LE SEVRAGE TABAGIQUE DES FUMEURS TRÈS DÉPENDANTS

J. Perriot (1), G. Mathern (2), E. André (2), A. Schmitt (3), F. Merson (1), G. Brousse (3), M. Underner (4)

RESUME : Certains fumeurs sont en grande difficulté pour s'arrêter de fumer, qu'ils soient motivés à le faire ou qu'ils y soient contraints, pour des raisons sanitaires économiques ou réglementaires. Ces fumeurs ont en commun une forte dépendance au tabac et une consommation élevée de cigarettes. Ils cumulent souvent les facteurs défavorables à la réussite du sevrage : troubles anxio-dépressifs, consommation de substances psycho-actives, précarité socio-économique. Les spécialistes du sevrage tabagique doivent améliorer la prise en charge de ces fumeurs très dépendants.

Mots-clés : ***Dépendance tabagique - Fumeurs invétérés - Sevrage tabagique - Craving - Syndrome de sevrage***

Helping the highly dependent smokers

SUMMARY : Many smokers have difficulty in stopping smoking, either motivated to stop or forced for health, economic or statutory reasons. They have in common a heavy tobacco dependence and a high level of cigarette consumption. Often they combined factors impairing success in the attempt to stop smoking : e. g. anxio-depressive disorders, use of psychoactive substances, socio-economic deprivation. Smoking cessation specialists must optimize their interventions in order to improve the care of these highly dependent smokers.

Keywords : ***Tobacco dependence - Hard-core smokers - Smoking cessation - Craving - Withdrawal syndrome***

Introduction

Les spécialistes du sevrage tabagique sont souvent confrontés à des fumeurs en grande difficulté pour s'arrêter de fumer, qu'ils soient motivés à le faire ou qu'ils y soient contraints pour des raisons sanitaires, économiques ou réglementaires. Ce sont généralement de gros fumeurs très dépendants à la nicotine, exposés aux conséquences de leur consommation de tabac. Ils représentent une cible prioritaire pour les centres d'aide à l'arrêt du tabagisme. L'objectif de cet article est de décrire ces populations de «fumeurs difficiles» et les stratégies d'aide susceptibles de faciliter leur sevrage tabagique.

Comment devient-on un fumeur très dépendant ?

Dépendance aux substances psycho-actives (SPA)

Toute dépendance à une SPA résulte de la rencontre entre cette dernière et l'équipement neurobiologique de l'organisme qui provoque une libération de dopamine dans le système hédonique du cerveau. La prise répétée de SPA entraîne une hyperactivité noradrénergique qui rend le cerveau hypersensible aux messages de l'environnement ou aux émotions et renforce le besoin irrépressible de fumer (craving). L'ensemble s'accompagne de l'altération de la neuroplasticité cérébrale et d'un phénomène de sensibilisation comportementale, facteur de reprise de la SPA après sevrage (1).

Dépendance tabagique

Fumer est un comportement de dépendance entretenu par un double phénomène de renforcement positif (effets psycho-actifs de la nicotine) et négatif (syndrome de sevrage, craving associé). Chez le fumeur régulier, un phénomène de tolérance se développe rapidement.

À une dépendance psycho-comportementale s'associe une dépendance pharmacologique dont l'acteur principal est la nicotine. Elle agit sur ses récepteurs cérébraux spécifiques qu'elle atteint en quelques secondes après inhalation de la fumée de cigarette, puis diffusion au travers de la barrière aléolo-capillaire. La concentration plasmatique en nicotine varie de 20 à 60 ng /ml au cours de la journée. Sa métabolisation hépatique diffère d'un individu à l'autre, ce qui influence le développement de la dépendance, la consommation de tabac et la réponse au traitement nicotinique substitutif (TNS). Des alcaloïdes secondaires (β-carbolines) ayant une activité inhibitrice de la monoamine oxydase (IMAO) participeraient à la dépendance au tabac (1).

Des facteurs de vulnérabilité génétique influencent le développement de la dépendance nicotinique, la difficulté de l'arrêt et la réponse au TNS. Ainsi, le gène CYP2A6 contrôle les capacités d'oxydation de la nicotine : les méta-

1) Dispensaire Emile Roux, Centre d'Aide à l'Arrêt du Tabagisme (IRAAT), Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse (CLAT), 63100 Clermont-Ferrand, France.
2) Institut Rhône Alpes Auvergne de Tabacologie (IRAAT), Hôpital de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France.
3) Service de Psychiatrie-Addictologie, CMPB, CHU (IRAAT), 63000 Clermont-Ferrand, France.
4) Unité de Tabacologie, Service de Pneumologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France.

boliseurs rapides sont plus dépendants, présentent un syndrome de sevrage plus marqué et requièrent des doses de TNS supérieures. Le gène DRD2 codant pour un récepteur de la dopamine (allèle A1taq1A) est associé à un tabagisme précoce, des abstinences réduites et un craving intense (2).

Développement de la dépendance tabagique

Le tabagisme débute autour de l'adolescence. Il est initialement conditionné par la sensibilité et la tolérance aux effets aversifs du tabac et par le jeu du double renforcement induit par la nicotine. Une multitude de facteurs psychosociaux conditionne le développement ultérieur de la consommation. Un début précoce du tabagisme désigne le risque de fortes dépendance et consommation tabagiques, autant qu'une difficulté à arrêter de fumer. L'installation du tabagisme passe par le besoin et/ou le désir de recréer, à chaque cigarette fumée, une sensation de bien-être qui conduit à l'automatisation de l'acte de fumer (1-3).

En se basant sur les critères de dépendance définis par le DSM IV, Woody et coll. estimaient en 1993 que 20% des fumeurs américains étaient très dépendants à la nicotine (3). Le délai séparant le réveil de la première cigarette fumée est à la fois le meilleur indicateur de sévérité d'une forte dépendance nicotinique et de risque élevé d'échec lors d'une tentative d'arrêt (1). La plupart des fumeurs s'arrêtent seuls. En revanche le sevrage tabagique reste difficile pour les fumeurs très dépendants qui, pris en charge en consultation spécialisée de tabacologie, sont dans 70% des cas en échec dans l'arrêt à douze mois (3).

Qui sont les fumeurs très dépendants ?

Classification des fumeurs

Aux USA, on distingue les fumeurs intermittents (24 % en 2001) et les petits fumeurs quotidiens (6,4 à 17,6 % selon les études) (4). Les fumeurs dépendants sont classés gros fumeurs «heavy chronic smokers» pour une consommation quotidienne supérieure ou égale à 15 cigarettes et fumeurs irréductibles «hard-core smokers» en cas de tabagisme incoercible (3).

Notion de «fumeurs difficiles»

Pour Seidman et Covey (5), ce sont des fumeurs qui persistent dans leur consommation malgré l'existence d'une pathologie liée au tabac ou atteints d'affections psychiatriques, dont le tabagisme se caractérise par un score de Fagerström ≥ 7 ou une consommation de 20 cigarettes par jour. Ils rassemblent des fumeurs sans motivation, ni intention d'arrêt du tabagisme «Hard-Core Smokers» (HCS) et les gros fumeurs «Heavy Chronic Smokers» dont les échecs répétés du sevrage révèlent la sévérité de la dépendance.

Les fumeurs irréductibles («Hard-Core Smokers»)

Une enquête récente (6) révèle la variabilité des résultats selon les critères de définition choisis. Ainsi, dans la population d'étude (Ontario Tobacco Survey 2005-2008; N = 4.130) la proportion de «Hard-Core Smokers» variait de 0,03% à 13,77%.

Des enquêtes ont révélé les caractéristiques des HCS parmi les fumeurs réguliers (7). Ce sont plus souvent des hommes que des femmes. Leurs niveaux de formation et de revenus sont inférieurs. Ils exercent moins souvent une activité professionnelle, vivent moins souvent en couple et ont un suivi sanitaire moins régulier. Leur consommation de tabac est moins contrainte par leur environnement. Ils sont peu convaincus de la toxicité du tabagisme et peu sensibles aux messages de prévention ou interdits le visant. Ce sont des fumeurs très dépendants, leur tabagisme quotidien a été précoce et ils usent souvent d'autres SPA.

Cinq principales enquêtes ont évalué la prévalence de ce phénomène en retenant des critères de définition semblables : un âge ≥ 26 ans, une consommation d'au moins 15 cigarettes par jour, l'absence de tentative d'arrêt dans l'année précédente, aucune intention de le faire dans les six mois suivants et un tabagisme quotidien depuis cinq ans. La première (8), réalisée en Californie en 1996 sur un échantillon de 18.616 fumeurs, a retrouvé une prévalence de 5,2 %. La seconde (9), effectuée dans les états centraux des USA en 1998-1999 sur 35.568 fumeurs, l'a évaluée à 13,7%. Jarvis et coll. (10), en Grande-Bretagne, dans une enquête réalisée entre 1994 et 1997, portant sur 7.766 fumeurs, évaluent la prévalence à 16 % (10 % chez les fumeurs de plus de 25 ans); la proportion de HCS s'élevait avec l'âge (30 % à partir de 65 ans). Une enquête Australienne (11) a identifié une prévalence égale à 5,5%. Une étude publiée en 2009 (12), portant sur un échantillon de population de 3.057 italiens, a retrouvé une prévalence de 7,9% (9,7% chez les hommes et 6 % chez les femmes).

Des questions demeurent en suspens : nait-on ou devient-on un HCS ? L'installation précoce de la dépendance et le fréquent usage associé

d'autres SPA évoquent une vulnérabilité individuelle. Une enquête réalisée en services d'urgences des hôpitaux de Haute-Normandie (13) a souligné que les fumeurs invétérés étaient significativement plus souvent en situation de précarité que les autres fumeurs, ce qui corrobore les données de la littérature (7). En revanche, l'augmentation de la prévalence du phénomène avec l'ancienneté du tabagisme et la consommation de tabac suggère l'acquisition de ce caractère qui pourrait impliquer l'altération de la neuro-plasticité cérébrale due à l'exposition à la nicotine. La prévalence du phénomène augmente-t-elle ? La politique de lutte contre le tabac menée en Californie a fait globalement diminuer le nombre de fumeurs (14); on admet cependant que ces fumeurs récalcitrants aux mesures réglementaires ou à l'augmentation des prix émergent actuellement (7).

Les gros fumeurs dépendants («Heavy Chronic Smokers»)

Les praticiens de l'aide à l'arrêt du tabagisme leur reconnaissent des traits communs (3). Ce sont de gros consommateurs de tabac, avec un niveau de dépendance nicotinique élevé, de fréquents troubles anxio-dépressifs (TAD) et/ou co-consommation de SPA (2-3). Ils présentent souvent des complications du tabagisme: bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, coronaropathie, cancers des voies aérodigestives supérieures, cancer bronchique (2-3). Une situation de précarité sociale dégrade leur qualité de vie et rend plus difficile la réussite du sevrage tabagique (3).

Aide à l'arrêt du tabagisme du «fumeur difficile»

Principes généraux

Pour l'ensemble de ces fumeurs, l'addiction au tabac constitue une maladie chronique qui justifie une prise en charge renforcée. Si le fumeur n'est pas prêt à un sevrage immédiat, il convient d'accroître sa décision d'arrêt par les techniques motivationnelles et la réduction préalable de la consommation aidée par TNS buccal. Lors du sevrage, le contrôle du syndrome de sevrage et du craving, la correction des TAD et des co-consommations de SPA sont nécessaires. Un suivi étalé dans le temps facilite le développement de stratégies de prévention de la reprise dont le craving est un bon indicateur (3, 7).

Ressources thérapeutiques disponibles

Les thérapies cognitives et comportementales

Elles doublent le taux d'abstinence tabagique à six mois (taux de succès de 20 à 25 %) (2). Elles s'appliquent à l'accroissement de la motivation, au renforcement de la confiance en soi, à la gestion du craving et à la prévention de la rechute après sevrage (2). Des auteurs rapportent l'intérêt de psychothérapies multi-composantes destinées aux HCS (7).

Les thérapeutiques médicamenteuses actuelles

Elles doublent le taux d'arrêt à 6 et 12 mois comparativement au placebo (15) (tableau I).

- Le Traitement Nicotinique Substitutif (TNS) (2-3, 7, 15-16) est la thérapeutique la mieux évaluée utilisable chez le coronarien et la femme enceinte. Son optimisation a deux objectifs: éviter la reprise du tabagisme par un usage suffisamment long et adapter la posologie aux besoins de l'individu pour limiter le syndrome de sevrage et le craving. L'association de formes galéniques différentes permet d'accroître le taux d'arrêt à six mois (OR = 1,42; IC 95% : 1,14-1,16) comparativement à l'usage d'une seule forme. L'explication relèverait de la complémentarité d'action de ces apports; les formes transdermiques stabilisant le taux plasmatique de nicotine, tandis que les formes buccales à absorption plus rapide répondraient au pic de craving. Un prétraitement par TNS transdermique, durant deux semaines avant l'arrêt, permet de tripler le taux d'arrêt à la 12ème semaine du TNS, comparativement à des timbres placebo. L'arrêt précoce du TNS favorise la reprise du tabagisme; en revanche, on ne connaît pas sa durée optimale. Le dosage de la cotinine (urine, salive) est le moyen le plus fiable de déterminer la posologie initiale du TNS, car il existe une corrélation entre la durée, le niveau d'exposition tabagique et la valeur du dosage du métabolite spécifique de la nicotine.

- La varénicline (2, 7, 15-16) est un agoniste des récepteurs α 4 ß 2 de la nicotine jugés responsables de l'essentiel de ses effets cérébraux. Elle réduit le syndrome de manque et le craving. Dans les essais cliniques, elle s'est révélée supérieure au placebo et au bupropion en termes d'abstinence prolongée. L'intérêt et la bonne tolérance du médicament ont été mis en évidence chez le fumeur avec pathologie cardiovasculaire contrôlée ou BPCO légère ou modérée. Des événements indésirables psychiatriques (comportements suicidaires) ont été décrits, ce

Tableau I. Évaluation de l'efficacité des médicaments d'aide à l'arrêt du tabagisme (selon les recommandations américaines – mai 2008) (15)

Médicaments	Nombres de bras	Odds ratio estimés d'abstinence (IC95%)	Taux d'abstinence (%) à 6 mois (IC95%)
Placebo	80	1,0	13,8
	Monothérapies		
Varénicline (2 mg/j)	5	3,1 (2,5 - 3,8)	33,2 (28,9 - 37,8)
Spray nasal à la nicotine	4	2,3 (1,7 - 3,0)	26,7 (21,5 - 32,7)
Timbre à la nicotine doses élevées (> 25mg) (durée habituelle ou longue durée)	4	2,3 (1,7 - 3,0)	26,5 (21,3 - 32,5)
Gommes à la nicotine (> 14 semaines)	6	2,2 (1,5 - 3,2)	26,1 (19,7 - 33,6)
Varénicline (1 mg/j)	3	2,1 (1,5 - 3,0)	25,4 (19,6 - 32,2)
Nicotine Inhaleur	6	2,1 (1,5 - 2,9)	24,8 (19,1 - 31,6)
Clonidine	3	2,1 (1,2 - 3,7)	25,0 (15,7 - 37,3)
Bupropion SR	26	2,0 (1,8 - 2,2)	24,2 (22,2 - 26,4)
Timbre à la nicotine (6-14 semaines)	32	1,9 (1,7 - 2,2)	23,4 (21,3 - 25,8)
Timbre à la nicotine (durée > 14 semaines)	10	1,9 (1,7 - 2,3)	23,7 (21,0 - 26,6)
Nortriptyline	5	1,8 (1,3 - 2-6)	22,5 (16,8 - 29,4)
Gommes à la nicotine (6-14 semaines)	15	1,5 (1,2 - 1,7)	19,0 (16,5 - 21,9)
	Combinaisons thérapeutiques		
Timbre (durée > 14 semaines) + TNS ad lib. (gommes ou spray)			
TNS : Traitement Nicotinique Substitutif	3	3,6 (2,5 - 5,2)	36,5 (28,6 - 45,3)
Timbre + Bupropion	3	2,5 (1,9 - 3,4)	28,9 (23,5 - 35,1)
Timbre + Nortriptyline	2	2,3 (1,3 - 4,2)	27,3 (17,2 - 40,4)
Timbre + Inhaleur	2	2,2 (1,3 - 3,6)	25,8 (17,4 - 36,5)
Timbre + antidépresseurs de seconde génération (paroxétine, venlafaxine)	3	2,0 (1,2 - 3,4)	24.3 (16.1-35.0)

qui a conduit diverses instances sanitaires à renforcer la surveillance du médicament.

- Le bupropion (2-3, 7, 15-16) est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il stimule le système dopaminergique tout en reproduisant l'action IMAO de la fumée de tabac. Son utilisation, réduite en raison de ses effets secondaires potentiels ou des contre-indications (comitialité, bipolarité), est donc licite chez le «fumeur difficile».

Médicaments actuels ou futurs

Un ouvrage récent (17) a fait la synthèse des options médicamenteuses disponibles. La nortriptyline, métabolite de l'aminotriptyline double l'arrêt à six mois *versus* placebo; elle est utilisée comme médicament de seconde ligne aux USA. Le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1 qui augmentait le taux d'arrêt en limitant la prise de poids, a été retiré du marché. Les antidépresseurs de seconde génération n'ont pas démontré d'efficacité dans le sevrage. Le vaccin «antinicotine» vise à induire la production d'anticorps qui empêcheront la fixation de la nicotine sur ses récepteurs pour les stimuler. Les premiers essais montrent le caractère immunogène des candidats vaccins, leurs modalités d'utilisation et leurs indications restant à préciser. Parmi les options médicamenteuses sous-exploitées, il convient de citer les médicaments IMAO, les modulateurs de l'activité gabaergique ou glutamatergique (topiramate) et les inhibiteurs des opioïdes endogènes en cas de codépendance à l'alcool (naltrexone).

Si l'association de moyens médicamenteux existants n'a pas révélé de toxicité particulière, les bénéfices supplémentaires ont principalement été mis en évidence dans l'association de formes galéniques différentes de TNS (7). L'option de séquences thérapeutiques faisant se succéder différents médicaments de mécanismes d'action complémentaires n'a guère été explorée (7). L'idée de prévoir l'efficacité des traitements en fonction des spécificités génétiques individuelles est séduisante. Ainsi la sous-unité ß 2 du récepteur nicotinique pourrait représenter une cible à privilégier (1-2, 7). Les sous-unités α 4, 5, 6, de même que les récepteurs à la dopamine, pourraient être d'autres cibles (2, 7, 16).

Réduction de la consommation

Le TNS permet d'aider sans danger notable la réduction souhaitée par 30% des fumeurs avant arrêt complet. Elle double les chances d'arrêt par rapport au placebo chez ceux qui ne veulent que réduire leur tabagisme avant d'arrêter de fumer ou seulement diminuer leur consommation (18). Il est, au titre d'une «Harm-reduction», une pos-

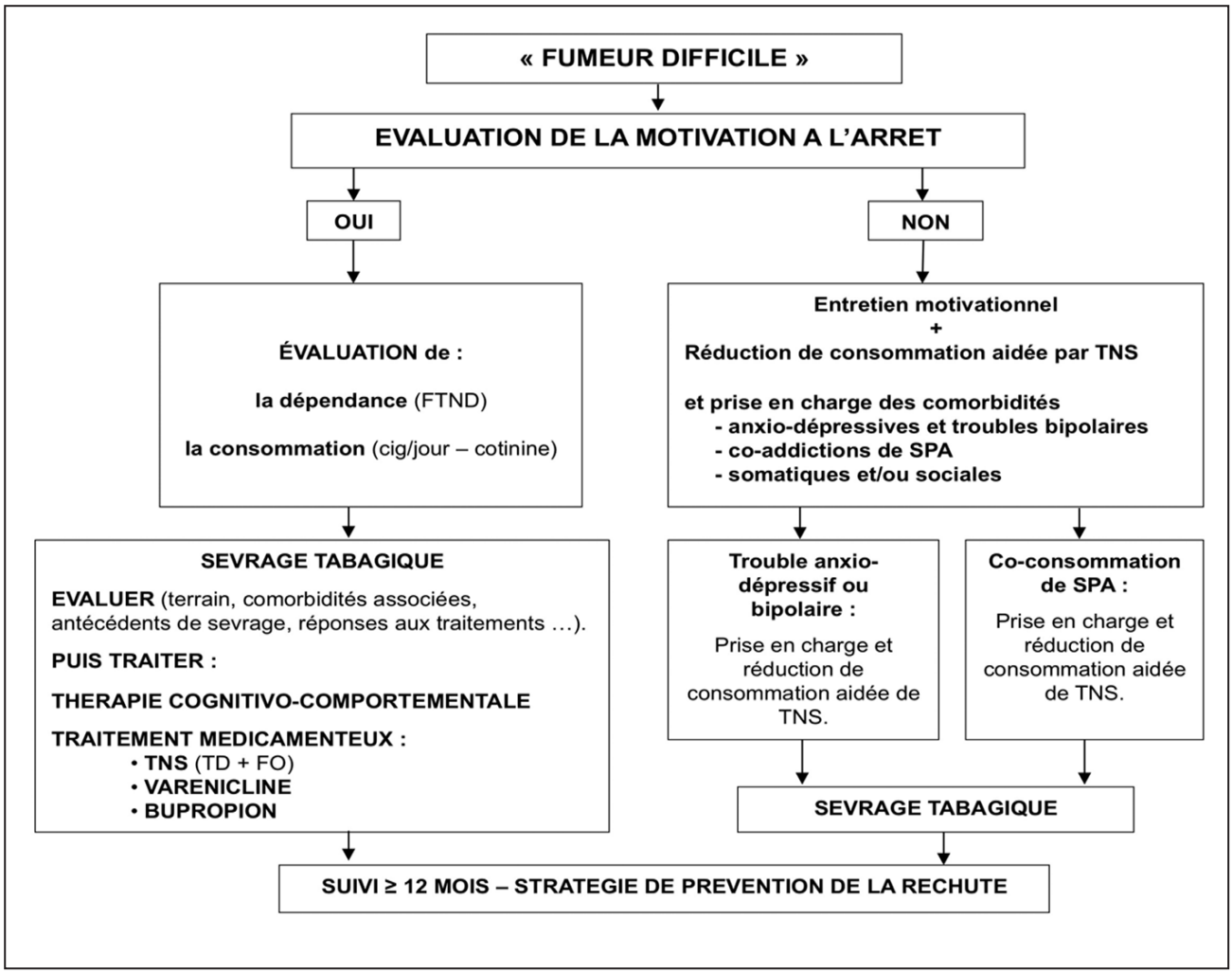

Figure 1. Prise en charge du «fumeur difficile».
FTND : Test de Fagerström; SPA : Substances Psycho-Actives; TNS : Traitement Nicotinique Substitutif; TD : Transdermique; FO : Forme Orale.

sible solution pour le fumeur en impasse face au sevrage (7-8) et permet d'aborder une projection dans le futur, facteur mélioratif de réussite du sevrage, souvent absente du fait de difficultés actuelles ou passées.

L'utilisation du tabac non fumé (TNF), de type snus, tabac oral à sucer contenant un taux réduit de nitrosamines proposé en Suède comme produit de remplacement de la cigarette donne lieu à débat. Moins toxique que la cigarette, il ne provoque ni BPCO, ni cancer bronchique. Il est toutefois responsable d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux mortels, de cancers du pancréas et de risques gravidiques (19). Des auteurs imaginent que le snus pourrait représenter une solution appropriée aux fumeurs invétérés, soit comme pis-aller à leur tabagisme, soit pour les aider à arrêter de fumer. Il est apprécié par les Scandinaves comme moyen d'aide à l'arrêt mais plus de 50% de ceux qui l'ont utilisé à cette fin poursuivent sa consommation ultérieurement. La cinétique d'absorption de la nicotine est voisine de celle de la cigarette ce qui expliquerait son caractère très addictogène (19). La cigarette électronique en délivrant une vapeur qui contient de la nicotine pourrait représenter une alternative au tabac (20).

Comment optimiser la prise en charge de sevrage ?

Les travaux portant sur les fumeurs difficiles (5, 7, 21-22) soulignent que les facteurs de motivation sont prédictifs de la tentative d'arrêt et le niveau de dépendance, de la poursuite du tabagisme. Ces fumeurs associent une forte dépendance nicotinique qui se reconnaît par la précocité de la première cigarette fumée après le réveil, la sévérité du syndrome de sevrage lors de la tentative d'arrêt, mais aussi un «craving» intense et tenace, des troubles dépressifs fréquents. L'ensemble de ces facteurs favorise l'échec du sevrage.

La prise en charge du sevrage de ces fumeurs peut donc se structurer autour de protocoles d'interventions prenant en compte ces constats (fig. 1). Les fumeurs doivent tirer profit d'une synergie d'interventions liant les différents acteurs en addictologie. Les poly-toxicomanes qui bénéficient d'un traitement substitutif opiacé, même motivés à l'arrêt du tabagisme, sont très souvent en échec dans leur tentative de sevrage. Il est alors licite de leur proposer une «Harm-reduction» par TNS *ad libitum* tant ils sont exposés aux conséquences somatiques de leur incoercible consommation.

Les mesures de prévention précoces restent à concevoir, mais relèvent, selon toute vraisemblance, d'une approche bio-psycho-sociale. Le développement de la recherche sur les mécanismes de la dépendance au tabac et la mise au point de nouveaux médicaments du sevrage tabagique sont également indispensables.

Conclusion

Le tabagisme est à l'origine d'une addiction très répandue, source d'une lourde morbi-mortalité. Les fumeurs très dépendants en grande difficulté pour s'arrêter de fumer sont les plus exposés aux risques induits par la consommation de tabac. C'est pourquoi ils représentent une cible prioritaire pour les consultations spécialisées d'aide à l'arrêt du tabagisme. Celles-ci doivent donc optimiser leur prise en charge de sevrage offerte à ces fumeurs difficiles.

Bibliographie

1. Expertise collective : *Tabac. Comprendre la dépendance pour agir*. Paris. Editions INSERM, 2004.
2. Conférence d'Experts.— *Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques*. Paris. OFT, 2009.
3. Perriot J.— La conduite de l'aide au sevrage tabagique. *Rev Mal Respir*, 2006, **23**, 3S85-3S105.
4. Underner M, Peiffer G.— Petits fumeurs et fumeurs intermittents. *Rev Mal Respir*, 2010, **27**, 1150-1163.
5. Seidman DF, Covey LS.— Helping the Hard-core smoker. *A Clinician's Guide*. London. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1999.
6. Costa ML, Cohen JE, Chalton MO, et al.— "Hardcore" definitions and their application to a population based sample of smokers. *Nicotine Tob Res*, 2010, **12**, 860-864.
7. Perriot J.— L'aide à l'arrêt du tabagisme des fumeurs irréductibles. *Le Courrier des Addictions*, 2010, **1**, 15-17.
8. Emery S, Gilpin EA, Ake C, et al.— Characterising and identifying «Hard-core Smokers» : implications for further reducing prevalence. *Am J Pub Health*, 2000, **90**, 387-394.
9. Augustson EM, Marcus SE.— Use of the current Population Survey to characterize subpopulations of continued smokers. A national perspective on the «hard-core» phenomenom. *Nicotine Tob Res*, 2004, **6**, 621-629.
10. Jarvis MA, Wardle J, Waller J, Owen L.— Prevalence of hard-core smoking in England and associated attitudes and beliefs : cross sectional study. *BMJ*, 2005, **7398**, 1061.
11. Walsh RA, Paul CL, Tzelepis F, Stojanovski E.— Quit smoking behaviours and intentions and hard-core smoking in New South Wales. *Health Promot J Aust*, 2006, **17**, 54-60.
12. Ferketich AK, Gallus S, Collombo P, et al.— Hardcore smoking among italian men, and women. *Eur J Cancer Prev*, 2009, **18**, 100-105.
13. Tavolacci MP, Marini H, Bailly L, Ladner J.— Prévalence et caractéristiques des fumeurs invétérés en Haute Normandie. *Santé Publique*, 2009, **6**, 583-593.
14. Pierce JP, Messer K, White MM, et al.— Prevalence of heavy smoking in California and the United States, 1965-2007. *JAMA*, 2011, **305**, 1106-1112.
15. Treating Tobacco Use and Dependence.— *Clinical Practice Guideline*. 2008 update. US Departement of Public Health and Human Services.
16. Berlin I.— Rationnel physiopathologique de la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique : développements actuels et futurs. *La Lettre du Pneumologue*, 2008, **11**, 84-89.
17. George TP.— *Medication Treatments for Nicotine Dependence*. New York. Taylor & Francis Publishers, 2006.
18. Moore D, Aveyard P, Fry-Smith A.— Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, **338**, b1024.
19. Underner M, Perriot J, Peiffer G.— Le snus. *Presse Med*, 2011, **41**, 3-4.
20. Etter JF.— La cigarette électronique : une alternative au tabac ? Genève. Editions JF Etter, 2012.
21. Perriot J, Underner M, Peiffer G, et al.— Helping the «hard-core smokers». *Rev Mal Respir*, 2012, **29**, 448-461.
22. Ip DT, Cohen JE, Bondy SJ, et al.— Do components of current "hardcore smoker" definitions predict quitting behaviour ? *Addiction*, 2011, **107**, 434-440.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Perriot, Dispensaire Emile Roux, 11, Rue Vaucanson - 63100 Clermont-Ferrand, France.
E-mail : jean.perriot@cg63.fr