

UNIVERSITE MONTPELLIER I

U.F.R DE MEDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Guillaume Fond

Le 30 septembre 2010

Titre :

La dépression majeure diminue le taux d'abstinence tabagique

Directeur de thèse : Sébastien GUILLAUME

JURY

M. Jean-Philippe BOULENGER

M. Philippe COURTET

M. Jean-Louis PUJOL

M. Sébastien GUILLAUME

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur



PERSONNEL ENSEIGNANT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2009-2010

Professeurs honoraires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| ALLIEU Yves | DU CAILAR Jacques |
| ALRIC Robert | DUMAS Robert |
| ASTRUC Jacques | DUMAZER Romain |
| AYRAL Guy | FABRE Serge |
| BAILLAT Xavier | FREREBEAU Philippe |
| BALDY-MOULINIER Michel | GODLEWSKI Guilhem |
| BALMES Jean-Louis | GRASSET Daniel |
| BALMES Michel | GREMY François |
| BALMES Pierre | GROLLEAU-RAOUX Robert |
| BANSARD Nicole | GUILHOU Jean-Jacques |
| BAUMEL Hugues | HERTAULT Jean |
| BAYLET René | HUMEAU Claude |
| BILLIARD Michel | IZARN Pierre |
| BLARD Jean-Marie | JAFFIOL Claude |
| BORIES-AZEAU Antoine | JANBON Charles |
| BOUDET Charles | JANBON François |
| BOURGEOIS Jean-Marie | JARRY Daniel |
| BUREAU Jean-Paul | JEAN Roger |
| CALLIS Albert | LABAUGE Robert |
| CHAPTAL Paul-André | LAFFARGUE François |
| CIURANA Albert-Jean | LAMARQUE Jean-Louis |
| D'ATHIS Françoise | LAPEYRIE Henri |
| DEJEAN Yves | LORIOT Jean |
| DEMAILLE Jacques | LOUBATIERES M.Madeleine |
| DESCOMPS Bernard | MAGNAN DE BORNIER Bernard |

| | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| MANDIN André | PUJOL Henri |
| MARCHAL Georges | RABISCHONG Pierre |
| MARTY-DOUBLE Christiane | RAMUZ Michel |
| MARY Henri | RIEU Daniel |
| MATHIEU-DAUDE Pierre | RIOUX Jean-Antoine |
| MEYNADIER Jean-Charles | ROCHEFORT Henri |
| MICHEL François-Bernard | ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean-Pierre |
| MICHEL Henri | SANCHO-GARNIER Hélène |
| MIMRAN Albert | SANY Jacques |
| MION Charles | SENAC Jean-Paul |
| MION Henri | SERRE Arlette |
| MIRO Luis | SIMON Lucien |
| NAVARRO Maurice | SOLASSOL Claude |
| NAVRATIL Henri | SUQUET Pierre |
| OTHONIEL Jacques | THEVENET André |
| PAGES André | VERNHET Jean |
| PEGURET Claude | VIDAL Jacques |
| POUGET Régis | VISIER Jean Pierre |
| POURQUIER Henri | |
| PUECH Paul | |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

| | |
|-------------------------|---|
| AUSSILLOUX Charles | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| BLANC François | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| BOUSQUET Jean | Pneumologie ; addictologie |
| BRINGER Jacques – Doyen | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| BRUEL Jean Michel | Radiologie et Imagerie médicale |
| CANAUD Bernard | Néphrologie |

| | |
|----------------------|---|
| CASTELNAU Didier | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| CLAUSTRES Mireille | Génétique |
| CLOT Jacques | Immunologie |
| DAURES Jean Pierre | Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention |
| DEDET Jean Pierre | Parasitologie et Mycologie |
| DIMEGLIO Alain | Chirurgie Infantile |
| DUBOIS Jean Bernard | Cancérologie ; radiothérapie |
| ECHENNE Bernard | Pédiatrie |
| ELEDJAM Jean Jacques | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| GODARD Philippe | Pneumologie ; addictologie |
| GUERRIER Bernard | Oto-Rhino-Laryngologie |
| JEANDEL Claude | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| JOURDAN Jacques | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| LARREY Dominique | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| MONNIER Louis | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| MOURAD Georges | Néphrologie |
| PELISSIER Jacques | Médecine physique et de réadaptation |
| PREFAUT Christian | Physiologie |
| ROSSI Michel | Biophysique et médecine nucléaire |
| SULTAN Charles | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| TOUCHON Jacques | Neurologie |
| UZIEL Alain | Oto-rhino-laryngologie |

PU-PH de 1^{re} classe

| | |
|-------------------|---|
| ALBAT Bernard | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| ARNAUD Bernard | Ophtalmologie |
| ARTUS Jean-Claude | Biophysique et Médecine nucléaire |
| ASENCIO Gérard | Chirurgie orthopédique et Traumatologique |
| AVEROUS Michel | Urologie |
| BACCINO Eric | Médecine légale et droit de la santé |

| | |
|------------------------------|---|
| BALDET Pierre | Anatomie et cytologie pathologiques |
| BLAYAC Jean Pierre | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| BLOTMAN Francis | Rhumatologie |
| BONAFE Alain | Radiologie et imagerie médicale |
| BONNEL François | Anatomie |
| BOULENGER Jean Philippe | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| BOULOT Pierre | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| CAPDEVILA Xavier | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| COLSON Pascal | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| COMBE Bernard | Rhumatologie |
| COSTA Pierre | Urologie |
| COUBES Philippe | Neurochirurgie |
| CRAMPETTE Louis | Oto-rhino-laryngologie |
| DAUZAT Michel | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire : option médecine vasculaire |
| DAVY Jean Marc | Cardiologie |
| DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| DOMERGUE Jacques | Chirurgie générale |
| DUJOLS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication |
| ELIAOU Jean François | Immunologie |
| FABRE Jean Michel | Chirurgie générale |
| GALIFER René-Benoît | Chirurgie infantile |
| GUILLOT Bernard | Dermato-vénéréologie |
| HAMAMAH Samir | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| HEDON Bernard | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| HERISSON Christian | Médecine physique et de réadaptation |
| JONQUET Olivier | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| JORGENSEN Christian | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| KLEIN Bernard | Hématologie ; transfusion |
| LALLEMANT Jean Gabriel | Oto-rhino-laryngologie |
| LE QUELLEC Alain | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| LEROUX Jean Louis | Rhumatologie |

| | |
|-----------------------|---|
| LOPEZ François Michel | Radiologie et imagerie médicale |
| MARES Pierre | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| MARTY-ANE Charles | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire) |
| MAUDELONDE Thierry | Biologie cellulaire |
| MAURY Michèle | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| MERCIER Jacques | Physiologie |
| MEUNIER Laurent | Dermato-vénéréologie |
| MILLAT Bertrand | Chirurgie digestive |
| PETIT Pierre | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| PUJOL Jean Louis | Pneumologie ; addictologie |
| RENARD Eric | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| REYNES Jacques | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| RIBSTEIN Jean | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| ROUANET Philippe | Cancérologie ; radiothérapie |
| SAINT AUBERT Bernard | Cancérologie ; radiothérapie |
| SCHVED Jean François | Hématologie ; transfusion |
| TAOUREL Patrice | Radiologie et imagerie médicale |
| VANDE PERRE Philippe | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| VOISIN Michel | Pédiatrie |
| YCHOU Marc | Cancérologie ; radiothérapie |
| ZANCA Michel | Biophysique et médecine nucléaire |

PU-PH de 2ème classe

| | |
|-----------------|---|
| ALRIC Pierre | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire) |
| AVIGNON Antoine | Nutrition |
| AZRIA David | Cancérologie ; radiothérapie |
| BAGDADLI Amaria | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| BASTIEN Patrick | Parasitologie et mycologie |
| BLAIN Hubert | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| BLANC Pierre | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

| | |
|--------------------------|--|
| BORIE Frédéric | Chirurgie digestive |
| BRUNEL Michel | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| CAMBONIE Gilles | Pédiatrie |
| CAMU William | Neurologie |
| CANOVAS François | Anatomie |
| CHAMMAS Michel | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| CORBEAU Pierre | Immunologie |
| COSTES Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| COTTALORDA Jérôme | Chirurgie infantile |
| COURTET Philippe | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| CRISTOL Jean Paul | Biochimie et biologie moléculaire |
| CYTEVAL Catherine | Radiologie et imagerie médicale |
| DAUVILLIERS Yves | Physiologie |
| DE TAYRAC Renaud | Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique) |
| DE WAZIERES Benoît | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| DECHAUD Hervé | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| DELAPORTE Eric | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| DEMARIA Roland | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| DEMOLY Pascal | Pneumologie ; addictologie |
| DEREURE Olivier | Dermatologie -vénérologie |
| DROUPY Stéphane | Urologie |
| DUFFAU Hugues | Neurochirurgie |
| FRAPIER Jean-Marc | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| GALLIX Benoît | Radiologie et imagerie médicale |
| GIACALONE Pierre-Ludovic | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| GUITER Jacques | Urologie |
| HAMEL Christian | Ophtalmologie |
| JABER Samir | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence (option anesthésiologie et réanimation chirurgicale) |
| JOYEUX Henri | Chirurgie digestive |

| | |
|--------------------------|---|
| KLOUCHE Kada | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| KOTZKI Pierre Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| LABAUGE Pierre | Neurologie |
| LAVABRE-BERTRAND Thierry | Cytologie et histologie |
| LECLERCQ Florence | Cardiologie |
| LEFRANT Jean-Yves | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| LEHMANN Sylvain | Biochimie et biologie moléculaire |
| LESBROS Daniel | Pédiatrie |
| LUMBROSO Serge | Biochimie et Biologie moléculaire |
| MARIANO-GOULART Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| MATECKI Stéfan | Physiologie |
| MAURY Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MESSNER Patrick | Cardiologie |
| MONDAIN Michel | Oto-rhino-laryngologie |
| MOREL Jacques | Rhumatologie |
| MORIN Denis | Pédiatrie |
| NAVARRO Francis | Chirurgie générale |
| PAGEAUX Georges-Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PAGES Michel | Neurologie |
| PERNEY Pascal | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| PIOT Christophe | Cardiologie |
| POUDEROUX Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PRUDHOMME Michel | Anatomie |
| PUJOL Pascal | Biologie cellulaire |
| QUERE Isabelle | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire) |
| RIPART Jacques | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| RIVIER François | Pédiatrie |
| ROGER Pascal | Anatomie et cytologie pathologiques |
| ROSSI Jean François | Hématologie ; transfusion |
| SARDA Pierre | Génétique |
| SEGNARBIEUX François | Neurochirurgie |
| SOTTO Albert | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |

| | |
|------------------|---|
| TOUITOU Isabelle | Génétique |
| VERNHET Hélène | Radiologie et imagerie médicale |
| VILLAIN Max | Ophthalmologie |
| VINCENT Denis | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |

Professeurs Emérites

| | |
|-------------------|-----------------------|
| BUREAU Jean-Paul | PUJOL Rémy |
| GODLEWSKI Guilhem | SANCHO-GARNIER Hélène |
| HUMEAU Claude | SENAC Jean-Paul |
| MIMRAN Albert | |

Professeur des Universités de Médecine générale

BOURREL Gérard

Professeurs Associés de Médecine Générale

| | |
|------------------|-----------------|
| AMOUYAL Michel | OLOMBEL Patrick |
| LAMBERT Philippe | MERIC Bernard |

Maître de conférences Associé de Médecine Générale

RAMBAUD Jacques

Praticiens Hospitaliers Universitaires

| | |
|----------------------|---|
| BOURDIN Arnaud | Pneumologie ; addictologie |
| CAPDEVIELLE Delphine | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| FESLER Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| GARREL Renaud | Oto-Rhino-Laryngologie |
| JOLLANT Fabrice | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |

| | |
|--------------------|---|
| LALLEMANT Benjamin | Oto-rhino-laryngologie |
| NOCCA David | Chirurgie générale |
| THURET Rodolphe | Urologie |
| YACHOUH Jacques | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

Maîtres de conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

MCU-PH hors classe

| | |
|-------------------------|--|
| FAUROUS Patrick | Biophysique et médecine nucléaire |
| HILLAIRE-BUYS Dominique | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| MICHEL Françoise | Biochimie et biologie moléculaire |
| PIGNODEL Christine | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PRAT Dominique | Anatomie |
| PRATLONG Francine | Parasitologie et mycologie |
| RAMOS Jeanne | Anatomie et cytologie pathologiques |
| RICHARD Bruno | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| SEGONDY Michel | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| VENDRELL Jean Pierre | Immunologie |

MCU-PH de 1^{re} classe

| | |
|----------------------------|--|
| ALLARDET-SERVENT Annick | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| ANDARY Monique | Immunologie |
| ARNAL Françoise | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| BADIOU Stéphanie | Biochimie et biologie moléculaire |
| BAUDIN Gérard | Biochimie et biologie moléculaire |
| BEROUD Christophe | Génétique |
| BOULLE Nathalie | Biologie cellulaire |
| CAPTIER Guillaume | Anatomie |
| CARRIERE Christian | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |

| | |
|------------------------------|---|
| CHARACHON Sylvie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| DARBAS Hélène | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| DE VOS John | Hématologie ; transfusion |
| ESCANDE Andrée | Immunologie |
| FABBRO-PERAY Pascale | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| GIANSILY-BLAIZOT Muriel | Hématologie ; transfusion |
| HAYOT Maurice | Physiologie |
| LACHAUD Laurence | Parasitologie et mycologie |
| LAVIGNE Jean-Philippe | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| MASSE Christian | Physiologie |
| MATHIEU-DAUDE Jean Claude | Biophysique et médecine nucléaire |
| MOLINARI Nicolas | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PARIS Françoise | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie Médicale |
| PELLESTOR Franck | Cytologie et histologie |
| PEREZ-MARTIN Antonia | Physiologie |
| PUJOL Joseph | Anatomie |
| RAVEL Christophe | Parasitologie et mycologie |
| RISPAIL Philippe | Parasitologie et mycologie |
| RONDOUIN Gérard | Physiologie |
| SIMONY-LAFONTAINE Joëlle | Cancérologie ; radiothérapie |
| SOLASSOL Jérôme | Biologie cellulaire |
| STOEBNER Pierre | Dermatologie-vénéréologie |
| TERRAL Claude | Physiologie |
| VINCENT Thierry | Immunologie |

MCU-PH de 2ème classe

| | |
|------------------|--|
| BOUDOUSQ Vincent | Biophysique et médecine nucléaire |
| BRUN Michel | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| GENEVIEVE David | Génétique |
| GIRARDET Anne | Biochimie et biologie moléculaire |

| | |
|--------------------|--|
| GODREUIL Sylvain | Bactériologie-virologie |
| GRAAFLAND Hubert | Hématologie ; transfusion |
| LAVIGNE Géraldine | Hématologie ; transfusion |
| NAGOT Nicolas | Biostatistiques informatique et technologies de la communication |
| PHILIBERT Pascal | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| RIGAU Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| ROULEAU Caroline | Cytologie et histologie |
| SCHUSTER-BECK Iris | Physiologie |
| SULTAN Ariane | Nutrition |

Maîtres de conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

| | |
|------------------------|---|
| BADIA Eric | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| CARBONNEAU M. Annette | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| CHAMBON Monique | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| DAURES Marie-Françoise | Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé |
| HARRICANE Marie Cécile | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| PIVA Marie Thérèse | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| PROVANSAL Monique | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |

Maîtres de Conférences de classe normale

| | |
|------------------------|---|
| BECAMEL Carine | Neurosciences |
| CADILHAC-BONNET Claire | Sciences du langage : linguistique et phonétique générales |
| CARILLO Serge | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| CHARASSON Virginie | Sciences du médicament et des autres produits de santé |
| CHAZAL Nathalie | Biologie cellulaire |
| CHENIVESSE Dalila | Biochimie et biologie moléculaire |
| COURET Isabelle | Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé |
| DEREURE Jacques | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| DUFFOUR Jacqueline | Sciences du médicament et des autres produits de santé |

| | |
|-------------------|--|
| GAY Bernard | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| HENRY Laurent | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| LADRET Véronique | Mathématiques appliquées et applications des mathématiques |
| LE GALLIC Lionel | Sciences du médicament et autres produits de santé |
| LOZZA Catherine | Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques |
| NEVEU Dorine | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| PASSERIEUX Emilie | Physiologie |
| ROMEY Catherine | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| RUEL Jérôme | Neurosciences |
| SIESO Victor | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| VIGNAUD Mireille | Sciences du médicament et des autres produits de santé |
| VISIER Laurent | Sociologie, démographie |

I INTRODUCTION

1.1 Le tabagisme et les difficultés du sevrage

1.2 La dépression, un enjeu majeur de santé publique

1.3 Les liens complexes entre le tabagisme et la dépression

1.3.1 données épidémiologiques

1.3.2 hypothèses explicatives

1.4 Objectif de l'étude

II METHODOLOGIE

2.1 Design de l'étude

2.2 Critères d'inclusion

2.3 Critères de non-inclusion

2.4 Rythme des visites

2.5 Critère de jugement principal

2.6 Sujets perdus de vue

2.7 Diagnostic d'un épisode dépressif majeur et de symptômes dépressifs (dépression mineure)

2.8 Variables socio-démographiques et cliniques

2.9 Analyse statistique

III RESULTATS

IV DISCUSSION

4.1 La dépression majeure diminue le taux d'abstinence

4.2 La dépression mineure n'influence pas significativement le taux de rechute

4.3 Proportion de patients déprimés chez les fumeurs dans notre échantillon

4.4 Description des données tabagiques des fumeurs de notre échantillon

4.5 Dépendance nicotinique et dépression

4.6 Dépression et motivation

4.7 La dépression majeure influence la rechute après ajustement sur les facteurs de rechute tabagiques connus

4.8 Description des supports pharmacologiques d'aide au sevrage dans notre étude

4.9 Analyses de l'influence des données socio-économiques sur la rechute

4.10 Influence de l'âge, de l'âge de début et de la durée totale de tabagisme actif sur la rechute tabagique

4.11 Limites de notre étude

4.12 Points forts de notre étude

V CONCLUSION

VI VIGNETTES CLINIQUES

VII ANNEXES

VIII REFERENCES

IX ARTICLE

REMERCIEMENTS

Ces remerciements ne sont pas exhaustifs et ont été rédigés à un instant précis de mon existence, omettant les personnes dont je suis redevable pour le passé et dans l'avenir. Qu'elles veuillent m'excuser de cette omission et qu'elles sachent que ma reconnaissance a été ou sera sincère car mon chemin n'aura pas été le même sans elles.

Au professeur Jean-Philippe Boulenger

Merci, professeur, de vos enseignements. Merci de m'avoir reçu au début de mon internat, il y a presque quatre ans, et de m'avoir demandé ce que je désirai faire. Aujourd'hui, vous m'offrez un poste de chef de clinique : merci de votre bienveillance, de vos enseignements et de la confiance que vous m'accordez, je tâcherai de ne pas vous décevoir.

Au professeur Philippe Courtet

Merci, Philippe, d'avoir dirigé mes travaux avec Sébastien. Je me souviens encore de tes enseignements les mardis matin à la Traversière il y a quatre ans. J'aimais la Recherche et tu m'as montré tout ce qu'il était possible de faire à force de volonté en psychiatrie. J'ai beaucoup d'admiration pour toi et ce que tu as réalisé, et espère pouvoir continuer à bénéficier de tes enseignements.

Au Professeur Jean-Louis Pujol, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Au dr Sébastien Guillaume

Merci Sébastien de ta patience, de ta sympathie et de tes enseignements, tout au long de mon internat.

Au dr Xavier Quantin, pour son aide et sa bienveillance sur ce travail.

Au dr Isabelle Chaudieu pour m'avoir aidé durant mon année de master, pour avoir discuté avec moi de la Recherche et de tout autre chose, pour m'avoir conseillé le livre « La science à bout de souffle ».

A Sylvaine Artero pour son aide sur ce travail.

Au dr Delphine Capdevielle

Nous commençons tout juste à travailler ensemble mais j'ai déjà grand plaisir à travailler avec toi, je suis heureux de t'avoir comme chef !

Au dr Nathalie Franc

Pour son dynamisme, sa curiosité, son ouverture d'esprit, pour m'avoir fait découvrir la pédopsychiatrie « nouvelle vague » !

Au dr Fabrice Jollant

Pour tes enseignements, bonne continuation dans ton nouveau service, dans l'espoir de garder contact et de travailler de nouveau ensemble.

Au dr Françoise Grau-Espel

Pour avoir ouvert le poste des urgences de Perpignan, ce qui a changé tant de choses dans ma vie. Pour m'avoir accueilli chez elle quand j'étais sans voiture en contrée catalane.

Au dr Mocrane Abbar

Je vous ai rencontré la première fois lors d'une présentation à Perpignan. Vous m'avez dit de venir dans votre service, je l'ai fait et je ne l'ai pas regretté, j'ai énormément appris sous votre direction.

Au dr Laetitia Robert

Pour la protection dont elle a fait preuve envers ses internes, pour ses capacités d'analyse et d'enseignement

Au dr Jean-Pierre Pecastaing

Pour sa bienveillance, son accueil, sa capacité à diriger une équipe, et à prendre des décisions dans des contextes difficiles, pour le respect dont lui témoignent l'ensemble des soignants avec qui il a travaillé.

Au professeur Amaria Baghdadli pour ses conseils et ses enseignements.

Aux dr Annouck Saintenac, Cécile Michot, Fabrice Boulet, Yves Caer, Géraldine Audemard, à Cécile Garnier, pour leur bonne humeur dans le travail et leur bienveillance.

Au dr Guillaume Collin, au dr Stéphane Torrès, au dr Brigitte Rimlinger pour leur sympathie et leur attention lors des remplacements, au dr Marchal , au dr Billet, au dr Beaulieu pour m'avoir accordé la confiance de les remplacer.

Au dr Françoise Gelly pour sa bienveillance envers les internes.

Au dr Pascale Clément et au dr Alexandra Carré, pour leur jovialité, leur transmission du savoir, leur charisme et leur sympathie.

Au dr Eric Deift pour les fous rires à l'internat.

Au dr Astruc pour sa disponibilité, sa bienveillance au téléphone, sa renommée, au plaisir de le rencontrer.

Au dr Roblès pour son aide sur ce travail.

A Cécile, Nathalie, Rachel et Stéphanie pour leur jovialité leur patience et leur collaboration sur les projets des internes.

A toute l'équipe du CAC de Perpignan, pour leur bienveillance et leur soutien dans mes premiers pas en psychiatrie de l'urgence.

A toute l'équipe du SMPR de Perpignan, dont je garde un souvenir chaleureux

A toute l'équipe de Carémeau, dont j'ai énormément appris.

A toute l'équipe de la pédopsychiatrie de St Eloi, pour son attention et sa délicatesse.

Aux lecteurs de ces remerciements, veuillez excuser la grandiloquence et vous assurer de la sincérité de ma Reconnaissance, car je ne serai pas là où je suis sans vous.

A mon père. Je pense à toi le 18 novembre et tous les autres jours. Vingt-deux ans que tu t'es éthéré dans mon cosmos. Ce n'est pas faute d'avoir mené l'enquête auprès de tous ceux qui t'ont connu, mais la vérité c'est que nous ne saurons jamais qui nous sommes et ce que nous serions devenus vivants. Tu as cru en moi et je m'en souviens, tu m'as appris à jouer aux échecs et tu m'as réconforté une nuit où je ne dormais pas. Mes souvenirs de toi se comptent sur le doigt d'une main, le reste est reconstruit. Ta sœur m'a dit que tu n'avais pas laissé d'écrit pour ne pas poser de chape sur nos épaules, pour laisser la place. Ca n'a pas marché. J'ai simplement appris à vivre avec mes questions, avec tous ces pans de passé qui ne seront jamais éclairés. J'ai lu « L'éloge de la fuite » de Laborit, et « L'œuvre au noir » de Yourcenar. Je suis troublé lorsqu'on me dit que j'ai des choses de toi, que je te ressemble (magie de la génétique). Je me suis placé la barre haute, d'une part pour ne pas être un poids supplémentaire pour maman, mais aussi parce que tu croyais en moi. Finalement, l'histoire a révélé que je n'avais peut-être pas les facultés escomptées, je peux faire un premier bilan maintenant que j'approche les 30 ans. Je veux te dire papa que je suis vivant et que je tiens à la vie, que j'aime ma vie, que je la trouve riche, j'ai la gnaque, que je croise plein de gens formidables sur mon chemin et que je ne sais pas où il me mènera mais je me le souhaite le plus long possible, et ce chemin a commencé avec toi. Je t'aime. Au fait, après avoir voulu être éboueur, programmateur de jeux vidéos, archéologue, prof d'histoire, écrivain, journaliste, chercheur en biologie, j'ai fait médecine finalement...

A ma mère. Tu as fait face et tu as construit ta légende. Etre le fils d'une femme exemplaire par sa force et son abnégation n'est pas chose facile. Tu m'as dit il y a quelques années qu'on pouvait enfin « parler avec moi », ce qui n'était pas le cas auparavant. La colère dont j'ai pu faire preuve à l'adolescence n'était que l'expression de la rage et le mal-être qui ne m'ont pas quitté. Il y avait bien plus malheureux que moi, des destins terribles j'en vois tous les jours et dans toutes les familles, mais je me dis souvent que je reviens de loin, que ce n'était pas gagné, quand je regarde le chemin parcouru. J'étais sonné par la réalité, et surtout je ne cessais de me répéter « comment as-tu pu être in-conscient à ce point ? ». Le pire n'est ni la perte ni la disparition mais la vie avec les vivants. La résilience est venue de toi, tu l'as transmise à tes trois enfants, et je ne sais pas l'énergie que tu y as laissée, énergie que tu donnes encore. Aujourd'hui nous pouvons partager des choses et je te remercie de la valeur que tu accordes à mon opinion. Tu m'as poussé à me dépasser dans les études. Tu m'as laissé partir seul au Brésil à vingt ans. Tu as trouvé mon premier appartement dans lequel j'ai vécu quatre années heureuses. Je me rappelle quand tu avais peur que je ne travaille pas assez en deuxième année de médecine, tu avais peur que je redouble, j'en ris aujourd'hui. Merci d'être toujours là pour tes enfants. Tu m'as apporté l'amour nécessaire et protégé de l'amour suffocant, tu m'as appris le goût du toucher, des caresses et des baisers. Merci pour tout cela et tout le reste. Je t'aime et te souhaite tout le bonheur possible.

A mon frère Régis. Un jour tu m'as dit « ce n'est pas parcequ'on est frères qu'on a plus en commun, plus à partager que les autres ». Et de ce jour, nous avons beaucoup partagé, l'abcès était percé. J'ai été le petit frère détestable et tu as su me pardonner même si tout n'a peut-être pas pu être rattrapé. J'ai toujours plaisir à te retrouver, à partager avec toi, tu m'apprends beaucoup de choses. J'aime tes analyses et le peu que nous partageons entre deux phrases sur la condition humaine. Je suis heureux de t'avoir comme grand frère. Je t'aime et te souhaite tout le bonheur possible à Céline et à toi.

A ma sœur Aurélie. Tu es la joie de la famille, avec cette énergie folle et communicative dont j'ignore la source. Un mariage ou un repas n'a plus le même ton avec toi, nous pouvons rire de tout, et devenir mère ne t'a pas changée. Éternelle fille-cyborg, battante et pétillante, je suis fier d'être ton petit frère. Je t'aime et te souhaite tout le bonheur possible, à Guillaume à toi et à Jade ma nièce que je chéris par-dessus tout.

A Christiane et Maurice. Merci de m'avoir vu grandir, de m'avoir conseillé, de m'avoir écouté. Vos conseils et nos discussions me sont toujours précieux. Merci Christiane pour nos conversations en anglais, je ne suis toujours pas *fluent* mais j'y travaille ! Merci pour l'analyse des choses, l'écoute de mes perplexités, de m'avoir accompagné dans la découverte des relations humaines, d'avoir donné du sens au passé. Je vous aime et vous souhaite tout le bonheur possible.

A Claude et Françoise. Merci de m'avoir accueilli au Japon, de m'accueillir pour le festival du court-métrage de Clermont-Ferrand de si nombreuses fois, je me promets depuis longtemps de vous appeler et de venir vous voir.. ! Merci pour les randonnées, j'ai toujours beaucoup de plaisir à venir vous voir et à parler avec vous. J'ai beaucoup d'admiration pour le courage dont vous avez fait preuve dans les épreuves des dernières années. Je vous aime et vous souhaite tout le bonheur possible.

A Thérèse et Bernard, pour m'avoir accueilli chaque été quand j'étais enfant, et pour m'avoir fait partager leur vie de famille. Je vous aime et vous souhaite tout le bonheur possible.

A mes grand-parents, qui ont vécu tant de choses et que j'ai si peu connu.

A mes cousins Bruno Philippe Jérôme Stéphanie Clémence Isabelle Alexandra Sébastien Cédric qui construisent leur vie, à leurs enfants, je vous souhaite tout le bonheur possible.

Dans l'ordre chronologique (le plus objectif), en oubliant des gens importants qui me le pardonneront :

Aux professeurs qui ont cru en moi, qui m'ont donné le goût de la connaissance, et mes excuses pour mon inculture toujours en jachère.

A Julie et Isabelle, mes amies de lycée, avec qui j'ai tant écrit avant de commencer à Vivre.

A Stéphane, qui a été un modèle pendant les quatre années où j'ai pratiqué le kung-Fu entre 14 et 18 ans, qui m'a sûrement permis de sortir la tête hors de l'eau.

A Catherine, en souvenir du Japon et de nos premières compiles musicales.

A mes amis de camp préparatoire, Jérôme, Benoît D., Aliénor, Benoît M., en souvenir du calvaire enduré et de nos soirées *binge drinking* (avec modération tout de même) !

A Claire : que de chemin parcouru en 10 ans. Nous avons arrêté la prépa ensemble, nous avons passé un an côte à côte sur le banc de l'amphit Hermann (qui a été heureusement rasé depuis, reste un groupe facebook pour les nostalgiques). Je me souviens avoir été le sapin de Noël 1999, mon quart d'heure de gloire. Je me souviens des colles de physique et de mon bourreau Pierre-Marie. C'est si loin le 3eme rang, il paraît qu'on prend conscience du chemin parcouru en surveillant les examens des P1. Je me souviendrai toujours du jour où tu as été admise en médecine et où j'ai refusé dentaire. Je suis vraiment heureux que vous vous soyez trouvé avec Jérôme, j'ai hâte de voir votre famille s'agrandir ! Je vous aime et vous souhaite tout le bonheur possible.

A Eliane, pour sa bienveillance chaleureuse, pour le goût de la langue française, pour m'avoir accueilli tant de fois dans son foyer où je me suis tant plu.

A Paul, pour m'avoir encadré dans mon stage infirmier en réanimation, c'est vrai que le premier stage ne s'oublie jamais ! Merci pour les compiles *Listening education*, maintenant je pense que j'écoute de la meilleure musique (mais toujours beaucoup de commercial !)

A Laurent, qui m'a fait découvrir Montpellier et avec qui j'ai réussi médecine, et qui est maintenant kiné dans la campagne près d'Annecy. Qui l'eût cru ? Merci d'avoir lu la lettre, merci de m'avoir proposé de prendre un verre le soir de l'épreuve de sciences humaines, merci de m'avoir accueilli à Montpellier dans ta famille, merci d'avoir souhaité « cesser d'être con », tu vois maintenant Montpellier c'est là que je vis !

A Julien l'ardéchois, pour qui je garde une affection débordante. Je ne comprends toujours pas comment tu fonctionnes et quel est ton secret, mais je t'aime comme tu es ☺ .

A Mac, pour les moments mangas et nos conversations, pour m'avoir montré la générosité dont je tente (trop rarement) de faire preuve.

A Chloé et à toutes nos aventures, du Niger au Vietnam en passant par la bergerie. Pourquoi Roger ? ☺ On a baroudé, on marchait vite, il fallait voir, découvrir, vivre, nous étions sur la même longueur d'onde. Un souvenir aussi du stage d'infectiologie de la Croix-Rousse, de la visite de Dominique de Villepin ! A toutes nos soirées arrosées aussi, à tes anciennes colocs. Tu débordes d'énergie, j'ai hâte de voir ton petit Nolan, je suis heureux que la vie t'ait récompensée comme tu le mérites. Je t'aime ma chlo.

A Claudia, tu m'as accueilli au Brésil et c'est avec toi que j'ai découvert les neurosciences. Tu m'as donné le goût du voyage et de la Recherche. Tu m'as dit un jour :

« *Guillaume, si tu veux faire Quelquechose, ne regarde pas ce que ça va te coûter, sinon tu ne feras jamais rien* ».

Cette phrase je la garde auprès de moi à chaque départ, chaque changement, elle me donne du courage. J'espère te retrouver sur ma route. Je t'aime et je me demande souvent ce que tu deviens.

A tous les bénévoles de l'association « A fond la vie » de l'association des paralysés de France, pour leur dévouement et leur abnégation.

A Françoise Gay-Andrieu, pour nous avoir accueilli chez elle à Niamey alors qu'elle ne nous connaissais pas, pour nos conversations. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à vous et votre famille.

A Jacques. Qui eût dit, quand j'étais votre externe il y a maintenant cinq ans, que nous deviendrions des amis si proches ? Vous pouvez tout me dire et je peux tout vous dire, la Connivence est si rare. Vous m'avez ouvert tant de perspectives, accompagné dans ces Moments Difficiles, mes départs successifs, mes Choix. Vous m'avez donné un Avenir. Il nous reste tant d'opéras, tant de romans japonais, tant de séries à partager. Je vous aime et vous souhaite beaucoup de bonheur à vous et votre famille.

Aux moines de l'abbaye de Tamié, pour leur accueil.

A Alan Ball, pour avoir créé la série « Six feet Under » qui a changé ma vie et qui a été un soutien lors de ma départ de Lyon, et lors de tous mes Départs, comme un talisman pour garder la confiance dans le Chemin.

A Cécile, pour l'amour qui la déborde, pour son regard chaleureux, pour son aide dans les moments difficiles, pour nos discussions interminables.

A Samah, ma grande sœur du premier semestre, avec qui j'ai tant partagé à l'internat de St-Eloi. Je me souviens que sans toi je ne serai jamais allé à Perpignan. Je suis sûr que tu es heureuse à Paris. J'ai hâte de savoir la suite ;) Je t'aime et te souhaite beaucoup de bonheur.

A Fanny, mon amante imaginaire. Les soirées despé ne sont pas prêtes de se terminer ! Merci pour tous les moments partagés sur la régulation de l'émotionnalité négative (le nouveau neuroticisme si j'ai bien compris), merci pour tous les fous rires et pour me rappeler que le plus important dans le métier que nous faisons c'est de pouvoir rire (la fin du rire c'est la mort) Je t'aime et te souhaite tout le bonheur possible.

Au magicien Oz. Tu m'as tout offert, tu as décuplé les perspectives, la vie à deux, les enfants, les projets. Comme je te le disais, c'est une histoire sur la vie entière. Il y a des départs, et des retrouvailles. Il y a ceux qui construisent à la verticale, et les autres. Tout peut toujours changer. Mais mes sentiments pour toi ne changeront pas, tu les connais. Je t'aime et te souhaite tout le bonheur possible, et surtout celui d'être père.

A Christelle, Hélène, Katia, Chouk, Kak, Doro, Virginie, Esther et toute la bande de *L Word Perpignan* : merci les filles, de m'avoir accueilli, de tous ces moments de rire, vous venez quand vous voulez. Vous voir vivre m'a donné de la joie. Je vous aime et vous souhaite tout le bonheur possible.

A Denise : pour m'avoir accueilli à Font-Romeu, pour être la mère de son fils, pour les cours de catalan à venir !

A Yves, Mumu, Cathy, Betty pour leur amitié.

A HHQ: pour notre semestre à carémeau, pour les fous rires, pour les excursions. Je t'aime ma chérie.

A Aurore : pour nos connivences ;) plein de bisous. Au plaisir de voir la saison 3 de « in treatment » ensemble

A Régis, Yvan, William, Amandine, Olia, Fabienne, Suzanne, en souvenir du jour où nous avons été réunis pour notre premier choix de stage, remember !

A Guillaume B., pour son charisme, tu nous manques !

A Nathalie : je te refais une mention spéciale ici, car mes premiers remerciements ne concernaient que le travail. Tu es une personne formidable, tu m'as transmis beaucoup d'énergie et de chaleur au moment où j'en avais le plus besoin, tu m'as aidé dans tous les domaines, tu as trouvé l'appartement que j'habite actuellement, j'aime nos discussions, nos fous rires, et rêver de notre future carrière médiatique. Je me souviens de la première fois que je t'ai appelée, au mois d'août 2008, je n'imaginai pas tout ce que ça allait changer. Tu es pour moi une rencontre précieuse. Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi et à ta famille.

A Olia et Marie, pour m'avoir appris à faire des sushis, pour nos discussions et nos rigolades.

A Fabienne, pour les fous rires de l'inserm (je sais, on va penser que je ne suis pas très sérieux en lisant ces remerciements..)

A Stéphanie M. pour nos discussions passionnantes.

A mon coiffeur, pour la psychothérapie capillaire.

A Marianne : Lovely Mary, merci de tout ce que nous avons partagé, j'ai hâte de voir ce qui t'attend dans ta vie, tu es appelée à de grandes choses, je te l'ai déjà dit. J'espère que nous pourrions écrire ensemble, partir ensemble, et tout le reste dont nous avons déjà parlé ;). A notre Manoir et notre Grand Projet. Vas vis et deviens ma chérie, je t'aime.

A Eric Delous que je n'oublie pas, même si je ne l'ai pas connu.

A tous ceux qui vont venir et que j'attends avec impatience. A tous ceux que je vais rejoindre et qui, j'espère, m'attendent avec impatience.

En résumé, merci pour les fous rires et l'amour, ce qui compte vraiment.

« La Science avance trop vite, comment pourrait-on faire pour la ralentir ?

-On pourrait mettre en place une fondation dotée annuellement de 30 millions de dollars. Les chercheurs ayant besoin d'argent pourraient y faire des demandes, en se montrant convaincants. Comptons pour examiner les dossiers 10 comités, chacun composés d'une douzaine de chercheurs. Prenons les chercheurs les plus actifs et nommons les membres de ces comités.. Premièrement les meilleurs chercheurs seraient soustraits à leurs laboratoires et occupés à l'évaluation des dossiers. Deuxièmement, les chercheurs en quête d'argent se concentreraient sur des questions jugées prometteuses, et sur lesquelles ils seraient à peu près sûrs de pouvoir publier rapidement. Les premières années il y aurait sûrement une augmentation notable de la production scientifique, mais à force de rechercher les choses évidentes bientôt la Science se tarirait... Il y aurait des modes, et ceux qui les suivraient auraient les crédits. Ceux qui ne les suivraient pas n'en auraient pas et apprendraient rapidement à suivre les modes à leur tour ».

Léo Szilard, « The mark gable foundation » in *The voice of the dolphins*, 1961

« peut-être la désillusion vient-elle de ne plus appartenir à un système. Mais cela devrait alors se dire ainsi : il est très heureux car il a enfin perdu ses illusions. Ce que j'étais avant ne m'était pas bon, mais c'est à partir de ce pas-bon que j'avais construit le meilleur : l'espoir. J'avais, avec mon propre mal, créé un bien à venir. La peur maintenant c'est que mon nouveau système n'ait pas de sens. Mais pourquoi je ne me laisse pas guider par tout ce qui va désormais se produire ? Me voici obligée de courir le risque sacré du hasard. Obligée de remplacer le destin par la probabilité.

Je sais qu'il me faudra prendre bien des précautions pour ne pas utiliser subrepticement l'une de ces troisièmes jambes qui me pousse aussi facilement que la mauvaise herbe, et pour ne pas appeler cette jambe de protection une « vérité ».

La vie se vengeait de moi, la vengeance consistant à revenir, sans plus. Les possédés ne sont pas possédés par ce qui arrive, mais par ce qui revient. J'ai eu accès à la vie et à la mort et je me suis révélée monstrueuse. Je suis la vestale d'un secret dont je ne sais plus ce qu'il fut.

Vivre n'est pas du courage, le courage c'est savoir que l'on vit. Qui sait si je n'ai pas été impatiente de vivre ce que j'avais à vivre afin qu'il me reste du temps pour... vivre sans que plus rien ne m'arrive ? Jusqu'à quel point m'étais-je jusque-là inventé un destin tout en continuant par-dessous à en vivre un autre ? J'avais déjà tellement reculé en moi-même que mon âme se retrouvait le dos au mur. La vie, mon amour, est une immense séduction où tout ce qui existe se séduit.»

Clarice Lispector, la passion selon G.H

« -quelle est la différence entre le vrai sentiment et le faux sentiment ?

-le vrai sentiment est immobile. Toi, tantôt tu aimes ceci tantôt tu aimes cela. Le vrai sentiment est immobile, il aime tout et rayonne.

-comment pourrais-je trouver ma place le plus vite possible ?

-en ne te dépêchant pas. On ne peut se dépêcher que vers la mort. Qui se dépêche- approche de la mort par devant. Qui tarde- approche de la mort par derrière. Entre les deux : l'éternité. Qui agit à temps ignore la mort.

Il faut que tu trouves un nouveau bonheur que tu n'as jamais connu : le Léger. Si tu sens un poids trop lourd tu n'es pas sur ton chemin. Si ton fardeau te semble léger tu es sur le chemin. Cela ne dépend que de toi. Tu ne pourras trouver ce nouveau sourire qu'en vivant ta vie quotidienne avec le maximum d'intensité. »

Gitta Malasz, « Dialogues avec l'ange »

Einstein distinguait trois catégories de scientifiques : ceux qui pratiquent la science comme un sport, semblables à des athlètes qui tirent parti de leurs qualités physiques, ceux qui sont venus à la science dans l'espoir de réussite et qui dans d'autres circonstances seraient devenus politiciens ou capitaines d'industrie, et ceux qui sont venus à la science par passion et dévotion, comme les fidèles dans un temple ».

Laurent Ségala, « La science à bout de souffle »

I INTRODUCTION

1.1 Le tabagisme et les difficultés du sevrage

1.2 La dépression, un enjeu majeur de santé publique

1.3 Les liens complexes entre le tabagisme et la dépression

1.3.1 données épidémiologiques

1.3.2 hypothèses explicatives

1.3.2.1 L'hypothèse de l' « automédication »

1.3.2.2 L'hypothèse de facteurs génétiques et environnementaux communs

1.3.2.3 L'effet dépressogène de la cigarette

1.4 Conclusions et objectif de l'étude

II METHODOLOGIE

2.1 Design de l'étude

2.2 Critères d'inclusion

2.3 Critères de non-inclusion

2.4 Rythme des visites

2.5 Critère de jugement principal

2.6 Sujets perdus de vue

2.7 Diagnostic d'un épisode dépressif majeur et de symptômes dépressifs (dépression mineure)

2.8 Variables socio-démographiques et cliniques

2.9 Analyse statistique

III RESULTATS

IV DISCUSSION

4.1 La dépression majeure diminue le taux d'abstinence

4.2 La dépression mineure n'influence pas significativement le taux de rechute

4.3 Proportion de patients déprimés chez les fumeurs dans notre échantillon

4.4 Description des données tabagiques des fumeurs de notre échantillon

4.5 Dépendance nicotinique et dépression

4.6 Dépression et motivation

4.7 La dépression majeure influence la rechute après ajustement sur les facteurs de rechute tabagiques connus

4.8 Description des supports pharmacologiques d'aide au sevrage dans notre étude

4.9 Analyses de l'influence des données socio-économiques sur la rechute

4.10 Influence de l'âge, de l'âge de début et de la durée totale de tabagisme actif sur la rechute tabagique

4.11 Limites de notre étude

4.12 Points forts de notre étude

V CONCLUSION

VI ANNEXES

VII REFERENCES

VIII VIGNETTES CLINIQUES

IX ARTICLE

I INTRODUCTION

Lors de la prise en charge des patients demandeurs d'une aide pour le sevrage tabagique, il apparaît que la dépression est un trouble fréquent qui peut avoir des implications sur les chances de succès de l'arrêt du tabac et sur les stratégies thérapeutiques à employer.

Face à ce constat empirique, nous avons réalisé une étude visant à objectiver l'existence de troubles dépressifs chez les consultants et l'influence que celle-ci pourrait avoir sur le comportement tabagique. Nous rapporterons ces résultats dans ce travail.

Au préalable, nous avons réalisé une revue de la littérature détaillée sur les liens existants entre troubles dépressifs et comportement tabagique. Il s'avère que depuis quelques années on assiste à une augmentation de l'intérêt pour la comorbidité entre tabagisme et troubles dépressifs et à une multiplication des travaux sur les liens complexes qui les unissent.

Nous nous intéresserons d'abord à l'analyse des données de la littérature portant sur la comorbidité entre tabagisme et dépression aussi bien dans des travaux épidémiologiques que dans des études portant sur des patients souffrant de pathologies psychiatriques et des populations de fumeurs. Nous aborderons ensuite les différentes hypothèses évoquées au sujet de la nature de l'association entre le tabagisme et les troubles dépressifs. Nous verrons que des données sont en faveur d'une relation de causalité dont le sens est discuté alors que d'autres travaux récents suggèrent plutôt l'existence d'une association non causale par le biais de facteurs de vulnérabilité communs.

Enfin, nous aborderons les liens entre sevrage tabagique et troubles de l'humeur qui ont été aussi l'objet de nombreuses études cliniques. Nous analyserons les conséquences du sevrage sur le plan thymique et l'impact des troubles dépressifs sur les possibilités de sevrage.

Nous avons ajouté en annexe l'article soumis à la publication.

1.1 Le tabagisme

1.1.1 Une épidémie mondiale

La consommation de tabac est une épidémie mondiale et l'un des plus grands enjeux de santé publique de notre temps. Plus de 1.1 milliards de personnes consomment annuellement 5500 milliards de cigarettes dans le monde. Le tabac tue chaque année 5 millions de personnes, ce qui fait du tabagisme la première cause de mortalité évitable aux Etats-Unis (Dome, Lazary et al. 2010).

L'enquête baromètre santé 2004-2005 (Gilbert P et al. 2005) réalisée du 10 octobre 2004 au 12 février 2005 par enquête téléphonique auprès d'un échantillon de 30514 personnes rapporte qu'en France parmi les 12-75 ans, 33.4% des hommes et 26.6% des femmes, déclarent fumer ne serait ce que de temps en temps soit 29.9% de la population. Ce pourcentage correspond à 13.8 millions de personnes soit une baisse de 10% depuis 1999 depuis le renforcement des campagnes de santé publique de lutte contre le tabagisme. D'ici 2025, la mortalité liée au tabac devrait doubler chez les hommes et se décupler chez les femmes, des prévisions évaluent ce nombre à 160 000 dont 50 000 femmes (soit 31%). Environ un fumeur sur 2 décède d'une maladie provoquée ou liée au tabac. Le tabagisme est responsable de 30% de l'ensemble des cancers: broncho-pulmonaires, ORL, et des tumeurs de la vessie, des voies urinaires et du pancréas. Il est l'un des premiers facteurs responsables également des décès par maladies cardio-vasculaires (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral et artériopathie) et respiratoires et aggrave le pronostic et la prise en charge de nombreuses maladies chroniques.

Le tabagisme passif est également classé cancérigène par le Centre de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) car les fumeurs actifs et les non fumeurs sont exposés aux mêmes cancérogènes. En effet, le tabac provoque aussi des décès chez les non fumeurs et une morbidité plus élevée chez les enfants (AFSSAPS 2003). Le tabagisme, quoique en régression grâce aux campagnes anti-tabac mises en place suite au Plan Cancer fait encore 66000 morts chaque année. Conduire à l'arrêt du tabac serait ainsi l'action de santé la plus importante qu'un médecin puisse mener pour améliorer la santé de ses patients. (Hughes, Stead et al. 2004)

Le tabagisme est reconnu comme trouble psychiatrique comme en témoigne sa place dans les classifications psychiatriques internationales depuis la fin des années 80 (DSM III) même s'il est peu pris en charge par les psychiatres en pratique générale. Il fait maintenant partie des addictions comme le sont d'autres produits addictifs tels que l'alcool et les drogues illicites. La dépendance nicotinique est même actuellement devenue la plus fréquente des dépendances à une substance : prévalence sur la vie entière entre 19 et 37% aux Etats-Unis, prévalence de la dépendance actuelle entre 9 et 13% sur des échantillons allemands et américain (Kandel, Chen et al. 1997; Breslau, Johnson et al. 2001; Hughes 2002) C'est aussi l'addiction la plus fatale puisque 30 à 50% des fumeurs mourront d'une complication liée au tabac. (Dome, Lazary et al. 2010)

La nicotine est un alcaloïde présent essentiellement dans le tabac mais aussi à des niveaux moins élevés dans d'autres plantes (tomates, pomme de terre...) où elle agit comme un insecticide naturel. La demi-vie plasmatique de la nicotine est d'environ 2 heures. La demi-vie de distribution de la nicotine dans le cerveau est d'environ 10 minutes. Elle se lie aux récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine ubiquitaires dans le cerveau. (Dome, Lazary et al. 2010). Chez l'humain, 70 à 80% de la nicotine est métabolisé par le foie en cotinine qui serait elle-même une substance psychopharmacologique active : elle aurait des propriétés neuroprotectrices, augmenterait l'attention, aurait des propriétés antipsychotiques, et augmenterait le relargage de dopamine dans le tissu striatal (Dome, Lazary et al. 2010). Plus de 98% des fumeurs sont des fumeurs de cigarettes.

Une importante étude épidémiologique (Kandel, Chen et al. 1997) a exploré la prévalence de la dépendance à la nicotine, l'alcool, la marijuana et la cocaïne sur les 12 derniers mois sur un échantillon représentatif de la population américaine (n=87915). Il apparaît que la nicotine est clairement la plus addictive des 4 drogues étudiées ($p < 0.01$). En effet parmi les sujets fumant régulièrement pendant les 12 mois précédents, 28% étaient dépendant à la nicotine, alors que la prévalence de la dépendance parmi les consommateurs de cocaïne, de marijuana et d'alcool était respectivement de 11.6%, 8.2% et 5.2%. L'addictivité dépend beaucoup du mode d'administration, car on ne retrouve pas les mêmes propriétés de la nicotine

administrée en patch ou en gommes. De la même manière la cocaïne fumée (le « crack ») est plus addictive que la cocaïne par voie nasale (Dome, Lazary et al. 2010). Plusieurs observations suggèrent que la consommation de cigarettes est renforcée non seulement par la nicotine mais aussi par des agents non nicotiniques et des facteurs comportementaux et environnementaux, la nicotine en soi seule ayant un effet addictif moyen : la nicotine a montré en effet un faible potentiel chez l'animal et chez l'homme à l'auto-administration par voie intra-veineuse. Il a été évoqué que les cigarettes contenaient d'autres agents addictifs que la nicotine. Enfin les cigarettes dénicotinisées diminuent l'intensité du craving (la sensation de manque) liée au sevrage et déclenchent les mêmes sensations de récompense que les cigarettes contenant de la nicotine. Toutes ces données expliquent l'efficacité partielle des patchs de substitution nicotinique.

1.1.2. Addiction, dépendance et sevrage

On confond fréquemment addiction et dépendance. Il est assez difficile de trouver une définition consensuelle de l'addiction, le DSM par exemple ne mentionne pas ce terme.

L'addiction peut se définir par l'existence d'un ensemble de comportements caractérisés par une préoccupation excessive pour l'usage du produit (usage compulsif), pour s'en assurer l'approvisionnement et par une forte tendance à la rechute après avoir cessé d'en prendre.

La dépendance est un état physiologique de neuroadaptation produit par l'administration répétée d'une substance qui conduit à la nécessité de poursuivre la prise du produit pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Les procédés neurobiologiques par lesquels l'utilisation de tabac et surtout de nicotine conduit à une véritable addiction ne sont pas encore clairement élucidés. Plusieurs facteurs peuvent contribuer au potentiel addictif de la nicotine (Wilhelm et al. 2004). Elle provoque une neuroadaptation progressive (surtout chez les jeunes), son action est très rapide et brève nécessitant une prise rapprochée. Elle est capable d'induire une sensation de relaxation ou une stimulation, de diminuer l'appétit et de permettre le contrôle du poids et représente une gratification orale immédiate. De plus on sait que l'usage de cigarettes est un comportement conditionné et renforcé par les effets au niveau cérébral.

Dépendance à la nicotine et sevrage : critères DSM-IV-R

Dépendance à la nicotine

Mode d'utilisation inadapté d'une substance (ici en l'occurrence la nicotine) conduisant à une altération cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

(1) **Tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :

(a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré

(b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance

(2) **Sevrage** caractérise par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

(a) syndrome de sevrage caractéristique (cf Critères A et B)

(b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

(3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue

(4) Il y a un désir persistant, ou des effort infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance

(5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets

(6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance

(7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible de d'avoir

été causé ou exacerbé par la substance

Il peut exister ou non une dépendance physique traduite par la présence d'une tolérance ou d'un sevrage. Le « craving » (ou envie impérieuse de cigarette) est très important : 50 % des individus à 6 mois d'abstinence avouent avoir eu envie de fumer dans les dernières 24 heures. Il peut persister plusieurs années après l'arrêt.

Il y a également une dépendance psychique forte vis à vis de la gestuelle notamment dans les situations où existe un effet de renforcement positif important : le matin au lever, après les repas, lors de la prise d'un café par exemple.

Sevrage à la nicotine

-Critère A: Utilisation quotidienne de nicotine pendant au moins plusieurs semaines.

-Critère B: Arrêt brutal de l'utilisation ou réduction de la quantité de nicotine utilisée habituellement, suivie, **dans les 24 heures** d'au moins quatre des signes suivants :

- (1) **humeur dysphorique ou dépressive**
- (2) **insomnie**
- (3) **irritabilité, frustration, colère**
- (4) **anxiété**
- (5) **difficultés de concentration**
- (6) **fébrilité**
- (7) diminution du rythme cardiaque
- (8) **augmentation de l'appétit ou prise de poids**

-Critère C : Les symptômes du Critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

-Critère D : Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental .

Les symptômes débutent quelques heures après la dernière cigarette, ont un maximum d'intensité au bout de quelques jours et s'atténuent en 2 à 4 semaines. Il est intéressant de remarquer qu'effectivement beaucoup d'entre eux sont également

retrouvé dans les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur (en gras dans le texte).

1.1.3 Les stratégies de sevrage tabagique : une entreprise difficile

Le sevrage tabagique est une démarche difficile à initier et à maintenir pour la majorité des fumeurs en population générale. Même si plus de la moitié (58.7%) déclarent vouloir s'arrêter de fumer le taux d'arrêt spontané (c'est-à-dire sans prise en charge particulière ni substitution) n'est que de 2% à un an. La rechute est donc la règle pour la grande majorité d'entre eux. L'une des raisons évoquées de la rechute par les fumeurs est l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes de sevrage cités ci-dessus. C'est pourquoi différentes stratégies visant à minimiser les symptômes de sevrage et à augmenter les taux d'abstinence ont été développées depuis plusieurs décennies, même si les taux de rechute demeurent extrêmement élevé (autour de 80%) (Dome, Lazary et al. 2010).

Parmi ces stratégies, on peut citer :

- la substitution nicotinique : en patch ou en gomme, pendant 8 semaines ou à adapter selon les symptômes cliniques du patient

- le bupropion (zyban®) appartenant à la classe des antidépresseurs, il ne dispose en France que de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans l'indication d'arrêt du tabac

- la varenicline (Champix®) agoniste dopaminergique partiel

- les psychothérapies (de soutien, cognitive et comportementale) ont montré une efficacité dans le maintien de l'abstinence sur le long cours (Dome, Lazary et al. 2010)

La substitution nicotinique à été reconnue comme le traitement de référence pour les sujets dépendants à la nicotine (AFSSAPS 2003) avec une efficacité significativement supérieure au placebo: à un an de l'arrêt, 18% des sujets sous placebo a rechuté contre 10% des sujets sous substituts nicotiniques. En l'absence de suivi, on compte en moyenne 80 % de récives dans l'année qui suit l'arrêt du tabac.

Facteurs de mauvais pronostic reconnus dans la littérature :

- le sexe féminin
- le jeune âge
- le fait de vivre seul
- le faible niveau socio-économique
- le faible niveau d'éducation
- un jeune âge d'initiation du tabagisme
- l'existence d'un entourage fumeur
- une faible activité physique
- des préoccupations pour le poids, facteurs à la fois de frein au sevrage et de rechute
- une faible confiance en sa capacité d'arrêt
- une faible motivation à l'arrêt
- des niveaux de dépendance nicotinique élevés
- un nombre et une durée faibles des sevrages antérieurs

Il faut souligner que la majorité de ces facteurs de mauvais pronostic sont retrouvés très fréquemment chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Ceux-ci représentent donc un sous-groupe de fumeurs particulièrement en difficulté pour stopper leur consommation de cigarettes.

Devant les mauvais résultats des taux d'abstinence des patients consultant pour arrêter le tabac, il a été proposé de développer un traitement individualisé (« sur mesure ») pour chaque patient en fonction de sa symptomatologie de sevrage, de ses antécédents et de l'existence éventuelle d'une pathologie psychiatrique, la plus fréquente étant la dépression.

1.2 La dépression

1.2.1 Un problème majeur de santé publique

La dépression majeure, un problème croissant de santé publique, est associée à une morbi-mortalité plus élevée : elle sera classée selon l'OMS comme la deuxième cause d'incapacité dans le monde en 2020 (Dome, Lazary et al. 2010). Elle concerne 5 à 17% de la population à travers le monde (Ebmeier, Donaghey et al.), la prévalence en France serait de 6% mais serait sous-évaluée car une proportion importante des personnes atteintes n'a pas recours au système de soins. Lors de la prise en charge des patients demandeurs d'une aide pour le sevrage tabagique, il apparaît que la dépression est un trouble fréquent qui peut avoir des implications sur les chances de succès de l'arrêt du tabac et sur les stratégies thérapeutiques à employer.

1.2.2 Définitions

Episode dépressif majeur

Une personne doit présenter au moins 5 des 9 symptômes suivants pour une durée d'au moins deux semaines, la plupart du temps, entraînant un changement dans le mode de fonctionnement habituel.

Au moins l'un de ces deux critères doit être présent : Humeur triste, anhédonie.

- Humeur triste (dépressive) : décrite comme plus intense que la douleur d'un deuil. Le malade est sans joie et opprimé, parfois il est incapable de percevoir tout sentiment.
- Anhédonie : diminution du plaisir ou de l'intérêt pour toutes activités, y compris celles qui procurent du plaisir habituellement. Les habitudes se modifient, les passe-temps sont délaissés, tout semble monotone et vide, y compris les activités habituellement gratifiantes.

- Modification involontaire du poids : prise ou perte de 5 % ou plus du poids habituel en un mois.
- Troubles du sommeil : diminution (insomnie) ou augmentation (hypersomnie) du temps de sommeil
- Troubles de la concentration ou du processus de prise de décision
- Troubles du comportement : agitation ou ralentissement (bradypsychie) rapportée par l'entourage.
- Asthénie : sensation de fatigue ou de diminution d'énergie
- Sentiments de culpabilité hypertrophiés, souvent injustifiés et liés à l'autodépréciation du patient.
- Idées noires : volonté de mourir, idées suicidaires actives, avec ou sans plan spécifique, tentative de suicide.

Episode dépressif mineur

Le trouble dépressif mineur a été peu étudié de façon spécifique, il serait cependant environ aussi fréquent que le trouble dépressif majeur c'est-à-dire environ 5 à 10% de la population sur la vie entière et toucherait plus fréquemment les femmes (Kessler, Zhao et al. 1997)

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif mineur énumèrent des symptômes égaux en durée mais moins sévères que l'épisode dépressif majeur : il requiert au moins 2 critères (dont 1 au moins est une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir) mais moins de 5 (diagnostic d'épisode dépressif majeur)

Trouble dysthymique ou « Dysthymie »

Le trouble dysthymique est un trouble assez fréquent, il touche 3 entre 8 % de la population générale selon les études (Olie et al. 2002). On le retrouve plus fréquemment parmi les femmes, les sujets jeunes, vivant seuls, et ceux ayant de faibles revenus. Il est souvent comorbide avec de nombreuses autres pathologies psychiatriques, particulièrement avec le trouble dépressif majeur et les troubles de personnalité.

Les critères diagnostiques du DSM-IV du trouble dysthymique sont les suivants :

A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur 2 pendant au moins 2 ans.

B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins 2 des symptômes suivants :

(1) perte d'appétit ou hyperphagie

(2) insomnie ou hypersomnie

(3) faible estime de soi

(5) difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions

(6) sentiment de perte d'espoir

C. Au cours de la période de 2 ans de perturbation thymique, le sujets n'a jamais eu de périodes de plus de 2 mois consécutifs sans les critères A ou B

D. Au cours des 2 premières années de perturbation thymique aucun épisode dépressif majeur n'a été présent

E. Pas d'antécédents d'épisode hypomaniaque, manique, mixte, ni de trouble cyclothymique

F. Ne survient pas lors d'un trouble psychotique chronique.

G. Non due aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une affection médicale générale.

H. Les symptômes induisent une souffrance significative ou une altération du fonctionnement.

Troubles de l'adaptation

Le trouble de l'adaptation est également une pathologie psychiatrique très fréquente, cependant on retrouve peu d'études qui lui sont consacrées (Kovacs et al. 1994). Il aurait une incidence de 5 à 21% dans les services de consultations psychiatriques d'adultes (Jones et al. 1999). Il est considéré comme une réaction disproportionnée à des facteurs de stress et touche plus souvent les femmes et les sujets jeunes. Le diagnostic différentiel du trouble de l'adaptation avec humeur dépressive est le

trouble dépressif majeur. Dans le DSM il n'est pas répertorié dans la catégorie trouble de l'humeur.

Le DSM-IV décrit les critères diagnostiques suivants :

A. Développement de symptômes dans les registres émotionnels et comportementaux, en réaction à un ou plusieurs facteur(s) de stress identifiable(s) au cours des 3 mois suivants la survenue de celui-ci (ceux-ci).

B. Ces symptômes ou comportement sont cliniquement significatifs et induisent une souffrance marquée et/ou une altération du fonctionnement.

C. Ne répond pas aux critères d'un autre trouble de l'axe I et n'est pas simplement l'exacerbation d'un trouble préexistant de l'axe I ou II

D. Ils ne sont pas l'expression d'un deuil

E. Une fois que le facteur de stress a disparu, ils ne persistent pas plus de 6 mois Le soustype est déterminé par le type de symptômes dominant :

-avec **humeur dépressive** : **humeur dépressive, pleurs et sentiment de désespoir**

-avec anxiété : nervosité, palpitation et agitation

-avec la fois **anxiété et humeur dépressive**

-avec perturbations des conduites

1.3 Les liens complexes entre le tabagisme et la dépression

Depuis les années 80, les données de la littérature évoquent une corrélation positive entre l'existence d'une symptomatologie dépressive, l'initiation du tabagisme, sa persistance, l'importance de la consommation quotidienne et la dépendance nicotinique (Anda, Williamson et al. 1990; Glassman, Helzer et al. 1990; Breslau and Peterson 1996).

Cependant la littérature est assez complexe et la méthodologie employée dans les études est très diverse ce qui ne permet pas toujours de pouvoir généraliser les résultats à la population générale.

1.3.1 Données épidémiologiques

Tabagisme et dépression

L'association positive bidirectionnelle entre la dépression et le tabagisme est bien établie dans des études en populations cliniques et générales, comme le rappelle une revue de la littérature récente (Dome, Lazary et al. 2010).

Les critères employés pour définir la « dépression », sont très différents selon les études : certaines parlent d'*épisode dépressif majeur*, d'autres de *symptomatologie dépressive*, de *troubles de l'humeur* selon les moyens de mesures utilisés (entretien standardisé ou échelle de mesure de la dépression).

La détermination du comportement tabagique est également variable selon les études. Dans la majorité d'entre elles, les sujets sont considérés comme étant «*fumeurs actuels*» lorsqu'ils fument quotidiennement durant le dernier mois. Ils sont qualifiés de «*gros fumeurs*» («*hard core smokers*») s'ils consomment plus de 1 paquet par jour. On parle d'*histoire de tabagisme* quand il existe une consommation quotidienne de tabac pendant au moins un mois au cours de la vie entière. La définition des *non fumeurs* est celle qui varie le plus. Selon les études, ce sont les

individus n'ayant jamais fumé quotidiennement ou bien ayant fumé moins de 100 cigarettes ou bien encore n'ayant fumé aucune cigarette dans leur vie.

Certains travaux évoquent l'existence d'une association réciproque entre une *histoire de trouble dépressif* et une histoire de tabagisme quotidien.

Parmi les premières études épidémiologiques réalisées, on peut citer celle de Glassman et collaborateurs (Glassman, Helzer et al. 1990) dans les années 80. Il s'agit d'une étude multicentrique réalisée à partir d'un travail national explorant la prévalence des troubles psychiatriques aux USA (Epidemiologie Catchment Area: ECA). Un échantillon randomisé de 3213 sujets de plus de 18 ans, a été évalué selon un entretien structuré: le DIS (Diagnostic Interview Schedule) selon les critères du DSM-III. Les sujets ayant déjà fumé quotidiennement pendant un mois ou plus étaient considérés comme ayant une histoire de tabagisme. Il a été retrouvé qu'une histoire de tabagisme était plus fréquente parmi les sujets ayant une histoire de dépression majeure que parmi ceux n'en ayant pas (79% versus 57%, $p < 0.001$). Parallèlement, la prévalence sur la vie de la dépression majeure s'est avérée 3 fois supérieure parmi les sujets qui avaient une histoire de tabagisme que parmi ceux n'ayant jamais fumé (OR=2.9, 95% CI, 1.7-4.9).

L'équipe de Breslau et collaborateurs s'est beaucoup intéressée au rôle éventuel du tabagisme dans la survenue de troubles psychiatriques et inversement à l'effet de ces derniers sur le comportement tabagique aux USA.

Ils ont effectué une étude longitudinale (Breslau and Peterson 1996) sur un échantillon randomisé de 1200 jeunes adultes âgés de 21 à 30 ans (interrogés en 1989 puis en 1990, 1992, 1994 et évalués par l'entretien structuré NIMH-DIS selon les critères du DSM-III-R. Ils ont rapporté qu'une histoire d'épisode dépressif majeur augmente le risque de progression vers un tabagisme quotidien par 3 (OR=3.0, 95% CI, 1.1-8.2). D'autre part, il s'avère que l'incidence du premier épisode dépressif majeur est de 12.1% chez les fumeurs quotidiens et de 6.5% chez les non fumeurs ($p = 0.02$). L'existence d'un tabagisme quotidien augmente donc le risque de dépression majeure par 2 (OR=1.9, 95% CI, 1.1- 3.4) dans cette étude. Il est intéressant de noter que ces associations restent significatives après ajustement avec le sexe, une histoire de trouble des conduites précoces et une histoire d'abus d'alcool.

Dans les années 90, Lasser et collaborateurs (Lasser, Boyd et al. 2000) ont cherché à évaluer la comorbidité entre le tabagisme et les troubles mentaux en population générale. Il s'agit d'une étude nationale transversale portant sur les comorbidités psychiatriques aux USA sur un échantillon représentatif de 4411 personnes, âgées de 15 à 54 ans, évaluées selon un entretien structuré : le CIDI (Composite International Diagnostic Interview) selon les critères du DSM-III-R. Ils retrouvent que les sujets avec une histoire de trouble psychiatrique (actuel ou passé) ont un risque multiplié par 2 d'avoir une histoire de tabagisme sur la vie entière (OR=2.1, 95% CI, 1.9-2.4) ou de fumer au moment de l'évaluation (OR=1.9, 95% CI, 1.7-2.2). Et ceci d'autant plus, s'ils souffrent d'une pathologie psychiatrique durant le mois précédant. De plus, l'importance de la consommation de cigarettes semble augmenter parallèlement au nombre de diagnostics psychiatriques comorbides. En ce qui concerne les troubles dépressifs les résultats sont également évocateurs. Par rapport aux sujets indemnes de diagnostic psychiatrique, ceux qui présentent une histoire de dépression ou de dysthymie ont significativement un risque plus important d'avoir une histoire de tabagisme ($p < 0.0001$).

Il semble donc exister un lien très fort entre consommation tabagique et pathologie thymique. Les individus ayant une histoire de tabagisme auraient un risque plus élevé d'avoir une histoire de trouble dépressif et inversement, ceux présentant une histoire de trouble dépressif auraient une probabilité plus grande d'avoir une histoire de tabagisme.

L'étude de Grant et al. en 2004 retrouvait que 16.5% des personnes dépendantes à la nicotine souffraient de dépression ce qui est 2 à 3 fois plus que la population générale (Grant, Hasin et al. 2004; Dome, Lazary et al. 2010). Les prévalences dans les essais cliniques de traitement sont bien plus élevées que dans la population générale (Covey, Glassman et al. 1998). Dans la plupart des études longitudinales et rétrospectives, fumer était associé à un taux plus élevé de déclenchement de dépression pendant la durée du suivi, ce qui suggère que fumer est un facteur de risque de dépression. Cette relation serait encore plus prononcée chez les femmes (Ziedonis, Hitsman et al. 2008; Dome, Lazary et al. 2010). D'autre part, la dépression serait un facteur de risque de progression du tabagisme actif

(Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Selon Leventhal, certains symptômes dépressifs seraient plus liés à la dépendance nicotinique que d'autres, et notamment plus les symptômes mélancoliques que les symptômes dépressifs atypiques (Leventhal, Francione Witt et al. 2008). De nombreuses études ont ainsi examiné les comportements et les motivations des fumeurs, et précisé la nécessité de développer la recherche sur la population spécifique des fumeurs déprimés (Hitsman, Borrelli et al. 2003). Cette association entre tabac et psychiatrie ne se limite d'ailleurs pas à la dépression, elle est également retrouvée dans la schizophrénie, le trouble bipolaire, les troubles hyperactivités avec déficit de l'attention (Dome, Lazary et al. 2010). Ainsi 7% des fumeurs qui ont un trouble psychiatrique fument 34% de la totalité des cigarettes.

Sevrage tabagique et dépression

Des données contradictoires ont été publiées sur la relation entre l'influence de la dépression sur la rechute tabagique. Une méta-analyse reprenant les résultats publiés entre 1988 et 2000 suggère ainsi qu'un *antécédent* de dépression n'influencerait pas le taux de rechute (Hitsman, Borrelli et al. 2003) alors qu'une autre entre 1988 et 2006 en ferait un facteur de risque de rechute à 6 mois (Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Ces études n'incluaient que les patients sans traitement médicamenteux.

Les données sur l'influence d'un épisode dépressif actuel sur le taux de rechute tabagique restent contradictoires alors que le tabagisme a été significativement plus associé à un trouble psychiatrique actuel qu'à un trouble passé (Dome, Lazary et al. 2010). Selon les études, un épisode dépressif actuel serait associé significativement avec un taux d'abstinence plus bas (Anda, Williamson et al. 1990; Japuntich, Smith et al. 2007) ou pas (Ziedonis, Hitsman et al. 2008), ou pourrait être associée à travers des variables socio-démographiques (sexe, statut marital ou professionnel) (Kinnunen, Korhonen et al. 2008). La plupart de ces études ont été conduites en pays Anglo-saxons et sont basées sur des échantillons cliniques ou de patients hospitalisés, l'extrapolation à la population générale n'a pas été réalisée.

Ces données contradictoires sont à l'origine de notre étude, qui a pour but de démontrer l'influence de la dépression sur la reprise du tabac en population Française « tout-venant ».

1.3.2 Hypothèses explicatives de l'association entre tabac et dépression

Trois hypothèses explicatives ont été proposées pour explorer les taux élevés de fumeurs chez les patients dépressifs : la première est la théorie de « l'automédication » qui suppose que la nicotine ou un autre composant du tabac a des effets antidépresseurs. La seconde théorie suppose que le tabagisme et la dépression ont des facteurs de risque génétiques et environnementaux communs. Enfin, la dernière hypothèse propose la dépression comme une séquelle du tabagisme (fumer entraînant un dysfonctionnement cérébral) (Dome, Lazary et al. 2010).

1.3.2.1 L'hypothèse de l' « automédication » :

La première hypothèse d'automédication contre les affects négatifs trouve son origine dans des études épidémiologiques évoquant un possible recours au tabac dans le but d'améliorer les affects dépressifs et notamment, plusieurs travaux dans des populations d'adolescents ont démontré que les symptômes dépressifs prédisposaient à l'usage du tabac (Kandel, Davies et al. 1986; Anda, Williamson et al. 1990; Brown, Lewinsohn et al. 1996). Une étude rétrospective (Anda et al. 1999) a montré qu'il existait une relation inversement proportionnelle entre le nombre de traumatismes dans l'enfance, l'âge de début de la consommation de tabac et les scores de dépression à l'âge adulte ce qui conforte l'hypothèse d'une automédication par la nicotine.

On retrouve de nombreuses études portant sur les liens cognitifs sous-tendant la comorbidité entre les affects dépressifs et le tabagisme (Anda, Williamson et al. 1990; Covey, Glassman et al. 1990; Aubin, Tilikete et al. 1996; Brown, Lewinsohn et al. 1996; Berlin, Spreux-Varoquaux et al. 1997; Balfour and Ridley 2000; Breslau and Johnson 2000; Hitsman, Borrelli et al. 2003; Brody, Hamer et al. 2005; Covey, Bomback et al. 2006; Parrott 2006; Rondina Rde, Gorayeb et al. 2007; Baca-Garcia,

Sher et al. 2008; Leventhal, Francione Witt et al. 2008; McCaffery, Papandonatos et al. 2008; Ziedonis, Hitsman et al. 2008; Aubin 2009; Diaz, James et al. 2009; Grosshans, Mutschler et al. 2009; Hall and Prochaska 2009; Ischaki and Gratziou 2009; Khaled, Bulloch et al. 2009; Park, Chang et al. 2009; Schleicher, Harris et al. 2009). Celles-ci suggèrent que les fumeurs tentent de se stimuler et d'alléger les symptômes négatifs ressentis grâce au tabac.

Dans un travail examinant les liens cognitifs entre le degré de dépendance nicotinique et l'humeur dépressive chez 222 fumeurs, on retrouve que les fumeurs « déprimés » (évalués par l'échelle CES-D) rapportent plus fréquemment avoir recours à la cigarette dans le but de diminuer les affects négatifs ($p=0.02$) et de se stimuler ($p=0.06$) par rapport à ceux n'étant pas déprimés (Lerman, Audrain et al. 1996).

Spring et collaborateurs (2003) se sont intéressés à l'importance de la valeur de récompense de la cigarette chez les fumeurs dépendants à la nicotine. Ils ont comparé 26 sujets souffrants de schizophrénie, 26 sujets souffrant de dépression majeure (non hospitalisés) et 26 sujets contrôles indemnes de troubles psychiatriques actuels. Les troubles psychiatriques ont été évalués par un entretien structuré (SCID). Ils rapportent que les patients trouvent beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients à fumer que les contrôles ($p<0.001$), qui eux perçoivent autant d'avantages que d'inconvénients à fumer. Quand on leur demande de choisir entre fumer et une autre activité agréable, les patients choisissent 2 fois plus souvent que les autres la cigarette. Il apparaît qu'ils attribuent donc une valeur de récompense à la cigarette bien supérieure à celle des sujets indemnes de troubles psychiatriques. On peut donc faire l'hypothèse que cette administration de nicotine sert à lutter contre l'anhédonie (commune à la schizophrénie et à la dépression) par le biais d'une libération de dopamine dans les centres mésolimbiques.

Une étude sur des jeunes adultes (McChargue, Spring et al. 2004) a montré que les sujets ayant une histoire de dépression ont plus d'attentes positives quand ils fument une cigarette que ceux indemnes d'histoire de troubles dépressifs. Elle rapporte également que c'est par le biais de cet effet positif attendu que ceux-ci sont plus à même de fumer.

La vulnérabilité dépressive entraînerait donc une augmentation de la sensibilité à l'effet de récompense de la cigarette. Ceci pourrait expliquer que les sujets déprimés, donc moins capables de ressentir du plaisir, aient tendance à recourir au tabac dans le but de ressentir des sensations agréables.

Mais, comme le souligne une autre revue de la littérature, il est difficile d'évaluer les propriétés « anti-dépressives » de la nicotine chez les fumeurs (Balfour and Ridley 2000). En effet, il est difficile de faire la différence entre un véritable effet « anti-dépressif » et l'allègement des affects dépressifs secondaires au manque de nicotine.

En pratique clinique, on peut constater que les fumeurs indiquent souvent que les cigarettes améliorent leur humeur, leur anxiété et leur concentration mais ils omettent souvent aussi de mentionner qu'ils utilisent le tabac pour prévenir ou traiter les symptômes de manque apparaissant entre les cigarettes. Ceux-ci sont temporairement allégés par l'inhalation de fumée de cigarette ce qui renforce le cycle de l'utilisation répétée et donc de la dépendance. L'effet relaxant apparent du tabac reflèterait seulement l'abaissement de la tension, des affects négatifs secondaires à la déplétion en nicotine.

Les fumeurs dépendants auraient donc besoin de leur «dose» de nicotine pour retrouver leur état basal (Parrott 1999). Et c'est ce mécanisme qui pourrait en grande partie sous-tendre le mécanisme de l'addiction elle-même. En effet, la diminution du fonctionnement du système de la récompense durant les périodes de sevrage de nicotine pourrait représenter un facteur important dans les phénomènes de « *craving* », de rechute et donc de persistance de la consommation donc de l'addiction.

Plusieurs théories neurobiologiques ont été proposées pour expliquer l'effet antidépresseur de la nicotine (et d'autres agonistes des récepteurs nAChRs). Par exemple, une activation des récepteurs nAChRs de l'hippocampe, probablement l'isoforme $\alpha 4\beta 2$) augmenterait la neurogenèse de l'hippocampe, ce qui est considéré comme une action classique des antidépresseurs. De la même façon, le stress chronique et la dépression sont associés à une baisse du volume de l'hippocampe (Millan 2006). L'effet antidépresseur de la nicotine pourrait ainsi être lié à la théorie monoaminergique de la dépression, puisque les systèmes monoaminergiques cérébraux sont profondément influencés par l'activité des récepteurs nAChRs (Millan 2006; Andreasen and Redrobe 2009). Le fonctionnement du système dopaminergique de récompense semblerait ainsi capital, puisque diminué dans la dépression, ce qui rendrait les fumeurs dépressifs plus sensibles à la consommation de nicotine que les autres (Spring, Pingitore et al. 2003). Popik et al (2005) ont trouvé que l'administration chronique de nicotine à des rats conduisait à une down-

regulation les bêta-adrénorécepteurs corticaux, ce qui a été classiquement décrit dans l'administration chronique d'antidépresseurs, d'électroconvulsivothérapie et de privation de sommeil (Popik, Krawczyk et al. 2005; Millan 2006).

Le rôle des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine dans la dépression semble contradictoire puisque des agonistes partiels comme la varenicline (Champix®) aussi bien que des antagonistes de ces récepteurs ont des activités antidépressives aussi chez l'animal que chez l'humain. Plusieurs membres de la classe des antidépresseurs ont ainsi montré une forte activité antagoniste des récepteurs de nicotiques de l'acétylcholine (amitryptiline, imipramine, fluoxetine, bupropion, nefazodone) (Shytle, Silver et al. 2002; Pacher and Kecskemeti 2004). L'explication de ce paradoxe apparent la plus acceptée actuellement est que l'effet antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine provoque une action antidépressive, et que les agonistes partiels de ces récepteurs entraîne une désensibilisation (appelée antagonisme fonctionnel) inactivant ces récepteurs (Picciotto, Addy et al. 2008). Le rôle des récepteurs nicotiques dans la dépression a également été étayées par des modèles de souris knock-out pour ces sous-types de récepteurs, les souris étaient alors résistantes à l'effet de molécules antidépressives (Dome, Lazary et al. 2010).

La Recherche étudie désormais plus spécifiquement les « dimensions » neuro-psychologiques qui peuvent être modifiées à la fois lors de la dépression et de la consommation de tabac. Les modèles animaux et les études neuropsychologiques ou d'imagerie fonctionnelle suggèrent que la nicotine ait des effets cognitifs (Lawrence, Ross et al. 2002; Levin 2002; Waters, Shiffman et al. 2003; Sacco, Bannon et al. 2004; Xu, Mendrek et al. 2005; McClernon 2009).

La **cognition** peut être définie comme ce qui englobe l'apprentissage, la compréhension et la connaissance du monde autour de soi. Certains aspects cognitifs sont particulièrement étudiés en neuropsychologie comme 1) l'attention, 2) la mémoire de travail, 3) les fonctions exécutives. L'attention est la capacité à se concentrer sur une tâche en ne traitant pas les distracteurs. La mémoire de travail (ou mémoire à court terme) est un système de stockage à capacité limitée qui maintient actives les informations le temps nécessaire à leur exploitation. Les fonctions exécutives englobent un certain nombre de capacités, incluant entre autres la capacité à initier, à planifier et à hiérarchiser les réponses, la capacité

d'abstraction et de résolution de problèmes et la flexibilité cognitive. En d'autres termes, le fonctionnement exécutif est ce qui nous permet de choisir la meilleure stratégie, d'ignorer les distracteurs, d'abandonner certaines stratégies et de gérer les ressources et les efforts nécessaires à la réalisation de plusieurs tâches cognitives. De nombreuses données mettent en évidence l'implication de la nicotine dans ces aspects cognitifs.

Chez l'animal, il existe des preuves fortes suggérant que l'administration de nicotine (aiguë ou chronique) augmente la mémoire de travail et les fonctions attentionnelles chez le rat comme chez le primate (Levin 2002; Sacco, Bannon et al. 2004).

Chez le sujet sain, de nombreuses études ont montré que la nicotine augmentait les performances à des tâches attentionnelles variables comme le test de Stroop ou le Continuous Performance Test chez des fumeurs, des non fumeurs et des ex fumeurs. Le même type de données existe pour la mémoire de travail. (Pour revue(Sacco, Bannon et al. 2004)). Par ailleurs, les études d'imagerie fonctionnelle ont montré que l'administration de nicotine modifie l'activation de régions cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives comme l'amygdale ou le cortex préfrontal (Stein, Pankiewicz et al. 1998; Lawrence, Ross et al. 2002). Ernst et collaborateurs (Ernst, Heishman et al. 2001), ont montré que l'administration de nicotine entraîne une activation cérébrale variable d'un sujet à l'autre lors d'une tâche cognitive (N back). Cela pourrait être liée à un trait de sensibilité individuelle plutôt qu'à un effet direct de la nicotine.

Ces données importantes vont dans le sens d'une « hétérogénéité neuropsychologique » des fumeurs dont il serait intéressant de définir le rôle dans les rechutes lors d'un sevrage tabagique. Néanmoins aucune donnée ne nous permet de savoir formellement si ces perturbations contribuent aux difficultés de maintien de l'abstinence tabagique en population générale ou dans des sous-groupes de patients.

1.3.2.2 L'hypothèse de facteurs génétiques et environnementaux communs :

La deuxième théorie évoque un terrain génétique et environnemental commun au tabagisme et à la dépression (Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Cette théorie est confirmée par les études de jumeaux (Chen, Lv et al. 2007; McCaffery, Papandonatos et al. 2008). Les données sur la vulnérabilité à la dépression et les polymorphismes géniques des sous-unités des récepteurs nAChRs sont rares (Perkins, Lerman et al. 2008; Ziedonis, Hitsman et al. 2008). L'étude de Cheng et collaborateurs (2000) a examiné les facteurs génétiques associés avec le tabagisme en analysant le comportement tabagique de 3 générations successives (493 familles). Les résultats sont en faveur de l'existence d'une hérédité mendélienne modulée par des facteurs familiaux. Une méta analyse d'études de jumeaux (Heath et al. 1995) utilisant les données d'une étude longitudinale australienne montre une héritabilité modérée de l'initiation du tabagisme, de sa persistance et du tabagisme actuel. Une étude de Kendler et collaborateurs (2000) évalue l'histoire sur vie entière de l'usage régulier de tabac chez 778 paires de jumeaux appartenant à 3 cohortes (Registre de Jumeaux Suédois). Les résultats chez les hommes suggèrent un effet combiné génétique et environnemental. Chez ceux-ci, l'estimation de l'héritabilité reste stable au cours du temps (dans les 3 cohortes) alors que pour les femmes, elle augmente avec le temps parallèlement à l'augmentation du tabagisme féminin et à la diminution du rôle de l'environnement.

Devant ce résultat on peut supposer que ce soit la diminution des restrictions sociales au tabagisme des femmes qui ait permis aux facteurs génétiques d'influencer le risque de tabagisme régulier de façon plus importante. Il apparaît également dans cette étude que les facteurs génétiques ne jouent pas seulement un rôle étiologique important dans l'initiation au tabagisme régulier mais affectent aussi l'importance de la consommation sur le plan quantitatif.

Plusieurs des facteurs de risques sociaux et psychologiques ont été impliqués à la fois dans le développement de troubles dépressifs et dans l'usage du tabac à l'adolescence. Il s'agit notamment d'un faible statut socio économique, un faible niveau de scolarisation et de socialisation, une faible estime de soi, des événements de vie anxigènes, des troubles des conduites précoces (Hu, Lin et al. 1998; Tyas and Pederson 1998).

On sait que l'influence des pairs du même âge représente également un facteur de risque important de l'initiation du tabagisme. Elle semble également sous-tendre l'association entre l'existence d'une symptomatologie dépressive et la consommation de tabac. Patton et collaborateurs ont montré notamment que la dépression prédisait le tabagisme seulement en cas d'entourage par des pairs fumeurs (Patton, Carlin et al. 1998).

Une étude rétrospective, évaluant 9215 adultes de plus de 25 ans (Anda, Williamson et al. 1990) a évalué les liens existant entre les antécédents d'expériences traumatiques dans l'enfance et le comportement tabagique. Les antécédents de stress majeurs dans l'enfance (abus, maltraitance, séparation parentale, parent souffrant de troubles mentaux, parent emprisonné) sont associés significativement à une augmentation de la prévalence d'affects dépressifs à l'âge adulte, à une initiation du tabagisme précoce, avant 14 ans, ($p < 0.0001$), et au passage à une consommation régulière et importante de tabac. Notamment, l'existence d'abus sexuel autour de l'âge de 14 ans est associée avec un risque 4 fois plus important de commencer à fumer durant l'adolescence. Ces résultats restent significatifs après ajustement sur l'existence d'une histoire parentale de tabagisme et d'usage de substances illicites.

Certains antidépresseurs auraient une action sur le maintien du sevrage tabagique, ce qui serait en faveur d'un substrat neuronal commun à la dépression et à la dépendance nicotinique (Picciotto, Addy et al. 2008).

Les auteurs ont beaucoup étudié les traits de personnalité des fumeurs, la personnalité résultant classiquement de l'interaction entre un « tempérament » génétique et un environnement. Les traits de personnalité dépressifs, hyperactifs/avec recherche de nouveauté et les personnalités dépendantes ont ainsi été retrouvées prédictives de la rechute tabagique (Batra, Collins et al. 2008). Le trait de personnalité le mieux étudié à ce jour reste le neuroticisme.

Le neuroticisme est une des dimensions faisant partie des traits de personnalité. Il a été décrit au départ par Eysenck dans les années 60 et reflète le niveau de stabilité émotionnelle de l'individu. Il représente une dimension de personnalité caractérisée par une propension à éprouver des affects négatifs et une

hyperréactivité émotionnelle face aux situations de stress. Et il a été retrouvé dans de nombreux travaux comme étant fortement associé à la dépendance nicotinique et aux troubles de l'humeur.

Kendler et collaborateurs ont démontré que les sujets ayant des épisodes dépressifs ont un niveau élevé de neuroticisme et que celui-ci augmente le risque d'épisode dépressif. Ils ont également suggéré que le neuroticisme représenterait un facteur de risque de l'initiation du tabagisme.(Kendler, Neale et al. 1993)

Plusieurs études ont également démontrées que les fumeurs ont des scores de neuroticisme plus élevés que les non fumeurs : dans une étude portant sur un échantillon de 1638 personnes âgées en moyenne de 60 ans, Terracciano et Costa ont montré que le neuroticisme augmentait parallèlement à la sévérité du statut tabagique. Les scores de neuroticisme des fumeurs actuels sont supérieurs à ceux des anciens fumeurs et ceux-ci ont des scores plus élevés que les non fumeurs.

Ceci est conforme aux résultats d'études antérieures telle celle de Breslau (Breslau 1993) sur la susceptibilité accrue des fumeurs à présenter des troubles psychologiques.(Terracciano and Costa 2004)

Il semblerait également que les fumeurs ayant des scores élevés de neuroticisme ont plus de risques d'être dépendants à la nicotine. Une étude récente retrouve un risque augmenté de rechute tabagique chez les patients neuroticistes (Cosci, Corlando et al. 2009).

Cependant, ces hauts scores de neuroticisme pourraient être en fait aussi bien une cause qu'une conséquence du tabagisme. Il a été montré, par exemple, que la déplétion en nicotine (entre les cigarettes) provoquerait des affects négatifs (Picciotto et al. 2002) et que l'usage chronique de tabac augmenterait le risque de troubles anxieux et dépressifs (Johnson et al. 2000; Wu &Anthony 1999)

Des travaux ont rapporté que les anciens fumeurs avaient des scores de neuroticisme moins élevés que les fumeurs actuels (Patton, Carlin et al. 1998; Terracciano and Costa 2004).

Au contraire, d'autres auteurs ont évoqué l'hypothèse que l'arrêt du tabac pourrait être à l'origine de la diminution de la symptomatologie anxieuse et des scores de neuroticisme (Parrott 1999)

Les gènes du transporteur de la sérotonine ont été explorés dans le cadre de l'étude des troubles de l'humeur. Ce transporteur paraît notamment moduler de façon importante le développement des régions cérébrales impliquées dans le comportement émotionnel durant la vie prénatale comme le suggèrent des études animales (Lesch, Meyer et al. 1997)

Un polymorphisme dans la région du promoteur du transporteur de la sérotonine (5-HTT) influence la manière dont celui-ci est transcrit. On dénote 2 formes majeures du polymorphisme : un allèle long « l » avec une haute efficacité de transcription et un allèle court « s », dominant, avec au contraire un faible potentiel de transcription. Les cellules avec un génotype homozygote long (l/l) produisent de 1.3 à 2.5 fois plus de transporteur de la sérotonine que celles avec un génotype hétérozygote (s/l) ou homozygote court (s/s).

L'allèle « s » du promoteur du transporteur de la sérotonine a été associé avec les troubles de l'humeur et les troubles anxieux (Kunugi, Hattori et al. 1997) et avec un score élevé de neuroticisme.

Une étude sur 251 sujets, évalués par le questionnaire de personnalité d'Eysenck et la SCID-III-R, suggère que le neuroticisme pourrait moduler l'association entre le polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (5HTT-LPR) et l'histoire vie entière de dépression. (Munafò, Clark et al. 2006) En effet, le génotype de 5HTT-LPR apparaît significativement associé avec à la fois le neuroticisme ($p=0.02$) et une histoire de dépression majeure sur vie entière ($p=0.04$). L'association entre le neuroticisme et l'histoire de dépression majeure sur vie entière étant également significative ($p<0.001$).

Des études récentes, ont rapporté que le comportement tabagique est influencé par une interaction entre l'allèle « s » du gène du promoteur du transporteur de la sérotonine et le neuroticisme (Hu, Brody et al. 2000). Ceci va dans le sens des données d'études animales qui ont montré qu'à la fois les effets anxiolytique et anxiogènes de la nicotine étaient modulés par le système sérotoninergique.

Greenberg et collaborateurs (2000) ont recherché l'existence de traits de personnalité, dont le neuroticisme, qui seraient spécifiquement associés au génotype du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine.

Ils ont combiné leurs données et celles d'une première étude (Lesch et al. 1997) soit un échantillon de 902 individus dont 88% était composé de paires de germains. Ils rapportent une association significative entre l'allèle « s » et des scores élevés de neuroticisme (notamment pour les traits anxiété/hostilité et dépression) à l'échelle NEOPI-R (NEO Personality Inventory Revised). Il apparaît également que la propension à ressentir les choses de façon agréable est diminuée chez les sujets ayant le génotype « s ». On ne retrouve pas de différence de l'influence du polymorphisme sur la personnalité selon le sexe.

Des études récentes ont montré que le type de génotype pouvait moduler la force de l'association entre le neuroticisme et le tabagisme.

Dans une étude américaine, Hu et collaborateurs (2000) ont testé l'existence d'une association entre le promoteur du gène du transporteur de la sérotonine et le tabagisme d'une part et le neuroticisme d'autre part. Ils ont évalué 759 sujets recrutés par le biais de l'Institut National de Santé. Il s'agissait de sujets non fumeurs (60%), fumeurs actuels (23.3%) et anciens fumeurs (16.3%) et ils appartenaient tous à une paire de germains de 75 même sexe. Les traits de personnalité ont été évalués grâce à l'auto-questionnaire NEOPI-R et on a procédé à un génotypage du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine. Chez les sujets ayant l'allèle court (homo ou hétérozygotes) c'est-à-dire 69.2% des sujets, on retrouve une association significative positive entre le niveau de neuroticisme et le tabagisme actuel ce qui n'est pas le cas pour ceux n'ayant pas cet allèle court. Et, quand on compare des anciens fumeurs et des fumeurs actuels on trouve un lien inversement proportionnel entre capacité à se sevrer et neuroticisme (surtout dans ses dimensions colère, anxiété, impulsivité et de façon moindre pour les affects dépressifs).

Cette association n'existe que chez les fumeurs ayant l'allèle « s ». Par contre, il apparaît que l'initiation au tabac est corrélée au neuroticisme mais ne subit pas l'influence du génotype. Les auteurs de cette étude ne retrouvent donc pas d'association mesurable entre génotype et comportement tabagique. Mais il se dégage une interaction entre le génotype et le neuroticisme qui influe sur le comportement tabagique de façon plus marquée chez les sujets avec un gène du transporteur de la sérotonine peu exprimé.

Une autre étude, de Lerman et collaborateurs (2000) basée sur la précédente observe une action combinée du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine et du neuroticisme sur les motivations à fumer et la dépendance nicotinique.(Lerman, Caporaso et al. 2000)

Il s'agit d'un échantillon de 185 fumeurs dans lequel il a également été fait un génotypage du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine. Le neuroticisme est positivement corrélé à l'usage du tabac dans le but de s'automédiquer et à la dépendance nicotinique mais seulement dans le groupe ayant l'allèle « s ». L'expression du gène promoteur du transporteur de la sérotonine pourrait donc modifier l'impact du « trait neuroticisme » sur la motivation à fumer et la dépendance nicotinique. Le tabagisme pourrait ainsi être plus fortement associé avec une forme particulière de neuroticisme à origine génétique. Il pourrait ainsi être intéressant d'isoler ce sous groupe de fumeurs qui pourrait peut être bénéficier d'un traitement particulier (ISRS ?)

En conclusion, les résultats combinés des 2 études précédentes isolent un sous groupe de fumeurs « à risque » ayant un allèle « s » et un haut niveau de neuroticisme .Ceux ci ont un risque augmenté de commencer à fumer, de devenir dépendants à la nicotine et de plus grandes difficultés à se sevrer.

Une étude de Brody et collaborateurs (2005) recherche si les sujets ayant l'allèle court du gène du transporteur de la sérotonine présente une interaction plus forte entre la vulnérabilité dépressive (faisant partie des traits de neuroticisme) et le comportement tabagique. Il s'agit d'une étude américaine menée à l'Institut National du Cancer sur 487 sujets adultes (paires de germains) qui ont été classés en fumeurs quotidiens actuels (n=81), fumeurs actuels non quotidiens (n=29), anciens fumeurs (n=100) et non fumeurs (n=275). L'histoire de dépression a été mesurée par l'échelle IDD-L (Inventory to Diagnose Depression Lifetime),la vulnérabilité actuelle à la dépression par l'échelle DPI (Depression Proneness Inventory), la dépendance nicotinique par le Test de Fagerström et les motivations à fumer par l'échelle RFS (Reason for Smoking Scale).

On retrouve que, plus le score de vulnérabilité actuelle à la dépression est élevé ou plus la sévérité de la symptomatologie dépressive passée est importante, plus les sujets sont à risque d'avoir déjà fumé, de fumer actuellement notamment pour diminuer les affects négatifs. Mais, contrairement à l'hypothèse de départ ,on ne

retrouve pas de relation plus forte entre vulnérabilité dépressive et comportement tabagique chez les sujets ayant un allèle « s » par rapport à ceux n'en ayant pas.

1.3.2.3 L'effet dépressogène de la cigarette

Le support pathophysiologique de la dépression semble extrêmement complexe. L'une des hypothèses explicatives est la théorie cholinergique de la dépression (Picciotto, Addy et al. 2008) basée sur le fait que la physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholine estérase (AChE-1) exacerbe les symptômes dépressifs, et qu'un taux élevé de choline (précurseur de l'acétylcholine) a été retrouvé dans les cerveaux de patients dépressifs (Shytle, Silver et al. 2002; Elgamal and MacQueen 2008; Picciotto, Addy et al. 2008). Le lien neurobiologique entre la dépression et le système cholinergique est étayé par l'activité anti-dépressive de la scopolamine, antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (de plus certains antidépresseurs tricycliques ont également une activité anti-muscarinique). Des investigations ont retrouvé des réflexes pupillaires et neuroendocrines exagérées de patients souffrant de troubles de l'humeur après administration de cholinomimétiques. De plus l'acétylcholine facilite la libération de certains neurotransmetteurs du stress (chez l'animal corticostérone, ACTH et CRF). (Shytle, Silver et al. 2002; Furey and Drevets 2006).

Comme nous l'avons noté plus haut, fumer ne peut pas être superposé à l'administration de nicotine puisque d'autres agents actifs de la fumée de cigarette ont des activités antidépressives, notamment d'inhibition de la monoamine-oxydase (MAO) (Lewis, Miller et al. 2007).

Il apparaît en effet dans plusieurs études animales et humaines, que l'inhalation de la fumée de tabac induit une réduction des taux de monoamine oxydase A et B (MAO A et B) et que les sujets fumeurs actuels ont des taux plaquettaires de MAO plus faibles que les non fumeurs (Berlin, Said et al. 1995; Berlin, Spreux-Varoquaux et al. 1997; Boulton, Yu et al. 1998)

Le tabagisme pourrait donc inhiber l'activité de la monoamine oxydase dans le système nerveux central, comme le suggèrent Norman et collaborateurs, qui retrouvent un taux de MAO normal chez les ex-fumeurs. Ces résultats vont dans le sens d'un effet pharmacologique direct du tabac plutôt que d'une caractéristique biologique commune aux fumeurs (Norman, Chamberlain et al. 1987)

En 2003, une revue de la littérature rappelait que l'abaissement des taux de MAO B chez les fumeurs nécessite une exposition chronique au tabac et qu'il est rapidement réversible à l'arrêt du tabagisme (après 4 semaines). (Fowler, Logan et al. 2003)

Or, l'effet antidépresseur de cette inhibition monoaminergique est bien connu, d'où l'hypothèse que les fumeurs fument pour alléger les symptômes dépressifs ressentis ce qui pourrait expliquer la proportion augmentée de fumeurs parmi les sujets souffrant de troubles de l'humeur.

Mais il n'est pas certain que cette diminution de l'activité monoaminergique chez les fumeurs soit seulement une conséquence du tabagisme. Une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle notamment par le biais de traits de personnalité. En effet, une baisse de l'activité de la MAO B a été reliée à certains traits de personnalité tel que la recherche de sensation, l'extraversion et à des scores d'impulsivité élevés. Or ces traits de personnalité semblent corrélés à une plus grande vulnérabilité pour l'abus de substance et notamment le tabagisme et l'alcoolisme (Fowler, Logan et al. 2003)

Comme présenté plus haut, certains agents de la fumée du tabac pourraient avoir des effets dépressogènes. Malone et al (2003) rapportent par exemple que fumer diminue les fonctions sérotoninergiques (mesurée par le taux de 5HIAA) chez les patients déprimés (Malone, Waternaux et al. 2003).

Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) impliqué dans la régulation du stress pourrait être un autre chaînon manquant entre tabac et dépression : le stress oxydatif lié à l'inhalation de la fumée expliquerait la co-occurrence du tabagisme et de la dépression. Les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont hypoxiques et ont des taux plus élevés de dépression (Decramer, Rennard et al. 2008).

Une autre hypothèse est que la dépression est induite par le stress de la privation de nicotine expérimentée plusieurs fois par jour par le fumeur entre deux cigarettes. (Parrott 2006; Aronson, Almeida et al. 2008).

Nous voyons donc à quel point les liens entre la dépression et le tabac sont complexes. Face à ces données fondamentales et cliniques très riches, nous avons

souhaité effectuer une étude clinique « in vivo », dans les conditions dites « naturelles » de traitement, pour identifier l'influence de la dépression sur la rechute chez les patients ayant cessé de fumer.

1.4 Conclusion et objectif de l'étude

Nous voyons donc à quel point les liens entre la dépression et le tabac sont complexes. Des questions demeurent notamment sur les liens entre dépression, histoire de dépression et sevrage tabagique, et la généralisation des données existantes en population générale de fumeur.

Il existe des arguments en faveur des 3 hypothèses qui ne sont d'ailleurs pas mutuellement exclusive

Dans ce contexte nous avons souhaité effectuer une étude clinique « in vivo », dans les conditions dites « naturelles » de traitement, pour identifier l'influence de la dépression sur la rechute chez les patients ayant cessé de fumer.

Notre objectif principal est de mesurer l'influence d'un épisode dépressif majeur à la première consultation pour sevrage tabagique sur le taux de rechute. Notre hypothèse est que la dépression augmente le taux de rechute indépendamment des autres facteurs de risque connus.

II METHODOLOGIE

2.1 Design de l'étude

Notre étude est une étude prospective non-interventionnelle basée sur 1020 sujets Français recrutés au CHRU de Montpellier dans l'unité de pneumologie-addictologie du dr X. Quantin du service de Maladies Respiratoires du pr Ph. Godard entre 2000 et 2005.

2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient : sujets de plus de 18 ans, non hospitalisés, n'ayant pas arrêté de fumer dans les heures précédant la consultation de sevrage. Les sujets prenant des médicaments psychotropes ont été inclus.

2.3 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient : patients hospitalisés, ou avec maladies somatiques grave (néoplasie).

2.4 Rythme des visites

Les patients ont été vus à la visite préliminaire par le tabacologue qui leur a remis des autoquestionnaires. Tous les patients étaient fumeurs de cigarettes (pas d'usagers de pipe ou de cigare). L'historique de leur tabagisme a été relevé. Les visites ont été fixées à 7, 14, 30, 60, 180 et 365 jours après l'arrêt du tabac.

2.5 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le statut tabagique relevé par téléphone ou en consultation sur déclaration du patient (pas de mesure du monoxyde de carbone expiré). Une reprise irrégulière du tabagisme a été considérée comme rechute. Dans le cas d'une rechute, la date de rechute a été considérée comme la date à laquelle la nouvelle consommation de tabac a été instaurée de façon régulière.

2.6 Sujets perdus de vue

Les sujets perdus de vue ont été considérés comme rechutants dans le but de faire une analyse en intention de traiter. Les supports pharmacologiques à l'arrêt du tabac ont été conduits selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

2.7 Diagnostic d'un épisode dépressif majeur et de symptômes dépressifs (dépression mineure)

Dans le but de déterminer l'influence de la dépression sur la rechute, les sujets ont été classés en trois classes : « euthymiques », « dépressifs mineurs/avec symptômes dépressifs » ou « dépressifs majeurs » selon leur score à l'auto-questionnaire de la Hospitalization Anxiety and Depression Scale (HADS) le jour de leur consultation préliminaire au sevrage. La HADS est une échelle validée développée par Zigmond et Snaith (Zigmond and Snaith 1983) pour mesurer la fréquence et la sévérité des symptômes d'anxiété et de dépression. L'auto-questionnaire comporte 14 questions notées de 0 à 3. Après avoir inversé les scores des items appropriés, le score est échelonné de 0 à 42. La version française a été évaluée (Lepine, Godchau et al. 1985; Snaith and Taylor 1985) et a été incluse dans le dossier français la société Française de Tabacologie (AFSSAPS 2003). Selon les cotations standards de la HADS, les sujets cotant entre 13 et 18 ont été classés « déprimés mineurs », ceux cotant un score supérieur à 19 ont été classés « déprimés majeurs » (sensibilité 70% spécificité 75%). Aucune information concernant une histoire de bipolarité n'a été recueillie. Les patients ont été inclus même s'ils étaient sous médication psychotrope.

2.8 Variables socio-démographiques et cliniques

Un interrogatoire standardisé pré-traitement incluait les données démographiques, le niveau d'éducation (découpé en 3 niveaux : primaire secondaire et tertiaire), le statut professionnel (classé en 5 groupes : actifs, chômeurs, étudiants, retraités, femmes au foyer), le statut marital (vivant seul ou non), les antécédents médicaux et les maladies somatiques en cours. Les retraités, les étudiants et les femmes au foyer n'ont pas été analysés car leurs effectifs étaient trop petits (respectivement n=90, 12 et 38).

La dépendance nicotinique a été évaluée par le questionnaire de Fagerström (Fagerström test for Nicotinic Dependence FTND) (Heatherton, Kozlowski et al. 1991) (Annexe Page 3: Bilan de dépendance tabagique)

Le test de Fagerström utilisé est le Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) qui comporte 6 items (Heatherton et al. 1991). Il s'agit de la dernière version de ce test, la première étant le Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) qui était composé de 8 items (Fagerstrom et al. 1989).

Les deux premiers items sont les plus informatifs sur le degré de dépendance nicotinique : il s'agit du délai entre le lever et la première cigarette et de la consommation quotidienne de cigarettes.

Le test de Fagerström est coté sur 10 :

- de 0 à 3 : dépendance absente ou faible (50% des fumeurs en population générale)
- de 4 à 6 : dépendance modérée (20% des fumeurs)
- 7 et plus : dépendance forte (30% des fumeurs)

Les participants ont ainsi été classés en non dépendants (score < 4), modérément dépendants (score entre 4 et 7) et sévèrement dépendant (score > 7) à la nicotine.

La motivation a été évaluée par le test de Demaria Grimaldi Lagrue (Lagrue, Demaria et al. 1991). (cf Annexes)

Ce test a pour but d'évaluer la motivation au sevrage qui est un facteur d'arrêt et de maintien de l'abstinence de la consommation de tabac. Ce test ne fait pas partie du dossier validé par la Société de Tabacologie mais il a été rajouté par l'équipe de tabacologie de Montpellier.

Il est coté sur 20 :

- inférieur à 6 : peu de chances de réussite
- entre 6 et 11 : chances réelles mais des difficultés sont à prévoir
- entre 12 et 16 : grandes chances de réussite
- supérieur à 17 : très grandes chances de succès de l'arrêt du tabac

L'abus d'alcool a été évalué par le test DETA (Beresford, Blow et al. 1990) (cf Annexes).

C'est un questionnaire de dépistage d'un problème de mésusage d'alcool sur la vie

entière. Il se compose de 4 items portant à la fois sur une appréciation personnelle et sur celle de l'entourage. Une réponse positive à au moins deux items est considérée comme prédictive d'un problème de consommation d'alcool.

Le support pharmacologique à l'arrêt du tabac a été choisi par le médecin traitant en accord avec le patient à la première consultation selon les recommandations et a été prescrit aussi longtemps que nécessaire, indépendamment des considérations de l'étude. Les supports thérapeutiques étaient la substitution nicotinique, le bupropion (Zyban®) et/ou la psychothérapie de soutien avec ou sans support pharmacologique. La varenicline (Champix®) n'était pas disponible au moment de l'étude.

2.9 Analyse statistique

La population des patients déprimés et celle des patients rechutants sont décrites dans les tableaux 1 et 2. Un modèle de survie de type régression de Cox a été réalisé pour prendre en compte les perdus de vue et la variabilité des durées de suivi (tableau 3). Seules les variables qui ont été trouvées associées à la rechute avec une valeur de p inférieure à 0.1 ont été incluses dans le modèle de Cox. Une matrice de corrélation a été utilisée pour vérifier la colinéarité ($r > 0.80$).

Comme elles étaient respectivement trop liées à la dépression et à la quantité journalière de tabac fumée, la motivation et la dépendance nicotinique n'ont pas été incluses dans le modèle de Cox, tout comme la prise d'antidépresseurs ou un antécédent d'épisode dépressif majeur. De la même façon, l'âge de la première cigarette fumée et le nombre d'années de tabagisme actif n'ont pas été inclus car trop colinéaires avec l'âge du sujet.

Les procédures de régression logistique ont été réalisées avec SPSS pour Windows NT, PASW Statistics 17.

III RESULTATS

L'épisode dépressif actuel est associé avec le sexe féminin ($p < 0.001$), l'âge ($p < 0.001$), le faible niveau d'éducation ($p = 0.01$), un antécédent de dépression ($p < 0.001$), un traitement antidépresseur à la première consultation ($p < 0.001$), un mésusage actuel d'alcool ($p = 0.02$), un abus actuel de substances ($p = 0.03$), et une dépendance nicotinique ($p < 0.01$). Un épisode dépressif actuel est associé négativement avec le statut de travailleur actif ($p < 0.001$) et la motivation ($p < 0.001$). (Tableau 1)

La rechute est associée positivement avec l'épisode dépressif actuel ($p = 0.02$), l'antécédent de dépression ($p < 0.01$), l'abus de substance actuel ($p = 0.03$), la dépendance nicotinique ($p = 0.01$), le nombre journalier de cigarettes fumées ($p < 0.01$) et l'absence de substitution nicotinique ($p = 0.02$). La rechute est associée négativement à la motivation ($p < 0.01$), à la substitution nicotinique ($p < 0.01$) et au nombre d'années de tabagisme actif ($p < 0.01$). (Tableau 2)

Le modèle de régression de Cox révèle que la dépression majeure actuelle est associée à la rechute tabagique (OR 1.24 [1.03;1.50]). L'âge ($p = 0.03$), le mésusage d'alcool actuel ($p < 0.01$), la consommation quotidienne de cigarettes ($p < 0.01$) sont également associés à la rechute. Ce modèle n'a pas montré d'association avec le sexe, l'abus de substance actuel ou la substitution nicotinique. L'épisode dépressif majeur actuel est associé à la rechute aussi bien sur le court terme (3 mois) ($p = 0.02$) que sur le long terme (1 an) ($p = 0.01$).

Il n'y a pas d'association significative entre la dépression mineure et la rechute tabagique ($p = 0.62$). (Tableau 3, figure 1)

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre l'antécédent de dépression et la rechute après ajustement sur les mêmes variables ($p = 0.096$).

La courbe de survie montre clairement l'influence de la dépression majeure sur le taux de rechute tabagique, la courbe des patients déprimés mineurs étant strictement superposable à celle des patients euthymiques (figure 1).

IV DISCUSSION

4.1 La dépression majeure diminue le taux d'abstinence

Notre but était de mesurer dans un large échantillon la valeur prédictive d'un épisode dépressif majeur pré-thérapeutique sur le taux d'abstinence tabagique, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Nous avons trouvé que la dépression majeure, mais pas la dépression mineure, était prédictive dans notre étude du taux de rechute à court terme et à long terme.

Ces résultats ne confirment pas les conclusions de la revue de Ziedonis et al (2008) basée sur trois études publiées sur le sevrage tabagique, dans lesquelles le taux de dépression majeure était le même dans les populations avec le traitement testé ou dans le groupe contrôle, et qui concluait à l'absence d'influence d'un épisode dépressif majeur sur le taux d'abstinence tabagique (Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Sur ces trois études, deux concluaient que la dépression majeure n'influçait pas la rechute tabagique en testant les supports nicotiques transdermaux (Thorsteinsson, Gillin et al. 2001), une intervention psychothérapique de gestion des émotions et des troubles de l'humeur (Munoz, Marin et al. 1997) avec des petits échantillons cliniques (respectivement $n=38$ et $n=136$), et excluant les patients sous traitement psychotrope, avec une durée courte de suivi (respectivement 1 mois et trois mois). La troisième étude examinait les effets d'une psychothérapie spécifique basée sur les stades motivationnels de Prochaska chez les fumeurs déprimés et concluait que ces patients répondaient à la thérapie (Hall, Tsoh et al. 2006). Ces résultats sont par contre concordants avec des études plus anciennes (Anda, Williamson et al. 1990; Glassman, Helzer et al. 1990; Breslau and Johnson 2000).

Parallèlement à ces études, d'autres études étudiaient spécifiquement l'influence de la dépression sur la rechute tabagique. Anda et al ont publié en 1990 une étude transversale de données rétrospectives collectées entre 1974-1975 sur un échantillon américain adulte non hospitalisé (Anda, Williamson et al. 1990). La dépression était mesurée avec l'échelle *Center for Epidemiological Studies Depression Scale score* (CES-D), un auto-questionnaire ne discriminant que la

dépression majeure (et non la mineure). Le risque relatif de succès du maintien de l'abstinence était diminué chez les patients déprimés. L'étude de Japuntich était un suivi de 677 adultes en population générale, excluant les participants souffrant de bipolarité ou de schizophrénie (à noter que les traitements par lithium et antipsychotiques étaient des critères de non-inclusion mais pas les antidépresseurs) (Japuntich, Smith et al. 2007). Toutes les échelles de mesures utilisées (Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), Affective Information Processing Questionnaire (AIPQ), Depression Proneness Inventory (DPI)) étaient prédictives d'une rechute dans la première semaine suivant le sevrage mais plus par la suite. L'étude de Kinnunen's étudiant un suivi de 12-mois de 608 patients randomisés de plus de 20 ans dans un essai contrôlé, la substitution nicotinique était une thérapie par patch transdermique de 8 semaines et la dépression majeure était évaluée par l'échelles CES-D (Kinnunen, Korhonen et al. 2008). Les participants sous médication psychotrope étaient exclus de cette étude. Notre étude est donc similaire à celle de Kinnunen puisqu'il s'agit de deux études prospectives étudiant l'influence de la dépression (mesurée par auto-questionnaires) sur la rechute à 12 mois, mais elles diffèrent par le type de population étudié (générale vs clinique), les auto-questionnaires utilisés (HADS vs CES-D) et la durée de la substitution nicotinique (aussi longtemps que nécessaire vs 8 semaines).

L'effet le plus marqué de la dépression sur la rechute tabagique a été trouvé dans l'étude de Kinnunen lorsqu'il compare les symptômes avant l'arrêt et dans les 3 mois suivant l'arrêt du tabac (Kinnunen, Korhonen et al. 2008).

4.2 La dépression mineure n'influence pas significativement le taux de rechute

Notre étude est donc la première à mesurer l'influence de la dépression mineure. Notre population de déprimés mineurs était comparable à la population euthymique en terme de risque de rechute. Dans leur étude prospective, Japuntich et al. notaient qu'ils avaient choisi de garder uniquement le diagnostic de dépression majeure mesuré sur le PRIME-MD pour leurs analyses malgré la mesure de 4 troubles dépressifs (la dépression mineure, la dépression majeure en rémission partielle, et la dysthymie). Les autres études ne signalent pas avoir mesuré la dépression mineure.

Nous n'avons pas retrouvé d'interaction statistiquement significative entre l'histoire de dépression et l'épisode dépressif majeur actuel, ce qui serait en faveur de l'influence de l'épisode dépressif actuel plus que de l'histoire de dépression sur le taux de rechute. Il semble donc plus pertinent pour le clinicien de se concentrer sur la dépression actuelle au moment du sevrage plutôt que sur les antécédents de dépression.

4.3 Proportion de patients déprimés chez les fumeurs dans notre échantillon

La proportion de sujets souffrant de dépression dans notre échantillon est particulièrement haute (28.1% n=287) comparée à la population générale (2-7 % selon les pays) (Ebmeier, Donaghey et al. 2006), ce taux augmente jusqu'à 61.2% (n=625) lorsque nous incluons les patients déprimés mineurs. Environ 28% (n=286) rapportent une histoire de dépression sur la vie entière (tableau 1). Ces résultats confirment ceux de Kinnunen qui rapporte que un à deux tiers des participants pour un programme d'arrêt du tabac souffrent de symptômes dépressifs (Kinnunen, Korhonen et al. 2008). Nos analyses sont basées sur la mesure de la sévérité et de la fréquence des symptômes anxieux et dépressifs pré-traitement par la HADS, utilisée couramment en pratique clinique mais qui ne remplace pas un diagnostic clinique ou des interrogatoires semi-structurés.

4.4 Description des données tabagiques des fumeurs de notre échantillon

La consommation moyenne de notre échantillon était de 24 cigarettes par jour. Les gros fumeurs, définis comme ceux qui fument plus de 25 cigarettes par jour (Lasser, Boyd et al. 2000), représentent 42% (n=428) de notre échantillon. C'est la même proportion retrouvée dans la méta-analyse de Lasser (41%) (Lasser, Boyd et al. 2000), mais de façon surprenante, il n'y avait pas plus de patients déprimés chez les gros fumeurs (tableau 1). Les mêmes résultats ont été retrouvés avec un test t de Student sur la consommation quotidienne de cigarette.

4.5 Dépendance nicotinique et dépression

Cependant, la dépendance nicotinique est fortement associée statistiquement avec la dépression majeure actuelle (tableau 1), ce lien robuste bidirectionnel ayant été bien documenté par les études précédentes (Breslau and Johnson 2000), et 83% des sujets ayant été classé comme dépendant à la nicotine (modérément ou sévèrement) ce qui est le taux classiquement retrouvé dans les populations des autres études (environ 90%) (Dome, Lazary et al. 2010). Ces résultats confirment l'hypothèse que la dépression accroît la sensibilité des sujets aux symptômes de dépendance nicotinique pour un niveau d'exposition au tabac plus faible (Dierker and Donny 2008) et pourrait de plus être en faveur d'un recouvrement entre la dépression et la dépendance. Plus précisément, tous les items de la dépendance psychologique, comme la peur de symptômes de sevrage, le sentiment d'efficacité personnelle, la perception des résultats positifs du sevrage, la confiance en la capacité de rester abstinente et une adhérence forte aux excuses pour fumer peuvent être affectées par les distorsions cognitives négatives de la dépression majeure. Leventhal et ses collaborateurs suggèrent que certains symptômes dépressifs pour être plus fortement associés à la dépendance nicotinique, comme les symptômes mélancoliques (symptômes végétatifs, variation diurne de l'humeur) (Leventhal, Kahler et al. 2009), ces symptômes ayant été décrits comme une résultante biologique de la dépression par opposition aux symptômes atypiques. Comme attendu, le score de Fagerström et la consommation journalière de cigarettes ont été tous deux associés à la rechute ; nous avons choisi d'inclure la consommation journalière de tabac dans le modèle final de Cox puisque le score de Fagerström était trop lié à la dépression majeure actuelle. (Dijkstra and Tromp 2002). Néanmoins ces résultats ne correspondent pas à des résultats antérieurs ne trouvant pas d'association statistique entre le score de Fagerström et la dépression (Manley, de Jonge et al. 2009).

4.6 Dépression et motivation

Comme attendu, la dépression est très associée à la motivation (tableau 1). De nombreux items du score de Demaria-Grimaldi-Laguer se réfèrent en vérité à la dépression. Peu de patients n'étaient pas du tout motivés à la première consultation

(0.5% n=6). La dépression majeure et mineure sont toutes deux associées négativement à la motivation élevée ($Demaria \geq 12$): les participants les plus motivés étaient les moins déprimés, et les plus déprimés avaient une motivation modérée. La motivation est ainsi trop liée à la dépression pour être incluse dans le modèle de Cox. Notre hypothèse est que la motivation serait une fonction cognitive centrale atteinte dans la dépression qui diminuerait les chances de maintien du sevrage chez les patients déprimés mineurs (tableau 1), même si le taux de rechute chez les patients euthymiques demeure particulièrement haut. Ainsi nous proposons que l'abstinence chez les patients déprimés puisse être améliorée par une psychothérapie spécifique pour le maintien ou l'amélioration de la motivation en travaillant sur les distorsions cognitives de la dépression.

4.7 La dépression majeure influence la rechute après ajustement sur les facteurs de rechute tabagiques connus

Le modèle de régression de Cox (tableau 3) montre que les effets de la dépression majeure sur le taux d'abstinence ne peuvent pas être expliqués par des facteurs confondants tels que le mésusage d'alcool, la consommation journalière de cigarettes, l'abus de substances concomitant, alors que ces variables sont statistiquement très associées à la rechute (tableau 2). Les études précédents ont montré que l'abus d'alcool et des substances sont associés à un fort taux de tabagisme (El-Guebaly, Cathcart et al. 2002). De la même façon, le mésusage d'alcool est un facteur prédictif fort de la rechute dans nos résultats. (tableau 3)

4.8 Description des supports pharmacologiques d'aide au sevrage dans notre étude

Le support de substitution nicotinique a été prescrit à la première consultation. La substitution nicotinique est protectrice de la rechute, comme attendu (tableau 2). Peu de participants (2.3% n=23) ont reçu du bupropion à cause de la disponibilité tardive du produit dans le cours de l'étude, aucun résultat concernant cette molécule n'a pu être déduit de par la manque de puissance.

4.9 Analyses de l'influence des données socio-économiques sur la rechute

Un autre résultat intéressant de notre étude a été que le statut marital et le niveau d'éducation ne sont pas associés significativement à la rechute à un an ce qui contredit les résultats de Kinnunen qui trouvait un recoupement entre la dépression, le faible niveau d'éducation et le fait de vivre seul (Kinnunen, Korhonen et al. 2008). Une hypothèse explicative de ces résultats est que notre classification du niveau d'éducation n'est pas basée sur l'âge comme c'était le cas dans l'étude de Kinnunen, mais sur le niveau scolaire, l'école étant obligatoire jusqu'à 16 ans en France. La classification de Kinnunen ne semble donc pas adaptée à la population française. Vivre seul n'a pas été retrouvé dans notre étude comme un facteur de risque de rechute ou un facteur protecteur d'abstinence. Le facteur de confusion serait l'existence d'un entourage fumeur, ce qui n'a pas été relevé dans les consultations préliminaires. Kinnunen a utilisé la même classification que Anda qui n'avait pas retrouvé d'association entre le niveau d'éducation et la rechute (Skoog, Aevansson et al.)

4.10 Influence de l'âge, de l'âge de début et de la durée totale de tabagisme actif sur la rechute tabagique

L'âge moyen de notre échantillon est de 44 ans (tableau 1) . Les fumeurs déprimés ont une durée de tabagisme significativement plus longue que les fumeurs non déprimés (tableau 1), la même association positive a été retrouvée entre l'histoire de dépression et la durée de tabagisme actif. Ces résultats sont conformes aux études antérieures (Dome, Lazary et al. 2010). Un résultat inattendu est que les participants qui ont essayé pour la première fois de se sevrer n'ont pas eu moins de chances de succès que ceux qui avaient déjà essayé au moins une fois (tableau 2).

4.11 Limites de notre étude

Cette étude a quelques limites. Premièrement, notre étude de la population n'a été faite que par questionnaires. Deuxièmement, l'abstinence n'a pas été validée par des indicateurs objectifs comme le taux de monoxyde de carbone expiré ou la cotinine.

Cependant, des résultats récents d'études en population générale montrent que le taux de patients qui nient fumer alors qu'ils ont repris le tabac était négligeable et qu'il ne changeaient pas significativement les résultats (Benowitz 2002; Vartiainen, Seppala et al. 2002). Troisièmement, étant donné les données sur la comorbidité entre les addictions et les troubles bipolaires (Dome, Lazary et al. 2010), il aurait pu être intéressant de discriminer l'effet d'une dépression majeure en prenant en compte le diagnostic de bipolarité versus une dépression unipolaire récurrente. Quatrièmement, le déclenchement d'une dépression chez les patients euthymiques ou déprimés mineurs n'a pas été consignée pendant le suivi, étant donné que notre objectif concernait seulement l'impact de l'épisode dépressif actuel à la première consultation sur le taux d'abstinence. De la même façon, une amélioration hypothétique de sujets déprimés après le sevrage n'a pas été relevée, et seul la prescription d'antidépresseur avant sevrage a été analysée. Enfin, comme nous l'avons dit plus haut, l'existence d'un entourage fumeur n'a pas été explorée.

4.12 Points forts de notre étude

Cette étude a en revanche plusieurs points forts. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature une autre étude prospective sur l'influence de la dépression sur le comportement tabagique avec plus de 1000 patients. A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective française sur des fumeurs en population générale consultante pour sevrage tabagique. Le design de notre étude est original car il combine un échantillon non sélectif de participants avec un suivi non-interventionnel. Il s'agit de patients « de la vraie vie » puisque nous avons également inclus les patients médiqués par psychotropes, contrairement à la plupart des grandes études sur les effets du tabac. De nombreux facteurs de confusion potentiels comme l'âge, le niveau d'éducation, le statut marital, la dépendance nicotinique, le mésusage d'alcool et l'abus de substance concomitant ont été relevés.

V CONCLUSION

Le tabagisme est un problème grave de santé publique, avec des taux de rechutes très élevés qui peuvent être liés à l'absence de spécificité de la prise en charge des patients consultant. Nous avons vu que les troubles psychiatriques, et en particulier la dépression, font partie des facteurs de rechute à prendre en compte au moment du sevrage, aux côtés de l'âge, du sexe, du statut socio-économique, de la profession, de l'entourage, de la consommation d'alcool, de la dépendance à la nicotine, du type de support pharmacologique et psychothérapeutique choisi.

Notre étude apporte des données nouvelles dans la littérature scientifique, car aucune étude précédente n'avait été réalisée en population Française avec un si large échantillon de patients. Notre étude a clairement montré l'influence de la dépression sur la rechute, même si celle-ci reste faible, suggérant que de nombreux facteurs se conjuguent pour amener le sujet abstiné à consommer de nouveau du tabac. Nous avons vu que la motivation pouvait être une caractéristique psychologique atteinte par les distorsions cognitives négatives de la dépression, mais d'autres fonctions cognitives pourraient être impliquées : une étude multicentrique du Dr Guillaume est en cours dans le CHRU de Montpellier en collaboration avec le Pr Llorca de Clermont-Ferrand pour étudier précisément les fonctions cognitives qui seraient prédictives de la rechute.

Nous avons vu les liens complexes mais bien établis qui unissent la dépression et la consommation de tabac, le tabac rendant le sujet plus vulnérable à la dépression et les patients déprimés ayant plus tendance à consommer du tabac. Aucune des hypothèses explicatives sur la nature de ce lien ne supprime les autres, laissant penser que cette association est multifactorielle et expliquerait le taux élevé de rechute.

La littérature n'apporte pas à ce jour de protocole validé pour le programme d'arrêt du tabac chez les patients déprimés. Plusieurs stratégies ont été proposées (attendre la rémission symptomatique de la dépression en traitant par antidépresseurs avant le sevrage, adjoindre au sevrage une thérapie cognitive et comportementale spécifique, rapprocher les séances de suivi du patient lors du

sevrage ..) sans qu'aucune n'ait démontré de supériorité dans le maintien de l'abstinence : les efforts de la Recherche doivent donc se poursuivre en ce sens.

Tableau 1 Caractéristiques de l'échantillon total, des sujets déprimés majeurs (HAD \geq 19), des sujets déprimés mineurs (HAD [13-18]) et sujets euthymiques (HAD \leq 12) à la première consultation

| Variables | Echantillon total | euthymiques | Dépressifs mineurs | Dépressifs majeurs | P† |
|--|-------------------|-------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Pourcentage (n) | | | | | |
| Echantillon total | 100 (1020) | 38.7 (395) | 33.1 (338) | 28.1 (287) | |
| Taux de rechute | 69.5 (709) | 66.6 (263) | 67.5 (228) | 76.0 (218) | 0.02 ^{¥§} |
| Rechute à 3 mois | 17.6 (180) | 17.0 (67) | 14.2 (48) | 22.6 (65) | 0.02 [¥] |
| Rechute à 1 an | 32.0 (326) | 29.6 (117) | 28.7 (97) | 39.0 (112) | 0.01 ^{¥§} |
| Sexe féminin | 51.3 (523) | 43.3 (171) | 55.6 (188) | 57.1 (164) | <0.001 ^{§+} |
| Statut professionnel | | | | | |
| Actifs | 67.5 (689) | 77.7 (306) | 65.8 (221) | 56.6 (162) | <0.001 ^{+¥§} |
| Chômage | 10.2 (104) | 8.1 (32) | 10.7 (36) | 12.6 (36) | 0.16 |
| Vivant seul | 64.5 (658) | 69.0 (263) | 64.4 (213) | 65.0 (182) | 0.36 |
| Niveau d'éducation | | | | | |
| bas | 41.3 (421) | 38.3 (150) | 38.1 (127) | 50.5 (144) | 0.01 ^{¥§} |
| moyen | 14.3 (146) | 16.1 (63) | 14.7 (49) | 11.9 (34) | |
| haut | 43.4 (443) | 45.7 (179) | 47.1 (157) | 37.5 (107) | |
| Antécédent de dépression | 28.0 (286) | 18.0 (71) | 29.9 (101) | 39.9 (114) | <0.001 ^{+¥§} |
| Traitement antidépresseur | 12.6 (129) | 5.8 (23) | 13.3 (45) | 21.3 (61) | <0.001 ^{+¥§} |
| Score au Demaria-Grimaldi-Lagrue | 0.6 (6) | 0.3 (1) | 0.4 (1) | 1.7 (4) | <0.001 ^{+¥§} |
| \leq 6 (motivation faible) | 17.1 (174) | 10.7 (35) | 18.9 (53) | 36.6 (86) | |
| [7-11] (modérée) | 52.5 (536) | 69.5 (228) | 67.9 (190) | 50.2 (118) | |
| [12-16] (forte) | 12.5 (127) | 19.5 (64) | 12.9 (36) | 11.5 (27) | |
| \geq 17 (très forte) | | | | | |
| Test de dépendance nicotinique de Fagerström | | | | | |
| \leq 3 (pas de dépendance) | 17.0 (173) | 20.8 (82) | 15.4 (52) | 13.6 (39) | <0.01 ^{¥§} |
| [4-6] (dépendance modérée) | 41.1 (419) | 43.8 (173) | 42.0 (142) | 36.4 (104) | |
| \geq 7 (dépendance forte) | 41.9 (427) | 35.4 (140) | 42.6 (144) | 50.0 (143) | |

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|---------------------|
| Mésusage actuel d'alcool | 17.5 (178) | 15.0 (59) | 16.4 (55) | 22.9 (64) | 0.02 ^{¥§} |
| Abus de substance actuel | 2.6 (17) | 4.1 (16) | 0.9 (3) | 2.8 (8) | 0.03 ⁺ |
| Support d'arrêt du tabac | | | | | |
| Substitution nicotinique | 82.8 (845) | 84.1 (332) | 85.2 (288) | 78.4 (225) | 0.06 |
| Bupropion | 2.3 (23) | 2.3 (9) | 2.4 (8) | 1.7 (5) | 0.85 |
| Psychothérapie seule | 14.9 (152) | 14.7 (58) | 13.3 (45) | 20.2 (58) | <0.05 |
| Moyenne (écart-type) | | | | | |
| Age (années) | 43.3(10.9) | 43.6(11.2) | 41.7(10.5) | 44.8(10.4) | 0.001 ^{§¥} |
| Age de la première cigarette | 16.0 (3.7) | 16.0 (3.6) | 15.9 (3.0) | 16.0 (4.4) | 0.92 |
| Age de début du tabagisme | 18.3 (4.4) | 18.7 (4.7) | 18.0 (4.7) | 18.3 (4.9) | 0.07 |
| Nombre d'années de tabagisme | 25.4(10.5) | 25.4(11.1) | 24.2(10.1) | 27.0(10.1) | <0.01 [¥] |
| Consommation quotidienne de cigarettes | 24 (11.3) | 23.6(11.9) | 23.4 (9.7) | 25.1(12.0) | 0.16 |

*sans antidépresseurs ou anxiolytiques

† Test du Chi-deux ou ANOVA selon le plus approprié

⁺Différence statistiquement significative entre **HAD≤12 et 13≤HAD≤18**

[¥] Différence statistiquement significative entre **13≤HAD≤18 et HAD≥19**

[§] Différence statistiquement significative entre **HAD≤12 et HAD≥19**

Tableau 2 Caractéristiques des patients rechutants vs abstinents

| | Rechutants (n=709) | Abstinentes (n=311) | P † |
|--|-----------------------|------------------------|--------|
| pourcentage (n) | | | |
| Sexe féminin | 30.8 (218) | 21.9 (68) | 0.31 |
| Statut professionnel | | | |
| Actifs | 67.1 (476) | 69.4 (213) | 0.48 |
| Chômage | 10.7 (76) | 9.1 (28) | 0.44 |
| Vivant seul | 65.8 (460) | 67.6 (198) | 0.59 |
| Niveau d'éducation | | | 0.27 |
| bas | 43.3 (305) | 37.9 (116) | |
| moyen | 14.2 (100) | 15.0 (46) | |
| élevé | 42.5 (299) | 47.1 (144) | |
| Score à la Hospitalization Anxiety and Depression Scale | | | 0.02 |
| ≤12 | 37.1 (263) | 42.4 (132) | |
| [13-18] | 32.2 (228) | 35.4 (110) | |
| ≥19 | 30.7 (218) | 22.2 (69) | |
| Antécédent de dépression | 30.8 (218) | 21.9 (68) | <0.01 |
| Traitement antidépresseur ¹ | 14.0 (99) | 9.7 (30) | 0.06 |
| Antécédent de tentatives de sevrage | 74.5(575) | 72.6 (246) | 0.50 |
| Score au Demaria-Grimaldi-Lagrué | | | <0.001 |
| ≤6 (motivation faible) | 1.1 (6) | 0 (0) | |
| ≥7 (motivation modérée) | 23.2 (129) | 15.6 (45) | |
| ≥12 (motivation forte) | 65.9 (366) | 59.0 (170) | |
| ≥17 (motivation très forte) | 9.7 (54) | 25.3 (73) | |
| Score au test de dépendance nicotinique de Fagerström | | | <0.01 |
| ≤3 (pas de dépendance) | 15.9 (113) | 19.4 (60) | |

¹ À la consultation préliminaire

† Chi-deux test ou Student T test

| | | | |
|--|-------------|-------------|-------|
| [4-7] (dépendance modérée) | 38.8 (275) | 46.5 (144) | |
| ≥7 (dépendance sévère) | 45.3 (321) | 34.2 (106) | |
| Mésusage actuel d'alcool | 19.1 (134) | 14.3 (44) | 0.07 |
| Abus de substance actuel | 3.4 (24) | 1.0 (3) | 0.03 |
| Support d'arrêt du tabac | | | |
| Substitution nicotinique | 79.9 (621) | 86.5 (296) | <0.01 |
| Bupropion | 9 (2.9) | 13 (1.8) | 0.28 |
| Psychothérapie seule | 17.6 (126) | 11.6 (36) | 0.02 |
| Moyenne (Courtet and Misdrahi) | | | |
| Age (années) | 42.9 (10.6) | 44.0 (11.3) | 0.08 |
| Age de la première cigarette | 16.0 (3.8) | 15.8 (3.3) | 0.09 |
| Age de début du tabagisme | 18.3 (4.4) | 18.3 (4.3) | 0.45 |
| Nombre d'années de tabagisme | 25.1 (10.1) | 26.1 (11.3) | <0.01 |
| Consommation quotidienne de cigarettes | 24.9 (11.5) | 21.9 (10.4) | 0.02 |

Tableau 3 Association entre la rechute tabagique et la dépression explorée par régression de Cox et ajustée sur les facteurs de confusion potentiels.

| Variables | β | P value | HR 95% IC |
|---|---------|---------|-------------------|
| HADS \leq 12 (euthymie) | | ref | |
| HADS [13-18] (dépression mineure) | 0.01 | 0.91 | 1.01 [0.84;1.19] |
| HADS \geq 19 (épisode dépressif majeur) | 0.27 | 0.02 | 1.24 [1.03;1.50] |
| Sexe féminin | 0.02 | 0.82 | 1.02 [0.87; 1.20] |
| Age | -0.01 | 0.03 | 0.99 [0.98; 0.99] |
| Mésusage actuel d'alcool | 0.30 | <0.01 | 1.33 [1.10; 1.64] |
| Abus de substance actuel | 0.03 | 0.86 | 1.03 [0.67; 1.62] |
| Consommation quotidienne de cigarette | 0.01 | 0.01 | 1.01 [1.01; 1.02] |
| Substitution nicotinique ² | 0.08 | 0.44 | 1.08 [0.89; 1.31] |

² +/- antidépresseur et anxiolytique

Figure 1 Impact of pre-treatment current major and minor depressive episode on relapse

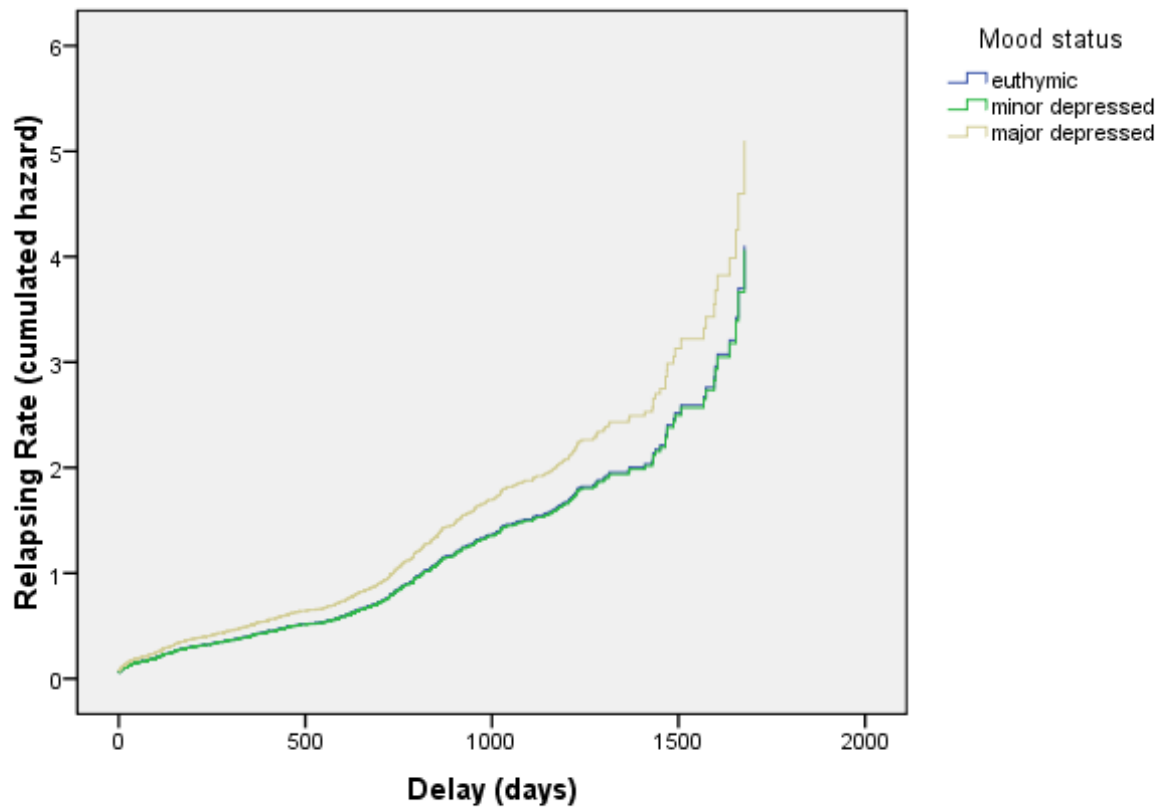


Figure 1 influence de la dépression majeure et de la dépression mineure sur le taux d'abstinence tabagique

VIGNETTES CLINIQUES

Nous illustrerons ici les difficultés du sevrage tabagique chez trois patients choisis souffrant de dépression (actuelle ou passée) au moment de la consultation préliminaire.

VIGNETTE 1

Examen clinique :

Me E est née en 1961 (49 ans), elle habite actuellement à Mauguio. Elle est mariée, a un fils. Elle est factrice et a arrêté ses études au niveau du secondaire. Nous retrouvons un asthme dans ses antécédents. Elle mesure 1,53 cm pour 55 kg. Elle prend un contraceptif par voie orale. A l'examen clinique de la première consultation, elle pèse 55 kg pour 1m53, une fréquence cardiaque de 105/min, une tension à 9/6. Le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré est de 20 ppm, elle a fumé sa dernière cigarette 5 minutes avant la consultation.

Histoire tabagique et évaluation de la dépendance

Me E fume actuellement 1 paquet de 25 cigarettes par jour. Elle a tenté 4 fois d'arrêter de fumer pendant au moins 7 jours en utilisant des substituts nicotiques. Son arrêt le plus long a duré 10 mois. Sa dernière tentative remonte à janvier 2009. Elle a pris 8 kg lors de sa dernière tentative d'arrêt.

Me E a commencé à fumer régulièrement à 19 ans. Elle a fumé sa première cigarette à l'âge de 15 ans. Son score total de dépendance nicotinique au Fagerström est de 7, elle est a une dépendance à la nicotine modérée à sévère. Elle fume de façon plus rapprochée le matin que l'après-midi ou le soir, elle prend sa première cigarette dans la demi-heure qui suit le réveil.

Son fils de 19 ans est fumeur ainsi que son entourage professionnel.

Elle n'a pas d'histoire passée d'abus ou de dépendance alcoolique.

Traitement pharmacologique pris la veille et le jour de la consultation :

Me E est traitée depuis deux semaines par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine escitalopram (seroplex ® 5mg, un anxiolytique bromazepam (lexomil® ¼ 2 fois par jour, du pulmicort® 450mg 1/j et du bricanyl® 450 mg à la demande pour son asthme.

Habitudes de vie :

Me E. craint de prendre du poids, elle a moyennement confiance en elle, elle ne boit pas de café et mange deux fois par jour.

Evaluation de l'humeur : Me E. déclare se sentir bien, son score total à la HADS est de 6 (sous-score dépression 4, sous-score anxiété 2). Elle consacre 30 euros par semaine au tabac.

Evaluation de la dépression lors du sevrage :

Lors de l'arrêt du tabac, elle a ressenti des envies de suicide, des troubles du sommeil, une irritabilité, une nervosité, une tendance dépressive, et une augmentation de l'appétit.

Elle a recommencé à fumer car elle n'avait plus goût à la vie, des troubles du sommeil et une prise de poids.

Elle fume parce que c'est un geste automatique, par convivialité, pour le plaisir pour soutenir son moral, pour combattre le stress et pour se concentrer.

Lors de sa consultation en tabacologie, elle est très motivée mais moyennement confiante dans sa capacité à maintenir son sevrage.

Elle aimerait arrêter de fumer parcequ'elle aurait des remords si elle avait un cancer, mais elle craint de ne plus avoir de plaisir ou de moments « juste à elle ». Elle est très anxieuse à l'idée d'arrêter de fumer, car elle a pris du lexomil à forte dose lors du dernier sevrage en plus des substituts nicotiniques et a eu des idées suicidaires. Lors des trois premiers sevrages elle avait eu des problèmes d'anxiété du même type sans idée suicidaires.

Lors de la deuxième consultation de suivi (7 jours après la première consultation), elle est toujours en arrêt tabagique confirmé par le taux de monoxyde de carbone expiré. Elle prend toujours 5 mg de seroplex, du lexomil et des patchs de nicotine à

21 mg. Le moral est bon. Elle retire les patchs à 22h30 sinon elle ne dort pas. Elle va bien, est euthymique.

Lors de la troisième consultation 3 semaines plus tard, elle déclare être toujours en arrêt. Le monoxyde expiré est à 2 ppm. Son poids est de 54kg. Elle va bien, n'a pas d'envies, mais ne peut pas de projeter dans l'avenir. Elle a beaucoup d'appréhension. Le médecin lui prescrit des patchs de 14 mg et 3 gommes par jour. Le seroplex et le lexiomil sont poursuivis.

Lors de la quatrième consultation 2 semaines plus tard, la patiente est à 50 jours de sevrage (CO = 0 ppm). La thymie est bonne. Les patchs sont diminués à 7mg + 3 gommes/j. Poursuite du seroplex et du lexiomil.

Lors de la cinquième consultation, la patiente souffre d'une hernie discale. Le médecin traitant lui prescrit du voltarène, du myolastan et du dantalvic. Il arrête le seroplex et prescrit du prozac 20 mg. Elle est triste, elle a des lombalgies et une nostalgie des moments conviviaux. Le tabacologue arrête les patchs et prescrit 4 gommes à 2mg par jour.

Lors de la sixième consultation, le sevrage est maintenu depuis 4 mois. La patiente est sous morphine, elle a des troubles du sommeil en rapport avec ses douleurs. Elle est euthymique, toujours traité par prozac. Elle n'a pas d'augmentation de l'appétit. Les cigarettes ne lui manquent pas mais elle est nostalgique. Le tabacologue diminue les gommes à 1/j puis l'arrêt complet des gommes.

Commentaire : Me E décrit clairement l'état dépressif consécutif à sa tentative de sevrage tabagique, avec une anhédonie majeure, des envies de suicide, des troubles du sommeil, une irritabilité, une nervosité et une augmentation de l'appétit. Le sevrage sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine avec substitution nicotinique semble se dérouler en revanche sans encombre. L'apparition d'une tristesse à 3 mois est liée à une complication somatique. Elle n'a pas présenté d'autres symptômes dépressifs lors du sevrage.

VIGNETTE CLINIQUE n°2

Mr D. est né en 1958 (52 ans). Il habite à Montpellier. Il est au chômage et touche le RMI. Il ne rencontre pas de difficultés particulières dans sa vie familiale. Il a un niveau d'étude CAP/BEP. Il est venu en consultation sur les conseils de son médecin traitant. Il est diabétique. Une broncho-pneumopathie obstructive de stade 1 lui a été diagnostiquée. Il prend régulièrement des anxiolytiques.

Bilan tabagique : Il fume tous les jours la pipe (équivalent de 50 grammes de tabac tous les 3 jours). Il a tenté une fois de se sevrer pendant plus de 7 jours. Il fume sa première cigarette dans les 5 minutes qui suivent le réveil, renoncerait le plus difficilement à sa première cigarette, fume davantage le matin que l'après-midi et même lorsqu'il est malade. Son score total au test de dépendance de Fagerström est de 6 (dépendance modérée). Il a déjà eu des troubles de concentration, une irritabilité et une tristesse de l'humeur liés au sevrage tabagique. Il a fumé sa première cigarette à 12 ans, et a commencé son tabagisme actif à 15 ans. Il consacre 70 euros par semaine au tabac. Il a tenté une fois de se sevrer, le sevrage a duré 9 jours. Il a repris le tabac pour retrouver le goût. Il fume pour le plaisir, mais aussi pour combattre le stress et soutenir son moral. Il dit qu'il est très important pour lui d'arrêter de fumer et qu'il a complètement confiance en lui. Il arrête pour sa santé et surtout pour faire des économies (il gagne moins de 1500 euros par mois), et il a peur de grossir. Il a fumé sa dernière cigarette une demi-heure avant la consultation.

Histoire psychiatrique : Mr D est traité hypnotique (noctamide). Il a un antécédent d'épisode dépressif majeur et de dépendance alcoolique. Dans le passé, il a consommé du haschisch, du LSD, des amphétamines.

Habitudes de vie : Mr D boit 9 tasses de café par jour. Il a eu des variations importantes de poids au cours de sa vie . Il ne boit plus d'alcool mais consomme du cannabis entre 3 et 5 fois par semaine depuis l'âge de 17 ans.

Evaluation de l'humeur : Mr D. déclare se sentir moyennement bien, son score à la HADS est de 15 (sous-score dépression 8, sous-score anxiété 7).

Au décours de la première consultation, le tabacologue prescrit à mr D une substitution nicotinique sous forme de gommes de nicorette.

Commentaire : Mr D se présente pour le sevrage tabagique pour des raisons médicales, comme de nombreux patients qui attendent les premiers signes des complications du tabac pour arrêter de fumer. A noter une histoire passée de dépendance alcoolique Mr D indique clairement qu'il fume non seulement pour le plaisir, mais aussi pour combattre le stress et soutenir son moral. Il présente à l'entretien préliminaire des symptômes de dépression mineure.

VIGNETTE CLINIQUE n°3

Me N en née en 1953 (57 ans), elle vit à Gignac. Elle pèse 58 kg pour 1m66. Elle est retraitée de son métier d'institutrice. Elle a perdu récemment sa mère et a des problèmes familiaux avec ses enfants adolescents. Elle est venue sur les conseils de son médecin traitant.

Histoire psychiatrique : me N. souffre de dépression récurrente. Elle a été traitée par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine (fluoxétine, prozac®) et anxiolytiques (alprazolam, Xanax®). Elle est actuellement traitée par un antidépresseur mélatoninergique (Valdoxan®).

Antécédents : Me N. souffre de surdité partielle (à 40%) depuis l'enfance. Elle n'a pas d'autre antécédent somatique notable.

Histoire Tabagique : me N. fume tous les jours 20 cigarettes roulées et fume au total entre 21 et 30 cigarettes par jour. Elle fume davantage le matin, fume même lorsqu'elle est malade, et fume sa première cigarette dans l'heure suivant le réveil. Elle a tenté une fois de se sevrer du tabac. Elle craint beaucoup de prendre du poids à l'arrêt du tabac et a moyennement confiance en ses chances de réussite à l'abstinence tabagique. Elle a fumé sa première cigarette à 14 ans, et a commencé à fumer quotidiennement à 16 ans. Elle dépense chaque semaine 45 euros dans son budget pour le tabac. Elle a déjà essayé de se sevrer avec des patchs nicotiniques et des gommes nicotiniques. Son sevrage le plus long a duré 3 mois et remonte à 3 ans. Elle fume pour combattre le stress, se remonter le moral et pour mieux se concentrer. Elle estime qu'il est important à 7/10 d'arrêter de fumer mais a moyennement confiance dans ses chances de réussir. Elle souhaiterait arrêter de fumer car elle souhaite mieux respirer à l'effort, ne plus être dépendante, être plus en forme, avoir meilleure mine, ne pas donner cette image à ses petits enfants et montrer l'exemple à ses filles. Elle a peur lors du sevrage de déprimer, de grossir et d'échouer. Elle souhaite un sevrage progressif plutôt qu'un sevrage brutal.

Habitudes de vie : me N. fait entre 2 et 4 heures de gymnastique hebdomadaire à la maison. Elle boit une dizaine de tasses de café par jour et un apéritif chaque soir, sans mésusage d'alcool au questionnaire DETA. Son mari lui a fait la remarque qu'il avait horreur de la voir boire de l'alcool. Me N n'a jamais consommé de cannabis.

Etat de l'humeur à la première consultation : Me N. déclare se sentir moyennement bien sur le plan du moral. Elle se sent souvent énervée, a souvent la sensation que quelque chose d'horrible va lui arriver, elle se fait souvent du soucis, elle a souvent l'impression de fonctionner au ralenti, elle n'arrive pas à tenir en place, elle se réjouit moins qu'avant de faire certaines choses. Son score total à la HADS est de 22, ce qui la place en épisode dépressif actuel caractérisé (sous-score dépression 13, sous-score anxiété 9). Le tabacologue demande une consultation psychiatrique.

Le psychiatre note une humeur très triste liée au décès récent de la mère de me N. et à un conflit avec sa fille. Me N a des idées suicidaires fluctuantes sans planification du geste. Elle ne souffre pas d'anhédonie, elle a des activités de loisir nombreuses. Elle n'a pas de troubles du sommeil ni de troubles du comportement alimentaire. Elle a une grande mésestime d'elle-même et fait actuellement un travail de psychothérapie à ce sujet. Son anxiété de fond est importante sans attaques de panique, anticipation ou agoraphobie. Elle ne présente pas d'éléments délirants ou dissociatifs. Elle ressent une grande culpabilité, a du mal à se concentrer et à prendre des décisions.

Me N. a déjà ressenti dans le passé une période où elle se sentait pleine d'énergie, avec des idées de grandeur, une grande distractibilité, une tachypsychie et une logorrhée sans modification du sommeil.

Le psychiatre diagnostique un épisode dépressif actuel sans caractéristiques mélancoliques, dans le cadre d'une dépression récurrente (antécédent de quatre épisodes dépressifs caractérisés).

A l'issue de la première consultation, le tabacologue en accord avec le psychiatre prescrivent une surveillance de la thymie, une consultation psychologique, une consultation diététique, des patchs nicotiques à 14 mg/j, un objectif de cigarette à 1/j, des comprimés à sucer et un inhalateur.

Lors de la deuxième consultation une semaine plus tard, me N a réduit sa consommation. Elle a fumé 2 cigarettes depuis le matin. Sa consommation quotidienne de tabac est à 10 cigarettes par jour. Elle pèse 59 kg, boit toujours un verre d'alcool quotidien. Elle a envie de sucre le matin. Elle fume surtout le soir et ne pense pas toujours à prendre ses substituts. Elle se sent irritable, nerveuse. Sa thymie s'est améliorée, elle n'a plus d'idées noires. Le tabacologue augmente la posologie du patch à 21 mg, avec l'inhalateur et les nicorettes. Le prochain objectif est de 5 cigarettes par jour.

Commentaire : Me N présente un cas paradigmatique du problème du sevrage chez un patient déprimé. Elle indique clairement qu'elle fume pour combattre le stress, se remonter le moral et mieux se concentrer, et illustre ainsi la théorie de l'automédication. Elle a commencé à fumer très tôt, facteur prédictif d'échec au sevrage. Elle présente une histoire de dépression récurrente, qui pourrait avoir potentiellement déclenchée ou aggravée par la consommation de tabac.

ANNEXES

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">QUESTIONNAIRE HOZPITALISATION ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (VERSION FRANÇAISE)</p> |
|--|

Mme, Mlle, M. :

Date :

Comment vous vous sentez actuellement ?

Avez-vous bon ou mauvais moral ?

Êtes-vous détendu ou anxieux ?

Êtes-vous plutôt gai ou plutôt triste ?

Voici donc une liste de propositions qui devraient vous aider à faire le point.

Entourez les réponses qui correspondent le mieux à ce que vous ressentez actuellement.

| | A | D |
|---|---|---|
| 1) Je me sens tendu, énervé : | | |
| la plupart du temps | 3 | |
| souvent | 2 | |
| de temps en temps | 1 | |
| jamais | 0 | |
| 2) J'ai toujours autant de plaisir à faire les choses qui me plaisent : | | |
| oui, toujours | | 0 |
| le plus souvent | | 1 |
| de plus en plus rarement | | 2 |
| tout est plus difficile | | 3 |
| 3) Je me sens ralenti : | | |
| presque tout le temps | | 3 |
| très souvent | | 2 |
| quelquefois | | 1 |

| | |
|--|---|
| pas du tout | 0 |
| 4) J'éprouve des sensations d'angoisse et j'ai une boule dans la gorge ou l'estomac noué : | |
| très souvent | 3 |
| assez souvent | 2 |
| parfois | 1 |
| jamais | 0 |
| 5) J'ai perdu l'intérêt pour mon apparence : | |
| Totalement | 3 |
| je n'y fais plus attention | 2 |
| je n'y fais plus assez attention | 1 |
| j'y fais attention comme d'habitude | 0 |
| 6) J'ai la bougeotte et n'arrive pas tenir en place : | |
| oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| un peu | 2 |
| pas tellement | 1 |
| pas du tout | 0 |
| 7) J'envisage l'avenir avec optimisme: | |
| comme d'habitude | 0 |
| plutôt moins qu'avant | 1 |
| beaucoup moins qu'avant | 2 |
| pas du tout | 3 |
| 8) J'ai une sensation de peur, comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : | |
| oui, très nettement | 3 |
| oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 |
| un peu, mais cela ne m'importe pas | 1 |
| pas du tout | 0 |
| 9) Je sais rire et voir le bon côté des choses : | |
| toujours autant | 0 |

| | |
|-----------------|---|
| plutôt moins | 1 |
| nettement moins | 2 |
| plus du tout | 3 |

10) Je me fais souvent du souci :

| | |
|------------------------|---|
| très souvent | 3 |
| assez souvent | 2 |
| occasionnellement | 1 |
| très occasionnellement | 0 |

11) Je me sens heureux :

| | |
|---------------------|---|
| jamais | 3 |
| pas souvent | 2 |
| quelquefois | 1 |
| la plupart du temps | 0 |

12) Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir heureux :

| | |
|---------------------|---|
| jamais | 3 |
| rarement | 2 |
| quelquefois | 1 |
| la plupart du temps | 0 |

13) Je m'intéresse à la lecture d'un bon livre ou un programme de radio ou de télé :

| | |
|---------------------|---|
| souvent | 0 |
| assez souvent | 1 |
| rarement | 2 |
| pratiquement jamais | 3 |

14) J'éprouve des sensations soudaines de panique :

| | |
|---------------|---|
| très souvent | 3 |
| assez souvent | 2 |
| rarement | 1 |
| jamais | 0 |

INTERPRÉTATION

Additionner les scores obtenus aux questions A (1, 4, 6, 8, 10, 12, 14) :

Si total A > 12 = troubles anxieux.

Additionner les scores obtenus aux questions D (2, 3, 5, 7, 9, 11, 13) :

Si total D > 7 = symptômes dépressifs.

Questionnaire de dépendance nicotinique de Fagerström

► Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette?

Moins de 5 minutes ----- 3

6 à 30 minutes----- 2

31 à 60 minutes ----- 1

Après 60 minutes ----- 0

► Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?

Oui ----- 1

Non ----- 0

► Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?

La première ----- 1

Une autre ----- 0

► Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins ----- 0

11 à 20 ----- 1

21 à 30 ----- 2

31 ou plus ----- 3

▶ Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée?

Oui ----- 1

Non ----- 0

▶ Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit?

Oui ----- 1

Non ----- 0

| Score total | Interprétation |
|--------------------|-----------------------|
| 0 à 3 | Pas de dépendance |
| 4 à 6 | Dépendance moyenne |
| 7 à 10 | Dépendance forte |

Questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac
de Demaria-Grimaldi-Lagrue

- 1 Je viens à la consultation spontanément, par décision personnelle 2
Je viens à la consultation sur avis médical 1
Je viens à la consultation sur avis de ma famille 1
- 2 J'ai déjà arrêté de fumer pendant plus d'une semaine 1
- 3 Actuellement, je n'ai pas de problèmes professionnels 1
- 4 Actuellement, je n'ai pas de problèmes familiaux 1.
- 5 Je veux me libérer de cet esclavage 2
- 6 Je fais du sport ou j'ai l'intention d'en faire 1
- 7 Je veux être en meilleure forme physique 1
- 8 Je veux préserver mon aspect physique 1
9. Je suis enceinte ou ma femme attend un enfant 1
- 10 J'ai des enfants en bas âge 2
- 11 J'ai bon moral actuellement 2
- 12 J'ai l'habitude de réussir ce que j'entreprends 1
- 13 Je suis plutôt de tempérament calme, détendu 1
- 14 Mon poids est habituellement stable 1
- 15 Je veux accéder à une qualité de vie meilleure 2
- Score total / 20

| |
|---|
| <p>Questionnaire DETA de dépistage d'un mésusage d'alcool</p> |
|---|

Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?

- Oui. • Non.

Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?

- Oui. • Non.

Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?

- Oui. • Non.

Avez-vous déjà eu des besoins d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

- Oui. • Non.

Major depression impacts on smoking cessation program

Guillaume FOND^{a,b,c}, Sebastien GUILLAUME^{a,b,c}, Sylvaine ARTERO^b, Elodie ROBLES^{a,b,c}, Paquito BERNARD^e, Grégory NINOT^e, Philippe COURTET^{a,b,c}, Xavier QUANTIN^{a,d,e}

^a Université Montpellier 1, Montpellier F-34006, France

^b Inserm, U888, Montpellier F-34093, France

^c Department of Emergency Psychiatry Psychological Medicine and Psychiatry, CHU Montpellier, F-34000, France

^d Pneumology Addictology Department, CHU Montpellier, F-34000, France

^e Laboratory EA EPSYLON, University Montpellier 1, Montpellier F-34000, France

Corresponding author: G. Fond, Hôpital La Colombière/CHU de Montpellier, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, 39 Avenue Charles Flahault, F-34295-Montpellier Cedex 5, Tel : 0467339702 , Fax : 0467339660, E-mail: guillaume.fond@gmail.com

Word count : 2385

Abstract

Objective : The association of major depression and smoking has been extensively documented, however previous studies found conflicting findings about impact of depression on relapse. We hypothesized that smokers with a current depressive episode before quitting smoking are at higher rate of smoking relapse.

Methods : 1020 participants over 18 years were recruited in a smoking cessation unit. All patients were evaluated six times during one year. The smoking status during follow up was obtained in consultation or by phoning. Participants were classified as “euthymic”, “minor depressed” or “major depressed” based on their basal Hospitalization Anxiety and Depression Scale score.

Results: In regression Cox modeling adjusted with potential confounding factors it was shown that relapse is associated with a pre-treatment major depressive episode (OR 1.2 [1.0-1.50], $p=0.02$). Female gender, living alone and low educational level have not been found to mediate the relationship between depression and relapse, despite their association with depression.

Conclusion: Our results suggest the importance for the clinician to discriminate major depressive episode from minor depressive symptoms at preliminary consultation. Developing and evaluating specific supports for major depressed smokers is also one of the major challenges for the clinicians managing tobacco cessation.

Key words: tobacco cessation, abstinence, depression, NIC substitution, antidepressant, relapse

Tobacco smoking, a global epidemic, is one of the greatest challenges of our time. Currently about 1.1 billion people are cigarette smokers worldwide, and their consumption is 5.5 trillion cigarettes annually. Approximately 5 millions people are dying each year by tobacco in the world, and the number of annual deaths will increase to 10 million by the year 2030, which make smoking the leading preventable cause of death in the United States (Dome, Lazary et al. 2010). Given that smoking abstinence dramatically decrease health risk induced by tobacco (Fielding 1985), treating smoking can be considered as one of the most important activities a clinician can perform (Hughes 1998)

The association of major depression and smoking has been extensively documented (for review (Dome, Lazary et al. 2010). A substantial body of research has examined the smoking behaviors and motivations, and the need for research with currently depressed smokers has been identified specifically (Hitsman, Borrelli et al. 2003). Major depression, a heightened public health problem associated with an increased risk of disability and mortality, is a common diagnostic worldwide with a life-time prevalence 5-17% (Ebmeier, Donaghey et al. 2006). However, previous studies have found conflicting findings about the effect of depression on smoking relapse. Two independent meta-analyses on 1988-2000 surveys suggested that a *past history* of depression was not a risk factor for smoking relapse (Hitsman, Borrelli et al. 2003); (Covey, Bombback et al. 2006), while another one suggested that it could be a risk factor for long term relapse (more than 6 months) (Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Given that depression is often a standard exclusion criteria in clinical trials (Hitsman, Borrelli et al. 2003), studies assessing the impact of a current depressive episode on smoking abstinence's initiation remain scarce and contradictory, although a subsequent increase in the daily consumption has been more closely associated with a current mental disorder than a remitted one (Dome, Lazary et al. 2010). According to some studies, current depression may have specific association with abstinence rate (Anda, Williamson et al. 1990); (Japuntich, Smith et al. 2007), or may not (Munoz, Marin et al. 1997; Thorsteinsson, Gillin et al. 2001), or may be associated through another variable, like gender, marital or professional status (Kinnunen, Korhonen et al. 2008). The major part of these studies was based on clinical or institutionalized samples and the extrapolation to general population has not been explored. Based on the aforementioned, this study was designed to measure the impact of concurrent pre-treatment major depressive episode on smoking abstinence rate in a non-selected and consecutive population of 1020 French current daily smokers consulting for tobacco cessation. We hypothesized that smokers with current pre-treatment depressive episode are at higher rate of relapse independently of other confusing factors.

METHODS

Study population

The 1020 over 18 years non-institutionalized participants were recruited in the smoking cessation unit of the Montpellier Academic Hospital (France) between 2000 and 2004. They were seen at baseline on the quit day by a MD and were given auto-questionnaires. Subjects were all current daily cigarettes' smokers (no cigar and no pipe smoking). They were asked about their quitting history. Follow-up visits were scheduled at 7, 14, 30, 60, 180 and 365 days after the quit day. A subgroup of patients (n=510) was followed-up until 5 years. Then, smoking status was obtained regularly in consultation or by phoning. During these visits or calls, participants reported any smoking that may have occurred. Only daily cigarette consumption was considered as relapsing. Self-report of abstinence was considered as valid without objective measure by expired air carbon monoxide. In case of relapse, the day of relapse was defined as the day after cessation on which the daily consumption began. Analysis was made on intent-to-treat basis. Lost of follow-up patients were considered as relapsers, no method of imputation in the field of tobacco relapse having been described as valid at present time (Barnes, Larsen et al. 2010). Date of relapse was reported as date of last news plus 1 day.

Diagnosis of major depressive episode, depressive symptoms (minor depression)

In order to determine the impact of depression on relapse, participants were classified as "euthymic", "minor depressed/with depressive symptoms" or "currently major depressed" based on their basal pre-treatment –Hospitalization Anxiety and Depression Scale (HADS) score, an established self-report measure of both the frequency and the severity of depression and anxiety, which consists on 14 questions about mood and anxiety, a patient can cote from 0 to 3 (Zigmond and Snaith 1983). After reverse scoring the appropriate items, the responses were summed to create a depression score ranging from 0 to 42. HADS was found to perform well in assessing the symptom severity of anxiety disorders and depression in both somatic, psychiatric and primary care patients and in general population (Bjelland, Dahl et al. 2002). French version was evaluated (Lepine, Godchau et al. 1985; Snaith and Taylor 1985) and was included in the French file of *Société Française de tabacologie* (AFSSAPS 2003). In accordance with the standard scoring procedure for the HADS, participants scoring 19 and higher were classified as "major depressed" (sensibility 70%, specificity 75%), those with a

score of between 13 and 18 were classified as “minor depressed / with depressive symptomatology”. Participants were included even if they were currently on psychiatric medication.

Sociodemographic and clinical variables

A baseline standardized pre-treatment interview included questions on demographic characteristics, education level, professional status, marital status, medical conditions and history was passed on preliminary consultation. Retired, students and housewives weren't analyzed in the table 1, given the effectives' small size (respectively n=90, 12 and 38).

Nicotinic dependence was evaluated by Fagerström Test for Nicotinic Dependence (FTND) (Heatherton, Kozlowski et al. 1991) to determine whether they were non dependent (FTND < 4), moderately dependent (4 to 7) and severely dependent (FTND > 7) to nicotine. Motivation was evaluated by Demaria Grimaldi Lagrue test. A 12 and higher score suggests a high or very high motivation. Alcohol misuse was evaluated by CAGE test (Beresford, Blow et al. 1990).

Tobacco cessation support was chosen by both MD and patient on the preliminary consultation according to the recommendations and were prescribed as long as necessary, independently of the survey's considerations. Therapeutic supports were nicotinic substitution, bupropion and / or supportive psychotherapy (with or without pharmacological support). Varenicline was not available at the survey's time.

Statistical Analysis

Depressive population and relapsing population are described in table 1 and 2. Cox regression modeling was performed to take account of lost of follow-up and different duration of follow-up. Cox regression modeling was carried out on variables found to have a p value ≤ 0.1 on univariate analysis. A correlation matrix was used to check colinearity ($r > 0.80$). As it was respectively too related to depression and cigarette daily consumption, motivation and dependence have not been included in this model, as antidepressant treatment and history of depression. In the same way, age of first smoked cigarette and number of smoked years weren't included given their colinearity with age. Regression modeling procedures were carried out with SPSS for Windows NT, PASW Statistics 17.

RESULTS

Current pre-treatment depression is associated with female sex ($p<0.001$), age ($p<0.001$), low education level ($p=0.01$), history of depression ($p<0.001$), antidepressant treatment at preliminary consultation ($p<0.001$), current alcohol misuse ($p=0.02$), current substance abuse ($p=0.03$), nicotinic (NIC) dependence ($p<0.01$). Current major depression was negatively associated with labor force status ($p<0.001$) and motivation ($p<0.001$). (Table 1)

Relapse is positively associated with current depression ($p=0.02$), history of depression ($p<0.01$), current substance abuse ($p=0.03$), NIC dependence ($p=0.01$), daily number of smoked cigarettes ($p<0.01$) and absence of pharmacological smoking cessation support ($p=0.02$). Relapse was negatively associated with motivation ($p<0.01$), NIC substitution ($p<0.01$), and number of smoked years ($p<0.01$). (Table 2)

Cox regression modeling revealed that current major pre-treatment depressive episode is associated with relapse (OR 1.24 [1.03;1.50]). Age ($p=0.03$), current alcohol misuse ($p<0.01$), daily cigarette's consumption ($p<0.01$) are significantly associated with relapse too. This model showed no association with sex, current substance abuse and NIC substitution. There is no evidence of an association between minor depression and relapse ($p=0.62$). (Table 3, figure 1)

In this Cox regression modeling, the p value of the effect of current depression was significant ($p=0.05$). When we made the same survival modeling with history of depression replacing pre-treatment current depression with adjustment on the same variables, there was only a trend toward an association of history of depression with relapse ($p=0.096$).

Survival curve shows clearly the impact of major depression on relapse's rate, minor depressed patients being superposed to euthymic (figure 1).

We found that current major depression at preliminary consultation is associated with as well short term (3 months) ($p=0.02$) as long term (1 year) ($p=0.01$) rate of abstinence.

DISCUSSION

Our aim was to assess in a large sample the predictive value of pre-treatment major depression on abstinence in a large and non-selected population. We found that major depression predicts short term as well as long term relapse's risk. This is in conflict with the findings of Ziedonis et al. (2008), based on three published smoking treatment studies, by which a cessation intervention among patients with a current episode of depression resulted in similar rates of abstinence to that among non-depressed smokers (Ziedonis, Hitsman et al. 2008). Examining these studies, two of the three surveys experimented several types of support cessation treatments -e.g. transdermal patch (Thorsteinsson, Gillin et al. 2001), mood management mail intervention (Munoz, Marin et al. 1997)- and had relatively small clinical samples (respectively $n=38$ and $n=136$) excluding medicated patients and following participants for a short duration (respectively 1 month and 3 months). The third survey examined prospectively effects of specific psychotherapy based on Prochaska's states of change among depressed smokers, and concluded that these psychiatric outpatients were responsive to therapy (Hall, Tsoh et al. 2006). On the contrary, our findings are consistent with other studies with bigger samples (Anda, Williamson et al. 1990); (Japuntich, Smith et al. 2007); (Kinnunen, Korhonen et al. 2008) and provides for the first time findings of interests in a new population, i.e French population.

Hence, , our results are to our knowledge the first in the literature among French non-selected smokers. Moreover, our results confirm in non selected sample previous studies (Hitsman, Borrelli et al. 2003);(Covey, Bomback et al. 2006), suggesting that it seems to be more relevant to check the current pre-treatment mood state rather than the mood history given that history of depression did not impact significantly the abstinence rate in our results.

The proportion of subjects with current major depressive episode reported in our sample (table 1) was particularly high compared to general population (2-7 % of current major depression in different part of the world) (Ebmeier, Donaghey et al. 2006). This is in line with previous data suggesting a high level of pretreatment depressive symptom in smoking cessation programs patients (Kinnunen, Korhonen et al. 2008; Ziedonis, Hitsman et al. 2008; Dome, Lazary et al. 2010).

As expected, depression and motivation have been found to be strongly associated (table 1) and motivation was also too related to depression to be included in the cox regression modeling. Motivation is probably a central cognitive function altered in depression that influences the chance of maintaining tobacco cessation. Thus abstinence among depressed

patients may also be improved by a specific psychotherapeutic work for maintaining or improving motivation, e.g. working on cognitive distortions.

Previous surveys showed that alcohol and drug abuse are strongly associated with a high rate of smoking (El-Guebaly, Cathcart et al. 2002). Similarly, alcohol misuse appeared to be a strong predictive factor of long-term relapse in our results but it did not explain the association between tobacco and abstinence rate in our survey (table 3).

This study has several limitations. First, our population was only made by questionnaires. Second, other indicators, such as carbon monoxide rate or cotinine measures, have not validated smoking abstinence. However, recent evidence shows that in population-based samples the impact of the group of smokers who deny smoking or minimize the amount of tobacco smoked may be negligible since they do not significantly change the results (Benowitz 2002; Vartiainen, Seppala et al. 2002). Third, given the data on comorbidity between addictions and bipolar disorders (Dome, Lazary et al. 2010), it could have been interesting to discriminate effect of the current major depressive episode regarding if this episode is related to bipolar or major depressive disorders. Further studies discriminating melancholic and atypical forms of current major depressive episode, as well as bipolar disorders, should be carried out. Fourth, the onset of depression among euthymic or minor depressed subjects was not reported during our follow-up, given that our objective concerned only impact of current depression on abstinence rate. On the same way, hypothetical mood improvement among depressed subjects who succeeded maintaining tobacco abstinence was not reported, and only pre-study antidepressant treatment was analyzed. Lastly, entourage's smoking behavior has not been explored in our survey, it may have been a confounding factor that should be narrower explored in further studies.

This study also had several offsetting strengths. Prospective surveys with more than 1000 participants are scarce. To our knowledge, this is the first prospective survey based on the largest French sample of non-institutionalized subjects consulting for tobacco cessation. Many potential confounding factors such as age, education level, marital status, nicotine dependence, alcohol comorbidity and other substance abuses have been reported.

Major depression predicts in short term as well as long term relapse's risk. Given the well-known difficulties for patients to maintain tobacco abstinence, it seems indispensable for clinician to take account of all the interfering factors that make the relapse rate worse and also to improve the cessation programs. Hall et al. also described a specific program based on the Prochaska's states of change (Hall, Tsoh et al. 2006), finding that depressed patients were as responsive as non-depressed to psychotherapy. It could be interesting in further studies to

compare different programs of tobacco cessation for depressed people, as treating and waiting the complete mood's symptom's remission before beginning withdrawal, or initiating a specific cognitive and behavioral therapy at the same time that cessation establishment, or beginning the withdrawal with a closer follow-up.

Developing and evaluating specific supports for major depressed smokers is also one of the major challenges for clinicians taking into care smokers during tobacco cessation.

Acknowledgments : thanks to Elisabeth Kuntz.

Conflict of interest declaration: no conflict of interest to disclose.

Table 1 characteristics of whole sample, subjects with major depressive episode (HAD \geq 19), depression symptomatology (HAD[13-18]) vs euthymic subjects (HAD \leq 12) at preliminary consultation

| Variables | Whole sample | Euthymic | Minor Depressed | Major Depressed | P† value |
|---|--------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| Percentage (n) | | | | | |
| Whole sample | 100 (1020) | 38.7 (395) | 33.1 (338) | 28.1 (287) | |
| Relapsing rate | 69.5 (709) | 66.6 (263) | 67.5 (228) | 76.0 (218) | 0.02 ^{¥§} |
| Relapse at 3 months | 17.6 (180) | 17.0 (67) | 14.2 (48) | 22.6 (65) | 0.02 [¥] |
| Relapse at 1 year | 32.0 (326) | 29.6 (117) | 28.7 (97) | 39.0 (112) | 0.01 ^{¥§} |
| Female | 51.3 (523) | 43.3 (171) | 55.6 (188) | 57.1 (164) | <0.001 ^{§+} |
| Professional status | | | | | |
| Labor force | 67.5 (689) | 77.7 (306) | 65.8 (221) | 56.6 (162) | <0.001 ^{+¥§} |
| Unemployment | 10.2 (104) | 8.1 (32) | 10.7 (36) | 12.6 (36) | 0.16 |
| Living alone | 64.5 (658) | 69.0 (263) | 64.4 (213) | 65.0 (182) | 0.36 |
| Education level | | | | | 0.01 ^{¥§} |
| low | 41.3 (421) | 38.3 (150) | 38.1 (127) | 50.5 (144) | |
| medium | 14.3 (146) | 16.1 (63) | 14.7 (49) | 11.9 (34) | |
| high | 43.4 (443) | 45.7 (179) | 47.1 (157) | 37.5 (107) | |
| History of major depressive disorder | 28.0 (286) | 18.0 (71) | 29.9 (101) | 39.9 (114) | <0.001 ^{+¥§} |
| Antidepressant treatment | 12.6 (129) | 5.8 (23) | 13.3 (45) | 21.3 (61) | <0.001 ^{+¥§} |
| Demaria-Grimaldi-Larue score | | | | | <0.001 ^{+¥§} |
| \leq 6 (weak motivation) | 0.6 (6) | 0.3 (1) | 0.4 (1) | 1.7 (4) | |
| [7-11] (moderate) | 17.1 (174) | 10.7 (35) | 18.9 (53) | 36.6 (86) | |
| [12-16] (strong) | 52.5 (536) | 69.5 (228) | 67.9 (190) | 50.2 (118) | |
| \geq 17 (very strong) | 12.5 (127) | 19.5 (64) | 12.9 (36) | 11.5 (27) | |
| Heavy smokers (cig \geq 25/d) | 42.0 (428) | 40.6 (160) | 40.1 (137) | 45.8 (131) | 0.31 |
| Fagerström test for nicotine dependence | | | | | <0.01 ^{¥§} |
| \leq 3 (no dependence) | 17.0 (173) | 20.8 (82) | 15.4 (52) | 13.6 (39) | |
| [4-6] (moderate dependence) | 41.1 (419) | 43.8 (173) | 42.0 (142) | 36.4 (104) | |
| \geq 7 (high dependence) | 41.9 (427) | 35.4 (140) | 42.6 (144) | 50.0 (143) | |

| | | | | | |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|---------------------|
| Current alcohol misuse | 17.5 (178) | 15.0 (59) | 16.4 (55) | 22.9 (64) | 0.02 ^{¥§} |
| Current substance abuse | 2.6 (17) | 4.1 (16) | 0.9 (3) | 2.8 (8) | 0.03 ⁺ |
| Tobacco cessation support | | | | | |
| NIC substitution | 82.8 (845) | 84.1 (332) | 85.2 (288) | 78.4 (225) | 0.06 |
| Bupropion | 2.3 (23) | 2.3 (9) | 2.4 (8) | 1.7 (5) | 0.85 |
| Psychotherapy only | 14.9 (152) | 14.7 (58) | 13.3 (45) | 20.2 (58) | <0.05 |
| Mean (Courtet and Misdrahi) | | | | | |
| Age (years) | 43.3(10.9) | 43.6(11.2) | 41.7(10.5) | 44.8(10.4) | 0.001 ^{§¥} |
| Age first smoked cigarette | 16.0 (3.7) | 16.0 (3.6) | 15.9 (3.0) | 16.0 (4.4) | 0.92 |
| Age of onset smoking | 18.3 (4.4) | 18.7 (4.7) | 18.0 (4.7) | 18.3 (4.9) | 0.07 |
| Number of smoked years | 25.4(10.5) | 25.4(11.1) | 24.2(10.1) | 27.0(10.1) | <0.01 [¥] |
| Daily consumption | 24 (11.3) | 23.6(11.9) | 23.4 (9.7) | 25.1(12.0) | 0.16 |

*Without antidepressant or anxiolytic

† Chi-deux test or ANOVA as appropriate

⁺Statistically significant difference between **HAD≤12 and 13≤HAD≤18**

[¥]Statistically significant difference between **13≤HAD≤18 and HAD≥19**

[§]Statistically significant difference between **HAD≤12 and HAD≥19**

Table 2 characteristics of relapsing patients vs non relapsing patients

| | Relapse (n=709) | Abstinence (n=311) | P value† |
|--|--------------------|-----------------------|----------|
| Percentage (n) | | | |
| Female | 30.8 (218) | 21.9 (68) | 0.31 |
| Professional status | | | |
| Labor force | 67.1 (476) | 69.4 (213) | 0.48 |
| Unemployed | 10.7 (76) | 9.1 (28) | 0.44 |
| Living alone | 65.8 (460) | 67.6 (198) | 0.59 |
| Education level | | | 0.27 |
| low | 43.3 (305) | 37.9 (116) | |
| medium | 14.2 (100) | 15.0 (46) | |
| high | 42.5 (299) | 47.1 (144) | |
| Hamilton Anxiety and Depression Scale score | | | 0.02 |
| ≤12 | 37.1 (263) | 42.4 (132) | |
| [13-18] | 32.2 (228) | 35.4 (110) | |
| ≥19 | 30.7 (218) | 22.2 (69) | |
| History of depression | 30.8 (218) | 21.9 (68) | <0.01 |
| Antidepressant treatment ³ | 14.0 (99) | 9.7 (30) | 0.06 |
| Previous cessation attempt | 74.5(575) | 72.6 (246) | 0.50 |
| Demaria-Grimaldi-Larue score | | | <0.001 |
| ≤6 (weak motivation) | 1.1 (6) | 0 (0) | |
| ≥7 (moderate motivation) | 23.2 (129) | 15.6 (45) | |
| ≥12 (strong motivation) | 65.9 (366) | 59.0 (170) | |
| ≥17 (very strong motivation) | 9.7 (54) | 25.3 (73) | |
| Heavy smokers (≥25cigarettes/d) | 45.3 (320) | 34.7 (108) | <0.01 |
| Fagerström test for nicotine dependence | | | <0.01 |

³ At preliminary consultation

† Chi-deux test or Student T test as appropriate

| | | | |
|------------------------------|-------------|-------------|-------|
| ≤3 (no dependence) | 15.9 (113) | 19.4 (60) | |
| [4-7] (moderate dependence) | 38.8 (275) | 46.5 (144) | |
| ≥7 (high dependence) | 45.3 (321) | 34.2 (106) | |
| Current Alcohol misuse | 19.1 (134) | 14.3 (44) | 0.07 |
| Current substance abuse | 3.4 (24) | 1.0 (3) | 0.03 |
| Smoking cessation support | | | |
| NIC substitution | 79.9 (621) | 86.5 (296) | <0.01 |
| Bupropion | 9 (2.9) | 13 (1.8) | 0.28 |
| Psychotherapy only | 17.6 (126) | 11.6 (36) | 0.02 |
| Mean (Courtet and Misdrahi) | | | |
| Age (years) | 42.9 (10.6) | 44.0 (11.3) | 0.08 |
| Age first smoked (years) | 16.0 (3.8) | 15.8 (3.3) | 0.09 |
| Age of onset smoking (years) | 18.3 (4.4) | 18.3 (4.3) | 0.45 |
| Number of smoked years | 25.1 (10.1) | 26.1 (11.3) | <0.01 |
| Daily consumption | 24.9 (11.5) | 21.9 (10.4) | 0.02 |

Table 3 Association between relapse and depression explored by Cox Regression and adjusted by potential confounders.

| Variables | β | P value | HR 95% IC |
|--|---------|---------|-------------------|
| HADS \leq 12 (euthymia) | | ref | |
| HADS [13-18] (depressive symptoms) | 0.01 | 0.91 | 1.01 [0.84;1.19] |
| HADS \geq 19 (major depressive episode) | 0.27 | 0.02 | 1.24 [1.03;1.50] |
| Female | 0.02 | 0.82 | 1.02 [0.87; 1.20] |
| Age | -0.01 | 0.03 | 0.99 [0.98; 0.99] |
| Current alcohol misuse | 0.30 | <0.01 | 1.33 [1.10; 1.64] |
| Current substance abuse | 0.03 | 0.86 | 1.03 [0.67; 1.62] |
| Daily Cigarette's consumption | 0.01 | 0.01 | 1.01 [1.01; 1.02] |
| Smoking cessation support: NIC substitution ⁴ | 0.08 | 0.44 | 1.08 [0.89; 1.31] |

⁴ +/- antidepressant and anxiolytic

Figure 1 Impact of pre-treatment current major and minor depressive episode on relapse

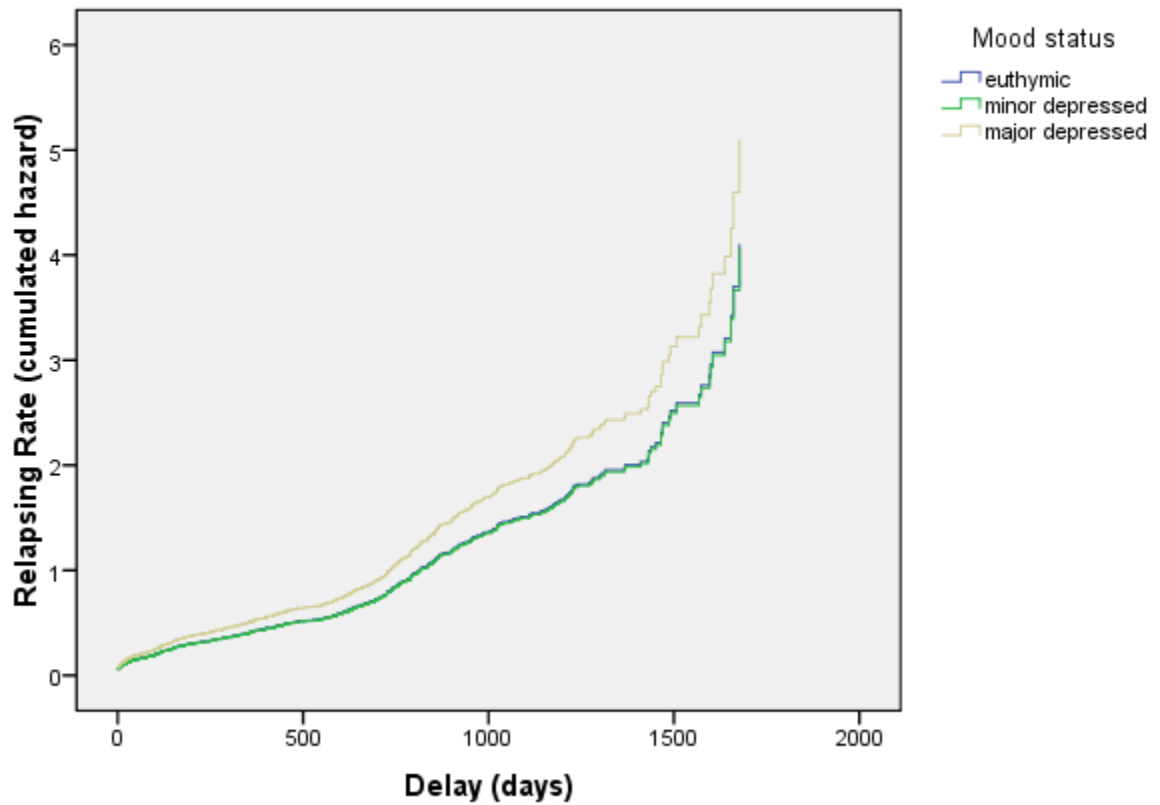


Figure 1 impact of pre-treatment current major depression and minor depressive episode on relapse

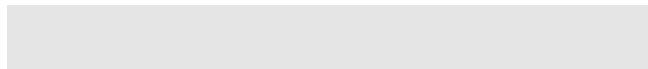
REFERENCES

- AFSSAPS (2003). "Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac."
- Anda, R. F., D. F. Williamson, et al. (1990). "Depression and the dynamics of smoking. A national perspective." *JAMA* 264(12): 1541-5.
- Andreasen, J. T. and J. P. Redrobe (2009). "Antidepressant-like effects of nicotine and mecamylamine in the mouse forced swim and tail suspension tests: role of strain, test and sex." *Behav Pharmacol* 20(3): 286-95.
- Aronson, K. R., D. M. Almeida, et al. (2008). "Smoking is associated with worse mood on stressful days: results from a national diary study." *Ann Behav Med* 36(3): 259-69.
- Balfour, D. J. and D. L. Ridley (2000). "The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction?" *Pharmacol Biochem Behav* 66(1): 79-85.
- Barnes, S. A., M. D. Larsen, et al. (2010). "Missing data assumptions and methods in a smoking cessation study." *Addiction* 105(3): 431-7.
- Benowitz, N. L. (2002). "Smoking cessation trials targeted to racial and economic minority groups." *Jama* 288(4): 497-9.
- Beresford, T. P., F. C. Blow, et al. (1990). "Comparison of CAGE questionnaire and computer-assisted laboratory profiles in screening for covert alcoholism." *Lancet* 336(8713): 482-5.
- Bjelland, I., A. A. Dahl, et al. (2002). "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review." *J Psychosom Res* 52(2): 69-77.
- Breslau, N. and E. O. Johnson (2000). "Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers." *Am J Public Health* 90(7): 1122-7.
- Breslau, N., E. O. Johnson, et al. (2001). "Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends, and smoking persistence." *Arch Gen Psychiatry* 58(9): 810-6.
- Breslau, N. and E. L. Peterson (1996). "Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences." *Am J Public Health* 86(2): 214-20.
- Brown, R. A., P. M. Lewinsohn, et al. (1996). "Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(12): 1602-10.
- Chen, S., F. Lv, et al. (2007). "HLA class II polymorphisms associated with the physiologic characteristics defined by Traditional Chinese Medicine: linking modern genetics with an ancient medicine." *J Altern Complement Med* 13(2): 231-9.
- Courtet, P. and D. Misdrahi (2005). "le traitement du trouble dépressif majeur. Quel est le rapport bénéfice/risque d'un traitement antidépresseur à long terme ?" *Encephale* 31 Pt 3: S53-4.
- Covey, L. S., A. Bomback, et al. (2006). "History of depression and smoking cessation: a rejoinder." *Nicotine Tob Res* 8(2): 315-9.
- Covey, L. S., A. H. Glassman, et al. (1998). "Cigarette smoking and major depression." *J Addict Dis* 17(1): 35-46.
- Decramer, M., S. Rennard, et al. (2008). "COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention." *COPD* 5(4): 235-56.
- Dierker, L. and E. Donny (2008). "The role of psychiatric disorders in the relationship between cigarette smoking and DSM-IV nicotine dependence among young adults." *Nicotine Tob Res* 10(3): 439-46.
- Dijkstra, A. and D. Tromp (2002). "Is the FTND a measure of physical as well as psychological tobacco dependence?" *J Subst Abuse Treat* 23(4): 367-74.

- Dome, P., J. Lazary, et al. (2010). "Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders." *Neurosci Biobehav Rev* 34(3): 295-342.
- Ebmeier, K. P., C. Donaghey, et al. (2006). "Recent developments and current controversies in depression." *Lancet* 367(9505): 153-67.
- El-Guebaly, N., J. Cathcart, et al. (2002). "Smoking cessation approaches for persons with mental illness or addictive disorders." *Psychiatr Serv* 53(9): 1166-70.
- Elgamal, S. and G. MacQueen (2008). "Galantamine as an adjunctive treatment in major depression." *J Clin Psychopharmacol* 28(3): 357-9.
- Fielding, J. (1985). "Practical solutions to smoking control." *Corp Comment* 1(4): 46-9.
- Furey, M. L. and W. C. Drevets (2006). "Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial." *Arch Gen Psychiatry* 63(10): 1121-9.
- Glassman, A. H., J. E. Helzer, et al. (1990). "Smoking, smoking cessation, and major depression." *Jama* 264(12): 1546-9.
- Grant, B. F., D. S. Hasin, et al. (2004). "Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions." *Arch Gen Psychiatry* 61(11): 1107-15.
- Hall, S. M., J. Y. Tsoh, et al. (2006). "Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial." *Am J Public Health* 96(10): 1808-14.
- Heatherton, T. F., L. T. Kozlowski, et al. (1991). "The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." *Br J Addict* 86(9): 1119-27.
- Hitsman, B., B. Borrelli, et al. (2003). "History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis." *J Consult Clin Psychol* 71(4): 657-63.
- Hu, T. W., Z. Lin, et al. (1998). "Teenage smoking, attempts to quit, and school performance." *Am J Public Health* 88(6): 940-3.
- Hughes, J., L. Stead, et al. (2004). "Antidepressants for smoking cessation." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD000031.
- Hughes, J. R. (1998). "Taking smoking cessation treatment seriously: the American Psychiatric Association's Practice Guideline for the Treatment of Patients with Nicotine Dependence." *Addiction* 93(4): 469-70.
- Hughes, J. R. (2002). "Rigidity in measures of smoking cessation." *Addiction* 97(7): 798-9.
- Japuntich, S. J., S. S. Smith, et al. (2007). "Depression predicts smoking early but not late in a quit attempt." *Nicotine Tob Res* 9(6): 677-86.
- Kandel, D., K. Chen, et al. (1997). "Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population." *Drug Alcohol Depend* 44(1): 11-29.
- Kandel, D. B., M. Davies, et al. (1986). "The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. An overview." *Arch Gen Psychiatry* 43(8): 746-54.
- Kessler, R. C., S. Zhao, et al. (1997). "Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey." *J Affect Disord* 45(1-2): 19-30.
- Kinnunen, T., T. Korhonen, et al. (2008). "Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial." *Int J Psychiatry Med* 38(3): 373-89.
- Lagrange, G., C. Demaria, et al. (1991). "How to evaluate and treat tobacco dependence." *Presse Med* 20(32): 1562-6.
- Lasser, K., J. W. Boyd, et al. (2000). "Smoking and mental illness: A population-based prevalence study." *Jama* 284(20): 2606-10.

- Lepine, J. P., M. Godchau, et al. (1985). "Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service." *Ann Med Psychol (Paris)* 143(2): 175-89.
- Lerman, C., J. Audrain, et al. (1996). "Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence." *Addict Behav* 21(1): 9-19.
- Leventhal, A. M., C. Francione Witt, et al. (2008). "Associations between depression subtypes and substance use disorders." *Psychiatry Res* 161(1): 43-50.
- Leventhal, A. M., C. W. Kahler, et al. (2009). "Refining the depression-nicotine dependence link: patterns of depressive symptoms in psychiatric outpatients with current, past, and no history of nicotine dependence." *Addict Behav* 34(3): 297-303.
- Lewis, A., J. H. Miller, et al. (2007). "Monoamine oxidase and tobacco dependence." *Neurotoxicology* 28(1): 182-95.
- Malone, K. M., C. Waternaux, et al. (2003). "Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders." *Am J Psychiatry* 160(4): 773-9.
- Manley, M. J., P. de Jonge, et al. (2009). "Association of major depression with subtypes of nicotine dependence found among adult daily smokers: a latent class analysis." *Drug Alcohol Depend* 104(1-2): 126-32.
- McCaffery, J. M., G. D. Papandonatos, et al. (2008). "Depressive symptoms and cigarette smoking in twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health." *Health Psychol* 27(3 Suppl): S207-15.
- McChargue, D. E., B. Spring, et al. (2004). "Reinforcement expectations explain the relationship between depressive history and smoking status in college students." *Addict Behav* 29(5): 991-4.
- Millan, M. J. (2006). "Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application." *Pharmacol Ther* 110(2): 135-370.
- Munoz, R. F., B. V. Marin, et al. (1997). "Mood management mail intervention increases abstinence rates for Spanish-speaking Latino smokers." *Am J Community Psychol* 25(3): 325-43.
- Pacher, P. and V. Kecskemeti (2004). "Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel?" *Curr Med Chem* 11(7): 925-43.
- Parrott, A. C. (1999). "Does cigarette smoking cause stress?" *Am Psychol* 54(10): 817-20.
- Parrott, A. C. (2006). "Nicotine psychobiology: how chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute-dose research." *Psychopharmacology (Berl)* 184(3-4): 567-76.
- Patton, G. C., J. B. Carlin, et al. (1998). "Depression, anxiety, and smoking initiation: a prospective study over 3 years." *Am J Public Health* 88(10): 1518-22.
- Perkins, K. A., C. Lerman, et al. (2008). "Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood." *Behav Pharmacol* 19(5-6): 641-9.
- Picciotto, M. R., N. A. Addy, et al. (2008). "It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood." *Prog Neurobiol* 84(4): 329-42.
- Popik, P., M. Krawczyk, et al. (2005). "Nicotine produces antidepressant-like actions: Behavioral and neurochemical evidence." *Eur J Pharmacol* 515(1-3): 128-33.
- Shytle, R. D., A. A. Silver, et al. (2002). "Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants." *Mol Psychiatry* 7(6): 525-35.
- Shytle, R. D., A. A. Silver, et al. (2002). "Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders: preliminary controlled evidence with mecamylamine." *Depress Anxiety* 16(3): 89-92.

- Skoog, I., O. Aevansson, et al. (1996). "Suicidal feelings in a population sample of nondemented 85-year-olds." *Am J Psychiatry* 153(8): 1015-20.
- Snaith, R. P. and C. M. Taylor (1985). "Rating scales for depression and anxiety: a current perspective." *Br J Clin Pharmacol* 19 Suppl 1: 17S-20S.
- Spring, B., R. Pingitore, et al. (2003). "Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers." *Am J Psychiatry* 160(2): 316-22.
- Thorsteinsson, H. S., J. C. Gillin, et al. (2001). "The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression." *Neuropsychopharmacology* 24(4): 350-8.
- Tyas, S. L. and L. L. Pederson (1998). "Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature." *Tob Control* 7(4): 409-20.
- Vartiainen, E., T. Seppala, et al. (2002). "Validation of self reported smoking by serum cotinine measurement in a community-based study." *J Epidemiol Community Health* 56(3): 167-70.
- Ziedonis, D., B. Hitsman, et al. (2008). "Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report." *Nicotine Tob Res* 10(12): 1691-715.
- Zigmond, A. S. and R. P. Snaith (1983). "The hospital anxiety and depression scale." *Acta Psychiatr Scand* 67(6): 361-70.



SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Objectif : l'association entre le tabac et la dépression majeure a été très bien documentée dans la littérature, pourtant des études sur l'effet de la dépression sur la rechute tabagique des patients sevrés est contradictoire. Nous faisons l'hypothèse que des patients avec un épisode dépressif majeur en cours au moment du sevrage sont à plus haut risque de rechute.

Méthodes : 1020 participants majeurs ont été recrutés dans une unité de tabacologie. Tous les patients ont été évalués au cours de 6 consultations dans l'année. Le statut tabagique pendant le suivi a été obtenu par interrogatoire oral à l'entretien ou par téléphone. Les participants ont été classés en "euthymiques", "déprimés mineurs" et "déprimés majeurs" selon leurs scores à l'Hospitalisation Anxiety and Depression Scale.

Résultats : dans un modèle de régression de Cox ajusté sur les facteurs de confusions potentiels, il a été montré que le taux de rechute était significativement associé avec un épisode dépressif majeur à la consultation préliminaire (OR 1.2 [1.0-1.50], $p=0.02$). Le sexe féminin, vivre seul et le faible niveau d'éducation n'ont pas supprimé cette association, malgré leur association avec la dépression.

Conclusion : nos résultats suggèrent l'importance pour le clinicien de discriminer l'épisode dépressif majeur de l'épisode dépressif mineur lors de la première consultation. Étudier et développer des supports de cessation pour les patients déprimés est un enjeu majeur pour les soignants prenant en charge le sevrage tabagique.

Mots clés : sevrage tabagique, abstinence, dépression, substitution nicotinique, antidépresseur, rechute