

EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRÊT DU TABAC ET DU PRONOSTIC DU SEVRAGE TABAGIQUE.

Docteur Jean PERRIOT

Pneumologue - Addictologue

Dispensaire Emile Roux CLAT 63 - CRAMR

perriotjean@gmail.com



DIU de Tabacologie et d'aide au sevrage tabagique
Clermont-Ferrand le 21 Mars 2024



INTRODUCTION

NOTIONS GENERALES

LE TABAGISME EST UN COMPORTEMENT DE DEPENDANCE.

- **Rencontre entre un individu, un produit, un environnement.**
- **Acquisition puis maintien** (renforcements internes et environnementaux).
- **Dépendances** (psycho-comportementale, pharmacologique...sensorielle, identitaire).

JUSTIFICATION DE L'AIDE A L'ARRET.

- **Importante mortalité** (78 000 décès 2004, 100 000 en 2025 en France ?).
- **Demande d'aide du public et difficultés de l'arrêt** (arrêt, réduction).
- **Seul l'arrêt** (pas la réduction) **permet de réduire la mortalité** associée à l'usage de tabac.

DIFFICULTES DE L'EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRET.

- **Règles de l'évaluation scientifique imparfaitement applicables .**
- **Dimensions inquantifiables de la dépendance et pronostic du sevrage :**
 - Motivation (personnelle) à s'arrêter.
 - Maturation de la décision d'arrêt.
 - Personnalité, histoire et comorbidités du patient.
 - Environnement +/- aidant.

IL N'Y A PAS "UN" MAIS "DES" FUMEURS !

METHODES D'AIDE A L'ARRÊT DU TABAC

LE MOT "METHODE" EST IMPROPRE ET L'ÉVALUATION DE L'ARRÊT DIFFICILE.

SEVRAGE TABAGIQUE : PRISE EN CHARGE GLOBALE.

- Dépendances psycho-comportementale et pharmacologiques (...)
- Syndrome de manque et "craving".
- Effets secondaires de l'arrêt.
- Psycho-pathologie, pathologies somatiques, usage associé de SPA.

EVALUATION DE L'ARRET ET DE LA PRISE EN CHARGE DIFFICILE.

METHODOLOGIE DES ETUDES SOUVENT MEDIOCRE.

- Définition de l'arrêt du tabagisme.
- Moyens d'aides pharmacologiques.
- Moyens d'aides non pharmacologiques.
- Discussion.

R Molimard, JT Schwartz. Le traitement de la dépendance tabagique. INSERM. Paris, 1989.
Conférence de consensus. L'arrêt de la consommation de tabac. Editions EDK-Paris, 1998.
Expertise collective. Tabac, comprendre la dépendance pour agir. INSERM. Paris, 2004.
TP Georges. Médication treatments for nicotine dependence. Taylor & Francis. Boca Raton, 2006.
Treating Tobacco Use and Dependence. USDPHS, 2008 update.
HAS. Recommandation de Bonne Pratique, Octobre,2014.
American Thoracic Society, Jul 2020.



COMMENT DEFINIR L'ARRET ?

CRITERES DE DEFINITION.

TOTAL ET ABSOLU LORS DE L'EVALUATION ("prevalence ponctuelle": un jour donné, dans les 7 jours qui précèdent ou le mois avant la fin de l'essai : S9 - S12)

CONTINU ET PERMANENT DEPUIS LE DEBUT DU SEVRAGE ("abstinence maintenue")

- Arrêt à 6 mois : arrêt récent
- Arrêt à 12 mois : arrêt persistant
- Arrêt à 24 mois : arrêt confirmé.

DIFFERENCE ENTRE DEFAILLANCE " Lapse " et **RECHUTE** " Relapse ".

PATIENTS PERDUS DE VUE = RECHUTES !

L'ARRET.

QUAND FAUT-IL EVALUER L'ARRET ?

- A chaque consultation.
- Essais cliniques (J0, J7 jusqu'à fin du traitement médicamenteux, J 90 - J 180 – J 360).

COMMENT EVALUER L'ARRET ?

- Interview (20 % de fausses assertions à J 360)
- Marqueurs biologiques (non spécifique : CO E ou spécifiques : Cotinine, Anabesine, Anatabine).



ANAES. L'arrêt de la consommation de tabac. Conférence de consensus, Paris 8-9 octobre 1998. Éditions EDK, Paris, 1998, 413 p.

EVALUATION DES METHODES D'AIDE A L'ARRET.

RAPPEL SUR LA METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES.

NORMES REQUISES POUR LES DEMANDES D'AMM.

- **Etudes prospectives uni ou multicentriques randomisées en double aveugle contre PCB** (ou médicaments de références) **avec groupes parallèles.**
- **Quatre étapes principales** (après études sur l'animal)
 - **phase I** : première utilisation chez l'homme volontaire sain (dose min. toxique, pharmacocinétique du médicament).
 - **phase II** : porte sur des populations homogènes de petite taille (vérification des données précédentes, posologie optimale).
 - **phase III** : porte sur des populations de grande taille (vs placebo ou médicament de référence : groupes parallèles, randomisation, double aveugle) vérification de l'efficacité, affiner le traitement, rechercher des effets secondaires non identifiés.
 - **phase IV** : après mise sur le marché, dans les conditions d'emploi, recherche d'EI ou bénéfices.

PROBLEME DE L'EVALUATION DES MOYENS MEDICAMENTEUX

- Dernier mois du traitement (semaines 9-12).
- Semaine 24 et 52 (et si traitement interrompu).



ESSAIS CLINIQUES DE SEVRAGE TABAGIQUE

UNI OU MULTICENTRIQUES ET DEFINIS PAR UN PROTOCOLE PRECIS.

DEROULEMENT SCHEMATIQUE.

- **Phase d'évaluation** (Screening) **et consentement éclairé** (patient).
- **Phase de randomisation** (Baseline randomisation).
- **Phase d'essai** (Période thérapeutique, suivi ultérieur).
- **Evaluation finale avec analyse statistique** (Description de la méthodologie)

DIFFICULTES DES ESSAIS CLINIQUES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE.

- Population +/- homogène de fumeurs (comportement multicomposante).
- Multiples surdéterminants influençant l'arrêt du tabagisme.
- Rappels :
 - Evaluation et sélection des patients rigoureuses (critères d'inclusion et d'exclusion)
 - Prise en charge standardisée (et personnalisée !).
 - Validation de l'arrêt par interview et marqueurs du tabagisme.
 - Disponibilité de l'investigateur.
 - Suivi des cahiers investigateur et patient (observance).
 - Notification des événements (EI ou Pb intercurrents).

ESSAI DE PHASE III DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE.



Efficacité et tolérance d'un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$ dans l'arrêt du tabac. (Varénicline, phase 3)

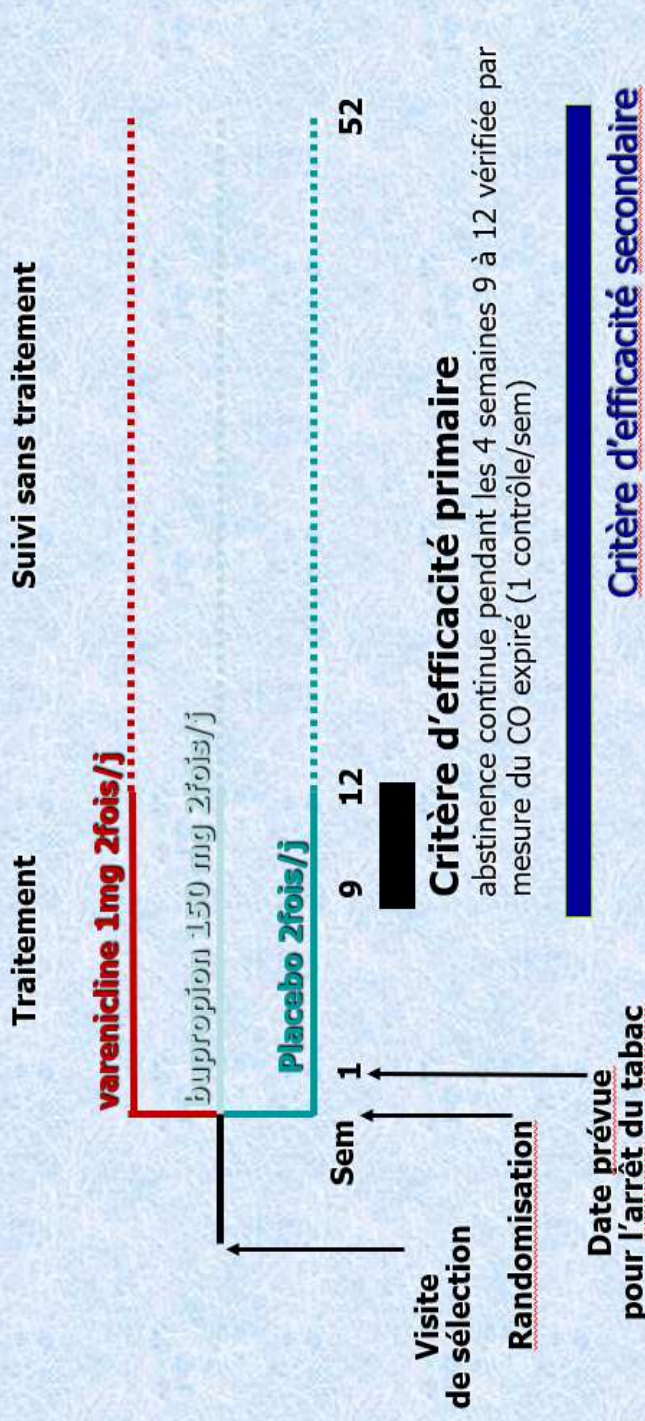
Tonstad S, Hays JT, Jorenby DE, Reeves K, Billing CB, Gong J, Azoulay S pour les investigateurs du programme de phase 3 Présentation à l'AHA Nov 2005

OBJECTIFS

Comparaison de l'efficacité de la Varénicline avec celles du placebo et du bupropion dans l'arrêt du tabac : deux études identiques (études 1 & 2)

Efficacité de la Varénicline dans le maintien de l'abstinence

Schéma des études 1 & 2



Sujets

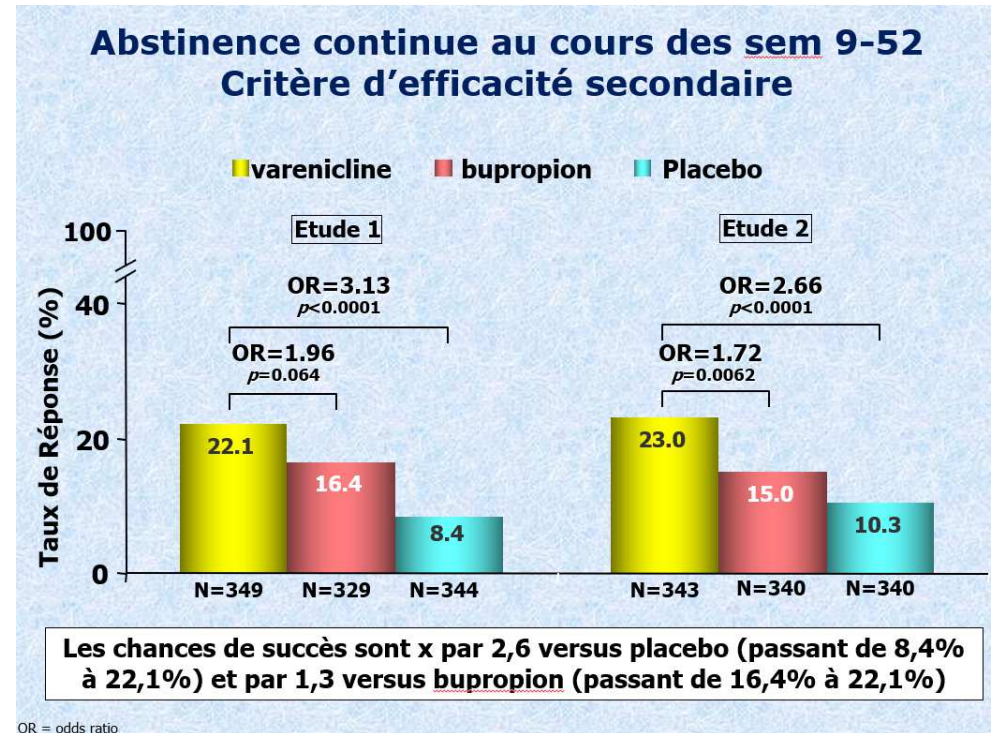
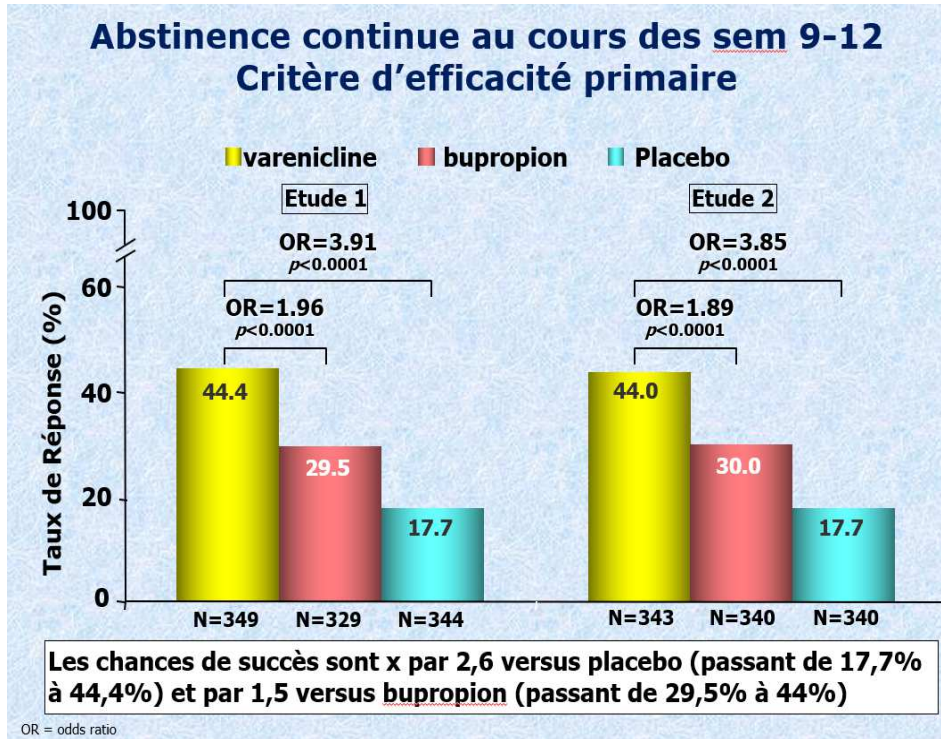
- Environ 340 sujets par bras dans chaque étude
- Fumeurs de 18 à 75 ans, motivés à l'arrêt du tabac
- Plus de 10 cigarettes par jour durant les 12 derniers mois, jamais traités par Bupropion

Etudes 1 & 2 : répartition des patients



* Les patients pouvaient arrêter le traitement étudié, tout en restant dans l'essai jusqu'à la fin.

EFFICACITE (abstinence continue)



TOLERANCE (EI et arrêt prématuré liés au traitement)

Études 1 & 2 : événements indésirables

événements indésirables les plus fréquents (varenicline)

	Etude 1			Etude 2		
	V	B	P	V	B	P
	N=349	N=329	N=344	N=343	N=340	N=340
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NAUSEES	98 (28.1)	41 (12.5)	29 (8.4)	101 (29.4)	25 (7.4)	33 (9.7)
Moyennes*	70 (71.4)	27 (65.9)	22 (75.9)	72 (71.3)	14 (56.0)	30 (90.9)
Modérées*	26 (26.5)	12 (29.3)	5 (17.2)	25 (23.8)	10 (40.0)	3 (9.1)
Sévères*	2 (2.0)	2 (4.9)	2 (6.9)	5 (5.0)	1 (4.0)	0 (0)
CEPHALEES	54 (15.5)	47 (14.3)	42 (12.2)	44 (12.8)	27 (7.9)	43 (12.6)
REVES ANORMAUX	36 (10.3)	18 (5.5)	19 (5.5)	45 (13.1)	20 (5.9)	12 (3.5)
FLATULENCE	20 (5.7)	14 (4.3)	10 (2.9)	20 (5.8)	7 (2.1)	8 (2.4)
CONSTIPATION	19 (5.4)	23 (7.0)	13 (3.8)	31 (9.0)	22 (6.5)	5 (1.5)

Études 1 & 2 : Arrêts prématurés de traitement

	Etude 1			Etude 2		
	V	B	P	V	B	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tous évènements indésirables	30 (8.6)	50 (15.2)	31 (9.0)	36 (10.5)	43 (12.6)	25 (7.4)
Evènements indésirables reliés au traitement	28 (8.0)	43 (13.1)	22 (6.4)	27 (7.9)	38 (11.2)	22 (6.5)
Nausées	9 (2.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	8 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

Maintien de l'abstinence : Schéma de l'étude

PHASE EN OUVERT DOUBLE-AVEUGLE SUIVI SANS TRAITEMENT



Critère d'efficacité primaire : abstinence continue au cours des semaines **13-24**, vérifiée par CO expiré

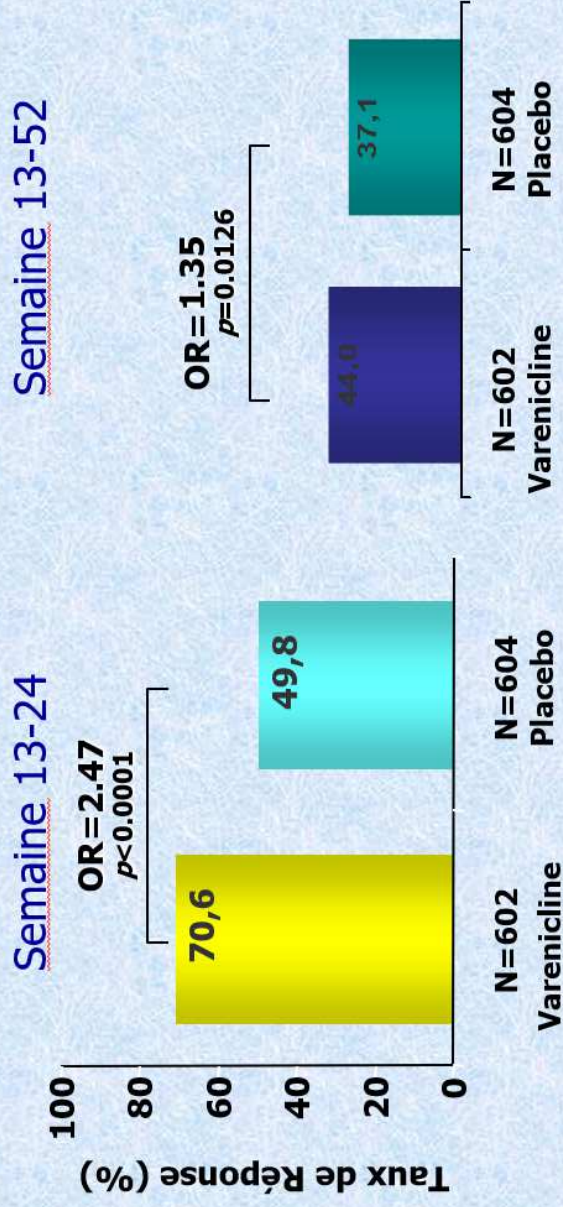
Critère d'efficacité secondaire :

abstinence continue au cours des semaines **13-52**, vérifiée par CO expiré

Patients

- Hommes ou femmes fumeurs
- 18-75 ans, motivés à l'arrêt du tabac
- Moyenne de ≥ 10 cigarettes/jour durant l'année précédente

Étude de maintien de l'abstinence : Abstinence continue confirmée par mesure du CO



Les chances de succès versus placebo sont x par 1,4 (passant de 49,8% à 70,6%) entre la semaine 13 et 24, et par 1,2 (passant de 37,1% à 44,0%) entre la semaine 13 et 52

Étude de maintien de l'abstinence : Événements indésirables

Effets secondaires les plus fréquents (Phase en ouvert)

	Etude en ouvert V n (%)	Nouvellement apparus Double aveugle V P	
		V n (%)	P
NAUSEES	645 (33.5)	7 (1.2)	4 (0.7)
Moyennes*	452 (70.1)	5	4
Moderées*	162 (25.1)	2	0
Sévères*	31 (4.8)	0	0
INSOMNIES	377 (19.6)	16 (2.7)	17 (2.8)
CEPHALEES	304 (15.8)	17 (2.8)	12 (2.0)
REYES ANORMAUX	276 (14.3)	6 (1.0)	0 (0)

Étude de maintien de l'abstinence : Arrêts prématurés de traitement

	Phase en ouvert V		Double aveugle V P	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tous événements Indésirables (EI)	229 (11.9)	10 (1.7)	8 (1.3)	
EI liés au traitement	200 (10.4)	6 (1.0)	4 (0.7)	
Nausées	62 (3.2)	0 (0)	0 (0)	

Aide à l'arrêt et troubles psychiatriques

Etude **EAGLES**

(Evaluating Adverse Global Events in Smoking Cessation Study)

Anthenelli RM, et al. *Lancet* 2016 ; 387: 2507-20.

Etude comparant la tolérance neuropsychiatrique et l'efficacité de la varénicline chez des fumeurs avec et sans troubles psychiatriques (12 sem. de Tt + 12 sem. de suivi sans Tt)

Non-psychiatric cohort* (n=3984)				Psychiatric cohort* (n=4074)			
Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)	Varenicline (n=1026)	Bupropion (n=1017)	Nicotine patch (n=1016)	Placebo (n=1015)

Anthenelli RM, et al. *Lancet* 2016 ; 387: 2507-20.

Diapositive M. Underner

EFFICACITÉ

Tous les traitements sont efficaces vs. PCB à 3 et 6 mois

Cohorte non psychiatrique			
	Patchs nicotine	Bupropion	Varénicline
OR (IC95%)	2,30 (1,83-2,90)	2,26 (1,83-2,85)	4 (3,20-5)
P	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001

Cohorte psychiatrique			
	Patchs nicotine	Bupropion	Varénicline
OR (IC95%)	2 (1,56-2,55)	1,87 (1,46-2,39)	3,24 (2,56-4,11)
P	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001

TOLÉRANCE

Aucun médicament n'était associé à une augmentation significative d'EI psychiatriques vs PCB

Évènements indésirables				
	Varénicline	Bupropion	Patchs nicotine	Placebo
Cohorte non psychiatrique	1,3 %	2,2 %	2,5 %	2,4 %
Cohorte psychiatrique	6,5 %	6,7 %	5,2 %	4,9 %

A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy

Peter Hajek, Ph.D., Anna Phillips-Waller, B.Sc., Dunja Przulj, Ph.D.,
Francesca Pesola, Ph.D., Katie Myers Smith, D.Psych., Natalie Bisal, M.Sc.,
Jinshuo Li, M.Phil., Steve Parrott, M.Sc., Peter Sasieni, Ph.D.,
Lynne Dawkins, Ph.D., Louise Ross, Maciej Goniewicz, Ph.D., Pharm.D.,
Qi Wu, M.Sc., and Hayden J. McRobbie, Ph.D.

Hajek P, et al. *N Engl J Med* 2019;380(7):629-637.

Etude randomisée contrôlée. E-cigarette vs. TNS (arrêt à 12 mois)
2 groupes de fumeurs motivés à l'arrêt comparables (âge, genre, absence de pathologie somatique ou psychiatrique ni addiction associée) FTCDm: 4,5
2045 candidats (998 exclus).

Tirage au sort :

- **E-cig** (2^{ème} génération et E-liquide 18mg Nicotine/ml)
356 patients terminent le protocole à M12 /456 assignés (1décès)
- **TNS** (au choix tous types et conseil d'associer TNS TD/FO)
342 patients terminent le protocole à M12/446 assignés (1décès)

RESULTATS

ARRET M12

- **E-cig** 18% > TNS : 9,9% OR = 1,83 (IC95% :1,30 – 2,58) ; p<0,001
- **E-cig** satisfaction à l'usage plus importante, meilleur contrôle du craving
- **M12** 39,5% des sujets utilisent encore la e-cig ; 4,3% des sujets encore un TNS

TOLERANCE BONNE

- **E-cig** irritation pharyngée et buccale 65,3% (vs 51,2% TNS)
- **TNS** nausées 37,9% (vs 31,3% e-cig)
- **E-cig** diminution de la toux au cours du temps OR=0,8 (IC95%: 0,6-0,9)

DISCUSSION

- **Dans cet essai l'E-cig est plus efficace que TNS pour aider l'arrêt** (à M12)
- **Aussi bonne tolérance pour E-cig que TNS** (tous types confondus)
- **Méthodologie ?** comparaison d'E-cig forte dose/nicotine vs. TNS dose indéterminée
réf: TNSTD+FO (OR=1,83 (IC95%:1,01-3,31) à M12 = résultats de e-cig de l'essai)
- **Nombreux utilisateur d'E-cig à long terme** (39,5%) vs. (4,3% TNS).
Interprétation négative : risque de toxicité ? vapofumage ? Reprise du tabac ?
Interprétation positive : E-cig = stratégie de réduction des risques et d'arrêt du tabac !

DISCUSSION GENERALE

AIDE A L'ARRÊT DU TABAC : UNE PRISE EN CHARGE CODIFIEE

ELLE DOIT OBEIR AUX REGLES DE L'EBM ET S'ADAPTER AUX BESOINS DES FUMEURS

- Importance de l'évaluation initiale (alliance et décisions thérapeutiques).
- Clinique, outils, expérience du thérapeute.
- Différents niveaux d'intervention (prise en charge globale).

CONDUITE DE LA PRISE EN CHARGE

- Thérapeute et fumeur : objectif commun (l'arrêt du tabac).
- Prise en compte par le thérapeute des besoins et attentes du fumeur.

QUE PENSER DES EVALUATIONS ?

UNE METHOLOGIE DE QUALITE DOIT ETRE GARANTIE

- Objectif, population (inclusion, exclusion).
- Définition de la prise en charge, du suivi et validation de l'arrêt (marqueurs).
- Validation de l'arrêt (date de validation).

DES BIAIS MULTIPLES (lecture critique des travaux : "design", méta-analyses sur 3 études...)

- **Il n' y a pas de "fumeur moyen".**
- Les essais cliniques sont réalisés dans des centres spécialisés ("vraie vie"?)
- Arrêt (médicaments) et maintien dans l'arrêt : étapes distinctes (soutien).
- Evaluation à S9-S12 et S52 (médicaments arrêtés à S12 et évaluation à S24-52) ?

PRONOSTIC DE LA TENTATIVE D'ARRÊT

FACTEURS PREDICTIFS ?

Tableau : 13.VI : Facteurs prédictifs de l'arrêt du tabac

Facteurs/succès	+	-	0
Âge	4	1	3
Hommes	3	0	2
Education/Niveau socio-économique	7	0	1
Couple	3	0	2
Entourage fumeur	0	2	0
Alcool	0	2	2
Indice de masse corporelle	2	0	1
Cigarettes/jour	0	7	1
Âge début tabagisme	2	0	0
Durée tabagisme	0	2	0
Durée éveil/première cigarette	3	0	0
Arrêt antérieur de tabac	2	1	1
Motivation	3	0	1
Connaissance des effets du tabac/santé	0	0	2
Maladie/tabac	0	1	2

Pronostic de la tentative d'arrêt du tabac (sevrage tabagique).

Facteurs individuels.

- 1 Dépendance, craving, niveau d'éducation (marqueur de précarité).
- 2 Motivation à l'arrêt
- 3 Facteurs environnementaux.

Prise en charge.

- 1 Contrôle du manque et du craving.
- 2 Accompagnement du sevrage (arrêt et suivi).

Contents lists available at ScienceDirect

Addict Behav 2016;53:175-180.

ELSEVIER

ADDICTIVE BEHAVIORS

Dependence and motivation to stop smoking as predictors of success of a quit attempt among smokers seeking help to quit

Michael Ussher ^{A*}, Geetanjali Kakar ^A, Peter Hajek ^B, Robert West ^C

Impact de dépendance et motivation en tant qu'indicateurs de l'arrêt du tabac ?

ECR (UK) : 864 adultes âge m : 44,2 ans, critères socio-démographiques connus
2 groupes : TNS vs Bupropion (8 Semaines)

Motivation évaluée par un score global : détermination à l'arrêt (1-5) et importance de l'arrêt (1-4).

Dépendance évaluée par : FTCD, HSI, critères non HSI du FTCD.

Résultats de l'arrêt à M1, M6, M12

Adjusted ^a multiple regressions	Time of smoking abstinence assessment (dependent variable)					
	4 weeks		6 months		12 months	
	OR (95% CIs)	LR ^b χ^2	OR (95% CIs)	LR ^b χ^2	OR (95% CIs)	LR ^b χ^2
FTCD	0.84 (0.78–0.89) p < 0.001***	30.27 p < 0.001***	0.83 (0.76–0.90) p < 0.001**	18.98 p < 0.001***	0.83 (0.74–0.92) p < 0.001**	12.19 p < 0.001***
HSI	0.78 (0.71–0.86) p < 0.001***	24.03 p < 0.001***	0.79 (0.69–0.90) p < 0.001**	12.72 p < 0.001***	0.81 (0.69–0.96) p = 0.013*	5.96 p = 0.015*
Non-HSI items from FTCD	0.77 (0.68–0.87) p < 0.001***	19.29 p < 0.001***	0.73 (0.62–0.86) p < 0.001***	15.13 p < 0.001***	0.68 (0.55–0.84) p < 0.001**	13.23 p < 0.001***
Motivation to quit	1.02 (0.95–1.09) p = 0.673	0.18 p = 0.672	0.98 (0.89–1.08) p = 0.636	0.22 p = 0.638	0.95 (0.84–1.07) p = 0.398	0.70 p = 0.403

- 1 - **La dépendance est le meilleur indicateur du résultat de la tentative d'arrêt.**
- 2 - La motivation à l'arrêt est davantage un indicateur de la qualité de la décision d'arrêt.
- 3 - Assurer une prise en charge et un suivi de qualité (besoin et attentes du patient).

CONCLUSION

COMMENT AIDER L'ARRET DU TABAC ?

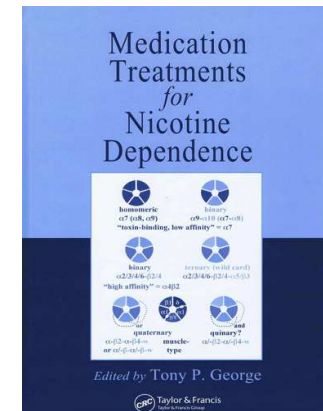
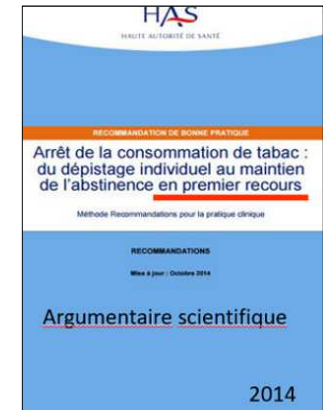
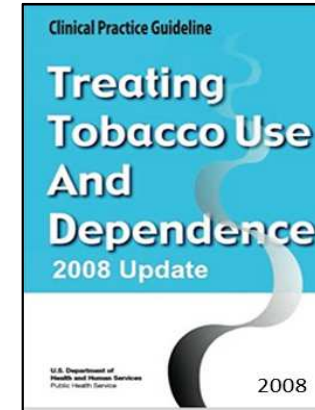
- Le fumeur "fumeur moyen" n'existe pas.
- Développer les moyens d'auto-assistance.
- Efficacité des thérapies de groupe.
- Améliorer la formation des acteurs sanitaires.
- Coordonner et hiérarchiser l'intervention en tabacologie.

ATTITUDE CRITIQUE VIS A VIS DES MOYENS D'AIDE !

- Qualité méthodologique des essais ?
- Essais cliniques et pratique clinique ?
- Médicaments divers (synd. de sevrage - craving) ?
- Moyens médicamenteux et non médicamenteux ?
- Place des thérapies non conventionnelles (acupuncture, hypnose...)?

TOUTE AIDE EST-ELLE "BONNE A PRENDRE" ?

Peiffer G. *Conférence de consensus. L'arrêt de la consommation de tabac*. Editions EDK, Paris, 1998.
 Molimard R. *Le courrier des addictions* 2003; 5(3) : 93-97.
 Salmi LR. Principes de lecture critique d'un article. *La lettre de l'infectiologue* 1999 ; 14(9) :411-415.
 White AR, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: CD000009.
 Barnes J, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD001008.



Remerciements à :
 G. Peiffer - Metz
 M. Underner - Poitiers

POUR EN SAVOIR PLUS

- R Molimard, JT Schwartz. Le traitement de la dépendance tabagique. INSERM, Paris, 1989.
- LR Salmi. Principes de lecture critique d'un article. La lettre de l'infectiologue 1999 ; XIV(9) :411-415.
- J Prignot, L Joosens. Médicaments d'aide à l'arrêt du tabac. CRIOC, Bruxelles, 2002.
- J Prignot, L Joosens. Méthodes annexes d'aide à l'arrêt du tabac. CRIOC, Bruxelles, 2002.
- J Prignot. Critères permettant de juger de l'arrêt de la consommation de tabac. Conférence de consensus. L'arrêt de la consommation de tabac. Editions EDK, Paris, 1998.
- Expertise collective. Tabac, comprendre la dépendance pour agir. INSERM. Paris, 2004.
- TP Georges. Medication treatments for nicotine dependence. Taylor & Francis. Boca Raton, 2006.
- Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Agency for Healthcare Research and Quality 2000, 2008 update.
- HAS. Recommandation de Bonne Pratique : Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien dans l'abstinence en premier recours Oct, 2014.
- Stratégie pour un Québec sans tabac 2020-2025. [Ministère de la Santé et Service sociaux](#). Québec, 2019.
- Canadian Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. CAN-ADAPTT/CAMH, Toronto, 2012.
- Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Persons Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force Agency for Healthcare Research and Quality, Jan 2021.
- Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-dependent Adults. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202:e5-e31.
- European network for smoking and Tobacco Prevention. 5th ENSP International Conference on Tobacco Control. Oct 2020; 6 (Suppl).