

Désaccoutumance au tabac: Mise à jour 2011

2^e partie

Jacques Cornuz^a, Isabelle Jacot-Sadowski^a, Jean-Paul Humair^b, Carole Clair^a, Macé Schuurmans^c, Jean-Pierre Zellweger^d

Situations particulières

Femmes et tabac

Epidémiologie

Les jeunes filles et les femmes sont une des populations spécifiquement touchées par les problèmes liés au tabagisme. En Suisse, comme dans la grande majorité des pays, la prévalence du tabagisme masculin est encore supérieure à celle du tabagisme féminin (24% de femmes pour 33% d'hommes), mais elle tend à s'équilibrer, notamment chez les jeunes de 14 à 19 ans (23% de femmes pour 25% d'hommes). Même si la majorité des pathologies liées au tabac sont les mêmes pour les femmes que pour les hommes, il existe certaines spécificités féminines. Selon une récente étude menée chez des infirmières américaines, 64% des décès chez les fumeuses seraient attribuables à la cigarette.

La mortalité due au cancer pulmonaire a fortement augmenté chez les femmes occidentales depuis 50 ans, pour dépasser celle du cancer du sein dans certains pays, comme le Canada ou les Etats-Unis. Cette situation pourrait s'observer d'ici quelques années en Suisse. On constate en effet une augmentation de la mortalité par cancer pulmonaire chez les femmes, par contraste à la stabilisation, voire au début d'une baisse chez les hommes.

Des études récentes suggèrent que le tabagisme actif et, dans une moindre mesure, le tabagisme passif, augmentent le risque de cancer du sein chez les fumeuses pré-ménopausées. De plus, les fumeuses ont une mortalité plus élevée, due non seulement au cancer du sein *per se*, mais aussi aux complications liées au tabac, comme le risque de métastases pulmonaires ou les complications après une reconstruction mammaire. On observe un risque également plus élevé de cancer du col de l'utérus et de la vulve chez les fumeuses. Par son effet anti-œstrogénique, le tabagisme pourrait par contre avoir un effet protecteur sur le cancer de l'endomètre.

Le tabac favorise des cycles menstruels irréguliers, anovulatoires et plus courts. L'association d'œstrogènes et de tabac augmente le risque d'accidents vasculaires thrombotiques, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans. La recommandation actuelle est donc de déconseiller le tabac lors de prise de contraception hormonale concomitante ou, sinon, d'opter pour des œstrogènes faiblement dosés en œstrogènes. Une diminution de la fertilité primaire et secondaire avec allongement du délai de conception est observée chez les fumeuses: 13% des cas d'infertilité seraient attribuables au tabagisme.

La ménopause survient en moyenne 1 à 4 ans plus tôt chez les fumeuses, et les symptômes ménopausiques, comme les bouffées de chaleur, sont plus fréquemment décrits par les fumeuses.

La densité osseuse est plus basse chez les fumeuses ménopausées et le risque de fracture de hanche est augmenté par rapport aux non-fumeuses. Le tabagisme peut contrecarrer l'effet ostéo-protecteur d'une substitution hormonale, car son efficacité thérapeutique est réduite (clearance hépatique augmentée). L'administration d'une substitution hormonale transdermique évite l'effet de premier passage hépatique et devrait donc être proposée aux femmes qui continuent de fumer.

Aide à la désaccoutumance au tabac chez la femme

Beaucoup de facteurs impliqués dans l'initiation et la poursuite du tabagisme sont communs aux deux genres. Il semble toutefois qu'une vulnérabilité émotionnelle, une mauvaise estime de soi, une humeur dépressive et les facteurs de stress dus au cumul des activités familiales et socioprofessionnelles soient des facteurs prédictifs plus spécifiques de l'initiation et de la poursuite du tabagisme féminin.

Les femmes seraient plus enclines à demander de l'aide lors de leurs tentatives d'arrêt que les hommes. Hormis les femmes enceintes, elles bénéficient des mêmes interventions pour arrêter de fumer que les hommes. Des études suggèrent cependant que certains traitements, comme les patches de nicotine, sont moins efficaces chez les femmes que chez les hommes.

Plusieurs études ont documenté une probabilité plus élevée de rechute chez les femmes par rapport aux hommes, surtout après 6 mois d'abstinence. Des facteurs psycho-sociaux et une plus grande crainte des obstacles liés à l'arrêt, tels la prise pondérale ou la survenue d'une humeur dépressive, sont souvent incriminés et doivent être pris en compte lors de l'aide à l'arrêt. Une vulnérabilité féminine lors de certains stress ou liée à des phases du cycle de reproduction (dysphorie prémenstruelle, ménopause) peuvent aussi contribuer aux difficultés du sevrage tabagique.

^a Policlinique médicale Universitaire, Lausanne

^b Service de Médecine de Premier Recours, Hôpitaux Universitaires de Genève

^c Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

^d Ligue Pulmonaire Suisse, Berne

JPZ received a fee from Pfizer for leading seminars dedicated to the use of varenicline in clinical practice. Des honoraires de conférence ou d'advisory board ont été versés par des entreprises pharmaceutiques du traitement du sevrage nicotinique à l'employeur du Dr J. Cornuz, la Policlinique Médicale Universitaire, pour sa contribution à la formation continue, dont une partie lui a été reversée.

Une anticipation de la prise de poids et des éléments stressants par des conseils ciblés et des techniques cognitivo-comportementales devraient être proposées, tandis que les troubles anxio-dépressifs, y compris les formes sub-cliniques, doivent systématiquement et régulièrement être dépistés et traités.

Grossesse et allaitement

Le tabagisme durant la grossesse cause de nombreux risques sérieux pour la santé du fœtus et de la femme enceinte:

	Risque Relatif [IC 95%]
Risque Relatif [IC 95%] Petit poids naissance (moy. -200 g)	2,04 [2,03-2,05]
Mortalité périnatale	1,27 [1,21-1,32]
Avortement spontané	1,36 [1,32-1,40]
Grossesse extra-utérine	1,46 [1,23-1,72]
Hémorragie ante-partum	1,62 [1,56-1,69]
Rupture prématurée membranes	1,93 [1,79-2,08]
Mort subite du nourrisson	2,76 [2,66-2,86]

La prévalence du tabagisme durant la grossesse est élevée, même si près de deux tiers des femmes arrêtent durant leur grossesse, le plus souvent lors du 1^{er} trimestre. Bon nombre de femmes ayant arrêté durant la grossesse reprennent le tabac après l'accouchement. Par exemple, en France en 2003, 37% des femmes fumaient avant la grossesse, 17% au 1^{er} trimestre, 14% au 3^e trimestre et 21% 2 ans après l'accouchement. La grossesse constitue une motivation importante à l'arrêt du tabac et représente pour les cliniciens une excellente opportunité d'interventions d'aide à l'arrêt du tabac à tout moment avant, durant et après la grossesse. L'arrêt du tabac à n'importe quel moment de la grossesse est bénéfique pour la santé du fœtus et de sa mère avec un bénéfice maximal en début de grossesse.

Aide à la désaccoutumance pendant la grossesse

a) Interventions non pharmacologiques

Les conseils brefs et intensifs d'arrêt du tabac aux femmes enceintes sont des interventions efficaces qui augmentent significativement l'abstinence tabagique avant la naissance. Ces interventions augmentent aussi l'arrêt du tabac au-delà de 5 mois post-partum mais plus de façon significative.

Une revue de 72 études confirme que les interventions d'aide à l'arrêt du tabac augmentent significativement d'environ 6% le taux d'abstinence des femmes enceintes. Cependant, ce résultat est limité par la grande hétérogénéité et les limites méthodologiques des études. En effet, dans les études de meilleure qualité avec le plus faible risque de biais, les interventions n'augmentent que de 3% l'arrêt du tabac en fin de grossesse. Par contre, on ne constate pas de corrélation entre l'intensité de l'intervention et l'abstinence de tabac. Les techniques cognitivo-comportementales sont les stratégies

les plus utilisées et augmentent de 5% le taux d'arrêt. L'utilisation d'incitatifs financiers est la stratégie la plus efficace, qui augmente le taux d'abstinence de 24%.

Cette revue a aussi montré que les interventions d'aide à l'arrêt du tabac sont efficaces pour réduire de manière significative le risque d'accouchement prématuré et le risque de petit poids de naissance, qui augmente en moyenne de 53,9 g chez les femmes recevant l'intervention et de 200 g chez celles qui arrêtent effectivement de fumer.

Dans les interventions d'aide à l'arrêt du tabac des femmes enceintes, on recommande d'utiliser les stratégies de conseils suivantes dans des interventions brèves ou intensives:

- Evaluer la consommation de tabac en proposant plusieurs options afin de minimiser une réponse négative due à un déni fréquent chez la femme enceinte;
- Recommander clairement un arrêt du tabac aussi précoce que possible;
- Offrir une aide au sevrage de tabac;
- Offrir une documentation adaptée aux femmes enceintes fumeuses;
- Motiver les patientes qui fument à cesser de fumer: informer des risques du tabagisme et des bénéfices de l'arrêt pour la santé du fœtus et de la mère; identifier les obstacles à l'arrêt du tabac et élaborer avec la patiente des solutions pour les surmonter; discuter les méthodes d'aide à l'arrêt;
- Pour les femmes prêtes à cesser de fumer, élaborer un plan d'arrêt complet du tabac, identifier les situations à risque de rechute et élaborer avec la patiente des stratégies de prévention de la rechute;
- Offrir un suivi durant la grossesse pour motiver la patiente à l'arrêt du tabac ou la soutenir durant le sevrage;
- Durant le post-partum, évaluer une éventuelle rechute dans le tabagisme, motiver au maintien de l'arrêt ou proposer une aide à l'arrêt du tabac en cas de rechute.

b) Traitement pharmacologique

Les recommandations pour le soutien pharmacologique au sevrage tabagique sont basées sur des avis d'experts en raison des données encore limitées sur l'efficacité et la sécurité de ces traitements durant la grossesse. Parmi les 5 études sur la substitution nicotinique durant la grossesse, une seule a montré que ce traitement augmentait significativement l'arrêt du tabac en fin de grossesse (22 vs 7%), et une autre que le poids de naissance était plus élevé. Une méta-analyse confirme que la substitution nicotinique durant la grossesse n'ajoute aucun effet supplémentaire aux conseils aussi bien sur l'arrêt du tabac en fin de grossesse que sur le poids de naissance.

Il existe encore des incertitudes sur la sécurité de la substitution nicotinique durant la grossesse. On sait que la toxicité fœtale du tabac durant la grossesse est avant tout due au monoxyde de carbone et au cadmium, mais il subsiste un risque de toxicité fœtale due à la nicotine. Des études animales suggèrent que la nicotine cause une insuffisance placentaire potentielle-

ment nocive pour le fœtus. Le métabolisme de la nicotine est accéléré durant la grossesse conduisant à des taux de nicotine plus bas pour une même consommation de tabac qu'avant la grossesse. Ce phénomène peut expliquer la moindre efficacité de la substitution nicotinique chez les femmes enceintes. Cependant, la substitution nicotinique constitue certainement un risque bien moindre que le tabac, car elle fournit une quantité de nicotine bien plus faible que le tabac et permet d'éviter l'exposition à toutes les autres substances toxiques. Un traitement par patch ou gomme de nicotine n'entraîne que des effets hémodynamiques modestes chez la mère et le fœtus, qui sont moins importants que ceux observés durant la consommation de tabac. Enfin, la nicotine passe librement dans le lait maternel, mais la substitution nicotinique induit des taux plus faibles que le tabagisme.

Au vu de ces données, plusieurs groupes d'experts recommandent en 1^{re} intention une intervention basée sur des stratégies éducatives et comportementales pour l'arrêt du tabac durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, une substitution nicotinique est recommandée à tout moment de la grossesse et de l'allaitement pour les femmes qui ne parviennent pas à cesser de fumer après une intervention de conseil et une évaluation individuelle des risques et des bénéfices. Afin de minimiser l'exposition à la nicotine, on recommande de préférer les substituts nicotiniques à courte durée d'action tels que la gomme à mâcher, les comprimés sublinguaux ou à sucer et l'inhalateur. Durant l'allaitement, on recommande de prendre les substituts nicotiniques à distance d'environ 2 à 3 heures des tétées ou immédiatement après. Le patch transdermique ne devrait être prescrit qu'en 2^e intention en utilisant des patches de 16 heures durant la journée et en évitant autant que possible l'utilisation du patch durant la nuit.

La prescription de bupropion et de varénicline n'est pas recommandée durant la grossesse et l'allaitement, car il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité de ces 2 médicaments chez la femme enceinte.

Patients avec maladies psychiatriques

La prévalence du tabagisme est environ deux fois plus élevée chez les patients ayant un trouble dépressif, un trouble anxieux ou une schizophrénie que dans la population moyenne. 30–60% des patients consultant pour un sevrage tabagique ont un trouble psychique actif ou dans leurs antécédents, le plus souvent une dépression. Ces patients ont une mortalité et une morbidité plus élevées, attribuable en bonne partie au tabagisme.

L'association entre troubles mentaux et tabagisme est complexe et mal définie. Une hypothèse suggère que le trouble mental induit le tabagisme qui constitue une auto-médication pour les symptômes. Une autre hypothèse propose que le tabagisme induit le trouble psychiatrique, notamment la dépression, qui apparaît suite à la perturbation de l'équilibre entre les neurotransmetteurs. Ce lien bidirectionnel suggère une association complexe due à des mécanismes communs au tabagisme et aux troubles psychiques impliquant des facteurs génétiques, psychologiques et sociaux.

Comparativement aux fumeurs sans problème psychique, la consommation de tabac, la dépendance nicotinique, l'intensité du sevrage et le risque de rechute à l'arrêt sont plus élevés chez les fumeurs avec un trouble psychique; la répartition des stades de motivation est par contre similaire. Chez les patients avec antécédent dépressif, l'arrêt du tabac augmente le risque de récurrence de dépression. Par contre, les données sur l'impact de la dépression sur les chances d'arrêt du tabac sont controversées, certaines données montrant un taux d'arrêt inférieur, d'autres similaires à celui des fumeurs non dépressifs. Par contre, chez les fumeurs avec un trouble psychotique, le taux d'arrêt du tabac est clairement plus bas.

Aide à la désaccoutumance chez les malades psychiatriques

Il est recommandé de proposer aux patients fumeurs avec un trouble psychique des interventions d'aide à l'arrêt du tabac, qui sont efficaces, même si elles sont plus difficiles et parviennent souvent à un taux d'abstinence plus bas. Les stratégies d'intervention recommandées sont identiques pour les fumeurs avec ou sans trouble psychiatrique, mais certaines sont particulièrement importantes pour ces patients:

- Offrir un soutien et suivi médical intensif, qui peut être complété par un soutien de l'entourage, d'un groupe d'entraide ou d'un programme Internet;
- Recommander un traitement pharmacologique du sevrage tabagique;
- Elaborer avec le patient des stratégies de prévention de la rechute pour les situations à risque: activités plaisantes ou valorisantes, récompense de l'abstinence;
- Proposer un plan de réduction avant l'arrêt complet pour donner confiance et permettre l'atteinte d'objectifs réalisables pour les fumeurs les plus dépendants;
- Prescrire en premier choix des substituts nicotiniques qui sont efficaces chez les patients avec dépression et schizophrénie;
- Chez les patients avec antécédent dépressif, le bupropion augmente l'abstinence tabagique par rapport au placebo et au patch de nicotine; on peut l'associer, de préférence à faible dose, avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS);
- Prescrire la varénicline avec grande précaution à des patients psychiatriques uniquement s'ils sont stables et suivis; ce médicament a fait l'objet de rapports de cas de dépression et idées suicidaires sans qu'une relation causale soit établie. Cependant, la présence d'un antécédent psychiatrique ne modifie pas l'efficacité de la varénicline sur l'arrêt du tabac ni le risque d'effets indésirables généralement modérés. En pratique, ce traitement n'est pas le premier choix chez ce type de patients;
- Traiter la dépression avec des antidépresseurs efficaces comme les ISRS. Cependant, les ISRS sont inefficaces pour le sevrage de tabac et on ignore si les ISRS préviennent la dépression durant le sevrage tabagique;

- Traiter la schizophrénie avec un neuroleptique atypique, notamment la clozapine, qui facilite l'arrêt du tabac avec un taux d'abstinence supérieur par rapport au traitement par un neuroleptique typique;
- Réduire le dosage du neuroleptique en fonction des taux sanguins en cas d'arrêt ou de forte réduction du tabagisme chez les patients prenant des neuroleptiques métabolisés par le cytochrome P450 1A2 (olanzapine, clozapine, halopéridol et fluphénazine) en raison de l'effet inducteur des hydrocarbures polycycliques de la fumée de tabac.

Tabagisme et arrêt du tabac chez les adolescents

La plupart des fumeurs commencent à fumer à l'adolescence, un âge où la maturation du système nerveux central n'est pas terminée et où les mécanismes cholinergiques jouent un grand rôle dans la régulation de son développement. Un dérangement des processus de maturation peut conduire à un déficit définitif de l'architecture neuronale ou à une fonction suboptimale de certaines parties du système. La nicotine a donc un impact sur le développement cérébral de l'adolescent. On a ainsi démontré que la nicotine interagit avec les processus normaux de maturation du système cholinergique et que le tabagisme de l'adolescent peut induire une déficience des mécanismes de contrôle de l'impulsivité similaire aux troubles qui caractérisent le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). D'autres conséquences sont également à craindre, puisque des données prospectives montrent que certains adolescents fumeurs développent un état d'anxiété.

La dépendance tabagique peut se développer rapidement chez certains adolescents, parfois après quelques semaines d'usage seulement, probablement sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux.

Aide à la désaccoutumance chez les adolescents

Le tabagisme des adolescents est un problème sérieux, d'autant plus grand que le début de la consommation est précoce et que la dépendance peut s'installer très rapidement. Les programmes de prévention sont peu efficaces. Le recours au modèle transthéorique du changement n'a pas fait ses preuves dans cette classe d'âge, probablement en raison du fait que la dépendance à la nicotine est multifactorielle. La prise en charge des adolescents tabagiques pose un problème de fond: la nicotine de la cigarette semble avoir un effet toxique plus marqué que chez l'adulte, dont le système nerveux a fini sa maturation. En outre, les chances d'arrêt semblent d'autant plus faibles que le sujet a commencé à fumer jeune. Le conseil pour l'arrêt et la prescription de substituts nicotiques par les pédiatres est rare.

Le recours aux substituts nicotiques pour le traitement de la dépendance implique donc l'usage d'une substance potentiellement nocive dans cette classe d'âge. Bien que les études publiées sur les substituts nicotiques soient rassurantes et ne montrent pas de toxicité, l'efficacité est cependant faible ou absente. Une étude japonaise a montré que sur 39 adolescents fumeurs recevant des patchs nicotiques, 36% étaient

abstinents à 1 mois et 25% à 3 mois. Alors que les substituts nicotiques comme aide à la désaccoutumance semblent bien acceptés par la majorité des adolescents, les résultats des études publiées jusqu'à présent ne sont cependant pas encourageants. Les raisons possibles sont un usage inapproprié des substituts (trop bref, doses trop faibles), une forme d'administration inadéquate (action trop lente du patch), une mauvaise évaluation du degré de dépendance nicotinique et une indication incorrecte (chez des fumeurs sans intention d'arrêter).

Les études (sauf une) ont évalué le patch transdermique et aucun essai clinique n'a été effectué avec les autres formes de substituts nicotiques ou les autres médicaments disponibles (bupropion et varénicline). Même si la crainte d'une toxicité neuronale de la nicotine provenant des substituts n'est pas formellement exclue, l'usage du tabac est dans tous les cas plus toxique encore que celui des substituts nicotiques. Comme aucun effet indésirable majeur n'a été relevé dans les essais cliniques, les substituts nicotiques peuvent être utilisés chez les adolescents. Mais, vu leur faible efficacité dans la désaccoutumance, ils doivent être réservés à des cas de forte dépendance et dans le cadre d'une supervision renforcée.

Prévention de la rechute après arrêt du tabagisme

Dans l'année qui suit une tentative d'arrêt, la majorité des fumeurs rechutent et reprennent leur consommation de tabac. Même les patients qui ont subi un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une opération pour un cancer pulmonaire ne sont pas à l'abri d'une reprise du tabac.

Les facteurs associés à la reprise du tabagisme sont multiples. Une situation socio-économique défavorable, l'intensité des symptômes de manque et des envies subites (*craving*) après l'arrêt, surtout chez les adolescents, la prise pondérale, l'environnement social, la présence de fumeurs parmi les proches, la solitude et la dépression, le sexe féminin et le jeune âge sont associés à un risque accru de reprise. Les fumeurs qui consomment du cannabis et ceux qui fument une à trois cigarettes au cours des 3 premières semaines qui suivent l'arrêt ont également un risque accru. Les fumeurs qui recommencent à fumer passent parfois par une période de consommation réduite ou reprennent immédiatement le même profil de consommation.

Interventions pour prévenir la reprise du tabagisme après l'arrêt

Diverses interventions destinées à réduire le risque de reprise du tabagisme ont été étudiées: la thérapie comportementale, les groupes de soutien au lieu de travail, ainsi que l'usage prolongé des substituts nicotiques, du bupropion et de la varénicline. Parmi ces interventions, seul l'usage prolongé des substituts nicotiques, du bupropion et de la varénicline ont montré une certaine efficacité. Les anciens fumeurs qui ont suivi pendant 12 semaines un programme d'activité physique intense sont plus souvent restés abstinents que ceux qui n'ont pas suivi un tel programme. Les interdictions de fumer au lieu de travail augmentent les

chances d'arrêt, mais ne semblent pas diminuer les risques de reprise.

Si les interventions pratiquées après l'arrêt du tabac restent peu efficaces, une attention plus grande accordée aux facteurs associés à la rechute pourrait permettre de mieux encadrer les fumeurs abstinents, en particulier les facteurs génétiques associés au risque de dépendance tabagique et aux chances d'arrêt.

Correspondance:

Dr Jean-Pierre Zellweger
Ligue Pulmonaire Suisse
Südbahnhofstr. 14c
CH-3000 Bern 14
zellwegerjp@swissonline.ch

Références recommandées

- Willi C, de Torrente de la Jara, Cornuz J, Closuit A. The health consequences of smoking for women at different stages of their life. *Rev Med Suisse*. 2006;2(72):1696-700.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA*. 2008; 299(17):2037-47.
- Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001055.
- Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1691-715.
- Kandell DB, Hu MC, Griesler PC, Schaffran C. On the development of nicotine dependence in adolescence. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 91(1):26-39.
- Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, Heinold JW, Rosner B. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav*. 1992;17(4):367-77.
- Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003999.

Vous trouverez une liste des références complémentaires en ligne sous www.medicalforum.ch en annexe à l'article.

Références complémentaires

1. Willi C, de Torrente de la Jara, Cornuz J, Closuit A. The health consequences of smoking for women at different stages of their life. *Rev Med Suisse* 2006;2(72):1696-1700.
2. de Torrente de la Jara, Willi C, Cornuz J, Closuit A. Women and tobacco: epidemiological and clinical specificities. *Rev Med Suisse* 2006;2(72):1689-5.
3. Keller R, Krebs R, Radtke T, Hornung R. La consommation de tabac dans la population suisse de 2001 à 2006: résumé du rapport de recherche 2007. Berne: 2007y
4. Satcher D, Thompson TG, Koplan JP. Women and smoking: a report of the Surgeon General. *Nicotine Tob Res* 2002;4(1):7-20.
5. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299(17):2037-2047.
6. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004;291(14):1763-1768.
7. Berrut S, Junker C. D'une génération à l'autre: évolution des causes de décès de 1970 à 2004. Neuchâtel: 2008
8. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A report of the Surgeon General 2004. 200428.)
9. Reynolds P, Hurley S, Goldberg D. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119(1):239-1.
10. Ebbs S. Smoking and breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005;59(9):999-1000.
11. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002;360(9339):1044-1049.
12. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005;117(4):619-628.
13. Fentiman IS, Allen DS, Hamed H. Smoking and prognosis in women with breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005;59(9):1051-1054.
14. Murin S, Inciardi J. Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest* 2001;119(6):1635-1640.
15. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;55(1):16-19.
16. Windham GC, Mitchell P, Anderson M, Lasley BL. Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environ Health Perspect* 2005;113(10):1285-1290.
17. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 2):S349-S356.
18. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):628-632.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S172-S177.
20. Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11(1):104-109.
21. Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007;7:149.
22. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998;7(9):1149-1155.
23. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Arzneimittelforschung* 2003;53(1):1-11.
24. Fernandez E, Schiaffino A, Borrell C et al. Social class, education, and smoking cessation: Long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine Tob Res* 2006;8(1):29-36.
25. Piko BF. Adolescent smoking and drinking: the role of communal mastery and other social influences. *Addict Behav* 2006;31(1):102-114.
26. Zhu S, Melcer T, Sun J, Rosbrook B, Pierce JP. Smoking cessation with and without assistance: a population-based analysis. *Am J Prev Med* 2000;18(4):305-311.
27. Fiore MC. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35(2):158-176.
28. Munafo M, Bradburn M, Bowes L, David S. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2004;6(5):769-776.
29. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008;10(7):1245-1250.
30. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(4):712-722.
31. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction* 2004;99(11):1462-1469.
32. Perkins KA. Smoking cessation in women. Special considerations. *CNS Drugs* 2001;15(5):391-411.
33. Borrelli B, Bock B, King T, Pinto B, Marcus BH. The impact of depression on smoking cessation in women. *Am J Prev Med* 1996;12(5):378-387.
34. Levine MD, Marcus MD, Perkins KA. A history of depression and smoking cessation outcomes among women concerned about post-cessation weight gain. *Nicotine Tob Res* 2003;5(1):69-76.
35. McKee SA, O'Malley SS, Salovey P, Krishnan-Sarin S, Mazure CM. Perceived risks and benefits of smoking cessation: gender-specific predictors of motivation and treatment outcome. *Addict Behav* 2005;30(3):423-435.
36. McKee SA, Maciejewski PK, Falba T, Mazure CM. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. *Addiction* 2003;98(6):847-855.
37. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, Kay-Lambkin F. Smoking cessation and depression: current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev* 2006;25(1):97-107.
38. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus: grossesse et tabac. Lille: 2004
39. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser T. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008;121(1276):57-70.
40. Lumley J, Chamberlain C, Downswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001055.
41. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007;33(4):297-305.
42. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):967-971.
43. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10(12):1691-1715.
44. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284(20):2606-2610.
45. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(2):161-166.
46. Klungsoyr O, Nygard JF, Sorensen T, Sandanger I. Cigarette smoking and incidence of first depressive episode: an 11-year, population-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 2006;163(5):421-432.
47. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):368-374.
48. Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(4):657-663.
49. Covey LS, Bomback A, Yan GW. History of depression and smoking cessation: a rejoinder. *Nicotine Tob Res* 2006;8(2):315-319.
50. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006;96(10):1808-1814.
51. Lerman C, Niaura R, Collins BN et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav* 2004;18(4):362-366.
52. Kuehn BM. FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *JAMA* 2008;299(10):1121-1122.

53. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinetics* 1999;36(6):425-38
54. Bergstrom HC, McDonald CG, French HT, Smith RF. Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex. *Synapse* 2008;62(1):31-39.
55. Debyr SC, Tiffany ST. Tobacco-induced neurotoxicity of adolescent cognitive development (TINACD): A proposed model for the development of impulsivity in nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2008;10(1):11-25.
56. Wessels C, Winterer G. [Effects of nicotine on neurodevelopment.]. *Nervenarzt* 2008;79(1):7-16.
57. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000;284(18):2348-2351.
58. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD et al. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob Control* 2000;9(3):313-319.
59. Kandel DB, Hu MC, Griesler PC, Schaffran C. On the development of nicotine dependence in adolescence. *Drug Alcohol Depend* 2007;91(1):26-39.
60. Prokhorov AV, Winickoff JP, Ahluwalia JS et al. Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians. *Pediatrics* 2006;118(3):e890-e903.
61. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(7):704-710.
62. Karp I, O'Loughlin J, Hanley J, Tyndale RF, Paradis G. Risk factors for tobacco dependence in adolescent smokers. *Tob Control* 2006;15(3):199-204.
63. Bruvold WH. A meta-analysis of adolescent smoking prevention programs. *Am J Public Health* 1993;83(6):872-880.
64. Myers MG, MacPherson L, Jones LR, Aarons GA. Measuring adolescent smoking cessation strategies: instrument development and initial validation. *Nicotine Tob Res* 2007;9(11):1131-1138.
65. Kleinjan M, Brug J, van den Eijnden RJ, Vermulst AA, van Zundert RM, Engels RC. Associations between the transtheoretical processes of change, nicotine dependence and adolescent smokers' transition through the stages of change. *Addiction* 2008;103(2):331-338.
66. Kleinjan M, van den Eijnden RJ, van LJ, Otten R, Brug J, Engels RC. Factorial and convergent validity of nicotine dependence measures in adolescents: toward a multidimensional approach. *Nicotine Tob Res* 2007;9(11):1109-1118.
67. Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health* 1996;86(2):214-220.
68. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005;115(4):e407-e414.
69. Hurt RD, Croghan GA, Beede SD, Wolter TD, Croghan IT, Patten CA. Nicotine patch therapy in 101 adolescent smokers: efficacy, withdrawal symptom relief, and carbon monoxide and plasma cotinine levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):31-37.
70. Smith TA, House RF, Jr., Croghan IT et al. Nicotine patch therapy in adolescent smokers. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):659-667.
71. Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2003;5(4):515-526.
72. Roddy E, Romilly N, Challenger A, Lewis S, Britton J. Use of nicotine replacement therapy in socioeconomically deprived young smokers: a community-based pilot randomised controlled trial. *Tob Control* 2006;15(5):373-376.
73. Tsuji M, Kanetaka K, Harada H et al. [Factors associated with successful smoking cessation among adolescent smokers undergoing a smoking cessation program involving nicotine replacement therapy]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2007;54(5):304-313.
74. Price JH, Jordan TR, Dake JA. Pediatricians' use of the 5 A's and nicotine replacement therapy with adolescent smokers. *J Community Health* 2007;32(2):85-101.
75. Klesges LM, Johnson KC, Simes G, Zbikowski S, Robinson L. Use of nicotine replacement therapy in adolescent smokers and nonsmokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):517-522.
76. Johnson KC, Klesges LM, Simes GW, Coday MC, DeBon M. Access of over-the-counter nicotine replacement therapy products to minors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):212-216.
77. Leatherdale ST, McDonald PW. Youth smokers' beliefs about different cessation approaches: are we providing cessation interventions they never intend to use? *Cancer Causes Control* 2007;18(7):783-791.
78. Adelman WP. Nicotine replacement therapy for teenagers: about time or a waste of time? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):205-206.
79. Ginzel KH, Maritz GS, Marks DF et al. Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? *J Health Psychol* 2007;12(2):215-224.
80. Moolchan ET, Ernst M, Henningfield JE. A review of tobacco smoking in adolescents: treatment implications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):682-693.
81. Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2009;31(1):177-189.
82. Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, Heinold JW, Rosner B. Predictors of smoking relapse among self-quiters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav* 1992;17(4):367-377.
83. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking relapse after 2 years of abstinence: findings from the VA Normative Aging Study. *Nicotine Tob Res* 2002;4(1):95-100.
84. Rallidis LS, Lekakis J, Panagiotakos D et al. Long-term prognostic factors of young patients (≤ 35 years) having acute myocardial infarction: the detrimental role of continuation of smoking. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(5):567-571.
85. Bowker TJ, Clayton TC, Ingham J et al. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996;75(4):334-342.
86. Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008;39(6):1717-1721.
87. Walker MS, Larsen RJ, Zona DM, Govindan R, Fisher EB. Smoking urges and relapse among lung cancer patients: findings from a preliminary retrospective study. *Prev Med* 2004;39(3):449-457.
88. Norregaard J, Tonnesen P, Petersen L. Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Prev Med* 1993;22(2):261-271.
89. Bagot KS, Heishman SJ, Moolchan ET. Tobacco craving predicts lapse to smoking among adolescent smokers in cessation treatment. *Nicotine Tob Res* 2007;9(6):647-652.
90. Carmichael SL, Ahluwalia IB. Correlates of postpartum smoking relapse. Results from the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS). *Am J Prev Med* 2000;19(3):193-196.
91. Carmody TP. Preventing relapse in the treatment of nicotine addiction: current issues and future directions. *J Psychoactive Drugs* 1990;22(2):211-238.
92. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994;309(6958):842-846.
93. Yang T, Fisher KJ, Li F, Danaher BG. Attitudes to smoking cessation and triggers to relapse among Chinese male smokers. *BMC Public Health* 2006;6:65.
94. Razavi D, Vandecasteele H, Primo C et al. Maintaining abstinence from cigarette smoking: effectiveness of group counselling and factors predicting outcome. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1238-1247.
95. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28(2):113-118.
96. Norregaard J, Tonnesen P, Simonsen K, Petersen L, Sawe U. Smoking habits in relapsed subjects from a smoking cessation trial after one year. *Br J Addict* 1992;87(8):1189-1194.
97. Smith SS, Jorenby DE, Fiore MC et al. Strike while the iron is hot: can stepped-care treatments resurrect relapsing smokers? *J Consult Clin Psychol* 2001;69(3):429-439.
98. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318(7179):285-288.
99. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006;15(4):280-285.
100. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135(6):423-433.

101. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
102. Lancaster T, Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis MJ. Prevention of relapse after quitting smoking: a systematic review of trials. *Arch Intern Med* 2006;166(8):828-835.
103. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003999.
104. Prochaska JJ, Hall SM, Humfleet G et al. Physical activity as a strategy for maintaining tobacco abstinence: A randomized trial. *Prev Med* 2008;47(2):215-220.
105. Longo DR, Johnson JC, Kruse RL, Brownson RC, Hewett JE. A prospective investigation of the impact of smoking bans on tobacco cessation and relapse. *Tob Control* 2001;10(3):267-272.
106. Quak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? *Eur Respir J* 2009;33(3):468-480.