

# RÉDUCTION DES RISQUES TABAGIQUES: MÉTHODES ET RÉSULTATS REVUE GÉNÉRALE

J. J. PRIGNOT \*

Mots-clefs : tabagisme, réduction des risques, méthodes, résultats, limitation tabagique

## RÉSUMÉ

Pour les fumeurs ne voulant pas ou ne réussissant pas à arrêter leur comportement tabagique, diverses méthodes de réduction des risques ont été envisagées.

Les cigarettes légères ou la tabac à rouler ne modifient pas favorablement les effets-santé des cigarettes. Même si la passage au cigare le réduit légèrement, le risque reste très largement supérieur à celui de l'arrêt.

Une limitation du nombre de cigarettes par jour ( $\leq$  à 50%) ne réduit ni la mortalité liée au tabagisme à long terme, ni le nombre d'hospitalisations pour bronchopneumopathie chronique obstructive ni, dans le cas de la femme enceinte fumeuse, la diminution du poids de naissance.

L'emploi de formes orales de nicotine médicamenteuse concomitamment à une limitation  $\geq$  50% du nombre de cigarettes consommées par jour (CPJ), améliore le taux de réduction persistante dans la plupart des études, ce qui n'est pas le cas pour le bupropion.

Cette concomitance ne détourne pas de l'arrêt complet, au contraire, et peut être considérée comme une étape intermédiaire vers la cessation définitive. Elle peut être utile aussi dans le cadre des abstinences momentanées liées aux interdictions de fumer dans les lieux de travail, les transports, etc.

En cas de rechutes répétées, on peut envisager, soit une substitution médicamenteuse permanente, soit peut-être à l'avenir, le remplacement de la cigarette par un tabac non fumé de qualité contrôlée.

## SUMMARY

Harm reduction has been considered for smokers unable or unwilling to quit. No significant harm reduction is observed after consumption of so called «light» cigarettes because smoking compensation.

The health risk of cigars remains important.

With a smoking reduction  $\geq$  50% and concomitant nicotine replacement therapy, the chance of persistent reduction and secondary cessation increases in most studies.

For a chronic disease like-cigarette dependence, permanent substitution of cigarette with pharmaceutical nicotine or with a controlled smokeless tobacco can be considered for those who cannot stop smoking in spite of repeated quit attempts including adequate psycho- and pharmacotherapy.

## INTRODUCTION

Près de 50% des fumeurs réguliers ne veulent pas quitter leur cigarette ou n'y arrivent pas. Ils continuent à fumer jusqu'à la fin de leurs jours par suite de leur dépendance à la fois psychocomporte-

\* Cliniques Universitaires UCL Mont-Godinne

mentale et chimique (notamment nicotinique) à l'égard de la cigarette. C'est pour ce groupe de fumeurs récalcitrants qu'on a envisagé des méthodes de réduction des risques par des moyens autres que l'arrêt.

Certains fumeurs, souvent influencés par les industriels du tabac, recourent à l'emploi de produits plus «légers» ou moins «toxiques» comme les cigarettes à filtre, les cigarettes «légères», les cigares, les cigarillos ou la pipe. Certains recourent à une réduction du nombre de cigarettes quotidiennes (CPJ) avec ou sans soutien pharmacologique par la nicotine ou le bupropion. La plupart de ces méthodes n'entraînent pas ou peu de réduction des risques (1-7). La réduction des CPJ peut toutefois ouvrir la porte à un arrêt complet. Des substitutions définitives de la cigarette par la nicotine médicamenteuse ou par le tabac non fumé ont, elles aussi, été envisagées en cas d'échecs répétés des tentatives d'arrêt.

## LES CIGARETTES «LÉGÈRES»

Le poids des divers constituants des cigarettes «légères» avant combustion n'est guère différent (hormis les additifs) de celui des cigarettes standard. Le poids de nicotine dans le tabac est même plus élevé dans les cigarettes légères que dans les

cigarettes fortes. (8) C'est la teneur de la fumée en ces constituants, mesurée par les machines à fumer, qui est artificiellement abaissée par l'emploi de filtres ventilés et de papier poreux: ceux-ci permettent la dilution de la fumée par l'air ambiant et obtiennent ainsi des chiffres beaucoup plus bas de nicotine et de goudrons, affichés sur les paquets de cigarettes «légères». Dans les machines à fumer, on applique une méthode de mesure dont les paramètres standardisés par la *Federal Trade Commission* correspondaient sans doute au début de leur application, à ceux effectivement utilisés par les fumeurs. Toutefois ceux-ci, ne trouvant pas dans cette fumée diluée la stimulation nicotinique souhaitée, ont pratiqué inconsciemment une fume «compensatoire» en augmentant le volume inspiré à chaque bouffée, en retenant plus longtemps la fumée dans les poumons (9). (tableau) Ils arrivent ainsi à inhaler la quantité de nicotine qu'ils souhaitent mais augmentent également par le fait même l'inhalation des autres toxiques ou cancérigènes du tabac.

La dilution de la fumée lors de la mesure dans les *machines à fumer* est permise par la localisation des orifices de ventilation qui se situent quasi toujours à plus des 9 mm du bout de la cigarette, c'est-à-dire en dehors de son point d'insertion dans les mors de la machine et sont donc à l'air libre (fig. 1 reprise à Molimard) (10).

Figure 1 – La machine à fumer.

Reprise à Molimard M. La Fume Smoking. Ed Sides Fontenay-sous-Bois 2003 264pp (Ref 10) avec l'autorisation de l'auteur et de l'éditeur.

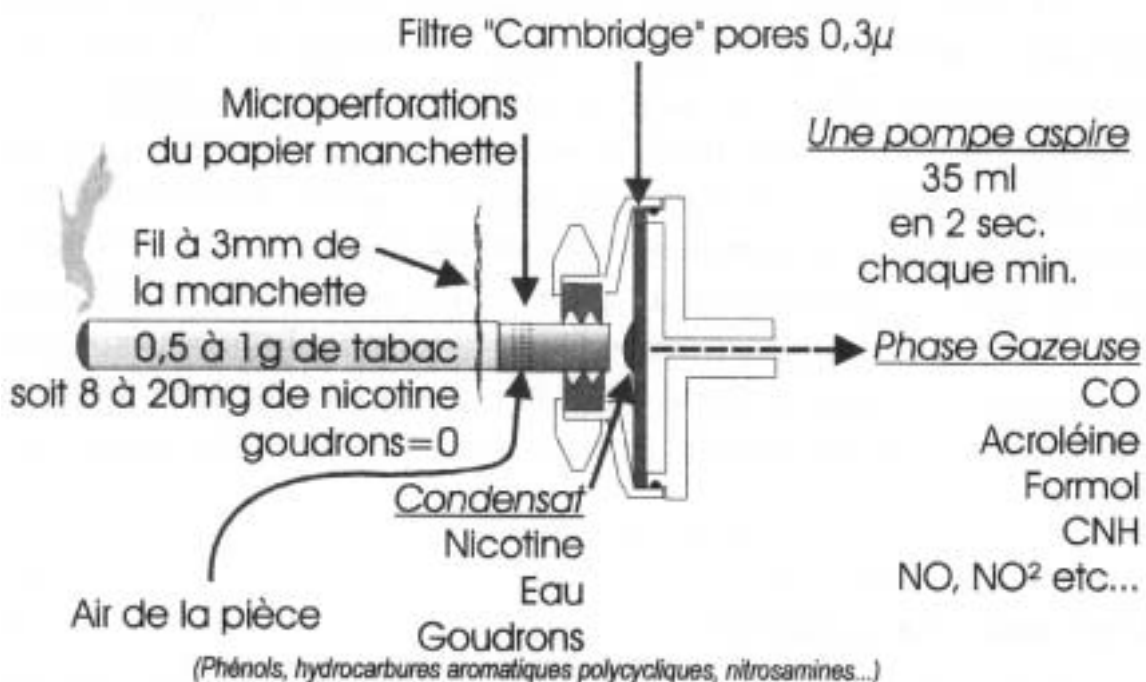


TABLEAU I		
PARAMÈTRES DE FUME		
	Méthode FTC	Fume effective
	<i>Faible teneur en nicotine (<math>\leq 0,8</math> mg) (8 fumeurs)</i>	
Volume bouffées	35 mL	45-63 mL
Intervalle entre bouffées	58 sec	18-53 sec
Volume total fumé	280-350 mL	345-765 mL
	Méthode FTC	Fume effective
	<i>Teneur moyenne en nicotine (0,9-1,2 mg) (4 fumeurs)</i>	
Volume bouffées	35 mL	43-48 mL
Intervalle entre bouffées	58 sec	22-43 sec
Volume total fumé	280 mL	315-375 mL
Tableau d'après Djordjevic MV et al. Prev Med. 1997; 26: 435-440 (Ref 3)		

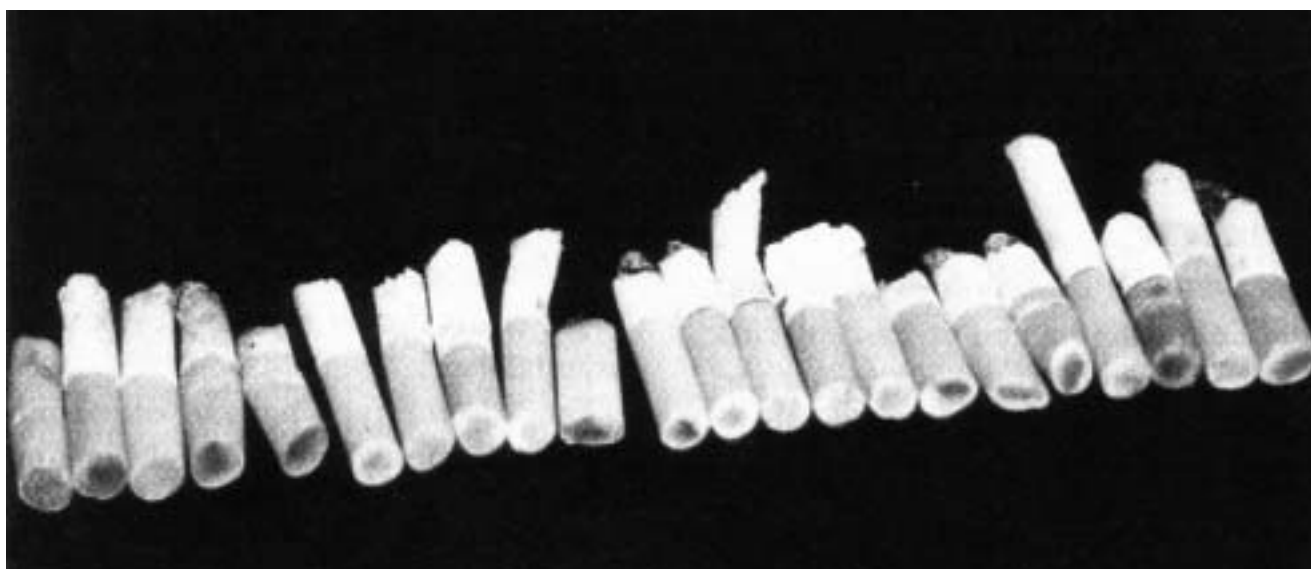
Le *fumeur* peut aisément boucher ces orifices par les doigts ou par les lèvres, ce qui minimise la dilution de la fumée et se manifeste par un brunissement complet de l'extrémité buccale des filtres par des goudrons ainsi que par une ovalisation du mégot, alors que lorsque les orifices sont libres, seule la partie centrale de cette extrémité est brunie, là où la fumée est plus concentrée (11,12) (fig. 2).

Il n'est pas étonnant dans ces conditions que les dosages biologiques de la nicotine dans les humeurs (et notamment la cotinine salivaire) ne varient que de façon minime en rapport avec la teneur de nicotine ou de CO affichée sur les paquets de cigarettes (13,14). Il en résulte que les effets-santé des cigarettes «légères» ou «ultralégères», liés aux autres composants de la fumée, ne

sont pas significativement différents de ceux observés avec les cigarettes-standard. Effectivement, l'accroissement du taux des cancers du poumon lié à la fume est égal qu'il s'agisse de cigarettes dont la teneur en goudrons est moyenne, faible ou très faible (15).

Il ne faut pas croire que le recours au tabac à rouler, très fréquent en Belgique aujourd'hui (plus de huit millions de kilos vendus) (16) soit une manière de réduire les risques car sa teneur en goudrons est triple de celle des cigarettes industrielles (17). Le risque relatif de cancer du poumon chez les fumeurs de cigarettes sans filtre dont la teneur en goudrons est supérieure à 22 mg est très élevé (+ 44% et + 64% chez les hommes et les femmes par rapport aux non-fumeurs) (15).

Figure 2 – Les divers aspects des mégots selon le degré d'obturation des orifices des filtres.  
Reprise à Prignot J. et Jamart J. (Ref 11) avec l'autorisation de Int J Tub and Lung Dis.



## LES CIGARES

Le passage de la cigarette au cigare entraîne une certaine réduction des risques de maladies coronariennes, de broncho-emphysème, de cancers aérodigestifs supérieurs et de cancer du poumon: les risques restent toutefois largement supérieurs à ceux des non-fumeurs (18-20).

## LIMITATION NON ASSISTÉE DU NOMBRE DE CIGARETTES QUOTIDIENNES

Certains fumeurs réduisent volontairement leur consommation quotidienne espérant ainsi réduire le risque-santé qu'ils encourent.

Trois études portant sur la population générale au Danemark démontrent qu'une réduction d'au moins 50% de nombre de CPJ n'entraîne aucune réduction de la mortalité tabagique ni aucune réduction des hospitalisations pour BPCO (21,22). Par contre, elle réduit le risque de cancer pulmonaire de 27%, chez l'homme plus que chez la femme (23).

Un marqueur indirect du risque tabagique encouru par les fumeurs est le poids de naissance des enfants de gestantes fumeuses; celui-ci est abaissé en moyenne de 200 g par rapport à celui des gestantes non-fumeuses. Une étude portant sur 1 242 femmes enceintes a montré qu'une augmentation du poids de naissance des enfants nés de mères fumeuses n'est significative après limitation de 50% du nombre de CPJ que si la femme ne fumait initialement que cinq cigarettes ou moins chaque jour (24).

Ces observations s'interprètent aisément par la fume compensatoire qu'on peut attendre aussi bien après limitation du nombre de CPJ qu'après utilisation de cigarettes légères. Cette compensation est sans doute inexistante chez les fumeuses enceintes de  $\leq 5$  CPJ car celles-ci ne sont pas dépendantes de la nicotine.

Chez les grands fumeurs, on ne doit pas prévoir d'ailleurs un effet d'une limitation de 50% puisque le niveau de nicotine sérique est similaire chez les fumeurs de 40 CPJ par jour et chez ceux de 20 CPJ (25).

En outre, la fréquence des limitations de longue durée est très basse en l'absence d'un complément nicotinique.

## LIMITATION TABAGIQUE ASSISTÉE PAR UN COMPLÉMENT DE NICOTINE MÉDICAMENTEUSE

On pouvait espérer que le complément de nicotine médicamenteuse maintiendrait un taux sanguin de nicotine susceptible de favoriser la persistance de la limitation; dans ce cas, il faut donner des formes orales de nicotine entre les cigarettes résiduelles plutôt que le timbre. En effet, les formes orales répondent mieux que le timbre aux besoins impérieux de fumer et ne sont guère compatibles avec l'emploi simultané de cigarettes.

L'étude cumulée de six essais (4 par gommes et 2 par inhaler) chez 2 424 fumeurs  $\geq 15$  CPJ ne cherchant pas ou ne réussissant pas à arrêter mais désireux de limiter leur consommation quotidienne de cigarettes (6) montre que dans cinq des six études, la nicotine obtient une limitation persistante statistiquement supérieure à celle du placebo (nicotine 15,9%; placebo 6,7% à 4 mois). Le taux est meilleur avec l'inhaler qu'avec les gommes, mais s'abaisse nettement au douzième mois (à 10% avec l'inhaler et à 7% avec la gomme). On peut donc envisager cette approche, notamment dans les abstinences momentanées imposées dans les lieux de travail, les transports, etc.

Dans une de ces six études (26) où le complément nicotinique par gomme obtient en moyenne une cotinurie proche des valeurs initiales (ce qui traduit une excellente substitution médicamenteuse), il persiste pourtant un tabagisme compensatoire, car le CO expiré moyen, marqueur de l'imprégnation par la fumée, s'abaisse moins que le nombre de CPJ. C'est peut-être parce que le fumeur ressent le besoin de pics nicotiniques absents avec la substitution nicotinique ou parce qu'il y a dans la fumée des substances addictives autres que la nicotine (acétaldéhyde, inhibiteurs de la MAO, naphthoquinone) dont il ne peut guère se passer.

Ces études concernent en général des essais cliniques accompagnés d'un soutien psychocomportemental. Dans celle de Etter (27), ce soutien n'a pas été fourni, et la limitation tabagique obtenue à six mois en termes de diminution moyenne de CPJ est similaire avec nicotine et placebo, mais statistiquement plus marquée dans ces deux conditions qu'en l'absence de toute intervention. La différence entre l'absence d'intervention et les groupes «placebo» et «nicotine» s'accroît nettement en fonction du nombre initial de cigarettes consommées. La simple administration d'un produit peut donc aider à la limitation du nombre de CPJ, sans nécessité d'une intervention psychocomportementale.

Une étude secondaire de ces groupes «placebo» et «nicotine» (28) montre que c'est plus la conviction d'avoir reçu le produit actif que le fait de l'avoir reçu qui influence la limitation moyenne du nombre de CPJ, ce qui suggère que pour la limitation tabagique, la nicotine a surtout un effet placebo. Cette étonnante observation mérite d'être contrôlée dans des études ultérieures.

### LIMITATION ASSISTÉE PAR BUPROPION

Le soutien pharmacologique par l'administration de bupropion n'entraîne aucune augmentation significative des taux de limitation de 50% persistant à douze mois, que ce soit pour le nombre de CPJ ou pour la concentration de cotinine (7).

### LES ASPECTS POSITIFS DE LA LIMITATION DU NOMBRE DE CPJ

On sait que 30% des ex-fumeurs passent par un stade de limitation avant l'arrêt complet (29).

En présence d'une limitation, il y a souvent une certaine réduction de l'imprégnation par les carcinogènes, dans l'ensemble moindre que la diminution du nombre de CPJ (30).

Les chances ultérieures d'arrêt complet sont plus élevées en présence qu'en absence de limitation, certainement chez les fumeurs âgés, et d'autant plus qu'ils étaient initialement de petits fumeurs et qu'ils ont réduit davantage leur nombre de CPJ (31), (fig. 3).

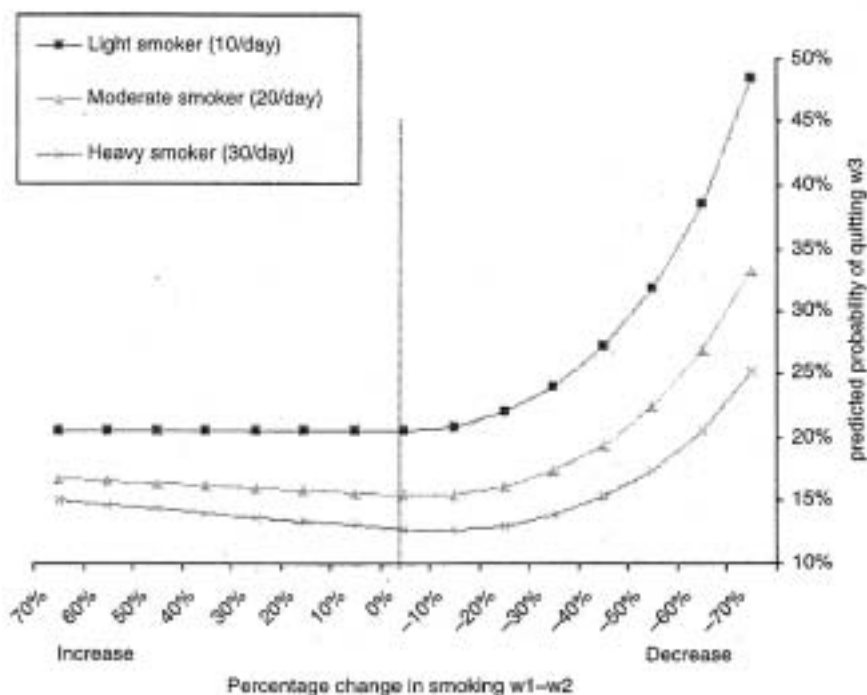
On aurait pu craindre que la limitation tabagique détournerait les fumeurs de l'arrêt complet: c'est l'inverse qui s'observe dans les six études cumulées par Danielsson, tant avec la gomme qu'avec l'inhaler, qu'il s'agisse de nicotine ou de placebo (6).

La limitation réussie au quatrième mois est même un facteur prédictif d'arrêt complet au douzième mois, ceci davantage avec la nicotine (30,1%) qu'avec le placebo (18,8%).

### LES ASPECTS NÉGATIFS DE LA LIMITATION DU NOMBRE DE CPJ

En matière de cancer du poumon, la durée totale de consommation de cigarettes est un facteur de risque beaucoup plus important que le nombre de cigarettes par jour. Or la limitation du nombre de CPJ implique une prolongation de la période de fume. Doubler la consommation dou-

Figure 3 – En abscisses, l'évolution en pourcentage de la consommation de cigarettes entre la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> enquête, et en ordonnées, la probabilité prédite d'arrêt lors de la 3<sup>e</sup> enquête chez des fumeurs âgés au début de 51 à 61 ans. Reprise à Falba T *et al.* Addiction. 2004; 99: 93-102 (Ref 30) avec l'autorisation de l'auteur et de la revue



ble le risque, doubler la durée d'exposition le multiplie par 23 ! (32)

Les taux de limitation persistante avec complément nicotinique sont très faibles (4,8% de la population ouverte à l'idée d'une réduction) (6).

D'autre part, le coût du soutien pharmacologique est important, surtout s'il s'étale sur une longue durée et s'ajoute à celui des cigarettes; de plus, la nicotine n'est accessible qu'en pharmacie et son goût est peu agréable.

Enfin, il est possible que la persistance de la limitation et la cessation ne concernent qu'un sous-groupe de fumeurs particulièrement concernés par leur santé; on ne peut donc étendre les conclusions à l'ensemble des fumeurs qui au début ne voulaient pas arrêter de fumer ou n'y arrivaient pas.

## UNE PERSPECTIVE D'AVENIR ? LE TABAC NON FUMÉ

Certains préconisent aujourd'hui, comme moyen d'aide à l'arrêt ou comme substitution définitive à la cigarette le «snus», c'est-à-dire un tabac réduit en poudre, humide et présenté dans des sachets semi-perméables (ressemblant à des mini-sachets de thé) ou en vrac, qu'on introduit entre lèvres et gencive ou entre joue et gencive. Les produits du tabac sont résorbés par la muqueuse buccale et donnent satisfaction à l'utilisateur, sans qu'il y ait combustion, ni inhalation, ni production de fumée environnementale, tous facteurs importants dans les risques du tabagisme.

En fonction des méthodes de production du tabac sans fumée, la quantité de nitrosamines cancérogènes y varie énormément, mais elle est et reste très limitée dans certaines marques produites en Suède et aux Etats-Unis. Les cancers de la bouche, décrits initialement comme conséquences du tabac non fumé à haute teneur en nitrosamines semblent ne plus se retrouver après emploi d'un «snus» de bonne qualité. Tout au plus, observe-t-on des lésions bénignes dans la cavité buccale (leucoplasies, régression gingivale) et peut-être un certain risque cardiovasculaire.

Le produit est largement utilisé en Suède, surtout par les hommes, bien plus que la nicotine médicamenteuse, alors que l'utilisation de cigarettes y baisse notablement, de même que le taux de cancers du poumon, qui chez les hommes y devient inférieur à celui des femmes.

Les taux de nicotine résorbée après prise de «snus» sont plus élevés que ceux provenant de la nicotine médicamenteuse (NRT). Le «snus» obtient donc des taux d'arrêt de la cigarette supérieurs à ceux de la NRT.

Le «snus» est actuellement interdit dans l'Union Européenne, sauf en Suède. Avant que cette interdiction ne soit levée, il faut qu'un organisme de surveillance et de contrôle externe à l'industrie cigarettière soit mis en place, pour assurer des conditions de fabrication offrant les garanties de sécurité nécessaires (33).

## UN MESSAGE COHÉRENT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'arrêt complet de la cigarette reste encore aujourd'hui la méthode optimale pour la réduction des risques tabagiques.

Faut-il pour autant abandonner à leur (triste) sort le grand nombre de fumeurs très dépendants de la cigarette pour lesquels cet objectif est irréaliste, car ils ne veulent pas arrêter ou n'y arrivent pas malgré des tentatives répétées comportant un soutien psychocomportemental et une pharmacothérapie classique de brève durée adéquats? Pour ces derniers, la limitation du nombre de CPJ pourrait être une alternative acceptable comme une étape (aussi brève que possible) vers l'arrêt complet, étape qui les fait progresser dans le cycle d'arrêt du tabagisme.

On ne doit pas perdre de vue que la limitation du nombre de CPJ, plus fréquente avec que sans nicotine de substitution, est hélas le plus souvent de courte durée et ne va pas nécessairement de pair avec une réduction des risques, surtout chez les grands fumeurs. Elle comporte en tout cas des risques-santé bien plus importants que l'arrêt complet.

La dépendance à la cigarette doit être considérée, pour ce groupe de fumeurs récalcitrants, comme une affection chronique, nécessitant un traitement de longue durée, voire de durée indéfinie, comme celle des drogues dures, voire comme le diabète et l'hypertension.

Dans cette optique, on peut prendre en considération pour éviter la rechute, l'utilisation indéfinie de nicotine de substitution (34) dont la (quasi-) innocuité a été bien démontrée (35) même en cas de pathologie cardiovasculaire stable et qui est de toutes manières moins dangereuse que la fumée de tabac (36).

Lorsque les conditions de sécurité du «snus» seront remplies et quand il sera disponible dans les bureaux de tabac, ce produit, beaucoup moins coûteux, pourra lui aussi être utilisé comme aide temporaire à l'arrêt ou si nécessaire, comme substitut à la cigarette, dont certains experts considèrent qu'il réduirait les risques de 90% (37).

Ces données représentent l'état actuel de la question. On peut espérer que la mise sur le marché, dans les prochaines années, de moyens peut-être plus puissants de contrôle du tabagisme tels la varénicline (38), le rimonabant (39) ou le vaccin anti-nicotine permettront d'augmenter sensiblement le taux de succès de l'arrêt et de réduire d'autant les indications des techniques moins satisfaisantes de limitation des risques.



## RÉFÉRENCES

- Russel MAH : Nicotine intake and its regulation. *J Psychosom Res.* 1980; **24**: 253-264.
- Dubois G. La réduction du risque tabagique. Rapport au Directeur général de la Santé, *La Documentation Française*, 2002, 72 pp.
- Hughes JR, Cummings KM, Hyland A: Ability of smokers to reduce their smoking and its association with future cessation. *Addiction.* 1999; **94**: 109-114.
- Riggs RL, Hughes JR, Pillitteri JL: Two behavioural treatments for smoking reduction: a pilot study. *Nicotine & Tobacco Research.* 2001; **3**: 71-76.
- Fagerström KO, Tejdning R, Westin A, Lunell E: Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications: hope for the recalcitrant smoker? *Tobacco Control.* 1997; **6**: 311-361.
- Danielsson T: Review of smoking reduction clinical data. SRNT Meeting, Pfizer Satellite Meeting, Prague 2005.
- Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, Kotlyar M, Malcolm R, Nides MA et al.: Effects of sustained release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking. *Am J Med.* 2004 ; **116**: 151-157.
- Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Peyton JIII, Reese TJ, Abdel-Latif O: Smokers of low yield cigarettes do not consume less nicotine. *N Engl J Med.* 1983; **309**: 139-142.
- Djordjevic M, Hoffman D, Hoffman I: Nicotine regulates smoking patterns *Prev Med.* 1997; **26**: 435-440.
- Molimard R. *La fume: Smoking. Sides*, Fontenay-sous-Bois, 2003, 262pp.
- Prignot J, Jamart J: What can be learnt from tobacco butts? *Int J Tub Lung Dis.* 2005; **9**: 210-215.
- Kozlowski LT, Frecker RC, Khouw V, Pope M: The misuse of «less-hazardous» cigarettes and its detection: hole blocking of ventilated filters. *Am J Public Health.* 1980; **70**: 1202-1203.
- Jarvis M, Boreham R, Primatesta P, Feyerabend C, Bryant A: Nicotine yields from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst.* 2001; **93**: 134-138.
- Gori GB: Smoking and Tobacco Control Monograph 13 (2001). USDHHS
- Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE: Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort. *BMJ.* 2004; **328**: 72.
- Farde de documentation tabac CRIOC 2005 Bruxelles.
- Kok de A, Besamusca EW, Vreeker CP, Lagrang E. Shag.: een teer onderwerp. Alkmaar keuring diens van waren, 1992, cité par Willemsen MC p 366 in *Tabaksgebruik: gevolgens een bestrijding*, Lemma Utrecht 2005, 447 pp.
- Ambrosino N: Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in males *Eur Respir Top.* 1999; **5**: 82.
- Iribarren C, Tekawa IS, Sydney S, Friedman GD: Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1773-1780.
- Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J et al.: Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study for Europe. *J Natl Cancer Inst.* 1999; **91**: 697-701.
- Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M: Smoking reduction, smoking cessation and mortality: a 16-year follow-up of 19.732 men and women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol.* 2002; **156**: 994-1001.
- Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E: Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax.* 2002; **57**: 967-972.
- Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M: Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA.* 2005; **294**: 1505-1510.
- England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC: Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol.* 2001; **154**: 694-701.
- Woodward M., Tunstall-Pedoe H, Smith WCS: Smoking characteristics and inhalation biochemistry in the Scottish population. *J Clin Epid.* 1996; **44**: 1405- 1410.
- Wennicke P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tonnesen P: Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo- controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction.* 2003; **98**: 1395-1402.
- Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV: Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; **22**: 487-495.
- Dar R, Stronguin F, Etter J-F: Assigned versus perceived placebo effects in nicotine replacement therapy for smoking reduction in Swiss smokers. *J Consult Clin Psychology.* 2005; **73**: 350-353.
- Pierce JP, Fiore MC, Novotny TE, Hatziandreu EJ, Davis RM: Trends in cigarette smoking in the United States. Educational differences are increasing. *JAMA.* 1989; **261**: 56.
- Hecht SS, Murphy SE, Carmella SG, Zimmerman CL, Losey L, Kramarczuk I et al.: Effects of reduced cigarette smoking on the uptake of a tobacco-specific lung carcinogen. *J Natl Cancer Inst.* 2004; **96**: 107-115.
- Falba T, Jofre-Bonet M, Bush S, Duchovny N, Sindelar J: Reduction of quantity smoked predicts future cessation among older smokers. *Addiction.* 2004; **99**: 93-102.
- Hill C : Pour en finir avec les paquets-année. *Revue Mal Respir.* 1992; **9**: 573-574.
- Foulds J. Smokefree tobacco pp63-81 in *Tobacco smoking: Harm reduction strategies* ERS Research Seminar Ferney Voltaire (France) Octobre 3-4 2005.
- Kozlowski LT, Strasser AA, Giovino GA, Erickson PA, Terza JV: Applying the risk/use equilibrium; use medicinal nicotine now for harm reduction. *Tobacco Control.* 2001; **10**: 2001-2003.
- Murray RP, Bailey WC, Danielsk et al.: Safety of nicotine polacrilex gum used by 3094 participants in the Lung Health Study. *Chest.* 1996; **109**: 438-445.
- Joseph AM, Fu SS: Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; **45**: 429-441.
- Levy DT, Mumford EA, Cummings KM, Gilpin EA, Giovino G, Hyland A et al.: The relative risk of a low-nitrosamine smokeless tobacco product compared with smoking cigarettes; estimates of a panel of experts. *Canar Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; **13**: 2035-2042.
- Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of an ?4?2 nicotine receptor agonist: optimizing results. Presentation at the American Heart association Congress 2005.
- Boyd ST, Fremming BA: Rimobabant – a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother.* 2005; **39**: 684-690.