

Les bases biologiques de la dépendance au tabac : comprendre pour lutter plus efficacement

Dr R. A. MONTEIL, DCD, M. Sc., DE
Professeur émérite, Université et CHU de Nice



RÉSUMÉ

Un grand nombre de fumeurs désire s'arrêter, y compris parmi les jeunes et les récents fumeurs. Hélas, la plupart des tentatives d'abstinence se soldent par un échec, alors que les produits de remplacement nicotinique (RN) sont en vente libre et largement utilisés. La dépendance au tabac résulte de l'activation du circuit cérébral de la récompense, dont la nicotine est la principale responsable par sa fixation aux récepteurs nicotinniques nACh $\alpha 4\beta 2$. L'assuétude tabagique est un comportement complexe. D'une part, elle est pharmacologique par le biais de la nicotine, dont l'usage active le circuit de la récompense et dont le sevrage provoque le manque. En même temps, elle est psychologique et comportementale. Elle s'exprime par une envie de fumer caractérisée par un besoin irrésistible ou même une pulsion. Le degré de dépendance à la nicotine d'un fumeur s'évalue à l'aide du test de Fagerström, dont il existe une version abrégée en deux questions. Le « conseil minimal » à l'arrêt est également constitué de deux questions. L'utilisation de l'un et de l'autre, peu chronophage, est tout à fait adaptée aux consultations dentaires. Les dentistes, du fait des stigmates ou des pathologies induits par le tabagisme présents

sur tous les tissus de la bouche, occupent une place privilégiée pour aborder avec leurs patients le problème du tabagisme. Les aides téléphoniques représentent un relais intéressant pour le praticien, lors d'une réponse positive au conseil minimal, et efficace pour le patient. Parmi les prises en charge non médicamenteuses, les psychothérapies cognitives et comportementales (TCC) ont prouvé leur intérêt en association avec le RN. Le RN vise à fournir aux fumeurs la quantité de nicotine suffisante pour supprimer ou du moins réduire le besoin, le manque et les troubles du syndrome de sevrage. Il s'adresse à ceux dont les résultats au test de Fagerström sont supérieurs à 4. Le choix du(s) vecteur(s) dépend de la quantité de nicotine absorbée, de la façon de fumer et de la tolérance. Les molécules psycho-actives, en particulier celles de seconde génération qui altèrent le fonctionnement des récepteurs nicotinniques, conviennent aux fumeurs les plus dépendants, réserve faite des manifestations secondaires indésirables graves qui ont été signalées. La découverte de l'action d'autres composants du tabac sur les monoamines oxydases ouvre une nouvelle voie pour lutter contre l'assuétude tabagique.

Alors qu'environ 70 % à 80 % des fumeurs expriment le désir de s'arrêter, moins de 5 % y parviennent s'ils ne sont pas aidés dans leur effort; chez les jeunes, fumeurs récents, les échecs atteignent 92 % à un an. Ainsi, bien que les traitements de remplacement nicotinique (RN) soient très largement utilisés, en particulier en auto-prescription, cette difficulté à réussir d'arrêter de fumer persiste. L'objectif du présent article est d'analyser les différents aspects de l'assuétude tabagique pour en comprendre les mécanismes afin de lutter plus efficacement^{5, 18, 55b}.

LA FUMÉE DU TABAC

Dans les pays occidentaux, la cigarette est de très loin la forme de consommation du tabac la plus importante. Pour cette raison, la presque totalité des études sur le tabagisme la concerne. La fumée résulte de la combustion du tabac lui-même, du papier dans le cas de la cigarette et de nombreux additifs. Ces derniers sont des adjuvants d'aromatisation, d'humidification, de combustion et de fabrication. On distingue trois types de fumée. La fumée primaire correspondant à la bouffée aspirée; la fumée secondaire matérialisée par les volutes s'échappant du cône de combustion ou braise; et la fumée ambiante ou environnementale. Cette dernière est constituée de la fumée primaire expirée et de la fumée secondaire, donnant l'atmosphère « enfumée » caractéristique des lieux clos. Du fait de sa température inférieure, la fumée secondaire présente une concentration supérieure en certains composants, dont le benzopyrène et l'oxyde de carbone. Le tabagisme passif résulte de l'absorption involontaire de la fumée environnementale par les non-fumeurs, mais les fumeurs eux-mêmes y sont exposés⁴².

La fumée passe par deux phases successives. Initialement, elle se présente sous la forme d'un aérosol constitué de gouttelettes de goudron en suspension dans un gaz. Dans cet aérosol, environ 4 000 substances chimiques différentes ont été identifiées; certaines sont ajoutées, par exemple pour faciliter la pénétration transépithéliale de la nicotine. De nombreuses sont toxiques, 69 sont des carcinogènes. Néanmoins, parmi toutes ces substances, seules quelques dizaines sont présentes à des doses pharmacologiquement actives. Secondairement, l'aérosol évolue pour adopter une phase purement gazeuse, avec un mélange où l'on retrouve, en particulier, du monoxyde de carbone (CO) et de la nicotine. Le CO possède vingt fois l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine. Il en résulte que la carboxyhémoglobine est très stable, empêchant la fixation de l'oxygène, donc son transport et l'oxygénation normale de tous les organes. Le taux de CO maximum

pouvant être libéré, indiqué sur les paquets de cigarettes vendus au Canada, est de 33 mg par cigarette; à la date du 30 septembre 2002, il a été limité à 10 mg par cigarette en Europe. Le principal principe actif du tabac fumé est la nicotine. Présente dans les microgouttes des goudrons, elle est ensuite libérée dans la phase gazeuse. Au Canada, la quantité de nicotine maximale pouvant être libérée, indiquée sur les paquets de cigarettes, est de 2,2 mg par cigarette; en Europe, elle a été limitée à 1 mg à la même date que le CO. Mais, il demeure une grande ambiguïté entre ce que les cigarettes contiennent effectivement, ce qu'elles peuvent libérer dans les conditions expérimentales des machines à fumer et ce qu'un fumeur peut en obtenir^{54, 93, 99, 100}.

LA NICOTINE

La nicotine (C₁₀H₁₄N₂) ne représente que 10 % du poids sec de *Nicotiana tabacum*, espèce la plus manufacturée, dont elle est le principal alcaloïde, de 90 % à 95 %. Son caractère lipophile est déterminant pour la pénétration intracellulaire, mais celle-ci est dépendante du pH. À pH physiologique (7,4), environ 31 % traversent les membranes cellulaires et la pénétration augmente en milieu basique. Ces propriétés sont à l'origine du timbre transdermique et permettent l'absorption partielle au niveau de la muqueuse buccale^{13, 73}.

Les toxicologues qualifient la cigarette de « seringue à nicotine ». Lors du tabagisme, l'administration de nicotine se fait par le système veineux pulmonaire, à l'interface épithélium alvéolaire-capillaires. On estime que 80 % à 90 % de la nicotine inhalée est absorbée à ce niveau. Par cette voie, le cerveau est atteint par la nicotine en 9 à 19 secondes; c'est-à-dire plus rapidement que par une injection intraveineuse. Selon les personnes et les études, fumer une cigarette produit un pic de nicotémie de l'ordre de 5 à 40 ng/ml. La décroissance du taux plasmatique s'effectue en 20 à 30 minutes. Une redistribution tissulaire totale intervient alors, avec une prépondérance musculaire squelettique.

La nicotine persiste dans les tissus qui la larguent progressivement^{6, 7, 10, 13, 55a, 61}.

Le tabagisme est en relation avec l'activation du circuit cérébral de la récompense déclenchée par la libération de dopamine, créant une sensation de plaisir. Distribués sur les voies dopaminergiques, deux types de récepteurs sont présents : les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiques. La molécule de nicotine, moins flexible que la molécule d'acétylcholine, se lie aux seuls récepteurs nicotiques centraux (nACh), constitués de deux ou trois sous-unités 4 et de trois sous-unités $\beta 2$, possédant la plus grande affinité pour la nicotine. Par sa fixation sur les récepteurs nACh $\alpha 4\beta 2$, la nicotine a un effet agoniste de neurotransmetteur cholinergique qui, entraînant l'ouverture du canal ionique associé, induit une libération de dopamine dans le circuit de la récompense. Simultanément, le canal ionique devient transitoirement réfractaire à tout neurotransmetteur. Entre les cigarettes, les récepteurs restent désensibilisés tant que le taux plasmatique de nicotine est au-dessus d'un seuil. Sous ce seuil, ils se resensibilisent, offrant un grand nombre de sites actifs inoccupés. Cette nouvelle disponibilité des sites récepteurs est à l'origine du syndrome de manque ressenti par les fumeurs, en particulier le matin, mais l'exposition chronique à la nicotine entraîne une désensibilisation des récepteurs, compensée par l'augmentation de leur nombre. Ainsi, chez les fumeurs réguliers, l'augmentation des récepteurs nicotiques constitue un phénomène de neuro-adaptation destiné à compenser leur désensibilisation^{4, 6, 70, 73, 74, 88, 92}.

Cependant, les propriétés de la nicotine ne sont pas seules en cause, car la dépendance au tabac est plus importante qu'à la nicotine seule. Il semble que ce soit l'inhibition des monoamines oxydases cérébrales A et B, surtout A, par d'autres composants du tabac, qui rend la nicotine addictogène par un effet de modulateur de l'humeur. C'est ce qui expliquerait certains échecs du RN, même bien conduit^{34, 67, 76, 95}.

Deux modes d'auto-administration de la nicotine, en fonction du type de fumeur, sont décrits. D'une part, l'auto-titration où le fumeur se procure une concentration plasmatique basale de nicotine, par une consommation régulière au cours de la journée. D'autre part, l'effet bolus où le fumeur recherche des pics de nicotine, qu'il atteint par une consommation discontinue mais pouvant

nécessiter plusieurs cigarettes successives. C'est pour cela que les utilisateurs de cigarettes libérant moins de nicotine en fument plus, pour répondre à leur besoin. La demi-vie plasmatique de la nicotine est de deux heures. Le tabagisme diurne, qui dure approximativement huit heures, correspond à quatre demi-vies. La nuit, du fait de l'abstinence, les récepteurs se resensibilisent, l'effet de la nicotine s'estompe progressivement, ce qui explique le besoin impérieux de fumer le matin des gros tabagiques et la signification particulière de la durée supportable avant la première cigarette. La nicotine est principalement métabolisée dans le foie, sous l'action du cytochrome P450-2A6. Les homozygotes pour le gène correspondant, ayant un pouvoir de dégradation de la nicotine majoré, tolèrent mieux un tabagisme important; ce qui n'est pas sans conséquence sur la consommation et le sevrage. Le principal métabolite de la nicotine est la cotinine, dont le dosage est un marqueur de la quantité fumée plus précis que le test de Fagerström. La formation de la nitrosamine 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), précurseur d'un carcinogène du poumon, a aussi été décelée en faible quantité^{9, 45, 73, 74, 85, 106}.

Trois paramètres seraient influencés par et/ou ont une influence sur le tabagisme : l'anxiété et le stress, les performances ainsi que le poids. L'anxiété et le stress accroissent le désir de fumer, mais le mécanisme par lequel le tabac les réduit reste incertain. L'action de la nicotine sur la vigilance, l'apprentissage et la mémoire chez l'homme n'est pas univoque. Globalement, ces activités sont altérées chez les fumeurs chroniques. De plus, chez ceux-ci, la privation de nicotine produit une réduction de la vigilance et de la mémoire, réversible par le tabac ou la nicotine. À l'opposé, chez le non-fumeur et le fumeur non privé, la nicotine accroît certaines formes des capacités sensorielles, de l'attention sélective et de la cognition. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de démonstration de l'amélioration de l'apprentissage ainsi que des capacités de raisonnement et de résolution de problèmes. En se fixant sur les récepteurs cérébraux, la nicotine induit des troubles du sommeil : fragmentation, insomnie et somnolence diurne. Enfin, les non-fumeurs pèsent en moyenne de 3 à 4 kg de plus que les fumeurs et, à l'arrêt du tabagisme, le gain de poids est du même ordre^{46, 47, 107}.

PEUT-ON PARLER DE DÉPENDANCE POUR LE TABAGISME?

Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV* et le *DSM-IV-TR*, une dépendance est présente lorsque trois ou plus des sept critères suivants sont présents chez une personne :

- tolérance : besoin d'accroître les doses pour un même effet / diminution des effets à dose constante;
- syndrome de sevrage à l'arrêt (le syndrome de sevrage est défini par la suite);
- la substance est prise en plus grande quantité que prévu;
- désir persistant / échec de la réduction ou du contrôle de l'usage de la substance;
- temps important passé à se procurer ou à utiliser la substance, au détriment d'autres activités : professionnelles ou loisirs;
- continuer à utiliser la substance en dépit de la connaissance des risques pour sa santé.

La classification internationale des maladies (ICD-10), pour définir le syndrome de dépendance, ajoute le désir compulsif. Ainsi, pour le tabac, il existe bien une dépendance répondant aux critères définis pour les drogues; elle est même supérieure à celles induites par l'alcool, les amphétamines et le cannabis^{33a, 35, 81}.

En pratique, le degré de dépendance d'un fumeur s'évalue à l'aide du test de Fagerström, constitué de six questions. Sur la toile, de nombreux sites proposent des tests automatisés avec calcul du score (info-tabac.ca; tabacstop.be; tabac-info-service.fr; stop-tabac.ch). Il existe un test de Fagerström abrégé, plus rapide, composé de deux questions, tout à fait adapté aux consultations dentaires : guide de l'ODQ, *Intervenir auprès des fumeurs*, page 19, ou encore sur la toile aux adresses déjà citées. Cette évaluation permet d'expliquer aux fumeurs le niveau de leur dépendance et de les orienter vers le(s) traitement(s) le(s) plus adapté(s) en nature et en quantité. Dans une certaine mesure, il existe un lien entre la sévérité de la dépendance et l'importance du syndrome de sevrage^{27, 28, 29, 44, 52, 63, 83, 84, 103, 104, 105}.

LE SYNDROME DE SEVRAGE

Il existe un syndrome de sevrage lorsque l'arrêt brutal, après plusieurs mois de consommation d'une substance potentiellement inductrice de dépendance, est suivi d'au moins quatre des signes suivants : humeur dysphorique

ou dépressive, insomnie, irritabilité, frustration-colère, anxiété, difficulté de concentration, fièvre, diminution du rythme cardiaque, augmentation de l'appétit ou prise de poids. La perturbation du sommeil est caractéristique : augmentation du nombre et de la durée des réveils. Pour le tabac, l'apparition des symptômes est liée au métabolisme de la nicotine, dont l'élimination complète intervient en trois à cinq jours^{33a et b, 35, 63, 107}.

Les traitements médicamenteux ont pour objectif de gommer chimiquement le syndrome de sevrage et les traitements non médicamenteux d'aider psychologiquement au sevrage. Des mesures pragmatiques sont susceptibles de faciliter cette démarche. La première des choses est de choisir un moment psychologique favorable pour arrêter et d'adopter un nouveau mode de vie, en particulier par la réduction de l'apport d'excitants, café et alcool. Dans les semaines qui précèdent la date choisie pour l'arrêt, le fumeur doit planifier ses journées de façon à substituer des activités agréables aux moments où il fume habituellement; ce qui est plus aisé en période de vacances. Il doit chercher à éviter les lieux de rencontres avec des fumeurs : au travail, dans les cafés, les bars et les clubs. Il lui faut éviter les situations qu'il associe à la cigarette : prendre un café, un thé, un alcool ou une boisson sucrée. L'envie de fumer dure de trois à cinq minutes. Pendant cette période cruciale, il est recommandé de tenter de détourner l'esprit du tabac en choisissant une action accaparante, en faisant des exercices de respiration forcée ou simplement en buvant un verre d'eau, ou encore en s'engageant dans des activités brèves mais agréables^{15, 20, 78a, 87, 98, 104}.

COMPLEXITÉ DE LA DÉPENDANCE AU TABAGISME

La difficulté de mettre fin à l'assuétude tabagique vient de sa complexité. D'une part, elle est pharmacologique par le biais de la nicotine; mais, en même temps, elle est psychologique et comportementale. Les deux composantes sont imbriquées et même interactives. La prise de nicotine est aussi un comportement résultant d'un conditionnement. L'utilisateur apprend à l'associer à des états de son humeur, à des situations et à des facteurs de l'environnement. Il a été proposé que le conditionnement peut être également à l'origine de l'activation du circuit de la récompense, alors même que les récepteurs nicotiques sont désensibilisés. Le conditionnement est un facteur majeur de rechute. C'est l'un des objectifs

du conseil et des psychothérapies cognitives et comportementales (TCC). L'envie de fumer est caractérisée par un besoin irrésistible ou même une pulsion*. Lors du tabagisme, plusieurs situations peuvent exister. Dans une première situation, le geste de fumer est conscient et vécu positivement; il est alors caractérisé par le plaisir. Dans une deuxième situation, le geste est conscient, mais vécu négativement; fumer est employé comme un réducteur de la tension relative à un problème ou à une situation délicate. Enfin, troisième situation, le geste de fumer est inconscient et répétitif, c'est un automatisme et, à la limite, il peut revêtir un caractère compulsif. Pour faire comprendre à un fumeur sur quels aspects de son comportement il doit travailler pour réussir son sevrage, il est parfois intéressant d'utiliser le questionnaire de Gilliard qui distingue quatre dominantes comportementales : la dépendance, la dimension sociale, la régulation des affects négatifs et l'hédonisme (geste). Sur la toile, il existe de nombreux sites qui mettent ce test en ligne, avec un bilan automatisé : www.info-tabac.ca, www.tabac-info-service.fr, www.stop-tabac.ch, www.tabacstop.be^{8, 20, 38, 52, 103, 104, 105}.

Des études ont montré que le degré d'anxiété et/ou de dépression est plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et que le niveau d'anxiété est corrélé avec le nombre de cigarettes fumées. Leur détection est essentielle, d'autant que l'existence d'un contexte dépressif est un facteur d'échec ou de récurrence. Les états anxio-dépressifs et les antécédents de dépression imposent une prise en charge préalable au remplacement nicotinique (RN) afin d'éviter l'aggravation ou la survenue d'une dépression. Des échelles de détection de ces états sont disponibles sur la toile : www.medecine-et-sante.com/calculsettests/angoissedepression.html, ou encore www.tabac-net.aphp.fr/tab-soigner/ts-test/ts-testHAD.html. Par ailleurs, il existe une comorbidité psychiatrique spécifique de la dépendance tabagique : les personnes qui souffrent de troubles mentaux ont deux à trois fois plus de risques d'être dépendantes au tabac^{16, 41, 63, 68, 79, 85, 111}.

L'ARRÊT DU TABAGISME : LES STADES DE MATURATION

L'arrêt du tabagisme ne se fait pas en un jour. La question se pose pendant des mois, des années, avec des alternances : « je devrais m'arrêter... / il faut que j'arrête! »,

ou à d'autres moments, « pourquoi devrais-je arrêter? / au point où j'en suis, pourquoi arrêter? ». Une maturation du problème intervient et progressivement, la décision est prise : « je vais m'arrêter », « mais... plus tard ». Néanmoins, cette prise de décision, bien que floue, induit une déculpabilisation chez le fumeur. Finalement, un jour vient où la date est réellement fixée : « j'arrête le... / j'arrête pendant les vacances ». Mais alors, une angoisse apparaît et progresse. Ces différents états d'esprit ont été codifiés dans la théorie d'évolution du changement comportemental : le modèle théorique de Prochaska. Pour le tabagisme, il en a été tiré un parcours théorique comprenant cinq stades. Le premier stade correspond à la non-motivation (pré-intention / pré-contemplation) : fumeur consonnant, c'est-à-dire non décidé à s'arrêter. Le deuxième stade est celui de l'espérance (contemplation) : fumeur dissonant, parfois ambivalent, chez qui existe un vrai désir de s'arrêter, mais pas immédiatement. Le troisième stade constitue la préparation : fumeur décidé à s'arrêter dans les 30 jours ou ayant fait au moins une tentative dans les 12 derniers mois. Le quatrième stade est le moment de l'action : le fumeur s'arrête ou ne fume plus depuis moins de six mois. Au cinquième stade, le fumeur ayant arrêté depuis plus de six mois, il s'agit de maintenir le résultat obtenu. La progression dans ce parcours est loin d'être linéaire. Au stade préparatoire, la probabilité de revenir en arrière est supérieure à celle d'arrêter. Mais ce barrage franchi, le stade de l'action atteint, la probabilité de passer à un arrêt durable (plus de six mois, ce qui ne veut pas dire définitif) est supérieure à celle de revenir en arrière. Une fois non-fumeur de longue durée, la probabilité de le rester est très élevée^{2, 20, 15, 24, 55c et d, 88, 90, 91}.

Des facteurs favorables à l'arrêt du tabagisme ont été identifiés : un niveau d'éducation supérieur, un haut niveau socio-économique, une faible consommation, l'absence d'un entourage de fumeurs, une faible consommation d'alcool, un début tardif, une durée de tabagisme brève, un délai important entre l'éveil et la première cigarette et, surtout, une forte motivation à l'arrêt. Mais la connaissance des effets néfastes du tabac sur la santé ne semble pas jouer de rôle, car la maladie est loin dans le temps et elle est pour l'autre. Des périodes comme les vacances sont plus propices à l'arrêt. Certaines situations rendent le sevrage tabagique

* Le besoin disparaît aussitôt après la satisfaction, alors que la pulsion possède un caractère permanent.

illusoire, inadapté ou même contre-indiqué. Il s'agit d'abord des situations de stress socio-psychologique telles que le deuil, le chômage, l'anxiété et la dépression. Plus importants encore sont les états de co-dépendance : alcoolisme, cannabis, drogues dures ou l'existence de pathologies psychiatriques sévères comme les psychoses (schizophrénie). Les fumeurs ont une dépendance à l'alcool plus importante que les non-fumeurs, mais il n'existe pas de règles pour la chronologie des sevrages^{36, 40, 55b, 65}.

LA LUTTE CONTRE LE TABAGISME : STRATÉGIE ET BONNES PRATIQUES

Du point de vue de la santé publique, la lutte contre le tabagisme repose sur quatre piliers. Le premier est constitué par des actions de politique générale : législation, en particulier sur la publicité, étiquetage et contenu, taxation ainsi que des campagnes d'information du public et de motivation des personnels de santé. Le deuxième, le « conseil minimal », concerne tous les professionnels de santé. Grâce à cette action de masse, chaque fumeur devrait être sensibilisé individuellement. Les deux autres piliers sont, d'une part, la prise en charge médicamenteuse, avec la prescription de substituts nicotiniques ou, éventuellement, de molécules psycho-actives et, d'autre part, les prises en charge non médicamenteuses^{1, 15, 53, 55b, 59, 82, 108}.

Le « conseil minimal », peu chronophage, doit être prodigué par tous les professionnels de santé dans l'exercice de leurs activités. Il est constitué de deux questions : 1) Fumez-vous? Si la réponse est oui, 2) Désirez-vous arrêter? Si la réponse est encore oui, une brochure d'information est donnée. Cette approche minimaliste apporte des résultats directs, 2 % à 5 % d'arrêts soutenus sur un an, soit plus du double des arrêts spontanés. En outre, elle prépare aux prises en charge complexes. Lorsque le conseil minimal est suivi d'une évaluation par des tests et d'un conseil personnalisé, le taux d'arrêt à 12 mois atteint 10 %. Chez le ou la patient(e) peu ou non dépendant(e), test de Fagerström inférieur à 4, un sevrage sans aide médicamenteuse ou avec automédication est souvent possible. Pour les fumeurs (euses) moyennement dépendant(e)s, test de Fagerström à 5 ou 6, l'aide de professionnels de santé formés est souhaitable pour le soutien et la prescription d'un RN adapté. Pour les personnes fortement dépendant(e)s, une aide médicale pour un bilan et

la prise en charge sont nécessaires. Le bilan concerne les paramètres biologiques, psychologiques, environnementaux et sociaux, ainsi que l'existence de traitements médicamenteux et/ou psychologiques susceptibles d'influer sur le tabagisme. Enfin, le recours aux spécialistes du tabagisme est réservé aux dépendances les plus sévères, aux patients ayant fait sans succès plusieurs tentatives de sevrage aidées et lors des associations avec d'autres conduites addictives ou avec une comorbidité anxiodépressive^{1, 33b, 71, 98}.

La diversité des situations fait qu'il n'existe pas de « méthode » unique, applicable à tous. Ce mot doit être banni, car il entretient l'idée chez les fumeurs, et même chez certains thérapeutes, qu'il pourrait exister une solution miracle. Néanmoins, il existe un consensus sur un schéma de conduite à tenir en cinq points, que les anglophones appellent les « 5 A » : *Ask* / interroger, *Advise* / conseiller l'arrêt, *Assess* / évaluer la motivation, *Assist* / aider par des moyens validés, et *Arrange* / assurer un suivi. Avant d'entreprendre un protocole de sevrage, quel qu'il soit, il est indispensable que la motivation à s'arrêter soit réelle; seulement 10 % à 20 % des fumeurs sont aux stades 3 (préparation) ou 4 (action). En cas de doute, les chances de réussite à l'arrêt du tabagisme doivent être évaluées par l'échelle Q-MAT de Lagrue et Légeron (www.addica.org/page23267.asp) ou par le test de Demaria et Grimaldi (<http://tabac-net.aphp.fr/tab-soigner/ts-test/ts-testDiMaria.html>), disponibles sur la toile^{20, 21, 22, 65, 66, 108}.

L'engagement de la profession dentaire dans la lutte contre le tabagisme est actuellement tout à fait insuffisant, d'autant que les stigmates et/ou les pathologies buccales majorés ou provoqués par le tabagisme sont des signes cliniques d'appel. Leur présence impose l'information et le conseil au patient. Cette approche est très bien acceptée, sinon souhaitée par les fumeurs. Les dentistes doivent pratiquer le conseil minimal pour tous leurs patients, même en l'absence de manifestations évidentes de tabagisme. Pour les fumeurs manifestant le désir de s'arrêter, la communication d'un numéro d'aide téléphonique est recommandée; pour le Canada : 1 888 853-6666; pour la Belgique : 0 800 111 00; pour la France : 0 825 309 310. Il est tout à fait souhaitable que les dentistes utilisent aussi le test de Fagerström en deux questions pour orienter le patient vers le traitement le plus adapté. Une prise en charge plus large du tabagisme des patients par les chirurgiens-dentistes a prouvé

son efficacité : arrêt du tabagisme à trois mois à 15,5 % contre 4,3 % pour le groupe contrôle, à six mois à 18,8 % contre 4,6 %. Malheureusement, il a été montré que les fumeurs anciens, les plus exposés, en particulier, au risque de cancer, consultent moins que les autres personnes^{25, 26, 39, 56, 80, 83, 84}.

L'ARRÊT DU TABAGISME : PRISES EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSES

Les prises en charge non médicamenteuses reconnues comprennent : les interventions brèves du type conseil minimal, le conseil par téléphone, les psychothérapies cognitives et comportementales (TCC), les entretiens motivationnels individuels, l'éducation et le conseil personnalisés, les groupes de travail ainsi que le matériel d'auto-motivation. Il n'existe pas de molécule pour renforcer la motivation, c'est d'abord à ce niveau que ces prises en charge interviennent. Les aides par téléphone ont démontré leur efficacité dans de nombreux pays; avec des entretiens d'une vingtaine de minutes, 29 % d'abstinence à trois mois ont été rapportés. Les TCC travaillent sur le conditionnement et sur l'apprentissage de stratégies cognitives et de stratégies comportementales. Elles sont destinées à aider à faire face aux situations à hauts risques, aux envies de fumer et aux faux pas. Elles sont aussi utiles pour gérer les pensées négatives ou l'anxiété liées au sevrage et pour stimuler le sentiment d'efficacité personnelle du patient. Elles peuvent être employées en première intention pour tout fumeur désireux de s'arrêter. Il est souhaitable de les employer lors des trois phases de l'arrêt du tabac : la préparation, le sevrage et la prévention de la rechute. Mais les TCC nécessitent du temps. Leur association au RN améliore sensiblement les résultats de celui-ci et l'allongement de leur durée de trois à six mois double leur efficacité. Les groupes de travail donnent de meilleurs résultats que l'auto-motivation. Les entretiens motivationnels sont particulièrement utiles dans la phase de préparation et dans le suivi, afin de soutenir le patient dans sa démarche. Lors de l'initiation à l'arrêt, la technique aversive d'inhalation rapide de la fumée a été proposée, mais elle est déconseillée en raison des effets indésirables potentiels chez les patients présentant des pathologies organiques^{1, 8, 32, 55c, 62, 72, 97, 110}.

De nombreux autres « moyens » ont été proposés pour le sevrage tabagique : l'acupuncture, l'homéopathie, la mésothérapie, l'hypnose, etc. Aucun d'entre eux n'a reçu

une validation scientifique; ils ne doivent donc pas être recommandés. Néanmoins, pour un fumeur, le fait de croire en un « moyen » peut être un élément pour renforcer sa motivation. À l'opposé, l'échec de ce « moyen » ou même l'importance des troubles à l'arrêt entraînent une démotivation, souvent pour une longue période^{1, 64}.

L'ARRÊT DE TABAGISME : PRINCIPE DU REMPLACEMENT NICOTINIQUE (RN)

L'intérêt majeur du RN (la terminologie de substitution nicotinique est employée en Europe), qui doit toujours être présent à l'esprit lorsque se pose un problème de prescription, est qu'il n'expose pas les patients aux carcinogènes et autres substances toxiques contenues dans le tabac. Une méta-analyse portant sur 132 travaux a montré que le RN accroît les chances de succès de 50 % à 70 %. Certaines études mettent en évidence le rôle constant de l'accompagnement psychologique, même s'il est parfois modeste. Des cas où des ex-fumeurs continuent à utiliser le RN ont été rapportés, mais rares sont les véritables dépendances^{32, 62, 64, 101}.

En raison de la courte demi-vie de la nicotine, le fumeur doit adapter sa consommation pour maintenir le taux qui lui est indispensable et sous lequel réapparaît le besoin irrésistible de reprendre une cigarette. Ainsi, le consommateur d'un paquet par jour inhale au moins 200 bouffées, bénéficiant du même nombre de renforcements. La nicotémie du fumeur augmente au cours de la journée et peut atteindre plus de 50 ng/ml. Fumer une cigarette induit une concentration plasmatique de l'ordre de 20 à 40 ng en 10 minutes seulement, ce que ne permet aucun type de RN. Une concentration plasmatique basale est obtenue en 10 minutes avec le pulvérisateur nasal, en 20 avec les gommes ou l'inhalateur, enfin en deux à quatre heures avec les timbres. Mais, le « seuil de manque », environ 25 ng/ml, requiert plus de temps^{6, 7, 50, 55a, 61, 78, 94}.

Lors du sevrage, la réduction de l'activité du circuit cérébral de la récompense représente une barrière. En théorie, le traitement de la dépendance pharmacologique repose sur la notion essentielle : fournir au sujet la quantité de nicotine suffisante pour supprimer ou, du moins, réduire suffisamment pour les rendre supportables le besoin irrésistible de fumer, le manque et les troubles du syndrome de sevrage. Ainsi, le RN doit être proposé à tous les fumeurs dépendants dont les résultats au test de Fagerström sont supérieurs à 4. Cependant, le bon usage

du RN n'est jamais simple et peut être insuffisant, ce qui explique un grand nombre d'échecs. Les meilleurs résultats sont obtenus avec un apport initial en nicotine représentant 80 % de la consommation journalière. En fonction des symptômes observés les premiers jours, les doses doivent ensuite être adaptées. Le questionnaire de Fagerström permet une évaluation de la quantité nécessaire. On peut aussi considérer qu'une cigarette censée libérer 1 mg de nicotine offre un apport de l'ordre de 0,8 mg. Mais cette approximation est contestable, car la quantité de nicotine absorbée est variable et dépend de la façon de fumer. En cas de doute sur les réponses du fumeur, le recours au dosage de la cotinine ou encore du CO s'impose^{2, 48, 63, 64, 87, 89}.

Les patients qui présentent des antécédents cardiovasculaires : angine de poitrine, infarctus récent, angor instable / Prinzmetal, troubles sévères du rythme, HTA, AVC récent, doivent faire l'objet d'une évaluation avant la mise en place d'un RN. Des données récentes plaident pour une utilisation plus souple du RN, y compris quelques jours après la phase aiguë d'un syndrome coronarien. Il y a contre-indication en cas d'allergie à l'une des molécules de substitution ou aux molécules psycho-actives, lorsque leur emploi est jugé nécessaire. Le RN ne doit pas être employé chez les femmes enceintes, en particulier les trois derniers mois; il a été montré que la nicotine altère l'irrigation placentaire, traverse le placenta, s'accumule dans le liquide amniotique, passe la barrière hémato-encéphalique et interfère avec la formation des récepteurs nicotiniques. Cependant, la nicotine seule du RN évite la toxicité des autres composants du tabac. L'une des formes d'aide psychologique et/ou une TCC doivent être choisies en première intention. En cas d'échec, pour les femmes enceintes décidées à s'arrêter, il est souhaitable d'installer le RN le plus tôt possible. Seule une faible quantité de nicotine est excrétée dans le lait. Cependant, le RN lors de l'allaitement maternel reste controversé^{3b, 7, 8, 14, 23, 69, 75, 89}.

LE REMPLACEMENT NICOTINIQUE : QUEL(S) VECTEUR(S) CHOISIR

L'objet de ce chapitre et du suivant n'est pas de faire une revue exhaustive à visée thérapeutique, mais de souligner les caractéristiques importantes des différentes molécules disponibles pour mieux cerner les limites de leurs indications.

Les méta-analyses d'essais cliniques pertinents ont montré que seuls sept traitements médicamenteux ont

prouvé leur efficacité dans le sevrage tabagique. D'une part, il existe cinq formes galéniques de substitution nicotinique : les timbres transdermiques, les gommes à mâcher, les comprimés ou pastilles, l'inhalateur et le pulvérisateur nasal. Seuls sont vendus au Canada, sans ordonnance : les timbres, les gommes, les pastilles et l'inhalateur. D'autre part, deux molécules psycho-actives sont reconnues efficaces, mais ne peuvent être obtenues que sur ordonnance : le bupropion et la varénicline^{3b, 77, 98, 101}.

Pour choisir le vecteur de RN le plus adapté, il est important d'identifier non seulement la quantité de nicotine nécessaire, mais aussi la forme du tabagisme, auto-titration ou bolus, sans négliger le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique adéquate en fonction du vecteur. Un RN insuffisant est une cause fréquente d'échec, caractérisé par l'apparition d'une ou de plusieurs composantes du syndrome de sevrage. Lorsque la dépendance est très importante, certains thérapeutes proposent d'augmenter la posologie : ils recommandent des doses initiales de 30 à 50 mg/jour, par exemple en ajoutant un second timbre ou en associant timbre et gommes ou timbre et pastilles. Mais l'association de plusieurs vecteurs, même pour combattre le besoin irrésistible ponctuel de fumer et suivre la demande au cours de la journée, est loin de faire l'unanimité. Dans ces situations, il faut surveiller l'apparition des symptômes de surdosage : bouche pâteuse, diarrhée, palpitations et insomnie. Ceux-ci peuvent aussi apparaître chez les patients qui continuent à fumer pendant les traitements. Bien que les laboratoires proposent des recommandations universelles, il n'existe pas de durée standard de traitement. Elle doit être adaptée pour faire face à la permanence et à l'importance de l'envie de fumer du patient. Il a été proposé d'arrêter progressivement la substitution en changeant pour des vecteurs de moins en moins chargés en nicotine, mais il n'y a pas de preuve de l'intérêt de cette démarche^{12, 19, 50, 58, 64, 77, 101}.

L'utilisation de la chique comme RN, très fortement soutenue par l'industrie du tabac, est controversée en raison des carcinogènes contenus, de la déglutition des composants et du risque de création d'une dépendance chez les jeunes non-fumeurs. Concernant la cigarette électronique nouvellement proposée, la Food and Drug Administration (FDA) vient de publier une mise en garde^{10, 49, 60, 101, 102}.

Les timbres transdermiques

L'emploi des timbres transdermiques est recommandé en présence de scores de 7 et plus au test de Fagerström. C'est un vecteur à libération prolongée et constante; le pic plasmatique est atteint en deux à quatre heures. Il n'est donc pas adapté pour faire face au besoin irrésistible ponctuel de fumer. Il existe des timbres délivrant, sur 24 heures, 7 mg, 14 mg ou 21 mg de nicotine, et des timbres en délivrant, sur 16 heures, 5 mg, 10 mg ou 15 mg. Les timbres élaborés pour être portés pendant 16 heures sur 24 sont destinés à éviter les insomnies. Le choix du timbre doit être adapté au tabagisme pour éviter les sous-dosages. Les patients doivent vouloir cesser de fumer et être avertis de le faire dès le début du traitement. La durée du traitement ne doit pas excéder trois mois. Pour une efficacité optimale, il est souhaitable de poser le timbre en peau saine et glabre. Parmi les effets secondaires indésirables fréquents viennent en première place les irritations cutanées, apparaissant avec plus ou moins d'intensité dans 30 % à 50 % des cas et nécessitant de changer de zone d'application. L'insomnie, les nausées et les vertiges viennent ensuite. Les contre-indications générales sont celles indiquées dans le chapitre « Principe du remplacement nicotinique »^{3b, 77, 78b, 94, 109b}.

Les gommes à mâcher

Les gommes à mâcher conviennent lors de scores de 4 à 6 au test de Fagerström. Ce sont des vecteurs à libération rapide, avec absorption de la nicotine au niveau de la muqueuse, permettant aussi de lutter contre le besoin irrésistible ponctuel de fumer et d'éviter la prise de poids par les grignotages. Les gommes sont dosées à 2 mg et à 4 mg. Elles doivent être gardées en bouche pendant 20 à 30 minutes. La mastication doit être intermittente, toutes les minutes, avec des périodes passives d'insertion gingivo-jugale, tout en évitant de déglutir et de boire, en particulier des liquides à pH acide. Mais même en mastiquant selon les recommandations, l'extraction de la nicotine est au maximum de 70 % et la déglutition, inévitable. En utilisation continue, le rythme et la durée recommandés sont d'une à deux gommes par heure, avec un maximum de 10 à 15 par jour, pendant 15 jours. Parmi les effets secondaires indésirables spécifiques, on rapporte des gingivites, des glossites, des stomatites et même des ulcérations buccales. La déglutition provoque des hoquets, des nausées et de la dyspepsie.

Comme les autres gommes, du fait de l'adhérence, elles peuvent être à l'origine de problèmes en présence de restaurations dentaires et de prothèses. De plus, les gommes à mâcher sont contre-indiquées chez les personnes ayant des pathologies de l'articulation temporo-mandibulaire. En raison des contraintes d'utilisation, du mauvais goût des présentations non aromatisées, des manifestations buccales indésirables et des épigastralgies, beaucoup de fumeurs les abandonnent rapidement : seulement 45 % des utilisateurs continuent au-delà d'une semaine. Les contre-indications générales sont celles indiquées dans le chapitre « Principe du remplacement nicotinique »^{3b, 7, 15, 77, 78, 94, 109b}.

Les pastilles

Les pastilles à sucer conviennent aux fumeurs avec un score faible au test de Fagerström, inférieur à 4, et chez les personnes qui fument leur première cigarette plus de 30 minutes après leur réveil. Formes à libération rapide, elles permettent aussi de contrôler les envies ponctuelles de fumer. Elles fondent en 20 à 30 minutes; il est recommandé de les déplacer régulièrement dans la bouche. Elles sont dosées à 2 et à 4 mg. La prescription est d'une à deux pastilles par heure, ou quand apparaît une envie de fumer incontrôlable. Pendant les six premières semaines, il est recommandé d'utiliser au moins six pastilles par jour, avec un maximum de 15. La durée du traitement recommandée est de 12 semaines. L'absorption s'effectue au niveau des muqueuses buccales. Néanmoins, comme pour la gomme, une fraction de la nicotine est déglutie. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les brûlures gastro-œsophagiennes, les irritations de la bouche et de la gorge, les céphalées, les flatulences et les diarrhées. Les pastilles aromatisées ne sont pas sucrées, mais contiennent de l'aspartame. Les contre-indications générales sont celles mentionnées dans le chapitre « Principe du remplacement nicotinique »^{3b, 78b, 109b}.

L'inhalateur

L'inhalateur est une sorte de fume-cigarette constitué d'un embout buccal dans lequel on insère des cartouches poreuses imprégnées de nicotine. Il n'est indiqué que lorsque le score au test de Fagerström est faible, inférieur à 4. La concentration plasmatique maximale est atteinte 15 minutes après 20 minutes d'inhalations forcées. Par sa forme et son utilisation, c'est un mode d'administration

de la nicotine intéressant chez les patients où la composante gestuelle du tabagisme est importante. La nicotine est libérée sous forme de vapeur dont la quantité varie en fonction de la température ambiante. L'absorption se fait au niveau de la muqueuse orale (36 %), mais elle est également œsophagienne et gastrique pour le même pourcentage. Les cartouches sont dosées à 10 mg; selon l'utilisation, environ 4 mg de nicotine sont libérés, permettant jusqu'à 500 bouffées. La posologie est de 6 à 12 cartouches par jour, avec des inhalations continues (20 minutes). La durée recommandée est de trois mois, suivie d'une diminution graduelle sur 6 à 12 semaines. Les manifestations indésirables locales les plus fréquentes sont : de la toux, des irritations des stomatites, des irritations de la gorge, des pharyngites, des rhinites, mais aussi des céphalées, de la dyspepsie et des nausées. Les contre-indications générales sont celles mentionnées dans le chapitre « Principe du remplacement nicotinique »^{3b, 77, 78b, 109b}.

Le pulvérisateur nasal

Le pulvérisateur nasal est un vecteur permettant une action particulièrement rapide de la nicotine, du fait de la voie d'administration. La muqueuse nasale étant extrêmement vascularisée, le pic plasmatique est atteint en 5 à 10 minutes. Les irritations des muqueuses nasales et de la gorge sont communes. Les contre-indications générales sont celles mentionnées dans le chapitre « Principe du remplacement nicotinique ». Ce vecteur n'est pas commercialisé dans tous les pays, en particulier au Canada⁷⁷.

L'ARRÊT DE TABAGISME : LES MOLÉCULES PSYCHO-ACTIVES

La première molécule psycho-active destinée au traitement du tabagisme est apparue sur le marché au début des années 2000. Cette nouvelle approche thérapeutique a apporté de grands espoirs pour les fumeurs dont la dépendance est importante ou très importante.

Le bupropion

Le chlorhydrate de bupropion est un bloqueur faible de la recapture neuronale de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. On suppose qu'il interfère avec le circuit de la récompense, mais son mécanisme d'action précis dans l'aide à l'arrêt du tabac demeure mal connu. Initialement commercialisé, dans certains pays, comme antidépresseur, il a une action variable sur l'humeur aux

doses recommandées dans le sevrage tabagique. Il est indiqué chez les fumeurs ayant une dépendance modérée ou forte, motivés à l'arrêt du tabagisme. Le soutien à la motivation du fumeur est tout à fait souhaitable. Le pic plasmatique est atteint en trois heures et sa demi-vie est de 21 heures. La posologie usuelle est un comprimé de 150 mg par jour pendant six jours; puis un comprimé de 150 mg matin et soir (300 mg par jour), pendant sept à neuf semaines. Le début du traitement se fait avant l'arrêt du tabac. L'arrêt total du tabac doit être décidé entre le 7^e et le 14^e jour de traitement. L'effet indésirable le plus redouté est la survenue de crises convulsives, risque dose dépendant; un respect strict de la posologie quotidienne est indispensable, avec au minimum huit heures entre deux prises. Du fait du risque suicidaire associé aux antidépresseurs, il est aussi contre-indiqué chez les adolescents et les jeunes adultes. Les effets secondaires indésirables plus fréquents sont : l'insomnie, la sécheresse de la bouche, les céphalées et les troubles de la concentration ou des sensations vertigineuses. Plus rare mais plus grave, des épisodes psychotiques ou maniaques ont été signalés. L'usage du bupropion est déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes. Les contre-indications sont multiples : troubles convulsifs, tumeurs du SNC, sevrage d'alcool ou de benzodiazépine et IMAO en cours, anorexie, boulimie, trouble bipolaire, insuffisance hépatique sévère. Le bénéfice de son association avec un RN ne semble pas évident^{2, 3c, 15, 37, 57, 77, 86a, 109c}.

La varénicline

La varénicline est apparue plus récemment, environ 10 ans après le bupropion sur lequel elle a rapidement pris le pas dans les ventes, initialement grâce à une publicité massive sur ses propriétés. Son mode d'action est différent. Elle possède une affinité sélective et plus grande que la nicotine pour les récepteurs nicotiques nACh $\alpha 4\beta 2$, dont elle est un agoniste partiel et un antagoniste. Sa propriété d'agoniste partiel induit un largage faible mais constant de dopamine, réduisant les symptômes de sevrage. En tant qu'antagoniste dont la demi-vie est plus longue que celle de la nicotine, elle tend à bloquer le circuit de la récompense et ainsi réduit le besoin impérieux de fumer. Elle est indiquée chez les fumeurs dont la dépendance est forte ou très forte. Le pic plasmatique est atteint en trois à quatre heures et la demi-vie est de 24 heures. L'excrétion se fait à 92 %

dans les urines, avec peu de modifications de la molécule. Le protocole recommande de commencer le traitement une à deux semaines avant l'arrêt, selon la posologie suivante : jours 1 à 3, un comprimé dosé à 0,5 mg par jour; puis, pendant les jours 4 à 7, deux comprimés à 0,5 mg par jour, un le matin et un le soir; enfin, du 8^e jour à la fin du traitement, généralement la 12^e semaine, deux comprimés dosés à 1 mg par jour, un le matin et un le soir. De nombreuses manifestations indésirables ont été rapportées : nausées, céphalées, insomnies et rêves étranges, sensations vertigineuses, réactions cutanées et œdème de la face, de la bouche et de la gorge. Mais, surtout, dès novembre 2007, la FDA a émis une information et une mise en garde sur la possibilité d'apparition de symptômes neuropsychiatriques sévères : agitation, agressivité, violence, humeur dépressive, idées suicidaires, hallucinations. Cette molécule n'est pas recommandée avant 18 ans et il n'existe pas d'étude fiable chez la femme enceinte^{3a, 17, 30, 31, 43, 51, 86b, 109a}.

CONCLUSIONS

Pour le tabac, il existe bien une dépendance répondant aux critères définis pour les drogues, dont la nicotine est la principale responsable. La difficulté à mettre fin à l'assuétude tabagique réside dans sa complexité : la composante pharmacodynamique est imbriquée avec une composante psychologique et comportementale. Beaucoup d'échecs aux tentatives d'arrêt du tabagisme s'expliquent par une motivation défaillante et des traitements médicamenteux inadaptés, en particulier des RN sous-dosés ou d'une durée insuffisante. Pour augmenter les chances de succès, les prises en charge doivent être globales et s'adresser aux deux composantes du tabagisme. Le choix du traitement médicamenteux doit tenir compte de la consommation et de la façon de fumer : auto-titration ou bolus. Enfin, il faut garder présent à l'esprit que l'arrêt du tabagisme intervient rarement à l'issue de la première tentative et que chaque échec est un pas vers un arrêt définitif.

DEMANDE DE TIRÉS À PART

Professeur R. A. MONTEIL

Université de Nice Sophia – Antipolis

Laboratoire de pathobiologie orale

33, avenue Ratti, 06000, Nice, France

monteil@unice.fr

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). *Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations de bonne pratique*. Mai 2003. www.afssaps.sante.fr.
- 2- AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations de bonne pratique*. *Rev Mal Respir*. 2003; 20 : 791-4.
- 3- Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*. Association des pharmaciens du Canada 2009; (a) 555-8; (b) 1751-9; (c) 2996-3000.
- 4- Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res*. 2004; 6 : 899-912.
- 5- Bancej C, O'Loughlin J, Platt RW, Paradis G, Gervais A. Smoking cessation attempts among adolescent smokers: a systematic review of prevalence studies. *Tob Control*. 2007; 16 : e8.
- 6- Benhammou K, Lagrue G, Lebagry F. Les récepteurs nicotiques. In Aubin HJ. *Nicotine et troubles neuropsychiatriques*. Masson éd. Paris 1997; 33-42.
- 7- Benowitz N. Pharmacologic aspect of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988; 319 : 1318-30.
- 8- Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking – induced diseases and therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009; 49 : 57-71.
- 9- Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Jacob P, Jones RT, Osman AL. Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Engl J Med*. 1983; 309 : 139-42.
- 10- Benowitz NL, Jacob P, Yu L. Daily use of smokeless tobacco: systemic effects. *Ann Intern Med*. 1989; 111 : 112-6.
- 11- Benwell M, Balfour D, Anderson J. Evidence that smoking increases the density of nicotine binding sites in human brain. *Neurochem*. 1988; 50 : 1243-47.
- 12- Berlin I. Perspectives de recherche clinique dans le tabagisme. In Reygnaud M. *Traité d'addictologie*. Flammarion éd. Paris 2006; 407-10.
- 13- Berlin I. Pharmacologie clinique du tabagisme. In Reygnaud M. *Traité d'addictologie*. Flammarion éd. Paris 2006; 437-41.
- 14- Borgne A. Tabagisme au féminin. In Reygnaud M. *Traité d'addictologie*. Flammarion éd. Paris 2006; 434-6.
- 15- Borgne A, Aubin JM, Berlin I. Les stratégies thérapeutiques actuelles du sevrage tabagique. *Rev Prat*. 2004; 54 : 1883-93.
- 16- Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet*. 1995; 25 : 95-101.
- 17- Cantrell MA, Geraets D. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2009; 360 : 730-1.
- 18- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). *Cigarette smoking among adults – United States, 2000*. *MMWR* 2002; 51 : 642-5.
- 19- Dale L, Hurt R et coll. High-dose nicotine patch therapy; percentage of replacement and smoking cessation. *J Am Med Assoc*. 1995; 274 : 1353-8.
- 20- Demaria Ch, Grimaldi B, Loufrani E, Lagrue G. Les facteurs psychologiques de la dépendance tabagique. *Sem Hôp Paris*. 1987; 63 : 3321-5.
- 21- Demaria et Grimaldi (Test). http://www.oncoprof.net/Generale2000/g02_Prevention/Index/Index_pr23.html.

- 22- Demaria et Grimaldi (Test). <http://tabac-net.aphp.fr/tab-soigner/ts-test/ts-testDiMaria.html>.
- 23- Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf.* 2001; 24 : 277-322.
- 24- DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol.* 1991; 59 : 295-304.
- 25- Drilea SK, Reid BC, Li CH, Hyman JJ, Manski RJ. Dental visits among smoking and nonsmoking U.S. adults in 2000. *Am J health behav.* 2005; 29 : 462-71.
- 26- Ebbert JO, Carr AB, Patten CA, Morris RA, Schroeder DR. Tobacco use quitline enrollment through dental practices. A pilot study. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138 : 595-601.
- 27- Fagerström KO. Measuring the degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978; 3 : 235-41.
- 28- Fagerström KO. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J Behaviour Med.* 1989; 12 : 159-82.
- 29- Fagerström KO. Comment diagnostiquer et traiter la dépendance tabagique. *Sem Hop Paris.* 1989; 65 : 2433-8.
- 30- Fagerström KO, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008; 4 : 353-63.
- 31- FDA (Food and Drug Administration). Public health advisory: important information on Chantix (varenicline). www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.
- 32- Fiore M, Smith SS. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 1994; 271 : 1940-7.
- 33- First MB, Tasman A. *DSM-IV-TR. Mental disorders diagnosis, etiology and treatment.* Wiley éd. Chichester 2005; (a) 351-2; (b) 564-87.
- 34- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N et coll. Brain monoamine oxydase A inhibition in cigarette smokers. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1996; 93 : 14065-9.
- 35- Frances A, Pincus HA, First MB. *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* American Psychiatric Association éd. Washington 1994; 176-81 et 243-47.
- 36- Gillet C. Sevrage alcoolique et tabagique. *Alcoologie.* 1999; 2 sup 2 : 127s-32.
- 37- Gillet C, Martini H. Le traitement médicamenteux du tabagisme en pratique. In Reynaud M. *Traité d'addictologie.* Flammarion éd. Paris 2006; 459-64.
- 38- Gilliard J, Bruchon-Schweitzer M, Coussuon-Gelie F. Construction et validation d'un questionnaire de comportement tabagique (QCT 2). *Psychologie Psycm.* 2000; 21 : 77-93.
- 39- Gordon JS, Andrews JA, Lichtenstein E, Severson HH. The impact of a brief tobacco-use cessation intervention in public health. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136 : 179-86.
- 40- Grémy I, Halfen S, Slama K, Sasco A. Écarts entre la connaissance et l'acceptation pour soi-même des risques liés à la consommation de tabac, à propos du cancer du poumon. *Bull Epid Hebdo.* 2004; 22-3 et 90-2.
- 41- HAD (test). www.tabac-net.aphp.fr/tab-soigner/ts-test/ts-testHAD.html.
- 42- Haustein KO. *Tobacco or health.* Springer éd. Berlin 2003; 34-58.
- 43- Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation. *Am J Med.* 2008; 121 : 532-42.
- 44- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Brit J Addict.* 1991; 86 : 1119-27.
- 45- Hecht SS, Hochalter JB, Villata PW, Murphy, SE. 2'-Hydroxylation of nicotine by cytochrome P450 2A6 and human liver microsomes: formation of a lung carcinogen precursor. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2000; 97 : 1293-7.
- 46- Heishman SJ. What aspects of human performance are truly enhanced by nicotine. *Addiction.* 1998; 93 : 317-20.
- 47- Heishman S. Behavioral and cognitive effects of smoking: relationship to nicotine addiction. *Nicotine Tob Res.* 1999; 1 Sup 2 : s143-7 et s165-6.
- 48- Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1995; 333 : 1196-7.
- 49- Hoffman D, Djordjevic MV. Chemical composition and carcinogenicity of smokeless tobacco. *Adv Dent Res.* 1997; 11 : 322-9.
- 50- Hughes JR. Treatment of nicotine dependence. Is more better? *J Am Med Assoc.* 1995; 274 : 1390-1.
- 51- Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Schiffman S. Recent advances in pharmacotherapy of smoking. *J Am Med Assoc.* 1999; 281 : 72-6.
- 52- Info-tabac Canada. www.info-tabac.ca.
- 53- Info-tabac. *Jour J : 31 mai 2006. La loi sur le tabac du Québec, telle qu'améliorée.* Mai 2006; 63. www.info-tabac.ca.
- 54- IARC (International Agency for Research on Cancer). *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans - Volume 83 - Tobacco smoke and involuntary smoking.* IARC éd. Lyon 2002; 59-109.
- 55- INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). *Tabac : comprendre la dépendance pour agir.* INSERM éd. Paris 2004; (a) 29-44; (b) 309-32; (c) 324-5; (d) 405-23.
- 56- Johnson NW. The role of the dental team in tobacco cessation. *Eur J Dent Educ.* 2004; 8 suppl 4 : 18-24.
- 57- Jorenby D, Leischow S, Nides MA, Renard SI et coll. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine-patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999; 340 : 685-90.
- 58- Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD et coll. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *J Am Med Assoc.* 1995; 274 : 1347- 52.
- 59- Josseran L. La législation contre le tabac en France. *Rev Prat.* 2004; 54 : 1906-10.
- 60- Kuehn BM. FDA : Electronic cigarettes may be risky. *J Am Med Assoc.* 2009; 302 : 937.
- 61- Kumar R. Fumer un moyen de s'auto-administrer de la nicotine. *Sem Hôp Paris.* 1987; 43 : 3334-41.
- 62- Lagrue G, Aubin HJ. Les thérapies cognitivo-comportementales dans la prise en charge de la dépendance tabagique. In Reynaud M. *Traité d'addictologie.* Flammarion éd. Paris 2006 : 450-8.
- 63- Lagrue G, Demaria C, Grimaldi B. Comment évaluer et traiter la dépendance tabagique. *Presse Med.* 1991; 32 : 1562-6.
- 64- Lagrue G, Dupont P, Fakhfakh R, Mautrait C, Lormier S. Le traitement de substitution nicotinique dix ans après. *Presse Med.* 2002; 31 : 291-5.
- 65- Lagrue G, Légeron P, Azoulaï G, Pelissolo S, Aubin HJ, Humbert R. Élaboration d'un test permettant d'évaluer la motivation à l'arrêt du tabac. *Alcool Addict.* 2002; 24 : 33-7.
- 66- Lagrue G, Légeron P. Échelle Q-MAT. <http://www.addica.org/page23267.asp>.

- 67- Lanteri C, Hernandez Vallejo SJ, Salomon L, Doucet EL, Godeheu G, Torrens Y, Houades V, Tassin JP. Inhibition of monoamine oxidases desensitizes 5-HT1A autoreceptors and allows nicotine to induce a neurochemical and behavioral sensitization. *J Neurosciences*. 2009; 29 : 987-97.
- 68- Lasser K, Boyd JW et coll. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *J Am Med Assoc*. 2000; 284 : 2606-2610.
- 69- Lavelle C, Birek C, Scott DA. Are nicotine replacement strategies to facilitate smoking cessation safe? *J Can Dent Assoc*. 2003; 69 : 592-7.
- 70- Lebagry F. La dépendance nicotinique. *Rev Pneumol Clin*. 2000; 56 : 177-83.
- 71- Lebagry F. Les échecs du sevrage tabagique. *Rev Prat*. 2009; 23 : 435-8.
- 72- Lefoll B, Aubin HJ, Lagrue G. Les thérapies comportementales et cognitives dans l'aide à l'arrêt du tabac. *Ann Med Int*. 2002; 153 Suppl 3 : 1s32-40.
- 73- Le Houezec J. Psychopharmacologie de la nicotine. In Aubin HJ. *Nicotine et troubles neuropsychiatriques*. Masson éd. Paris 1997; 3-32.
- 74- Le Houezec J. Pourquoi la dépendance à la cigarette est-elle si forte et si difficile à combattre ? *Rev Prat*. 2004; 54 : 1886-7.
- 75- Le Houezec J. France: smoking in pregnancy consensus conference. *Tob Control*. 2005; 14 : 149-50.
- 76- Leroy C, Bragulat V, Berlin I, Grégoire MC et coll. Cerebral monoamine oxidase A inhibition in tobacco smokers confirmed with PET and [11C]befloxadone. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29 : 86-8.
- 77- Mansourati J, Borel ML, Munier S, Guevel-Jointret AL. Médicaments d'aide au sevrage tabagique. *Presse Med*. 2005; 34 : 1331-6.
- 78- Martinet Y, Bohadana A, Wirth N, Spinosa A. *Le traitement de la dépendance au tabac*. Elsevier Masson éd. Paris; 2007; (a) 32-6; (b) 50-72.
- 79- Morissette SB, Tull MT, Gulliver SB, Kamholz BW, Zimering RT. Anxiety, anxiety disorders, tobacco use, and nicotine: a critical review of interrelationships. *Psychol Bull*. 2007; 133 : 245-72.
- 80- Mucci LA, Brooks DR. Lower use of dental services among long term cigarette smokers. *Epid Com Oral Health*. 2001; 55 : 389-93.
- 81- OMS. (Organisation mondiale de la santé). *Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10)*. OMS éd. Genève 1993; Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives : 337-8.
- 82- OMS. (Organisation mondiale de la santé). *Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac*. OMS éd. Genève 2005.
- 83- Ordre des dentistes du Québec. *Intervenir auprès des patients fumeurs : un guide à l'intention des dentistes*. Ordre des dentistes du Québec éd. Montréal 2005; 19.
- 84- Ordre des dentistes du Québec. www.odq.qc.ca.
- 85- Paille F. Critères diagnostiques, cliniques et biologiques de la dépendance tabagique. In Reynaud M. *Traité d'addictologie*. Flammarion éd. Paris 2006; 418-24.
- 86- PDR. *Physician's desk reference*. Thompson éd. Montvale 2008; (a) 1611- 29 et 1654-60; (b) 2494-8.
- 87- Perriot J. *Tabacologie et sevrage tabagique*. John Libbey éd. Paris 2003; 105-7.
- 88- Poirier J. *Le tabac dans tous ses états*. Ellipses éd. Paris 2005; 100-20.
- 89- Prignot J. La substitution nicotinique dans l'aide au sevrage tabagique. Modes d'action, modalités et appréciation des résultats. *Rev Mal Resp*. 1995; 12 : 103-10.
- 90- Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and process of self-change in smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983; 51 : 390-5.
- 91- Prochaska JO, DiClemente CC et coll. Measuring process of change: application to the cessation of smoking. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56 : 520-8.
- 92- Rand MJ. Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms. *Prog Brain Res*. 1989; 79 : 3-11.
- 93- Rickert W. Today's cigarette: steps toward reducing the health impact. In Ferrence R, Slatde J, Room R, Pope M. *Nicotine and public health*. American Public Health Association éd. Washington 2000; 135-58.
- 94- Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med*. 2002; 346 : 506-12.
- 95- Rose JE. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacol*. 2006; 184 : 274-85.
- 96- Scherer G. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature. *Psychopharmacology*. 1999; 145 : 1-20.
- 97- Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R. Update on pharmacologic and non pharmacologic therapies for smoking cessation. *Can Fam Phys*. 2008; 54 : 994-9.
- 98- Slama K, Karsenty S, Hirsch A. Effectiveness of minimal intervention by general practitioners with their smoking patients; a randomised controlled trial in France. *Tob Control*. 1995; 4 : 162-9.
- 99- Smith CJ, Livingstone SD, Doolittle DJ. An international literature survey of « IARC Group I carcinogens » reported in mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 1997; 35 : 1107-30.
- 100- Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Martin P, Hansch C. Percutaneous penetration enhancers in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2004; 42 : 9-15.
- 101- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2008, Issue 1. Art. No.: CD000146. DOI : 10.1002/14651858.CD000146.pub3.
- 102- Stepanov I, Jensen J, Hatsukami D, Hecht SS. New and traditional smokeless tobacco: comparison of toxicant and carcinogen levels. *Nic Tob Res*. 2008; 10 : 1773-82.
- 103- Stop-tabac. www.stop-tabac.ch.
- 104- Tabac-info-service. www.tabac-info-service.fr.
- 105- Tabacstop. www.tabacstop.be.
- 106- Tyndale RF, Sellers EM. Genetic variation in CYP2A6-mediated metabolism alters smoking behavior. *Ther Drug Monit*. 2002; 24 : 163-71.
- 107- Underner M, Paquereau J, Meurice J-C. Tabagisme et troubles du sommeil. *Rev Mal Respir*. 2006; 23 sup 3 : S67-77.
- 108- US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence : 2008 update. *Am J Prev Med*. 2008; 35 : 158-76.
- 109- Vidal. *Le dictionnaire*. Vidal éd. Issy-les-Moulineaux 2009; (a) 417-8; (b) 1564-76 et 1584-7; (c) 2654-6.
- 110- Wilquin JL, Oddoux K, Léon C. Impact de tabac info service sur le sevrage : statut tabagique des appelants quatre mois après leur appel, septembre-décembre 2002. *Bull Epid Hebdo*. 2002; 22-23 : 107-8.
- 111- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67 : 361-70.