures, des apports de nicotine par la fumée de tabac. Ce sevrage, involontaire et brutal, peut alors avoir des conséquences désagréables. La sensation de manque, la pensée de plus en plus obsédante de la cigarette, la nervosité, l'irritabilité, l'agressivité, parfois des colères sont à l'origine de troubles comportementaux et relationnels pénibles pour le fumeur et pour son entourage. Il est en est ainsi dans de nombreuses situations :

- vols longs courriers, application de la loi Evin dans les lieux de travail ;
- hospitalisation en urgence ;
- obligations familiales (enfant, conjoint non fumeur...).

Dans tous ces cas, ces troubles peuvent être atténués plus ou moins complètement par la prise, aussitôt que possible d'une gomme ou d'un comprimé sublingual de nicotine, en prenant soin de toujours commencer par faire tester l'acceptabilité de l'une ou l'autre des formes galéniques proposées. Cette stratégie d'abstinence temporaire permet d'éviter une situation désagréable pour les patients et des incidents entre fumeurs et non-fumeurs.

Les fumeurs ayant fait cette expérience apprennent très vite à utiliser avec beaucoup d'efficacité les gommes ou les comprimés sublinguaux. Un autre avantage est de leur montrer que ce syndrome de manque qu'ils redoutent et qui est souvent un frein à une tentative d'arrêt, peut être réduit par un apport suffisant de nicotine. C'est donc un pas possible vers la maturation de leur motivation à l'arrêt.

9.4 Réduction du risque tabagique

Pour la prévention ou le traitement des maladies liées au tabagisme, l'arrêt du tabac reste l'objectif final et cela était, jusqu'à une date récente, considéré comme un dogme. Or, chez des sujets victimes du tabac (BPCO, pathologies cardiovasculaires, certains cancers), l'arrêt se révèle parfois impossible, soit par manque de motivation réelle, soit en raison de l'intensité des dépendances et de la présence de troubles anxiodépressifs.

Chez des fumeurs très fortement dépendants, les tentatives de diminution du nombre de cigarettes restent le plus souvent transitoires et, en tout cas, compensées par une inhalation plus profonde pour pallier la diminution des apports en nicotine, donc sans diminution effective de l'absorption des toxiques. Une nouvelle stratégie a été récemment proposée à la suite des résultats d'une étude américaine, la Lung Health Study ; celle-ci a démontré la possibilité d'une réduction réelle de la quantité de substances toxiques apportées par le tabac, à condition de remplacer la nicotine de la fumée de tabac par celle d'un substitut nicotinique, en l'occurrence la gomme de nicotine. Les résultats ont été les suivants chez ceux qui n'avaient pas réussi leur sevrage :

- 76 % étaient encore fumeurs au terme des 5 ans de l'étude ;
- 5 % avaient réduit leur consommation et associaient les cigarettes avec 5 à 6 gommes/jour ;
- 14 %, ayant arrêté, continuaient à consommer 10 gommes par jour en moyenne.

Fait remarquable dans toutes ces situations : les taux moyens de cotinine plasmatique, reflet des apports quotidiens en nicotine, étaient comparables dans ces 3 groupes et d'ailleurs très proches des taux initiaux. Ceci confirme le phénomène d'auto-titration nicotinique. L'apport de nicotine par gomme avait permis la diminution réelle et stable du nombre de cigarettes sans augmentation

de l'inhalation. Il est donc important d'assurer au fumeur un taux suffisant de substitution et d'associer une psychothérapie comportementale. Cette diminution peut constituer une étape vers un arrêt ultérieur dans un délai de 3 à 6 mois.

En conclusion, l'objectif majeur doit rester dans tous les cas le sevrage complet. La réduction des risques ne peut être qu'une stratégie réservée à certaines situations pathologiques rares et doit être considérée comme une étape possible vers la maturation à l'arrêt.

Il serait certainement nocif de proposer cette opportunité à tous les fumeurs de la population générale. Cela risquerait d'annihiler toutes les actions de lutte contre le tabagisme qui ont pour objectif d'inciter à l'arrêt total.

Recommandations : La réduction des risques liés au tabac est une stratégie thérapeutique réservée à certaines situations cliniques rares et doit être considérée comme une étape possible vers la maturation à l'arrêt complet du tabac (Accord professionnel).

10 ANNEXES

10.1 Annexe 1 : Test de dépendance à la nicotine de Fagerström

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
A quelle cigarette de la journée vous sera-t-il plus difficile de renoncer ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade que vous devez rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
	Total	

Score de 0 à 2 : le sujet n'est pas dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiniques. Si toutefois le sujet redoute cet arrêt, les professionnels de santé peuvent lui apporter des conseils utiles.

Score de 3 à 4 : le sujet est faiblement dépendant à la nicotine.

Score de 5 à 6 : le sujet est moyennement dépendant.

L'utilisation des traitements pharmacologiques de substitution nicotiniques va augmenter ses chances de réussite. Le conseil du médecin ou du pharmacien sera utile pour l'aider à choisir la galénique la plus adaptée à son cas.

Score de 7 à 10 : le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine.

L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (Traitement nicotinique de substitution ou bupropion L.P). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée

10.2 Annexe 2 : Questionnaire CAGE-DETA

Questions	Réponse	
1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?	oui	non
2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?	oui	non
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?	oui	non
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin	oui	non

Deux réponses positives sur les 4 items indique soit un abus soit une dépendance à l'alcool

10.3 Annexe 3 : Efficacité de la thérapie cognitive et comportementale

(selon Fiore, 2000).

Type d'intervention	Odds ratio estimé (I.C. 95 %)	Taux d'abstinence estimé après 6 mois de suivi (I.C. 95 %)
Aucun	1.0	11.2
Relaxation et exercices respiratoires	1.0 (0.7 – 1.3)	10.8 (7.9 – 13.8)
Contrats	1.0 (0.7 – 1.4)	11.2 (7.8 – 14.6)
Régime alimentaire	1.0 (0.8 – 1.3)	11.2 (7.8 – 14.6)
Réduction des doses de nicotine	1.1 (0.8 – 1.5)	11.8 (8.4 – 15.3)
Gestion des affects	1.2 (0.8 – 1.9)	13.6 (8.7 – 18.5)
Soutien lors de la thérapie	1.3 (1.1 – 1.6)	14.4 (12.3 – 16.5)
Soutien à l'extérieur de la thérapie	1.5 (1.1 – 2.1)	16.2 (11.8 – 20.6)
Résolution de problèmes	1.5 (1.3 – 1.8)	16.2 (14.0 – 18.5)
Inhalation rapide de la fumée	2.0 (1.1 – 3.5)	19.9 (11.2 – 29.0)
Autre technique aversive de fume	1.7 (1.04 – 2.8)	17.7 (11.2 – 24.9)
Thérapie individuelle	1.7 (1.4 – 2.0)	16.8 (14.7 – 19.1)

10.4 Annexe 4 : Efficacité et taux d'abstinence estimé obtenus selon des prises en charge différentes

(selon Fiore, 2000)

En fonction des durées d'entretiens individuels (n = 43 études).

Durée de l'entretien	Odds ratio estimé (I.C. 95 %)	Taux d'abstinence estimé après 6 mois de suivi (I.C. 95 %)
Pas de contact	1.0	10.9
Conseil minimal (< 3 min)	1.3 (1.01 – 1.6)	13.4 (10.9 – 16.1)
Durée faible (3 – 10 min)	1.6 (1.2 – 2.0)	16.0 (12.8 – 19.2)
Conseil d'arrêt (> 10 min)	2.3 (2.0 – 2.7)	22.1 (19.4 – 24.7)

En fonction de la durée totale des entretiens (n = 35 études).

Durée total des entretiens	Odds ratio estimé (I.C. 95 %)	Taux d'abstinence estimé (I.C. 95 %)
0 minutes	1.0	11.0
1 – 3 minutes	1.4 (1.1 – 1.8)	14.4 (11.3 – 17.5)
4 – 30 minutes	1.9 (1.5 – 2.3)	18.8 (15.6 – 22.0)
31 – 90 minutes	3.0 (2.3 – 3.8)	26.5 (21.5 – 31.4)
91 – 300 minutes	3.2 (2.3 – 4.6)	28.4 (21.3 – 35.5)
> 300 minutes	2.8 (2.0 – 3.9)	25.5 (19.2 – 31.7)

En fonction du nombre d'entretiens (n = 45 études).

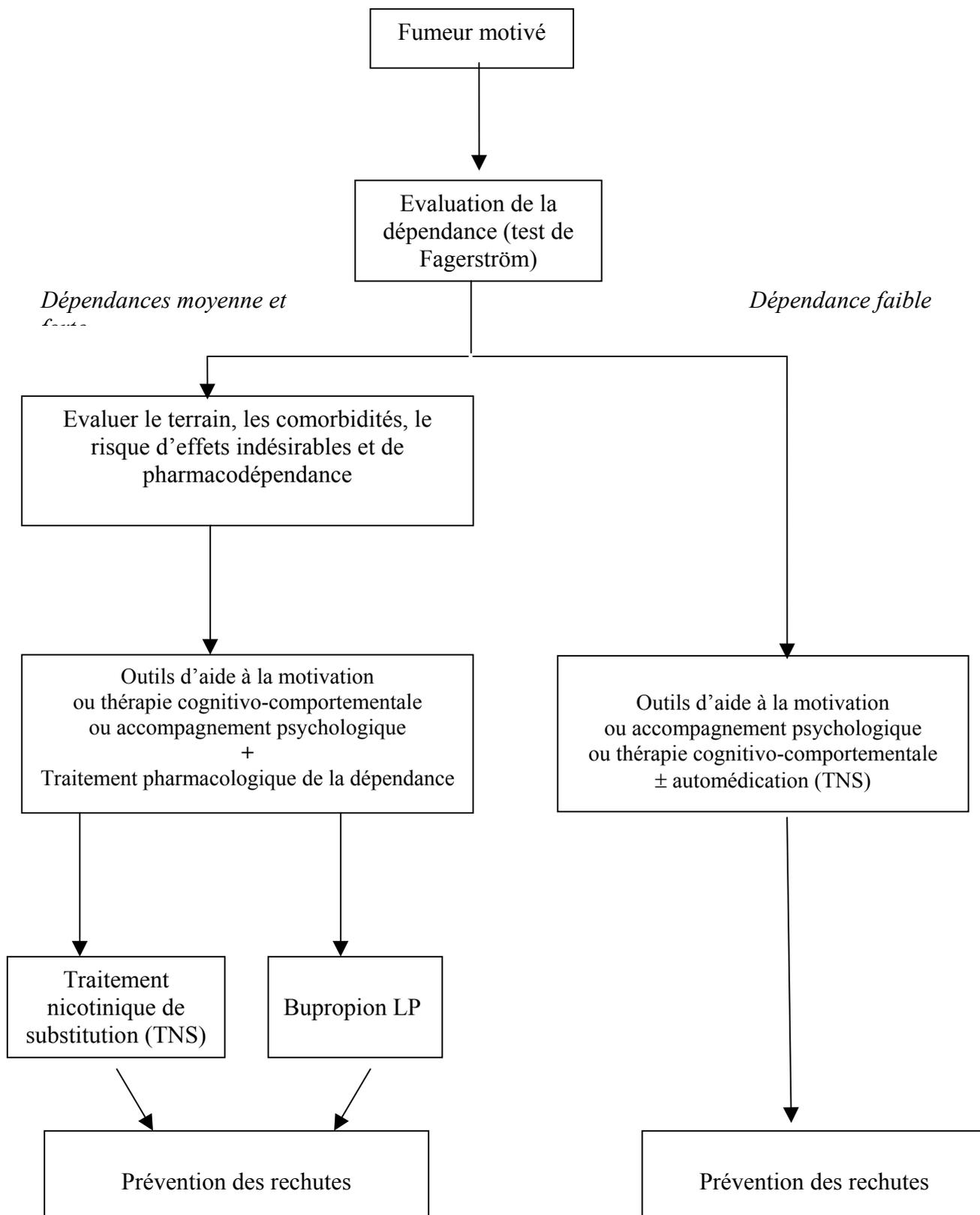
Nombre d'entretiens	Odds ratio estimé (I.C. 95 %)	Taux d'abstinence estimé (I.C. 95 %)
0 – 1 sessions	1.0	12.4
2 – 3 sessions	1.4 (1.1 – 1.7)	16.3 (13.7 – 19.0)
4 – 8 sessions	1.9 (1.6 – 2.2)	20.9 (18.1 – 23.6)
> 8 sessions	2.3 (2.1 – 3.0)	24.7 (21.0 – 28.4)

10.5 Annexe 5 : Efficacité de différents types d'intervention

(selon West et al., 2000)

Type d'intervention	Thérapie comportementale associée	Gain d'abstinence par rapport au contrôle en % (I.C. 95%)
Conseil minimal	non	2 (1-3)%
Conseil téléphonique	non	2 (1-4)%
Matériel d'auto-support	non	1 (0-2)%
Gomme à la nicotine	oui, limitée	5 (4-6)%
Gomme à la nicotine	oui, intensive	8 (6-10)%
Patch à la nicotine	oui, limitée	5 (4-7)%
Patch à la nicotine	oui, intensive	6 (5-8)%
Spray à la nicotine	oui, intensive	12 (7-17)%
Inhaleur à la nicotine	oui, intensive	8 (4-12)%
Pastille de nicotine	oui, intensive	8 (1-14)%
Bupropion LP (300 mg/j)	oui, intensive	9 (5-14)%
Thérapie comportementale individuelle intensive		7 (3-10) %
Traitement pharmacologique et cognitivo-comportemental		13-19 %

10.6 Annexe 6 : Arbre de décision



10.7 **Annexe 7 : Augmenter la motivation pour l'arrêt**

Les cinq 'R' pour les patients qui ne souhaitent pas s'arrêter le jour de la consultation.

"Relevance" ou Pertinence	Encourager le patient à indiquer pourquoi l'arrêt serait particulièrement pertinent dans sa situation. L'information qui sera donnée pour motiver le patient aura plus d'impact si elle est pertinente par rapport à sa situation. Notamment par rapport à son état de santé, sa situation familiale ou sociale (par exemple, la présence d'enfant à la maison), des soucis sur sa santé, son âge, son sexe ou toute autre caractéristique importante.
Risques	<p>Le praticien devrait interroger le patient pour identifier les conséquences néfastes éventuelles de sa consommation tabagique. Il faut insister sur le fait que fumer des cigarettes dites 'légères' ou fumer d'autres formes de tabac que les cigarettes (pipes ou cigares) n'élimine pas ces risques. Exemples de risques :</p> <p><i>A court terme</i> : essoufflements, exacerbation de l'asthme, complications lors de la grossesse, infertilité, augmentation des taux plasmatiques de monoxyde de carbone.</p> <p><i>A long terme</i> : impuissance, IDM et AVC, cancer broncho-pulmonaires, autres cancers (ORL, œsophage, pancréas, vessie, col de l'utérus), BPCO.</p> <p><i>Risques environnementaux</i> : augmentation du risque de cancer broncho-pulmonaire et d'atteinte cardiaque chez les proches, prévalence accrue du tabagisme chez les enfants de fumeurs, augmentation du risque d'hypotrophie néonatale, de mort subite du nourrisson, d'asthme, d'otites et d'infections respiratoires chez les enfants de fumeurs.</p>
Récompenses	Le clinicien peut interroger le patient sur les bénéfices potentiels de l'arrêt. Le praticien pourrait en suggérer quelques-uns et surtout insister sur ceux qui paraissent le plus relevant pour le patient. Par exemples : amélioration de la santé, se sentir mieux physiquement, avoir de meilleures performances sportives, augmentation du goût et de l'odorat, économie d'argent, se sentir mieux, amélioration de l'haleine et de l'odeur de la maison et de la voiture, servir d'exemple pour les enfants, améliorer la santé des enfants, diminuer le vieillissement de la peau.
Résistances	Le praticien peut demander au patient qu'il identifie les résistances et les freins qui l'éloignent de l'arrêt. Il est utile de déterminer quelle stratégie thérapeutique (thérapie comportementale et cognitive ou prise en charge pharmacologique) pourra lever ces résistances. Classiquement on détecte des résistances liées à la crainte du syndrome de sevrage, la peur d'échouer, la peur de prendre du poids, le manque d'aide par l'entourage, la survenue d'un trouble dépressif, le refus de perdre le plaisir apporté par le tabac.
Répétition	Les interventions qui ont pour but d'augmenter la motivation pour l'arrêt doivent être répétées à chaque fois que le patient consulte un praticien. Il faut préciser aux fumeurs qui ont échoué lors de tentatives précédentes que la plupart des patients effectuent plusieurs tentatives avant d'obtenir un arrêt réussi.

10.8 Annexe 8 : Adaptation des stratégies de prévention de la rechute en fonction des échecs antérieurs

Problèmes	Réponses
Manque de soutien	Prévoir des rendez-vous fréquents ou des appels téléphoniques avec le patient Aider le patient à identifier des proches pouvant l'aider Adresser le patient à une association (ex. Nicotine Anonyme) qui offre un soutien
Survenue de troubles thymiques	Fournir une prise en charge cognitivo-comportementale ou pharmacologique adaptée. Si nécessaire adresser le patient à un psychiatre.
Syndrome de sevrage d'intensité forte ou élevée	Envisager de mettre en route ou de prolonger l'utilisation d'un traitement pharmacologique. Il peut être parfois utile d'associer différentes formes galéniques afin de réduire les symptômes de sevrage.
Prise de poids	Recommander l'activité physique. Décourager les régimes stricts. Rassurer le patient sur le fait que la prise de poids est un phénomène courant qui reste en général limité. Insister sur l'équilibre alimentaire. Maintenir de façon prolongée le patient sous traitement pharmacologique afin de retarder la prise de poids : notamment le bupropion LP et les substituts nicotiniques sous forme de gomme. Adresser le patient à un spécialiste
Perte de motivation et sensation de privation	Rassurer le patient en lui précisant que ces pensées sont fréquentes Recommander des activités agréables pour le patient Il peut être utile de doser la cotinine pour s'assurer que le patient ne consomme pas de tabac de façon intermittente Insister sur le fait que la prise même d'une bouffée sur une cigarette augmentera les pulsions à fumer et rendra l'arrêt plus difficile.

10.9 Annexe 9 : Pour en savoir plus sur Internet

Nom	Adresse	Population cible	Langue
	www.exfumeur.com	Professionnels, public	Français
Afssaps	www.afssaps.sante.fr	Professionnel	Français
Brisith Medical Association	www.tobacco-control.org	Professionnels	Anglais
Centre de ressources sur le tabac et la santé (Ligue nationale contre le cancer)	www.tabac-info.net	Public, professionnels	Français
INPES	www.inpes.sante.fr	Professionnels	Français
Ministère de la santé	www.sante.gouv.fr	Public, professionnels	Français
Société de Tabacologie	www.tabacologie.globalink.org	professionnels	Français
SRNT, OMS	www.treatobacco.net	Professionnels	Anglais, Français
Université de Genève	www.stop-tabac.ch	Public	Français

10.10 Annexe 10 : Efficacité des traitements de substitution nicotinique¹
(méta-analyse)

	Nombre d'essais randomisés contre un groupe contrôle	Odds ratio d'abstinence comparativement à un placebo à 12 mois (intervalle de confiance 95 %)
Gommes à mâcher	n = 51	1,66 (1,52 - 1,81)
Timbre (dispositif transdermique)	n = 34	1,74 (1,57 - 1,93)
Spray nasal	n = 4	2,27 (1,61 - 3,2)
Inhaleur	n = 4	2,08 (1,43 - 3,04)
Tablettes sublinguales	n = 3	2,08 (1,64 - 1,86)
Méta-analyse globale	n = 96 essais incluant 35.692 fumeurs	1,74 (1,64 - 1,86)

¹ Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4 2002. Oxford : Update Software.

10.11 Annexe 11 : bupropion LP : principaux essais

Auteur	Année	Nombre sujets inclus	Caractéristiques des patients	Type d'essai	Doses et durée	Principaux résultats cliniques		
						Abstinence tabagique à 6 semaines	Abstinence tabagique à 6 mois	Abstinence tabagique à 12 mois
HURT et Coll	1997	615	> 18 ans, >15 cigarettes/j, bonne santé générale (exclusion : antécédents de convulsion, dépression, anorexie, boulimie, troubles psychiatriques, dépendance à l'alcool, addiction à des drogues, pathologies cardiaques, pulmonaire, endocrine, rénale, hépatique, HTA, grossesse, allaitement) dépendance forte au test de Fagerström > 6, motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 52 semaines (1 an)	<u>Durée 8 semaines</u> Placebo (n=153) bupropion 100 mg/j (n=153) bupropion 150 mg/j (n=153) bupropion 300 mg/j (n=156)	19 % 28,8* % 38,6* % 44,2* %	15,7 % 24,2 % 27,5* % 26,9* %	12,4 % 19,6 % 22,9* % 23,1* %
JOENBY et Coll	1999	893	> 18 ans, > 15 cigarettes/j, bonne santé générale, (exclusion : antécédents de convulsion, dépression, anorexie, boulimie, troubles psychiatriques, dépendance à l'alcool, addiction à des drogues pathologies cardiaque, pulmonaire, endocrine, rénale, hépatique, HTA, grossesse, allaitement) dépendance forte au test de Fagerström > 6, motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 52 semaines (1 an)	<u>Durée 9 semaines</u> Placebo (n=160) Patch nicotine (n=244) (21 mg x 7 semaines puis 14 mg x 1 semaine puis 7 mg x 1 semaine) bupropion 300 mg (n=244) bupropion 300 mg + patch nicotine (n=245)		18,8 % 21,3 % 34,8* % 38,8 %	15,6 % 16,4 % 30,3* % 35,5* %
TASHKIN et Coll	2001	404	Adulte avec BPCO, stade I VEMS > 50 % et stade II (VEMS > 35 % < 49 %) > 15 cigarettes/j dépendance forte au test de Fagerström > 6 motivé à l'arrêt du tabac	Randomisé en double aveugle avec suivi de 26 semaines (6 mois)	<u>Durée 12 semaines</u> Placebo (n=200) bupropion 300 mg (n=204)	17 % 29* %	9 % 16* %	

*Significatif *versus* placebo BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive VEMS : volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde

10.12 Annexe 12 : stades de la maturation du fumeur vers l'arrêt

Il s'agit d'une théorie¹ utile pour comprendre comment le fumeur chemine vers une vie sans tabac.

Pré-contemplation (fumeur consonant : pas décidé de s'arrêter)

Contemplation (ambivalence, disconance, désir d'arrêter mais pas tout de suite)

Décision (arrêt très proche)

Action (arrêt récent)

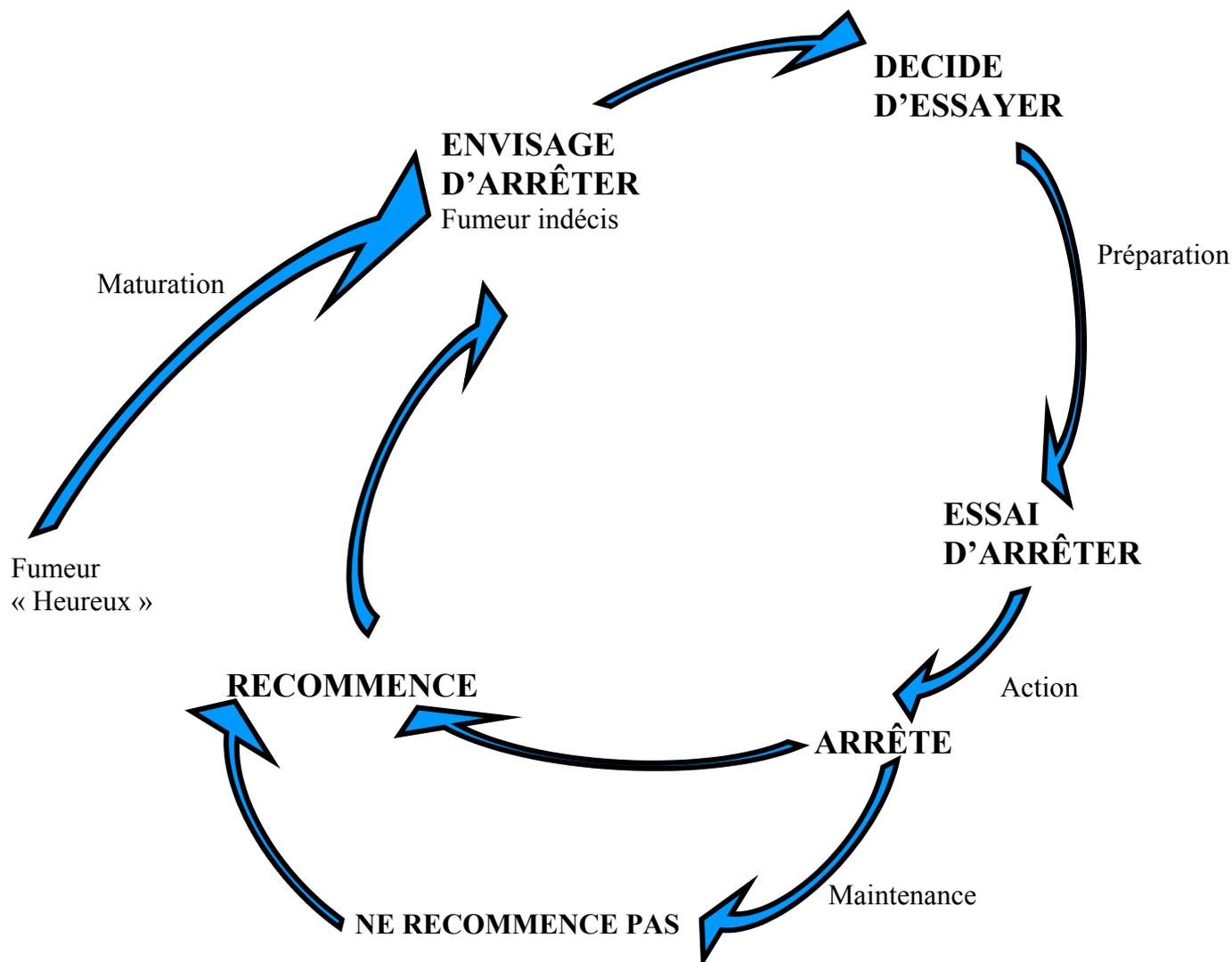
Maintien de l'abstinence

Au-delà du maintien, il existe des ex-fumeurs consonants.

¹ Prochaska J.O. and DiClemente C.C. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*, 51 (1983) 390-5.

10.13 Annexe 13 : schéma de l'évolution naturelle du tabagisme

(d'après J. Prochaska et d'après M. Raw)



Pourcentage de fumeurs aux diverses phases évolutives et durée moyenne de chacune de ces phases

	Etats-Unis	Pays-Bas	Délai
Fumeur satisfait	40-50%	60%	5 - 20 ans
Fumeur Indécis	40%	30%	6 mois - 20 ans
Préparation Action	10%	10%	1 mois

11 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fiore M.C. US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. *Respir*, 45 (2000) 1200-62.
- [2] British Thoracic Society. Smoking cessation guidelines and their cost effectiveness. *Thorax*, 53 (1998) Supplement 5.
- [3] American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry*, 153 (1996) 1-31.
- [4] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Conférence de consensus : Arrêt de la consommation du tabac. 1998. Hôpital Pitié-Salpêtrière-Amphitéâtre Charcot.
- [5] ANDEM, Les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France. 1997.
- [6] Hill C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med*, 27 (1998) 514-519.
- [7] Buist A.S. The US Lung Health Study. *Respirology*, 2 (1997) 303-7.
- [8] J.R. Hughes and D. Hatsukami, Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*, 43 (1986) 289-94.
- [9] Prochaska J.O. and DiClemente C.C. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*, 51 (1983) 390-5.
- [10] A. Imperato, A. Mulas and G. Di Chiara, Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 132 (1986) 337-338.
- [11] F.E. Pontieri, G. Tanda, F. Orzi and G. Di Chiara, Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382 (1996) 255-257.
- [12] G.F. Koob, Dopamine, addiction and reward. *Sem. Neurosci.*, 4 (1992) 139-148.
- [13] American Psychiatric Association, DSM IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4 ed, ed. J.D. Guelfi. 1996, Paris: Masson.
- [14] T.F. Heatherton, L.T. Kozlowski, R.C. Frecker and K.O. Fagerstrom, The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86 (1991) 1119-1127.
- [15] K.O. Fagerstrom and N.G. Schneider, Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*, 12 (1989) 159-182.
- [16] T.F. Heatherton, L.T. Kozlowski, R.C. Frecker, W. Rickert and J. Robinson, Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict*, 84 (1989) 791-799.
- [17] R.P. Murray, M.A. Nides, J.A. Istvan and K. Daniels, Levels of cotinine associated with long-term ad-libitum nicotine polacrilex use in a clinical trial. *Addict Behav*, 23 (1998) 529-35.
- [18] R.E. Kanner, Early intervention in chronic obstructive pulmonary disease. A review of the Lung Health Study results. *Med Clin North Am*, 80 (1996) 523-47.
- [19] J.R. Hughes, Applying harm reduction to smoking. *Tobacco Control*, 4 (1995) S33-S38.
- [20] R. Luoto, A. Uutela and P. Puska, Occasional smoking increases total and cardiovascular mortality among men. *Nicotine Tob Res*, 2 (2000) 133-139.
- [21] J.R. Hughes, Long-term use of nicotine-replacement therapy, in *New Developments in Nicotine-Delivery Systems*, J.E. Henningfield and M. Stitzer, Editors. 1991, Carlton : New York.
- [21bis] Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.

- [22] A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA*, 283 (2000) 3244-3254.
- [23] M.J. Jarvis, M.A. Russell, N.L. Benowitz and C. Feyerabend, Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *Am J Public Health*, 78 (1988) 696-8.
- [24] G.M. Lawson, R.D. Hurt, L.C. Dale, K.P. Offord, I.T. Croghan, D.R. Schroeder and N.S. Jiang, Application of urine nicotine and cotinine excretion rates to assessment of nicotine replacement in light, moderate, and heavy smokers undergoing transdermal therapy. *J Clin Pharmacol*, 38 (1998) 510-6.
- [25] G.M. Lawson, R.D. Hurt, L.C. Dale, K.P. Offord, I.T. Croghan, D.R. Schroeder and N.S. Jiang, Application of serum nicotine and plasma cotinine concentrations to assessment of nicotine replacement in light, moderate, and heavy smokers undergoing transdermal therapy. *J Clin Pharmacol*, 38 (1998) 502-9.
- [26] N.L. Benowitz, S. Zevin and P.r. Jacob, Sources of variability in nicotine and cotinine levels with use of nicotine nasal spray, transdermal nicotine, and cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol*, 43 (1997) 259-67.
- [27] R. West and P. Hajek, What happens to anxiety levels on giving up smoking? *Am J Psychiatry*, 154 (1997) 1589-92.
- [27 bis] A.H. Glassman. The central nervous system, depression and cardiac death [Article in French]. *Encephale*, 23(1997) 55-8.
- [28] T.P. George, M.J. Sernyak, D.M. Ziedonis and S.W. Woods, Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*, 56 (1995) 344-346.
- [29] T.P. George, D.M. Ziedonis, A. Feingold, W.T. Pepper, C.A. Satterburg, J. Winkel, B.J. Rounsaville and T.R. Kosten, Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (2000) 1835-42.
- [30] J. Flaxman, Quitting smoking now or later: Gradual, abrupt, immediate, and delayed quitting. *Behav Res Ther*, 9 (1978) 260-270.
- [31] R.M. Foxx and R.A. Brown, Nicotine fading and self-monitoring for cigarette abstinence or controlled smoking. *J Appl Behav Anal*, 12 (1979) 111-25.
- [32] R.M. Nicki, R.E. Remington and G.A. MacDonald, Self-efficacy, nicotine-fading/self-monitoring and cigarette-smoking behaviour. *Behav Res Ther*, 22 (1984) 477-85.
- [33] H.A. Lando and P.G. McGovern, Nicotine fading as a nonaversive alternative in a broad-spectrum treatment for eliminating smoking. *Addict Behav*, 10 (1985) 153-61.
- [34] S. Shiffman, S.A. Shumaker, D.B. Abrams, S. Cohen, A. Garvey, N.E. Grunberg and G.E. Swan, Models of smoking relapse. *Health Psychol*, 5 Suppl (1986) 13-27.
- [35] S. Shiffman, Trans-situational consistency in smoking relapse. *Health Psychol*, 8 (1989) 471-81.
- [36] S.M. Hall, D. Rugg, C. Tunstall and R.T. Jones, Preventing relapse to cigarette smoking by behavioral skill training. *J Consult Clin Psychol*, 52 (1984) 372-82.
- [37] V.J. Stevens and J.F. Hollis, Preventing smoking relapse, using an individually tailored skills-training technique. *J Consult Clin Psychol*, 57 (1989) 420-4.
- [38] G.A. Marlatt and J.R. Gordon, Relapse prevention. 1985, New York: The Guilford Press.
- [39] R. West, M. Edwards and P. Hajek, A randomized controlled trial of a "buddy" systems to improve success at giving up smoking in general practice. *Addiction*, 93 (1998) 1007-11.
- [40] M.A. Russell, C. Wilson, C. Feyerabend and P.V. Cole, Effect of nicotine chewing gum on smoking behaviour and as an aid to cigarette withdrawal. *Br Med J*, 2 (1976) 391-3.
- [41] R. West, P. Hajek, J. Foulds, F. Nilsson, S. May and A. Meadows, A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl)*, 149 (2000) 198-202.

- [42] K.J. Palmer, M.M. Buckley and D. Faulds, Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs*, 44 (1992) 498-529.
- [43] L.C. Dale, R.D. Hurt, K.P. Offord, G.M. Lawson, I.T. Croghan and D.R. Schroeder, High-dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *Jama*, 274 (1995) 1353-8.
- [44] R.D. Hurt, L.C. Dale, K.P. Offord, G.G. Lauger, L.B. Baskin, G.M. Lawson, N.S. Jiang and P.J. Hauri, Serum nicotine and cotinine levels during nicotine-patch therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 54 (1993) 98-106.
- [45] D.E. Jorenby, S.S. Smith, M.C. Fiore, R.D. Hurt, K.P. Offord, I.T. Croghan, J.T. Hays, S.F. Lewis and T.B. Baker, Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *Jama*, 274 (1995) 1347-52.
- [46] J.R. Hughes, G.R. Lesmes, D.K. Hatsukami, R.L. Richmond, E. Lichtenstein, D.E. Jorenby, J.O. Broughton, S.P. Fortmann, S.J. Leischow, J.P. McKenna, S.I. Rennard, W.C. Wadland and S.A. Heatley, Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine Tob Res*, 1 (1999) 169-74.
- [47] T. Blondal, M. Franzon and A. Westin, A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J*, 10 (1997) 1585-90.
- [48] A. Bohadana, F. Nilsson, T. Rasmussen and Y. Martinet, Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 160 (2000) 3128-34.
- [49] M. Kornitzer, M. Boutsen, M. Dramaix, J. Thijs and G. Gustavsson, Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med*, 24 (1995) 41-7.
- [49bis] Silagy, C. Mant, D. Fowler, G. Lancaster, T. Cochrane Tobacco Addiction Group. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2001.
- [50] A.H. Glassman, F. Stetner, B.T. Walsh, P.S. Raizman, J.L. Fleiss, T.B. Cooper and L.S. Covey, Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *Jama*, 259 (1988) 2863-6.
- [51] L.S. Covey and A.H. Glassman, A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict*, 86 (1991) 991-8.
- [52] A.H. Glassman, L.S. Covey, G.W. Dalack, F. Stetner, S.K. Rivelli, J. Fleiss and T.B. Cooper, Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 54 (1993) 670-9.
- [53] D.E. Hilleman, S.M. Mohiuddin, M.G. Delcore and B.D. Lucas, Jr., Randomized, controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother*, 27 (1993) 1025-8.
- [54] R. Niaura, R.A. Brown, M.G. Goldstein, J.K. Murphy and D.B. Abrams, Transdermal clonidine for smoking cessation: A double-blind randomized dose-response study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 4 (1996) 285-91.
- [55] S. Gourlay, A. Forbes, T. Marriner, J. Kutin and J. McNeil, A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther*, 55 (1994) 64-9.
- [56] A.V. Prochazka, T.L. Petty, L. Nett, G.W. Silvers, D.P. Sachs, S.I. Rennard, D.M. Daughton, R.H. Grimm, Jr. and C. Heim, Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation. *Arch Intern Med*, 152 (1992) 2065-9.
- [57] A. Nana and R. Praditsuwan, Clonidine for smoking cessation. *J Med Assoc Thai*, 81 (1998) 87-93.
- [58] S.M. Hall, V.I. Reus, R.F. Munoz, K.L. Sees, G. Humfleet, D.T. Hartz, S. Frederick and E. Triffleman, Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (1998) 683-90.

- [59] A.V. Prochazka, M.J. Weaver, R.T. Keller, G.E. Fryer, P.A. Licari and D. Lofaso, A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med*, 158 (1998) 2035-9.
- [60] R. West, S. Courts, S. Beharry, S. May and P. Hajek, Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology (Berl)*, 147 (1999) 319-21.
- [61] R. West and N. Willis, Double-blind placebo controlled trial of dextrose tablets and nicotine patch in smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)*, 136 (1998) 201-4.
- [62] R. Malcolm, H.S. Currey, M.A. Mitchell and J.E. Keil, Silver acetate gum as a deterrent to smoking. *Chest*, 90 (1986) 107-11.
- [63] N. Hymowitz and H. Eckholdt, Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med*, 25 (1996) 537-46.
- [64] N. Hymowitz, M. Feuerman, M. Hollander and R.J. Frances, Smoking deterrence using silver acetate. *Hosp Community Psychiatry*, 44 (1993) 113-4, 118.
- [65] E.J. Jensen, E. Schmidt, B. Pedersen and R. Dahl, Effect of nicotine, silver acetate, and ordinary chewing gum in combination with group counselling on smoking cessation. *Thorax*, 45 (1990) 831-4.
- [66] E.J. Jensen, E. Schmidt, B. Pedersen and R. Dahl, The effect of nicotine, silver acetate, and placebo chewing gum on the cessation of smoking. The influence of smoking type and nicotine dependence. *Int J Addict*, 26 (1991) 1223-31.
- [67] R. Morrow, P. Nepps and M. McIntosh, Silver acetate mouth spray as an aid in smoking cessation: results of a double-blind trial. *J Am Board Fam Pract*, 6 (1993) 353-7.
- [68] T. Lancaster and L.F. Stead, Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, (2000) CD000191.
- [69] J.R. Hughes, L.F. Stead and T. Lancaster, Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, (2000) CD000031.
- [70] I. Berlin, S. Said, O. Spreux-Varoquaux, J.M. Launay, R. Olivares, V. Millet, Y. Lecrubier and A.J. Puech, A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 58 (1995) 444-52.
- [71] R. Niaura, M. Goldstein, B. Spring, N. Keuthen, J. Kristeller and J. DePue. Fluoxetine for smoking cessation: A multicenter randomized double blind dose response study. in *Society for Behavioral Medicine Annual Meeting*. 1997 April 18. San Francisco.
- [72] G.E. Swan, L.M. Jack, R. Niaura, B. Borrelli and B. Spring, Subgroups of smokers with different success rates after treatment with fluoxetine for smoking cessation (Abstract). *Nicotine & Tobacco Research*, 1 (1999) 281.
- [73] B. Spring, J. Wurtman, R. Wurtman, A. el-Khoury, H. Goldberg, J. McDermott and R. Pingitore, Efficacies of dexfenfluramine and fluoxetine in preventing weight gain after smoking cessation. *Am J Clin Nutr*, 62 (1995) 1181-7.
- [74] E.M. Sellers, C.A. Naranjo and K. Kadlec, Do serotonin uptake inhibitors decrease smoking? Observations in a group of heavy drinkers. *J Clin Psychopharmacol*, 7 (1987) 417-420.
- [75] L.S. Covey, A.H. Glassman, F. Stetner and S. Rivelli. A trial of sertraline for smokers with a past major depression (abstract). in *Society for Research on Nicotine and Tobacco Meeting*. 2000. Arlington, VA.
- [76] J.R. Hughes, L.F. Stead and T. Lancaster, Anxiolytics for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, (2000) CD002849.
- [77] R. West, P. Hajek and A. McNeill, Effect of buspirone on cigarette withdrawal symptoms and short-term abstinence rates in a smokers clinic. *Psychopharmacology (Berl)*, 104 (1991) 91-6.
- [78] M.D. Robinson, W.A. Smith, E.A. Cederstrom and D.E. Sutherland, Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a pilot study. *J Am Board Fam Pract*, 4 (1991) 89-94.

- [79] M.D. Robinson, Y.L. Pettice, W.A. Smith, E.A. Cederstrom, D.E. Sutherland and H. Davis, Bupirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract*, 5 (1992) 1-9.
- [80] D.E. Hilleman, S.M. Mohiuddin, M.G. Del Core and M.H. Sketch, Sr., Effect of bupirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation. *Arch Intern Med*, 152 (1992) 350-2.
- [81] D.E. Hilleman, S.M. Mohiuddin and M.G. Delcore, Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and bupirone in smoking cessation. *J Clin Pharmacol*, 34 (1994) 222-4.
- [82] P.M. Cinciripini, L. Lapitsky, S. Seay, A. Wallfisch, W.J.r. Meyer and H. van Vunakis, A placebo-controlled evaluation of the effects of bupirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol*, 15 (1995) 182-91.
- [83] N.G. Schneider, R.E. Olmstead, C. Steinberg, K. Sloan, R.M. Daims and H.V. Brown, Efficacy of bupirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*, 60 (1996) 568-75.
- [84] J.L. Schwartz and M. Dubitzky, One-year follow-up results of a smoking cessation program. *Can J Public Health*, 59 (1968) 161-5.
- [85] M.J. Farebrother, S.J. Pearce, P. Turner and D.R. Appleton, Propranolol and giving up smoking. *Br J Dis Chest*, 74 (1980) 95-6.
- [86] R.J. Dow and W.M. Fee, Use of beta-blocking agents with group therapy in a smoking withdrawal clinic. *J R Soc Med*, 77 (1984) 648-51.
- [87] J.P. Zacny, J.L. Apfelbaum, J.L. Lichtor and J.G. Zaragoza, Effects of 5-hydroxytryptamine₃ antagonist, ondansetron, on cigarette smoking, smoke exposure, and mood in humans. *Pharmacol Biochem Behav*, 44 (1993) 387-91.
- [88] R. West and P. Hajek, Randomised controlled trial of ondansetron in smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)*, 126 (1996) 95-6.
- [89] A.R. White, H. Rampes and E. Ernst, Acupuncture for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2001) .
- [90] C.A. Vincent and P.H. Richardson, Acupuncture for some common disorders: a review of evaluative research. *J R Coll Gen Pract*, 37 (1987) 77-81.
- [91] J.L. Schwartz, Evaluation of acupuncture as a treatment for smoking. *Am J Acupunct*, 16 (1988) 135-142.
- [92] V. Brewington, M. Smith and D. Lipton, Acupuncture as a detoxification treatment: an analysis of controlled research. *J Subst Abuse Treat*, 11 (1994) 289-307.
- [93] M. Law and J.L. Tang, An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med*, 155 (1995) 1933-1941.
- [94] R. Ashenden, C.A. Silagy, M. Lodge and G. Fowler, A meta-analysis of the effectiveness of acupuncture in smoking cessation. *Drug and Alcohol Review*, 16 (1997) 33-40.
- [95] N.C. Abbot, L.F. Stead, A.R. White, J. Barnes and E. Ernst, Hypnotherapy for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2000).
- [96] Oncken C.A. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. *Obstetrics and Gynecology* 90 (1997) 569-74.
- [97] A.M. Joseph, S.M. Norman, L.H. Ferry, A.V. Prochazka, E.C. Westman, B.G. Steele, S.E. Sherman, M. Cleveland, D.O. Antonnucio, N. Hartman and P.G. McGovern, The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N. Engl. J. Med.*, 335(1996) 1792-8.
- [98] J.J. Mahmarian, L.A. Moye, G.A. Nasser, S.F. Nagueh, M.F. Bloom, N.L. Benowitz, M.S. Verani, W.G. Byrd, C.M. Pratt. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30 (1997) 125-30.
- [99] A.M. Moller, N. Villebro, T. Pedersen, H. Tonnesen. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*, 359 (2002) 114-7.

- [100] B. Le Foll, H.J. Aubin, G. Lagrue. Les thérapies comportementales et cognitives dans l'aide à l'arrêt du tabac: Revue de la littérature et mise au point. *Ann Med Interne (Paris)* 2002 May ; (153) 3 (Suppl) : 32-40.
- [101] Nehlig A. La caféine peut-elle être considérée comme une drogue de dépendance. *Courrier des Addictions* (2001) ; 3 : 145-150.
- [102] Parsons W.D. Effects of smoking on caféine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1978) ; 24 : 40-45.
- [103] Jarvis M.J.. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* (1993) ; 110 : 45-52.
- [104] Rose J.E., Behm F.M. Psychophysiological interactions between caffeine and nicotine. *Pharm.Bioch.& Behav.* (1991) ; 38 : 333-337.
- [105] Gaudoneix-Taïeb M, Beauverie P, Poisson N. Tabac et médicaments : liaisons dangereuses ? *Alcoologie et Addictologie* 23 (2001) 7-12.