

REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE TABAC

Docteur Jean PERRIOT
Dispensaire Emile Roux
Clermont-Ferrand
jean.perriot@cg63.fr

DIU Tabacologie Clermont-Ferrand - 2014

La **REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE TABAC** s'inscrit à l'intérieur du concept de **REDUCTION DU RISQUE EN TABACOLOGIE** («**RISK REDUCTION STRATEGIES IN SMOKING**»).

- la cigarette est le mode de consommation de tabac le plus fréquent, toxique (combustion) et addictogène (nicotine). *Perriot J. Tabacologie et sevrage tabagique. Paris : John Libbey Eurotext, 2003.*
- la pathologie induite par le tabagisme est largement dose dépendante même s'il n'existe pas d'effet seuil. *Jimenez-Ruiz, et al. Eur Respir J 1998 ; 11 : 473-9.*
- l'essentiel de la toxicité du tabagisme n'est pas liée à la nicotine mais aux autres produits de combustion présents dans la fumée de tabac. *Martinet Y, et al. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 13S109-13S118.*

- l'arrêt du tabagisme est une épreuve difficile marquée de nombreux échecs :
 - * si 73,6 % des fumeurs expriment le désir d'arrêter de fumer ; seulement 22,3 % essaient et 4,1 % y arrivent seuls. *Etter JF, et al. Prev Med 1997 ; 26 : 280-5.*
 - * 80 % des tentatives d'arrêts les mieux aidées échouent. *Fiore MC, et al. US Public Health Service, 2000.*
 - * 80 % des fumeurs ne sont pas prêts à s'arrêter de fumer dans les 30 jours qui suivent. *Wewers ME, et al. Med 2003 ; 36 : 710-20.*

L'ARRET DU TABAGISME RESTE LA PRIORITE mais LA REDUCTION DE CONSOMMATION DE TABAC est une solution licite chez :

- les fumeurs en impasse dans leurs tentatives d'arrêts
- qui ne peuvent ou ne veulent pas s'arrêter de fumer
- qui ne veulent pas s'arrêter de fumer mais sont prêts à réduire leur consommation
- qui doivent s'abstenir de fumer temporairement

ELLE RELEVE D'UNE PRESCRIPTION ET D'UN ACCOMPAGNEMENT MEDICAL.

*Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt. Recommandation de bonne pratique. AFSSAPS. *Alcool Addictol* 2003 ; 25 (2 suppl) : 1S-44S.*

Treating Tobacco Use and Dependence : 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services, May 2008.

LA REDUCTION DE LA CONSOMMATION TABAGIQUE (« HARM REDUCTION ») : UN CONCEPT JUDICIEUX ?

DES FAITS

- 50 % des fumeurs décèdent prématurément de conséquences liées à leur tabagisme (2000 : 4.10⁶ décès ; 2020 : 10.10⁶ décès ? dans le monde).

*« Clearing the Smoke, Assessing the Science Base for the Tobacco Harm Reduction »
Food and Drug Administration - Institute of Medicine (2001)*

- Une perception différente selon que l'approche est individuelle ou générale :
 - * approche « Santé Publique » (prévention primaire, législation)
 - * approche « Individuelle » (tabagisme = addiction sévère = sevrage difficile : échec = pathologies et décès).

REDUCTION DE CONSOMMATION : NORME ADMISE « REDUCTION DE 50 % DE LA CONSOMMATION HABITUELLE » Prignot J. Formules alternatives à l'arrêt et emploi des marqueurs d'imprégnation in « la réduction des risques par un bon usage des substituts nicotiniques ». Les Entretiens du Carla 2011 ; 2 : 84-95.

DEUX ETUDES

Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005 ; 294 (12) : 1505-10.

Tverdal Aage, Bjartveit Kjell. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco Control* 2006 ; 15 : 472-80

Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005 ; 294 (12) : 1505-10.

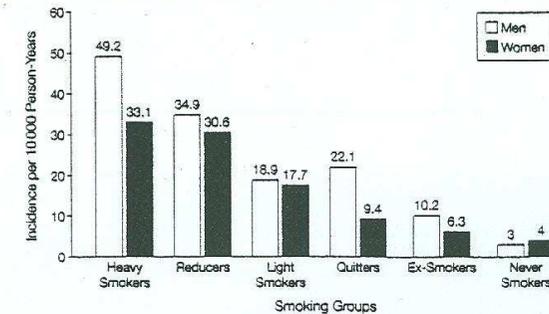
19 714 fumeurs (Hommes : 11 151 ; Femmes : 8 563) de plus de 15 cig/jour âgés de 20 à 93 ans ayant été suivi entre 1964 et 1988 avec 2 examens distants de 5 à 10 ans définissant 6 groupes de consommateurs la diminution de consommation de tabac de 50 % diminue significativement le risque de cancer du poumon.

Table 2. Background Characteristics According to Smoking Status at Second Examination for the Pooled Study Population

Demographics	Heavy Smokers (n = 7351)	Reducers (n = 832)	Light Smokers (n = 3189)	Quitters (n = 1455)	Ex-Smokers (n = 2881)	Never Smokers (n = 4006)	P Value*
No. of lung cancer cases	576	52	104	52	52	28	
Men, No. (%)	4896 (66.6)	600 (72.1)	1516 (47.5)	891 (61.2)	1897 (65.9)	1351 (33.7)	.001
Age, mean (SD), y	52.4 (9.8)	55.1 (11.2)	54.8 (11.0)	55.0 (11.6)	55.8 (10.9)	54.5 (12.3)	<.001†
Tobacco consumption, mean (SD), g/d							
At baseline	19.8 (8.7)	22.2 (12.3)	9.0 (4.3)	14.5 (12.1)			.001†
At follow-up	20.2 (8.9)	8.5 (5.5)	9.3 (4.2)				<.001†
Pack-years of smoking at baseline, mean (SD)	31.2 (20.0)	27.1 (21.0)	14.2 (8.5)	19.5 (18.1)	14.6 (16.2)		<.001†
Inhalers, %	5771 (78.5)	553 (66.5)	2073 (65.0)				<.001
Type of tobacco smoked, %							
Cigarettes only	4278 (58.2)	351 (42.2)	2341 (73.4)				<.001
Cigars, cheroots, pipe, or mixed	3073 (41.8)	481 (57.8)	848 (26.6)				<.001
Duration of smoking, mean (SD), y	33.1 (11.9)	34.4 (13.6)	31.1 (13.3)	28.8 (14.3)			.006†

*P values represent differences between the reducers and the continuous heavy smokers.
†Two-sample t tests. All other are χ^2 tests with 2-tailed P values.

Figure. Age-Standardized Incidence Rates of Lung Cancer



Incidence rates are based on the second examination in 11 151 men and 8563 women from Copenhagen, Denmark.

Table 4. Lung Cancer Risk by Smoking Status at the Second Examination*

	Smoking Category					
	Heavy Smokers	Reducers	Light Smokers	Quitters	Ex-Smokers	Never Smokers
No. of cases	576	52	104	52	52	28
Crude hazard ratio (95% CI)†	1.00	0.68 (0.50-0.91)	0.40 (0.32-0.50)	0.36 (0.27-0.49)	0.17 (0.13-0.23)	0.09 (0.06-0.13)
Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	1.00	0.73 (0.54-0.98)	0.44 (0.35-0.56)	0.50 (0.36-0.69)	0.17 (0.13-0.23)	0.09 (0.06-0.13)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Results from Cox proportional hazards regression analysis with age as underlying time scale.

†Cox regression model adjusted for sex and cohort of origin.

‡Multivariate analysis adjusted for sex, cohort of origin, inhalation habits (yes/no), tobacco type (cigarettes, cigars/pipe/cheroots, mixed), and years as smokers (continuous).

Tverdal Aage, Bjartveit Kjell. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco control* 2006 ; 15 : 472-80.

49 496 fumeurs (20-49 ans) examinés (entre 1970-1974) dans 3 centres médicaux en Norvège puis revus 3 à 13 ans après et 25 ans (2003) plus tard. Les causes de décès des individus sont corrélées à la consommation de tabac (classification en 6 groupes). Ceux qui réduisent de 50 % leur consommation de tabac diminuent leur risque de cancer lié au tabac (++) poumon) ; diminution non significative et inférieure aux autres catégories.

Table 5 Adjusted relative risk* (95% CI) of death from all causes, cardiovascular disease, ischaemic heart disease, smoking-related cancer or lung cancer, by smoking category, sex individually and both sexes together, with heavy smokers as reference (23798 male and female participants aged 20-49 at initial screening)

Sex category, deaths from	Never smokers	Ex-smokers	Quitters	Moderate smokers	Reducers	Heavy smokers
Men (n=23 798 aged 20-49 years)						
All causes	0.34 (0.31 to 0.38)	0.36 (0.33 to 0.40)	0.45 (0.40 to 0.51)	0.77 (0.71 to 0.83)	0.99 (0.80 to 1.22)	1.00
Cardiovascular disease	0.31 (0.26 to 0.36)	0.31 (0.26 to 0.36)	0.46 (0.39 to 0.55)	0.85 (0.75 to 0.96)	1.04 (0.75 to 1.43)	1.00
Ischaemic heart disease	0.29 (0.24 to 0.35)	0.30 (0.25 to 0.37)	0.45 (0.36 to 0.56)	0.89 (0.77 to 1.03)	0.94 (0.63 to 1.41)	1.00
Smoking-related cancer	0.23 (0.19 to 0.29)	0.26 (0.21 to 0.33)	0.33 (0.26 to 0.43)	0.65 (0.55 to 0.76)	0.72 (0.45 to 1.18)	1.00
Lung cancer	0.03 (0.01 to 0.06)	0.09 (0.05 to 0.14)	0.14 (0.08 to 0.23)	0.57 (0.45 to 0.72)	0.71 (0.36 to 1.39)	1.00
Women (n=25 698 aged 20-49 years)						
All causes	0.35 (0.31 to 0.40)	0.37 (0.31 to 0.44)	0.53 (0.43 to 0.65)	0.77 (0.68 to 0.88)	1.11 (0.74 to 1.67)	1.00
Cardiovascular disease	0.24 (0.19 to 0.32)	0.25 (0.16 to 0.37)	0.47 (0.31 to 0.69)	0.85 (0.66 to 1.10)	0.86 (0.35 to 2.13)	1.00
Ischaemic heart disease	0.28 (0.19 to 0.41)	0.20 (0.11 to 0.37)	0.68 (0.41 to 1.12)	0.92 (0.65 to 1.32)	1.13 (0.35 to 3.67)	1.00
Smoking-related cancer	0.16 (0.12 to 0.22)	0.18 (0.12 to 0.29)	0.24 (0.14 to 0.40)	0.64 (0.49 to 0.83)	1.40 (0.68 to 2.90)	1.00
Lung cancer	0.02 (0.01 to 0.04)	0.07 (0.03 to 0.16)	0.13 (0.05 to 0.29)	0.50 (0.36 to 0.69)	0.51 (0.12 to 2.08)	1.00
Both sexes						
All causes	0.34 (0.32 to 0.37)	0.37 (0.34 to 0.40)	0.47 (0.43 to 0.52)	0.76 (0.72 to 0.82)	1.02 (0.84 to 1.22)	1.00
Cardiovascular disease	0.28 (0.25 to 0.33)	0.30 (0.26 to 0.34)	0.46 (0.39 to 0.54)	0.86 (0.77 to 0.96)	1.02 (0.75 to 1.39)	1.00
Ischaemic heart disease	0.28 (0.24 to 0.33)	0.29 (0.24 to 0.34)	0.48 (0.39 to 0.58)	0.89 (0.78 to 1.02)	0.96 (0.65 to 1.41)	1.00
Smoking-related cancer	0.20 (0.17 to 0.24)	0.25 (0.20 to 0.30)	0.31 (0.25 to 0.39)	0.66 (0.58 to 0.76)	0.86 (0.57 to 1.28)	1.00
Lung cancer	0.03 (0.02 to 0.04)	0.08 (0.06 to 0.12)	0.14 (0.09 to 0.21)	0.55 (0.45 to 0.66)	0.66 (0.36 to 1.21)	1.00

LIMITES DE LA QUESTION TRAITÉE

THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES ET MOYENS MEDICAMENTEUX AUTRES QUE LES NRTs NE SERONT PAS DEVELOPPEES (comparaison).

NI LES AUTRES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DE LA NICOTINE : PREPs
« POTENTIAL REDUCED-EXPOSURE PRODUCTS ».

- Cigarettes fabriquées avec tabac modifié, filtres spéciaux, produits proches des cigarettes...
 - * non toxicité et/ou efficacité dans la réduction de consommation reste à démontrer
 - * peu ou pas commercialisées en Europe
- Snuss
 - * réduction de la consommation de tabac fumé en Suède obtenue (avec diminution de morbi-mortalité - hommes ++)
 - * produits toxiques, risques potentiels et/ou avérés de pathologies et dépendance
**Macara AW. Should doctors advocate snuss and other nicotine replacements ?
No. *BMJ* 2008 ; 336 : 359.**
 - * pression des manufacturiers de snuss sur l'Union Européenne pour lever l'interdiction de commercialisation... Réflexion sur l'intérêt non négligeable, les inconvénients potentiels... Aspects éthiques.

REDUCTION DE CONSOMMATION TABAGIQUE AIDEE PAR LES NRTs

**Le Houezec J, et al. Réduction de consommation tabagique et abstinence temporaire :
De nouvelles approches pour l'arrêt du tabac. *J Mal Vasc* 2003 ; 28 : 283-300.**

REDUCTION DE CONSOMMATION AIDEE PAR NRTs : EFFICACITE ?

META ANALYSES

Hughes JR, Carpenter JM. The feasibility of smoking reduction : an update. *Addiction* 2005 ; 100 : 1074-89.

- concerne les adultes (> 18 ans), grossesses exclues, absence de troubles psychiatriques.
 - * réduction spontanée possible mais rare (< 10 %), taux d'arrêt spontané annuel aux USA estimé entre 2 et 4 %
 - * interventions minimales peu d'intérêt en terme de réduction (< 10 %)
 - * réduction après échec de l'arrêt (TCC ou NRT) possible mais épuisement des effets au cours du temps
 - * intérêt de NRTs dans la stratégie de réduction versus PCB limitant le phénomène de compensation (COE)

Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Review* 2004, Issue 3.

- intérêt de NRT dans la stratégie de réduction à long terme (OR = 1,80 vs contrôle)
- intérêt de NRT pour induire à terme une cessation du tabagisme (OR = 1,62 vs contrôle)
- bonne tolérance (pas d'effets secondaires majeurs)

QUELQUES ETUDES

REDUCTION DE CONSOMMATION AVEC TNS

BMJ

RESEARCH

School of Health and Population
Sciences, University of
Birmingham, Edgbaston,
Birmingham B15 2TT

Correspondence to: D Moore
dj.moore@bham.ac.uk

Cite this as: *BMJ* 2009;338:b1024.
doi:10.1136/bmj.b1024

Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis

David Moore, senior reviewer Paul Aveyard, NIHR career scientist Martin Connock, systematic reviewer Dechao Wang, systematic reviewer Anne Fry-Smith, information specialist Pelham Barton, senior lecturer

TNS (TD et/ou FO) vs PCB Arrêt OR=2,06 (IC 95% : 1,34-3,15)

Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024

Risks and benefits of Long-Term Use of Nicotine Replacement Therapy (NRT) Products (Public Workshop). October 26-27, 2010

www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm221185htm

Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, Van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe U. Smoking reduction with oral nicotine inhalers : double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety *BMJ* 2000 ; 321 : 329-33.

400 fumeurs sains volontaires (inhalateur vs PCB, 18 mois encouragés à limiter leur consommation au maximum) suivi 24 mois. A 4 mois (26 % réduction groupe inhalateur vs 9 % PCB) à 24 mois (9,5 % réduction groupe inhalateur vs 3 % PCB). Bonne tolérance (intentions d'arrêts idem, nombreux d'arrêts différence non significative).

Table 1 Baseline demographic characteristics, including smoking status and history. Values are expressed as means (SD); range

	Placebo (n=200)	Active (n=200)
No of men	104	86
Age (years)	45.8 (10.5); 22-77	46.4 (10.5); 23-79
Weight (kg):		
Women	62.9 (10.6); 48-109	64.0 (11.2); 43-120
Men	81.5 (12.3); 57-121	80.1 (12.6); 58-130
Age when started smoking (years)	17.1 (2.7); 11-35	18.2 (4.4); 12-45
No of cigarettes smoked/day	30.3 (12.1); 15-70	28.2 (11.4); 15-70
Exhaled CO concentration (ppm)	27.1 (11.1); 10-61	27.1 (11.5); 10-61
FTND score	5.6 (2.0); 1-10	5.5 (2.1); 1-10

CO=carbon monoxide; FTND=Fagerström test for nicotine dependence.

Table 3 Efficacy results measured as sustained and point prevalence reductions in smoking and point prevalence abstinence rates according to treatment with oral nicotine inhaler (active treatment) or placebo

Definition	Time point (months)	No (%) with active treatment	No (%) with placebo	Odds ratio (95% CI)	P value (Fisher's test)
Sustained					
Reduction*	4	52 (26.0)	18 (9.0)	3.55 (2.04 to 6.19)	<0.001
	12	26 (13.0)	8 (4.0)	3.59 (1.65 to 7.80)	0.002
	24	19 (9.5)	6 (3.0)	3.39 (1.39 to 8.29)	0.012
Point prevalence					
Reduction†	4	83 (41.5)	44 (22.0)	2.52 (1.63 to 3.87)	<0.001
	12	59 (29.5)	43 (21.5)	1.53 (0.97 to 2.40)	0.085
	24	55 (27.5)	46 (23.0)	1.27 (0.81 to 2.00)	0.357
Abstinence‡	4	13 (6.5)	4 (2.0)	3.41 (1.16 to 10.01)	0.044
	12	16 (8.0)	12 (6.0)	1.36 (0.63 to 2.95)	0.557
	24	21 (10.5)	17 (8.5)	1.26 (0.65 to 2.47)	0.609

*Sustained reduction in number of cigarettes smoked daily by at least 50% from week 6, verified by decreased carbon monoxide concentrations compared with baseline.

†Point prevalence reduction of cigarettes smoked daily by at least 50% at months 4, 12, and 24, verified by decreased carbon monoxide concentrations compared with baseline.

‡No cigarettes smoked, verified by carbon monoxide concentrations <10 ppm at months 4, 12, and 24.

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 (5) : 487-95.

923 fumeurs (≥ 20 cig/jour) pas d'intention d'arrêt dans les 6 mois. 3 groupes : NRT (inhalateur ou N4 mg ou N15 mg ou combinaison), PCB, non intervention. Suivi 6 mois.

A 6 mois : NRT : consommation moyenne 10 cig/j, PCB 7,5 cig/j, contrôle 2,5 cig/j. Et NRT tentative d'arrêt 28 %, PCB 27 %, contrôle 21 %. Bonne tolérance. Taux d'arrêt idem dans chaque groupe et augmentation des tentatives d'arrêt dans le groupe réduction.

TABLE 4. Characteristics of participants 6 months after randomization, intention-to-treat analysis (variables with missing data at follow-up were set to their baseline values)*

	Nicotine (N = 265)	Placebo (N = 269)	Control (N = 380)	p-Value nicotine vs. placebo	p-Value nicotine vs. control	p-Value placebo vs. control
Cigarettes per day, mean (SD)	19.0 (11.1)	20.6 (10.0)	25.4 (12.6)	0.070	< 0.001	< 0.001
Reduction in CPD since baseline, mean (SD)	-10.9 (11.2)	-8.7 (10.0)	-4.9 (8.3)	0.022	< 0.001	< 0.001
Reduction in CPD since baseline, median	-10	-7.5	-2.5	0.037	< 0.001	< 0.001
Reduced CPD to $\leq 50\%$ of baseline, %	35.1	27.9	13.6	0.073	< 0.001	< 0.001
Smoke ≤ 10 cigarettes per day, %	23.4	17.1	10.8	0.070	< 0.001	0.020
CPD as % of baseline	64.7	72.1	83.1	0.006	< 0.001	< 0.001
Intensity of smoking, 0-100 score	62.8	67.8	75.4	0.018	< 0.001	< 0.001
Change in intensity of smoking	-14.3	-10.1	-4.4	0.054	< 0.001	0.001
Quantity of smoke inhaled, 0-10 score	6.0	6.4	6.9	0.028	< 0.001	< 0.001
Change in quantity of smoke inhaled	-1.3	-1.0	-0.5	0.19	< 0.001	0.003
No puff of tobacco in past 7 days, %	5.3	2.2	4.1	0.063	0.48	0.19
No puff of tobacco in past 4 weeks, %	4.2	1.9	3.9	0.120	0.85	0.14
Smoke tobacco, %						
Every day	87.9	94.4	94.1	0.030	0.002	0.20
Occasionally (not every day)	7.2	3.3	1.8			
Never	4.9	2.2	4.1			
Made ≥ 1 quit attempt of ≥ 24 hours since entry in the study, %	28.3	27.1	21.4	0.76	0.04	0.08
Stage of change, %						
Precontemplation	39.2	43.9	42.4	0.057	0.22	0.30
Contemplation	49.8	46.8	49.1			
Preparation	4.2	6.7	4.1			
Action	6.8	2.6	3.6			
Maintenance	0	0	0.8			

*CPD, cigarettes smoked per day.

Wennicke P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tonnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation : results from a double blind randomized, placebo-controlled trial nicotine gum with 2 years follow up. *Addiction* 2003 ; 98 : 1395-1402.

411 fumeurs motivés pour réduire (FTND ≤ 5 = N 2 mg ; FTND ≥ 6 = N 4 mg ad libitum 12 mois ; 9 visites de 30 mn) suivi 24 mois (comparaison groupe NRT vs PCB).

Réduction à 24 mois (NRT 6,3 % vs 0,5 % PCB), Abstinence à 12 mois (NRT 11,2 % vs 3,9 %) à 24 mois (9,3 % vs 3,4 %). Bonne tolérance ; corrélation entre la diminution du nombre de cigarettes et les marqueurs. Augmentation de la motivation à l'arrêt chez les réducteurs.

Table 2 Successful smoking reduction and cessation.

Time-point	Active gum (n = 205) n (%)	Placebo (n = 206) n (%)	Odds ratio (95% CI)	P value (Fisher's test)
Reduction (50-100%): sustained from week 6				
Month 4	28 (13.7)	10 (4.9)	3.10 (1.46-6.56)	0.002
Month 12	18 (8.8)	3 (1.5)	6.51 (1.89-22.5)	<0.001
Month 24	13 (6.3)	1 (0.5)	13.9 (1.80-107)	<0.001
Reduction (50-100%): point prevalence				
Month 4	50 (24.4)	21 (10.2)	2.84 (1.64-4.94)	<0.001
Month 12	43 (21.0)	27 (13.1)	1.76 (1.04-2.98)	0.036
Month 24	30 (14.6)	20 (9.7)	1.59 (0.87-2.91)	0.13
Cessation: point prevalence				
Month 4	13 (6.3)	1 (0.5)	13.88 (1.80-107)	<0.001
Month 12	23 (11.2)	8 (3.9)	3.13 (1.36-7.17)	0.005
Month 24	19 (9.3)	7 (3.4)	2.90 (1.19-7.07)	0.015

Table 4 Analysis of biomarkers of cigarette inhalation at 24 months according to outcome groups, i.e. smokers, reducers and abstainers, irrespective of treatment group; values are expressed as means (SD).

	Abstainers ^a n = 26	↔	Reducers = 50% ^b n = 25	↔	Reducers < 50% = 25% ^c n = 35	↔	Smokers < 25% ^d n = 67
No. of cigarettes/day	0 (0)	***	5.6 (5.0)	***	13.9 (4.8)	***	20.6 (6.3)
CO (p.p.m.)	3 (2)	***	12 (8)	***	22 (9)	NS	24 (9)
Plasma cotinine (ng/ml)	70 (106)	***	260 (148)	NS	280 (103)	*	327 (116)
Plasma thiocyanate (µg/ml)	3.0 (2.4)	***	6.2 (2.9)	***	8.9 (2.0)	NS	8.6 (2.5)

^aPoint prevalence abstinence = no smoking and CO ≤ 10 p.p.m. at 24 months. ^bReducers > 50% = subjects reducing smoking $\geq 50\%$ of baseline daily cigarette consumption. ^cReducers < 50% > 25% = subjects reducing smoking < 50% but $\geq 25\%$ of baseline daily cigarette consumption. ^dSmokers < 25% = subjects reducing < 25% including unchanged or increased cigarette consumption. P-values (Mann-Whitney U-test) for comparison between groups, i.e. a versus b; b versus c; c versus d; ***p < 0.001; **p < 0.05.

Fagerström KO, Tejding R, Westin Ake, Lunell E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications : hope for recalcitrant smoker ? *Tobacco control* 1997 ; 6 : 311-16.

143 fumeurs (H et F) FTND moyen = 7, consommation moyenne = 22,6 cig/j, prêt à réduire leur consommation diminution de consommation (4 semaines : 22,6 à 10,4 = 54 %, 1^{ère} semaine 34 %, ++ si choix NRT) diminution du COE (22,7 à 14,8 ppm = 35 %). Bonne tolérance. Confort de vie (manque et craving contrôlé) 93 % ont un désir d'arrêt (33 % dans le mois) ; 5 % d'abstinences.

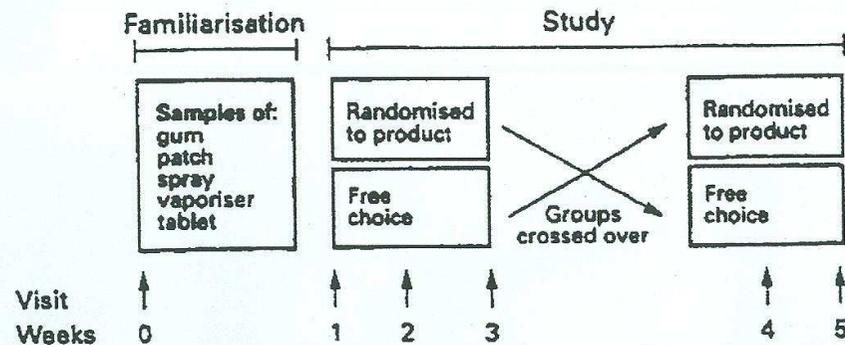


Figure 1 Design of the smoking reduction study. Weeks 2-3 comprise phase 1 of the study and weeks 4-5 comprise phase 2. Numbers indicate completion of each week.

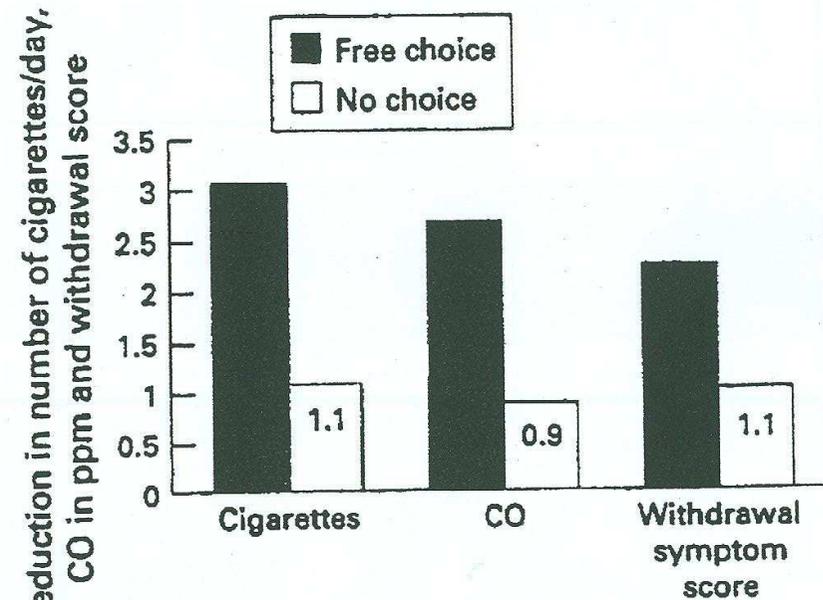


Figure 2 Effect of choice of medication compared with random allocation to medication on reduction of cigarettes per day, exhaled carbon monoxide (CO), and total withdrawal symptom score (see text for definition).

Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, Nides MA, Kiley JP. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3 094 participants in the lung health study. *CHEST* 1996 ; 109 : 438-45.

3 923 patients (N 2 mg Ad libitum + 12 réunions de groupe / 10 semaines) + 1 964 sujets contrôles. 5 ans de suivis. Bonne tolérance (aucun accident coronarien). 14 % ex F consomment 10 gommes/j et 5 % F 7 gommes/j. Par ailleurs, la réduction du COE est corrélée à la diminution du nombre de cigarettes consommées.

Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health study reseach Group. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51(12) : 1317-26.

La répétition de tentatives d'arrêts permet de ralentir la dégradation de la fonction ventilatoire (FEV1).

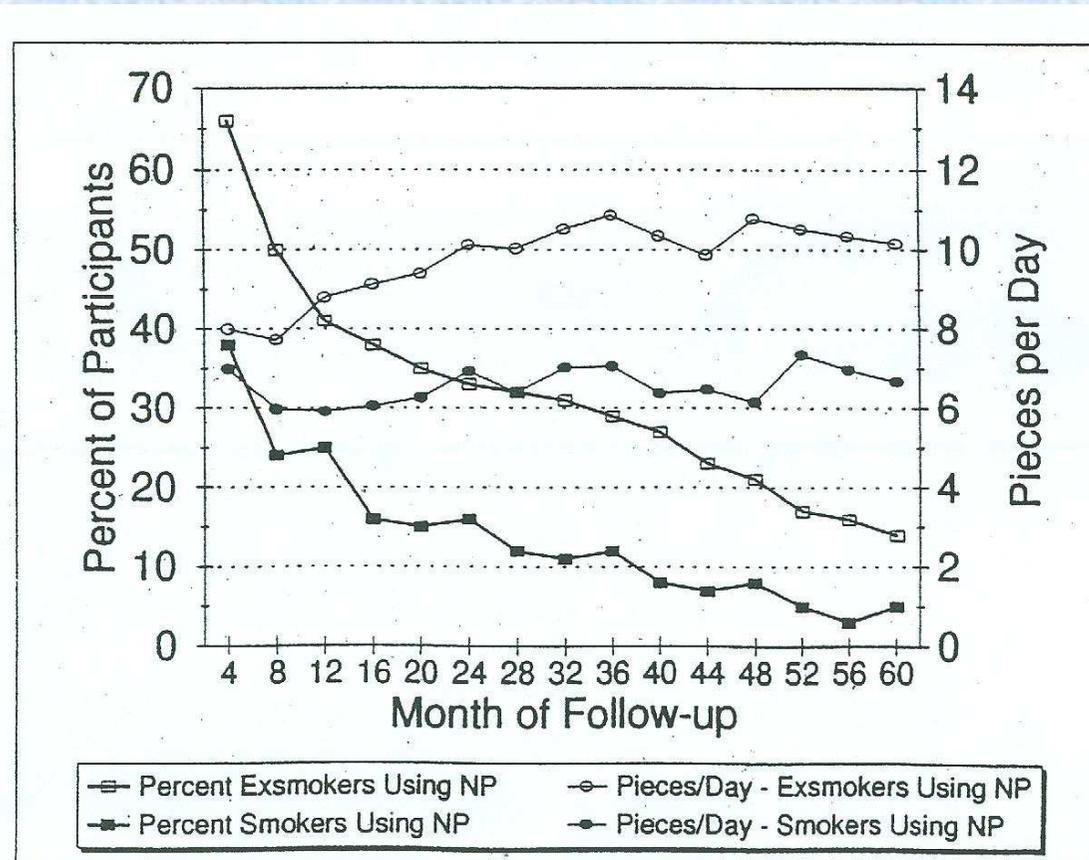


FIGURE 1. Percent and mean amount of reported use of NP by special intervention smokers and exsmokers.

Tonnesen P, Pisinger C, Huidberg S, Vennicke P, Breman L, Westin A, Thomsen C, Nilson F. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tobacco Res* 2005 ; 7(1) : 139-48.

220 asthmatiques persistants (légers-modérés). 3 groupes : réduction, arrêt (gomme ou inhalateur), poursuite. Mesure COE, thiocyanates/plasma. Peak Flow, médicaments dont β_2 Sm, HRB, symptômes. Evaluation au 4^{ème} mois. Légère amélioration clinique lors de la réduction, satisfaction de la réduction et absence de manque avec 79 % des patients motivés à l'arrêt (33 % dans le mois suivant).

Table 3. Change of biomarkers of cigarette inhalation after 4 months for abstainer, reducers, and smokers.

Parameter	Abstainers (n=27)			Reducers (n=33)			Smokers (n=50)		p value for linear trend
	Baseline	Change	p value ^a	Baseline	Change	p value ^a	Baseline	Change	
Cigarettes/day	20 (6)	-20 ± 6		18 (5)	-16 ± 5		20 (4)	-4 ± 6	
Expired CO (ppm)	19 ± 7	-17 ± 7	<.05	20 ± 7	-15 ± 8	<.0001	21 ± 8	-3 ± 7	<.0001
Cotinine (ng/ml)	243 ± 9	-124 ± 14	NS	231 ± 89	-122 ± 107	<.0005	253 ± 136	-18 ± 74	<.005
Thiocyanate (µg/ml)	7.93 ± 2.74	-5.03 ± 3.71	<.01	8.99 ± 2.34	-3.74 ± 3.34	<.005	8.09 ± 2.05	-.46 ± 1.69	<.01

Note. Values are mean (SD). Reducers=subjects smoking fewer than seven cigarettes per day.

^aComparisons of abstainers vs. smokers and reducers vs. smokers for changes in CO, cotinine, and thiocyanate, using the Mann-Whitney U-test and the chi-square test.

Table 8. Mean changes in asthma parameters of regulation for smokers, reducers, and abstainers after 4 months.

Characteristic	Abstainers (n=27)		Abstainers vs. smokers	Reducers (n=33)		Reducers vs. smokers	Smokers (n=50)	
	Baseline	Change		Baseline	Change		Baseline	Change
Morning PEFR (l/min)	426 (269-632)	42 (11; 73)	ns	406 (193-627)	10 (-9; 30)	ns	408 (253-757)	15 (.5; 29)
Evening PEFR (l/min)	413 (233-640)	47 (19; 74)	.07	410 (179-700)	15 (-7; 38)	ns	388 (246-749)	15 (.5; 29)
Daytime use of β_2 -agonists (puffs/day)	1.2 (0-8.3)	-.4 (-.1; -.7)	<.05	1.4 (0-5.9)	-.7 (-.1; -1.3)	ns	1.5 (0-9)	-.3 (.3; -.9)
Night time use of β_2 -agonists (puffs/night)	.1 (0-.9)	-.1 (0; -.2)	<.01	.2 (0-1.2)	-.1 (0; -.2)	<.05	.2 (0-10)	.4 (.9; -.2)
Daytime symptoms	1.21	-.75 (-.8; .2)	<.01	1.43	-.43 (-.0; -.8)	ns	1.49	-.19 (.3; -.7)
Nighttime symptoms	.33	-.05 (.3; -.4)	NS	.61	-.38 (-.1; -.6)	ns	.56	.03 (.3; -.3)
Bronchial provocation test: PC ₂₀ histamine (mg/ml)	2.9 (SD=2.7)	2.4 (SD=2.0)	.005	3.4 (SD=3.0)	1.1 (SD=2.6)	<.05	3.7 (SD=4.1)	.1 (SD=3.1)
Dose of inhaled corticosteroids (budesonide; µg/day) [Number of users]	728 (200-1600) [n=23]	-185 (50; -420)	.005	745 (200-2000) [n=30]	-82 (27; -191)	<.05	985 (200-6000) [n=47]	-6 (152; -164)
Dose of long-acting β_2 -agonists (µg/day) [Number of users]	63 [n=14]	-15 (-2; -27)	ns	59 [n=12]	9 (22; -4)	ns	63 [n=22]	20 (40; -0)

Note. Differences are mean changes, with 95% confidence intervals in brackets. The p values were calculated using the Mann-Whitney U-test. PEFR=peak expiratory flow rate, shown as mean value for 1 week. ns=p>.10.

Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, Van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe V. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tobacco Res* 2002 ; 4 : 433-9.

Parmi les fumeurs réducteurs (CPD 50 % 6^{ème} semaine à 2 ans) vs groupe contrôle :

- * cotinine : - 60 % vs 1 %
- * HDL cholestérol : - 2,42 vs 1,67

Rennard S, Daughton D, Fujita J, Oehlerking MB, Dobson JR, Stabl MG, Robbins RA, Thompson AB. Short-term smoking reduction is associated with reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers. *Eur Respir* 1999 ; 3 : 752-9.

15 fumeurs (> 40 cig/j) avec fonction respiratoire bronchoscopie acceptant réduction 9 semaines (N 2 mg x 10/jour) :

- 13/15 réduisent (- 44 % COE) donc possible
- inflammation bronchoscopie moindre sécrétion (-24 %) cellularité broncho-alvéolaire (-20 %) avec PN (- 38 %) et diminution activité élastasique
- bénéfiques patents rapides

Table 1. Baseline demographic characteristics including smoking status and history

Characteristic	Successful reducers (n = 25)	Control group (n = 285)
No. of cigarettes smoked/day	26.9 ± 8.7 (15-40)	29.0 ± 11.7 (15-70)
Exhaled CO level (ppm)	26.9 ± 12.1 (10-51)	27.5 ± 11.8 (10-61)
Plasma cotinine (ng/ml)	306 ± 145 (28-546)	355 ± 130 (37-760)
FTND score	4.96 ± 2.26 (1-10)	5.54 ± 2.05 (1-10)

Values are expressed as mean(SD or range).

Rennard S, Daughton D, Fujita J, Oehlerking MB, Dobson JR, Stabl MG, Robbins RA, Thompson AB. Short-term smoking reduction is associated with reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers. *Eur Respir* 1999 ; 3 : 752-9.

							Intergroup p value ^b
							0.53
							0.083
							0.024
							0.39
							0.11
							0.023
							0.054
							0.12
							0.49
							0.45
Pulse rate (n = 25, 285), beats/min	78.6 ± 11.0	-3.7 ± 10.4	0.089	76.9 ± 9.7	1.0 ± 11.0	0.15	0.043
Systolic BP (n = 25, 285), mmHg	130 ± 21	-9.5 ± 20.0	0.032	127 ± 18	-1.9 ± 16.7	0.040	0.099
Diastolic BP (n = 25, 285), mmHg	82 ± 12	-4.4 ± 13.9	0.167	80 ± 11	-1.2 ± 11.2	0.054	0.32
Weight (male) (n = 8, 138), kg	81.0 ± 7.1	2.1 ± 5.1	0.38	80.8 ± 12.9	1.1 ± 4.2	<0.001	0.55
Weight (female) (n = 17, 147), kg	62.7 ± 9.4	2.7 ± 2.4	<0.001	63.8 ± 11.2	1.6 ± 6.4	<0.001	0.029

WBC, white blood cell count; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; BP, blood pressure; FEV₁, forced expiratory volume during 1 s; FVC, forced vital capacity.

^a p value from Wilcoxon's signed rank sum test for within group comparison for change up to 24 months.

^b p value from Mann-Whitney U test for intergroup comparison for change up to 24 months.

REDUCTION DE CONSOMMATION AIDEE PAR NRTS : DANGERS ?

EXISTE-T-IL UNE THERAPEUTIQUE EFFICACE DENUEE DE RISQUE ?

MAIS : - la NRT a le meilleur rapport bénéfice/risque

- « Lung Health Study » ne révèle effet secondaire significatif

Sims TH, Fiore MC. Pharmacotherapie for treating tabacco dependance ; what is the ideal duration of therapy ? *CNS Drugs* 2002 ; 16 : 653-62.

Hajek, Mc Robbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments : Effects of product type, patient characteristics and cost to user. *Prev Med* 2007 ; 44 ; 230-4.

Mahmarion JJ, Moye LA, Nasser GA, Naguel SF, Bloom MF, Benowitz NL, Verani MS, Byrol WG, Pratt CM. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 125-30

IL N'Y A AUCUNE RAISON DE RECUSER CETTE OPTION THERAPEUTIQUE !

- pour les fumeurs en impasse dans leurs tentatives d'arrêt,
- les fumeurs qui ne peuvent ou ne veulent pas s'arrêter,
- les fumeurs qui ne veulent pas s'arrêter mais sont prêts à réduire leur consommation,
- les fumeurs qui doivent s'abstenir temporairement de fumer.

Dans l'objectif de préparer l'arrêt total (approche globale)

INCONNUES ET PERSPECTIVES.

MECONNAISSANCE DES MARQUEURS D'INTOXICATION

A cote de CO, Cotinine, thiocyanate... beaucoup d'autres marqueurs (toxicité ?) peu ou pas connus

Hurt RD, et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with Garm ? A pilot study using a nicotine inhaler, *Nicotine Tobacco Res* 2000 ; 2 : 327-36.

Shields PG. Tobacco Smoking, Harm Reduction, and Biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (19) : 1435-44.

Dupont P, Moreau A. Avantages et inconvénients de la réduction du tabagisme. *Courr Add* 2007 : 9 (1) : 22-24.

REDUCTION AIDEE DE NRTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE ?

Beaucoup de praticiens l'utilise déjà en France en dehors de toute recommandation

- risques paraissent limites par rapport aux bénéfices
 - * utilisation chez une femme déjà fumeuse (enceinte métabolisation de la nicotine augmentée)
 - * objectif de réduction de consommation (diminution de l'apport toxique CO)
- mais ne peuvent être exclus (impact sur récepteurs nicotiniques centraux)

Des études à mener, mais selon quelles modalités (ethique)

Conférence de Consensus. Grossesse et tabac. Lille, 2004. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34 : 3S1-3S480. *Treating Tobacco Use Dependence: 2008 Update*. US Dof HHS.

Clauzel AM. Au plan gynécologique et obstétrical in « la réduction des risques par un bon usage des substituts nicotiniques » les Entretiens du Carla 2001 ; 2 : 64-71.

Le Houezec J, et al. Les traitements nicotiniques substitutifs ont-ils des effets indésirables sur le foetus ? *Lett Pneumol* 2006 ; 10 (3) : 94-9.

Wisborg K. Nicotine Patches for Pregnant Smokers. A randomized Controlled Study. *Obstetric & Gynecology* 2000 ; 9 (6) : 967-71.

NRTs - OTC EN VUE DE LA REDUCTION DE CONSOMMATION ?

Jolicoeur DC, et al. Smoking cessation, smoking reduction, and delayed quitting among smokers given nicotine patches and a self-help pamphlet. *Subst Abuse* 2003 ; 24 (2) : 101-6.

223 fumeurs 42 patchs + manuel d'aide

- 6 mois * 12 % d'arrêt (6 semaines : 12 %)
- * 22 % tentatives (6 semaines : 21 %)

- parmi ceux qui ont continués à fumer

* consommation : 28 → 18 cigarettes/jour

* 14 % des fumeurs à 6 semaines avaient arrêtés à 6 mois.

NRT paraît à elle seule aider réduction et arrêt... A COURT TERME (6 mois).

QUELLE PLACE POUR L'ACTEUR SANITAIRE ?

Etude de réduction avec NRT versus population contrôle mettaient en exergue la nécessité d'un suivi... et d'ailleurs :

Hughes JR. Tobacco treatment specialists : A new profession. *J smoking cessation* 2008 ; 2 : 2-7.

FLUCTUATION DU COMPORTEMENT AU COURS DU TEMPS

Pickett KE, et al. Fluctuations of material smoking during pregnancy. *Obstet gynecol* 2003 ; 101 : 140-7.

Carpenter MJ, et al. Effect of smoking reduction on later cessation : A pilot experimental study. *Nicotine Tob Res* 2003 ; 5 : 155-62.

Carpenter MJ, Hughes JR, Keely JP. Effect of smoking reduction on later cessation : A pilot experimental study. *Nicotine Tob Res* 2003 ; 5 : 155-62.

Groupe avec sevrage initial (24^{ème} sem)

- Motiv changement <
- 34 % une tentative 24 h
- 9 % abstinence 7 jours

Groupe avec réduction initiale (24^{ème} sem)

- Motiv changement >
- 25 % une tentative 24 h
- 13 % abstinence 7 jours

Table 1. Participant characteristics

Baseline characteristics	Brief advice only (n=35)	Reduction plus brief advice (n=32)
Age mean (SD)	43 (12)	44 (9)
Gender (% female)	74%	63%
FTND	6 (2)	6 (2)
Cigarettes/day	24 (10)	23 (10)
Stages of change		
% Precontemplator	47%	53%
% Contemplator	47%	41%
Contemplation Ladder (0-10 point scale)		
Intend to quit in next month	3	3
Intend to quit in next 6 months	7	6
Previous quit attempts (median)	3	3

FTND, Fagerström Test for Nicotine Dependence.

Four participants indicated no intention to quit in the next 30 days during initial eligibility screening but later indicated preparation.

Table 2. Timeline of study procedures

Week(s)	Usual care group (n=35)	Reduction group (n=32)
-1		
0	Quit advice ± NRT ^a	Self-monitor
1-3	± NRT	Reduction treatment + NRT ^b
4	± NRT	Reduction treatment + NRT
5-24	± NRT	Quit advice + NRT ± NRT

^aUsual care participants received nicotine replacement therapy (NRT) if they agreed to set a quit date as part of brief advice. They continued to receive NRT as long as they remained abstinent.

^bAll reduction participants who agreed to reduce received NRT.

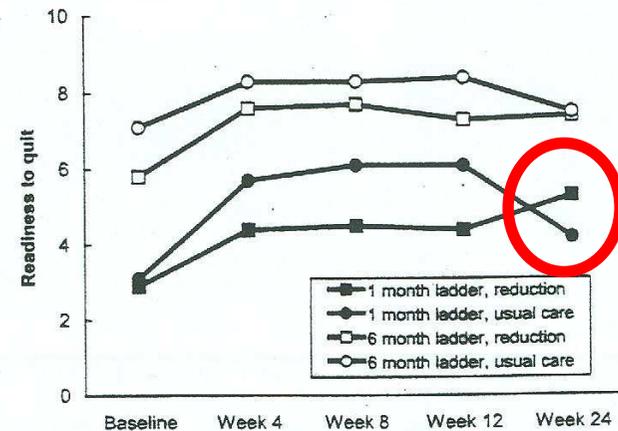


Figure 1. Changes in readiness to quit

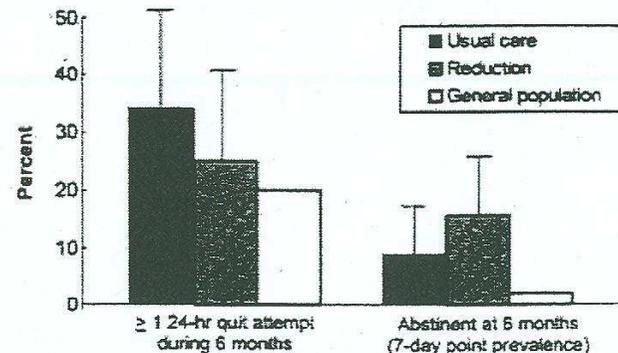


Figure 2. Percentage of quit attempts and abstinence (with confidence intervals)

PRISE EN CHARGE DES « HARD-CORE-SMOKERS »

- **Population spécifique résistante à l'arrêt du tabagisme constituée de fumeurs**
 - Peu convaincus d'être dépendants et de la toxicité du tabagisme
 - Peu sensibles aux messages de prévention du tabagisme, et aux interdictions de fumer
 - ayant débuté précocement leur consommation, gros consommateurs et dépendants
 - souvent polyconsommateurs, conditions socio-économiques et de formation moins élevées
- **Plusieurs enquêtes ont évalué la prévalence du phénomène : 5 à 16 %**
 - Emery S, et al. *Am J Pub Health* 2000 ; 90 (3) : 387-94.
 - Jarvis MA, et al. *BMJ* 2005 ; 326 : 1361.
 - Augstson EM, et al. *Nicotine Tob Res* 2004 ; 6(4) : 621-9.
 - Walsh RA, et al. *Health Promot J Austr* 2006 ; 17(1) : 54-60.

Pour de tels patients, la réduction de consommation aidée par NRTs pourrait être :

- * une solution d'attente préparatoire à l'arrêt
- * ou un pis-aller réduisant la toxicité d'une consommation destinée à durer

- Fagerström KO. Interventions for treatment - resistant smokers. *Nicotine Tobacco Res* 1999;1:S201-S205.

Autres solutions envisageables ?

HARM REDUCTION : SMOKELESS TOBACCO (Snus) ?



Berlin I, Mathern G. Connaissances actuelles des effets pour la santé du tabac oral avec attention particulière pour le Snus suédois. Rapport de la SFT pour la DGS. 1^{er} février 2008

N'induit pas de cancer bronchique ni de BPCO

Mais responsable de maladies et de morts

■ Mortalité globale

CPS1 OR:1,17(IC95%: 1,11-1,23)

CPS2 OR:1,18 (IC95%:1,08-1,29)

■ Et Cardiovasculaire

RR=1,28 (IC95%:1,06-1,55)

■ Cancer du pancréas

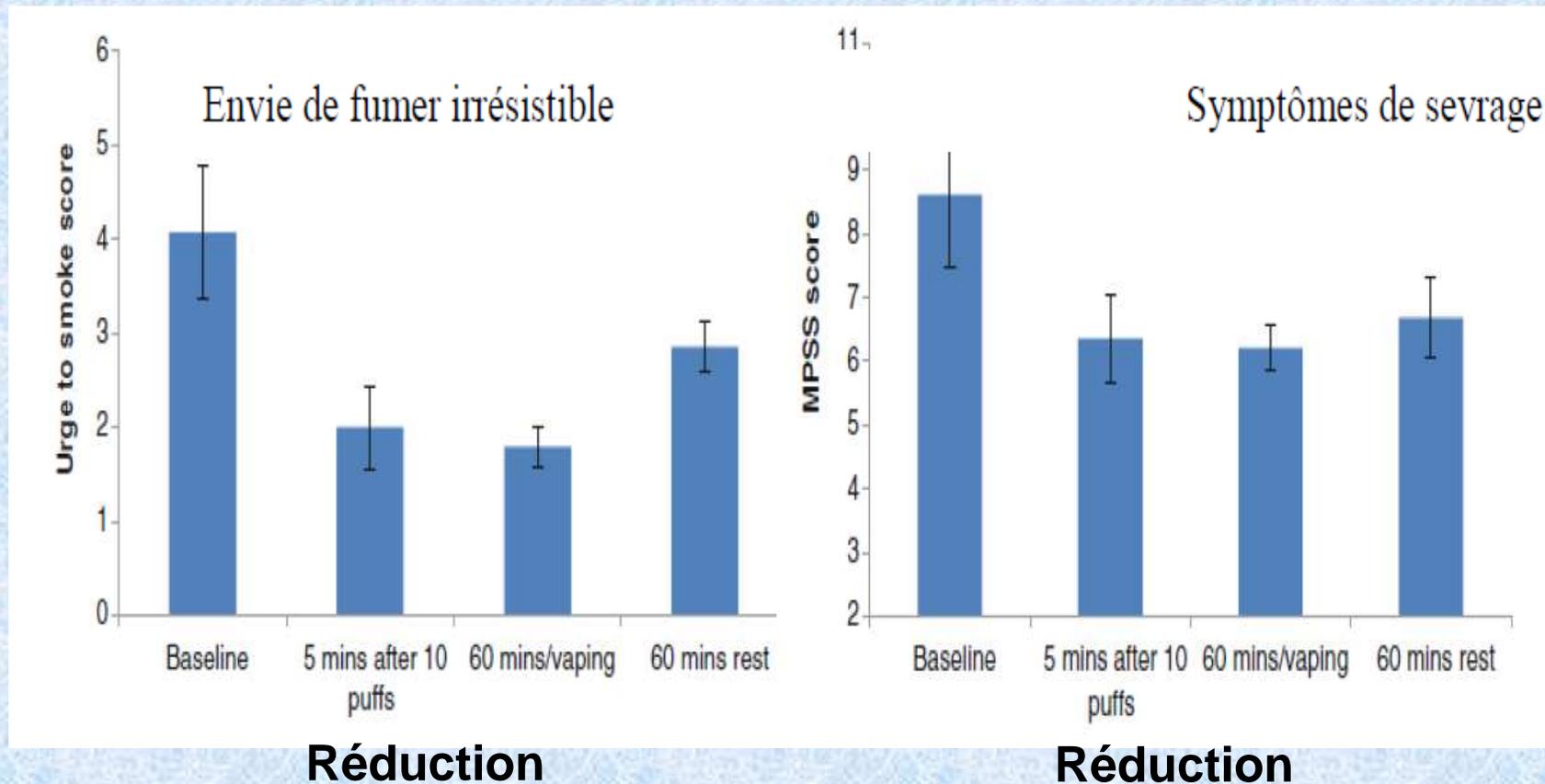
RR=1,67 (IC95%:1,12-2,50)

■ Path. gravidiques et mortalité périnatale,

Addictif (sevrage difficile)

Effacité de l'e-cig. pour l'arrêt du tabac et la réduction du risque tabagique

- **Effet sur le craving et le manque**
Dawkins L ; Psychopharmacology ; 2013



Effacité pour l'arrêt et la réduction du risque tabagique ?

- **Effacité dans la réduction de consommation et l'arrêt.**
Caponnetto P et al. PLoS One. 2013. 24;8(6):e66317.
 - 300 fumeurs sans intention d'arrêt; avec la e-cig.:
 - **Réduction** $\geq 50\%$ chez 22,3% à 12 sem. et **10,3%** à 1 an.
 - **Arrêt du tabac** chez 10,7% à 12 sem. et **8,7%** à 1 an
 - **A 1 an, 26,9% des abstinentes utilisaient leur e-cig.**

Bénéfice en terme de réduction de la consommation

- **Effets indésirables** : Irritation de la bouche (14,8%)
irritation de la gorge (7,4%) , toux sèche (11,1%).
Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2013 Jul 20.

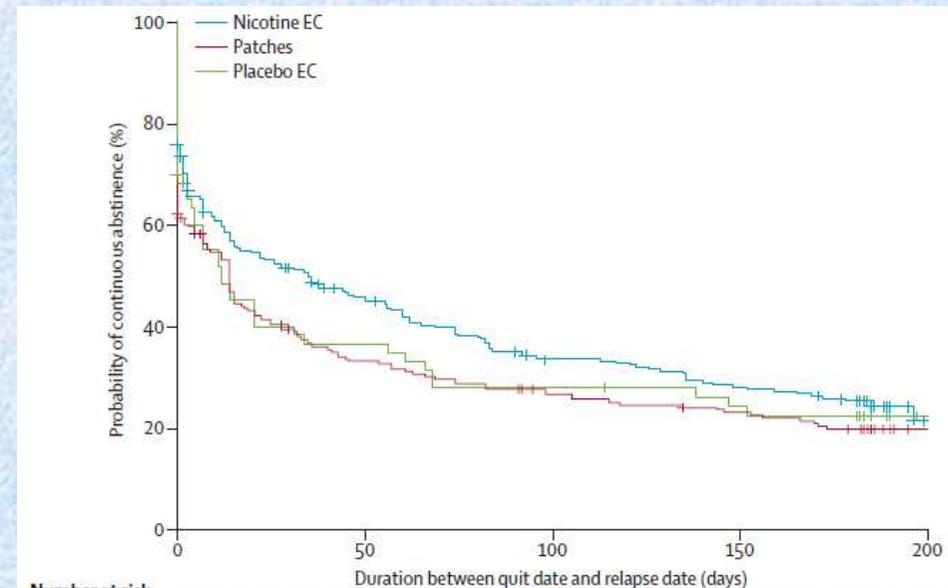
Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial

www.thelancet.com Published online September 7, 2013

Christopher Bullen, Colin Howe, Murray Laugesen, Hayden McRobbie, Varsha Parag, Jonathan Williman, Natalie Walker

- Etude contrôlée et randomisée :
e-cig 16 mg vs e-cig. 0 mg vs patch 21 mg
- Fumeurs motivés à l'arrêt et début du TTT 7 J avant QD
- Abstinence à 6 mois:
 - 7,3% e-cig à 16 mg
 - 4,1% e-cig placebo
 - 5,8% patch

NS



CIGARETTE ÉLECTRONIQUE ET REDUCTION DES RISQUES ?



Les cartouches de nicotine existent en différentes concentrations :

- 6-8 mg / ml
- 10-14 mg / ml
- 16-18 mg / ml
- 24-36 mg / ml

- Délivrance de nicotine : inhaler < e-cig < cig
- Effet sur le craving : e-cig = inhaler < cg
- Rôle du « throat hit » (f) taux nicotine

Tabagisme de 1 à 4 cigarettes par jour :

RR décès (cardiopathie ischémique ; H et F) = 2,7
 RR décès (cancer bronchique ; F) = 5
 RR angor ou infarctus non léthal x 2

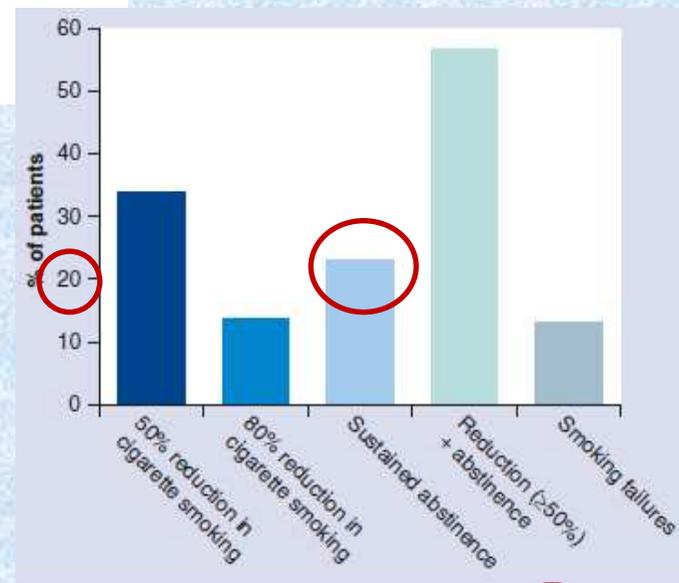
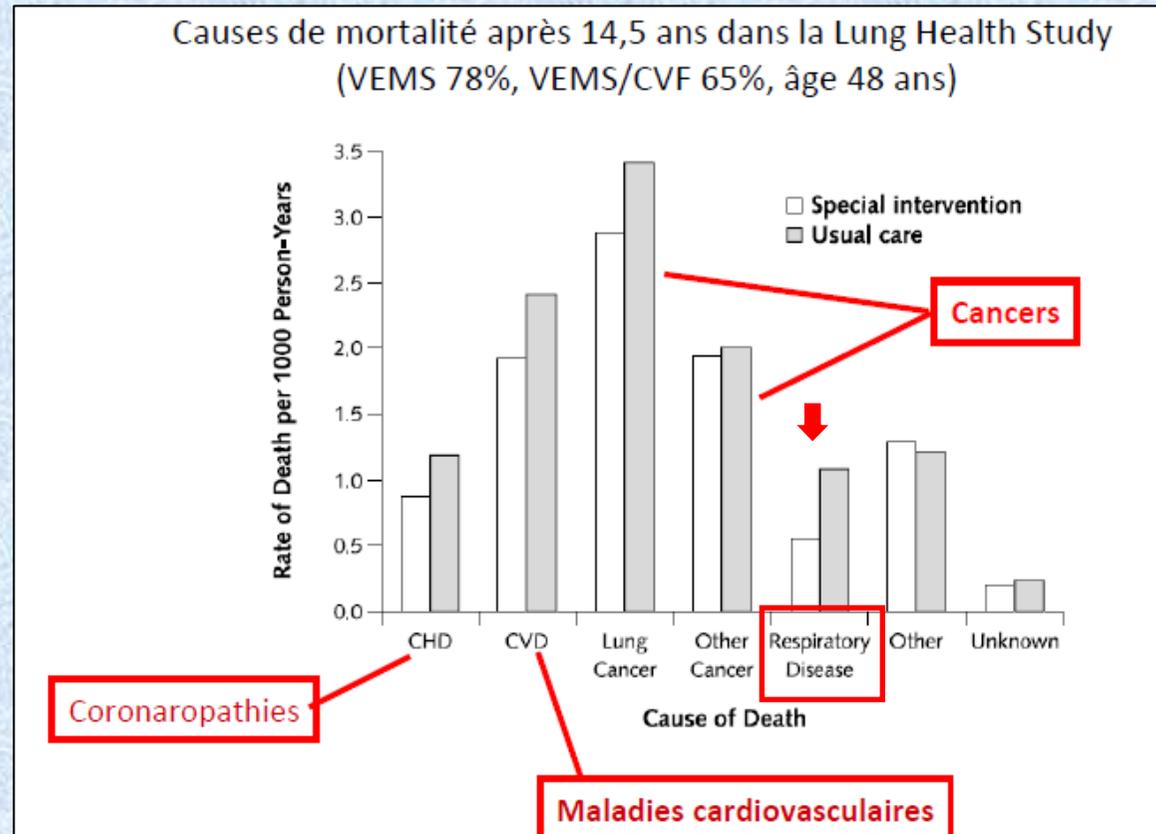


Figure 4. Participants' smoking status after 24 weeks of electronic cigarette use.

This illustration was developed based on the findings of the study by Polosa et al. (12)

Underner M, Peiffer G. *Rev Mal Respir*, 2010;10:1150-63
 Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette. OFT, mai 2013
 Polosa R, et al. *BMC Public Health* 2011;11:786

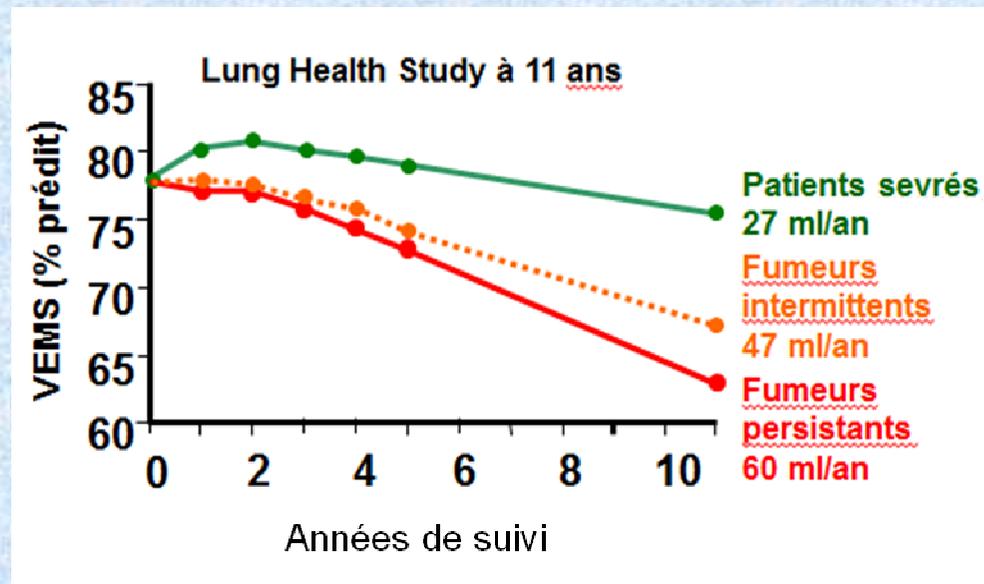
CAUSES DE DECES DES FUMEURS AVEC BPCO



Anthonisen et al. *Ann Intern Med* 2005; 142:233-239

SEUL L'ARRET DU TABAC FREINE L'EVOLUTION DE LA BPCO

Il ralentit la décroissance du VEMS
(et réduit la fréquence des exacerbations)



Anthonisen et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:675-679

FUMEUR AVEC BPCO = OBJECTIF = ARRET COMPLET DU TABAC

CONCLUSION

L'ARRÊT TOTAL DU TABAGISME RESTE UNE PRIORITE MAIS :

- l'arrêt du Tabagisme est une épreuve difficile marquée de fréquents échecs
- le tabagisme est responsable d'une lourde morbi-mortalité
- la pathologie induite par le tabagisme est largement dose dépendante même s'il n'existe pas d'effet seuil
- l'essentiel de la toxicité du tabagisme n'est pas lié à la nicotine mais aux produits irritants, monoxyde de carbone et goudrons produits de combustion contenus dans la fumée de tabac.

IL EST DONC JUSTIFIE DE PROPOSER UNE REDUCTION DE CONSOMMATION TABAGIQUE CHEZ :

- les fumeurs en impasse dans leur tentative d'arrêt
- les fumeurs qui ne peuvent ou ne veulent pas s'arrêter
- les fumeurs qui ne veulent pas s'arrêter mais sont prêts à réduire leur consommation
- les fumeurs qui doivent s'abstenir temporairement de fumer

L'OBJECTIF RESTE DE PREPARER L'ARRÊT TOTAL, LA PRESCRIPTION DE NRTS DANS UN OBJECTIF DE REDUCTION DE LA CONSOMMATION RELEVE DONC A LA FOIS D'UNE PRESCRIPTION ET D'UN ACCOMPAGNEMENT MEDICALISE. (Perriot J. in Nicotine Replacement Therapies - Consensus of European Experts on Indications and Contraindications. Les entretiens du Carla 2008,18).