

Mise au point

Snus et risque cardiovasculaire

Snus and cardiovascular risk

M. Underner^{a,*}, J. Perriot^b, P. Sosner^{c,d}, D. Herpin^{c,e}

^a Unité de tabacologie, service de pneumologie, pôle tronc-greffes-vaisseaux, CHU de Poitiers, 2, rue Milétrie, 86021 Poitiers, France

^b Dispensaire Émile-Roux, 11, rue Vaucanson, 63000 Clermont-Ferrand, France

^c Service de cardiologie, pôle tronc-greffes-vaisseaux, CHU de Poitiers, 2, rue Milétrie, 86021 Poitiers, France

^d Vieillesse et exercice (EA 3813), laboratoire mobilité, faculté des sciences du sport, université de Poitiers, 8, allée Jean-Monnet, 86000 Poitiers, France

^e Faculté de médecine et de pharmacie, université de Poitiers, 6, rue Milétrie 86034, Poitiers, France

Reçu le 23 mai 2011 ; accepté le 24 juillet 2011

Disponible sur Internet le 17 août 2011

Résumé

L'utilisation du « snus », variété de tabac non fumé, peut avoir des conséquences néfastes pour la santé. Il délivre rapidement des doses importantes de nicotine et induit une forte dépendance. En outre, la consommation de snus est un facteur de risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les substituts nicotiniques, le bupropion et la varenicline diminuent les symptômes de sevrage et le besoin urgent de fumer (*craving*) lors de la tentative d'arrêt du snus sans aider à maintenir l'abstinence à long terme. L'information sur les dangers cardiovasculaires du snus doit être intégrée dans les programmes d'éducation à la santé afin d'éviter son usage. Le snus ne représente pas un produit de substitution au tabac fumé.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Snus ; Tabac sans fumée ; Dépendance nicotinique ; Risque cardiovasculaire

Abstract

The use of “snus” (smokeless tobacco) can be detrimental to health. Snus delivers rapidly high doses of nicotine which can lead to addiction. The use of snus increases the risk of myocardial infarction and stroke. Nicotine substitution therapy as well as bupropion and varenicline reduce withdrawal symptoms and tobacco craving during snus cessation. However, they have been shown not to assist in long-term abstinence. Information concerning potential cardiovascular hazards of snus must be incorporated into health educational programs in order to discourage its use. Snus is not a recommended product to help stop smoking.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Snus; Smokeless tobacco; Nicotine addiction; Cardiovascular risk

1. Introduction

Les effets du tabagisme sur la santé sont bien connus. En revanche, ceux du snus, variété de tabac non fumé, le sont moins. S'il est moins dangereux que le tabac fumé, sa consommation est à l'origine d'une dépendance nicotinique et de risques pour la santé qui ne peuvent pas faire de lui une alternative au tabac fumé. Le snus est très utilisé aux États-Unis et en Scandinavie. Il est surtout utilisé par voie orale, directement ou sous forme de sachets placés entre la joue et la gencive ou par voie nasale,

ou sous forme de poudre sèche de tabac (*snuff*). En 1992, la Communauté européenne a interdit la commercialisation du snus en son sein. La Suède, pays où il est utilisé de longue date, a bénéficié d'une dérogation [1]. Les industriels du tabac assurent activement la promotion du snus qu'ils présentent comme un produit « non toxique » [2].

2. Généralités

2.1. Profil des consommateurs

En Scandinavie, le snus est d'utilisation ancienne ; les Suédois consomment plus de snus que de cigarettes (14 % de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : m.underner@chu-poitiers.fr (M. Underner).

fumeurs et 28 % de consommateurs de snus) [2]. Le snus a connu un regain de popularité aux États-Unis dans les années 1970 chez les jeunes. Il est surtout utilisé par les adolescents ou adultes jeunes de sexe masculin de type caucasien mais peu par les Afro-Américains et Latino-Américains [3]. Sa consommation est fréquente chez les pratiquants de baseball et de football, notamment chez les professionnels en début de carrière [4]. En France, il est surtout utilisé par les jeunes sportifs de sexe masculin, pratiquant des sports de glace et de neige.

2.2. Composition

2.2.1. Nicotine

Les taux de nicotine du snus diffèrent selon sa composition. En 1998, Nilsson [5] retrouvait des taux de nicotine variant de 8 à 18 mg/g de snus suédois et de 1,8 à 12 mg/g de snus américain. Le pH du snus influence l'absorption de la nicotine par la muqueuse buccale. La nicotine est une base faible (pKa : 7,9) ; plus le pH est élevé, plus la nicotine est absorbée rapidement. Le pH du snus varie de 7,1 à 10,1 selon les procédés de fabrication et les marques [6]. Lors de sa consommation, l'absorption sanguine de nicotine et l'augmentation de la nicotémie sont rapides. Une dépendance nicotinique peut ainsi s'installer précocement. La nicotine déglutit subit une absorption gastro-intestinale [7]. Le snus délivre des taux de nicotine comparables à ceux des cigarettes [6] avec les mêmes risques de dépendance nicotinique. Les concentrations de cotinine urinaire chez les utilisateurs de snus (1210 ng/mL) et chez les fumeurs (1560 ng/mL) [8] sont analogues, de même que l'augmentation de l'excrétion urinaire des catécholamines chez les consommateurs réguliers de snus et de cigarettes [9].

2.2.2. Nitrosamines

Les N-nitrosamines spécifiques du tabac, la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) et la N'-nitrosoornicotine (NNN) proviennent de la nitrosation de la nicotine au cours de la fermentation du tabac. Les N-nitrosamines spécifiques du tabac provoquent des lésions de l'ADN, facteur de cancérogenèse chez l'animal et chez l'homme (cancers de la bouche, du pancréas et œsogastriques) [10]. Depuis 20 ans, le taux de N-nitrosamines des marques du snus commercialisé aux États-Unis et en Suède a diminué ; récemment, le snus suédois a été « dénitrosaminé ».

2.2.3. Sodium

Du chlorure et du bicarbonate de sodium sont ajoutés lors de la fabrication dans certains snus pour élever le pH et favoriser l'absorption de la nicotine [6].

2.3. Dépendance nicotinique

Lors de l'arrêt spontané du snus, l'apparition d'un besoin urgent de fumer (*craving*) et de symptômes de sevrage témoignent d'une dépendance nicotinique [11]. La dépendance nicotinique, évaluée par le test de Fagerström, le HONC (Hooked On Nicotine Checklist) et les critères de dépendance du

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), s'est révélée plus forte chez les consommateurs de snus que chez les fumeurs [12]. La consommation exclusive de snus est une des voies d'initiation à une consommation mixte, puis exclusive de cigarettes. Ainsi, 20 % des consommateurs exclusifs de snus deviennent des fumeurs quotidiens [2].

3. Pathologies cardiovasculaires provoquées par le snus

3.1. Mortalité

3.1.1. Mortalité globale

Henley et al. [13] ont mis en évidence en 2005, à partir des données de deux études prospectives américaines, la CPS-I (Cancer Prevention Study I) et la CPS-II, une association significativement positive entre consommation exclusive de tabac non fumé (TNF) et mortalité globale : OR de 1,17 (IC 95 % : 1,11–1,23) pour la CPS-I et de 1,18 (IC 95 % : 1,08–1,29) pour la CPS-II.

3.1.2. Mortalité cardiovasculaire

Bolinder et al. [14] ont retrouvé, au sein d'une population de 135 036 hommes âgés de 35 à 65 ans suivis pendant 12 années, un RR ajusté de décès par maladie cardiovasculaire (MCV) (toutes étiologies confondues) de 1,4 (IC 95 % : 1,2–1,6) chez les utilisateurs actuels de snus n'ayant jamais fumé, comparativement aux sujets n'ayant jamais consommé de tabac. Toutefois, en détaillant les différentes pathologies cardiovasculaires impliquées, l'association n'apparaissait significativement positive que pour les cardiopathies ischémiques. Une autre étude [15] retrouve chez 10 332 hommes et femmes un OR ajusté de 1,18 (IC 95 % : 0,96–1,45), significatif chez les femmes à 1,72 (IC 95 % : 1,12–2,65) et les sujets de peau blanche ou hispanique à 2,31 (IC 95 % : 1,42–3,73).

3.2. Morbidité

3.2.1. Pathologies coronariennes

Parmi les huit études portant sur les relations entre pathologie coronarienne et consommation de snus chez des sujets n'ayant jamais fumé, deux [16,17] retrouvent une association significativement positive mais uniquement pour l'infarctus du myocarde (IDM) fatal (Tableau 1).

3.2.2. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les études regroupant AVC mortels et non mortels ne relèvent pas d'association entre snus et risque cérébrovasculaire. La relation n'est significativement positive que pour le risque d'AVC mortels et seulement chez les consommateurs actuels de snus n'ayant jamais fumé [17,18] (Tableau 2).

3.2.3. Lésions vasculaires infracliniques

Chez le consommateur exclusif de snus [9], aucune différence significative de l'épaisseur intima-média des artères carotide et fémorale, mesurée par échographie n'a été retrouvée, comparativement aux sujets n'en ayant jamais consommé. L'athérome observé chez les fumeurs serait donc provoqué par d'autres

Tableau 1
Pathologies coronariennes et consommation de snus.

Auteur – Année	Type d'étude Effectif – Sexe – Âge	Pays	Pathologie coronarienne	OR (IC 95 %)	Populations comparées
Huhtasaari [42] 1992	Cas-témoins (583/589) H ; âge : 35–54 ans	Suède	Premier épisode d'IDM	0,89 (0,62–1,29)	C-Actu vs JC
Huhtasaari [43] 1999	Cas-témoins (687/687) H ; âge moyen : 55,6 ans	Suède	Premier épisode d'IDM Premier épisode d'IDM mortel	0,58 (0,35–0,94) 1,50 (0,45–5,03)	C-Actu vs JC C-Actu vs JC
Johansson [44] 2005	Cohorte (n = 3120 ; suivi : 12 ans) H ; âge : 30–74 ans	Suède	Premier épisode de pathologie coronarienne	1,62 (0,70–3,03)	C-Actu vs JC
Hergens [45] 2005	Cas-témoins (1432/1810) H ; âge : 45–70 ans	Suède	Premier épisode d'IDM	1,0 (0,8–1,3)	C-Actu vs JC
Hergens [16] 2007	Cohorte (n = 118 395 ; suivi : 19 ans) H ; âge moyen : 31,5 ans	Suède	IDM (tous) IDM non mortel IDM mortel	0,99 (0,90–1,10) 0,91 (0,81–1,02) 1,28 (1,06–1,55)	C-Actu + Ex-C vs JC
Wennberg [46] 2007	Cas-témoins (525/1798) H ; âge moyen : 53,9 ans	Suède	IDM non mortel IDM mortel (première heure) IDM mortel (premières 24 h) IDM mortel (premier mois)	0,82 (0,46–1,43) 0,38 (0,08–1,89) 1,18 (0,38–3,70) 1,12 (0,38–3,29)	C-Actu vs JC
Boffetta [17] 2009	Méta-analyse (9 études)	Suède et État-Unis	IDM (tous) IDM mortel	1,03 (0,91–1,17) 1,17 (1,09–1,25)	C-Actu vs JC
Janzon [47] 2009	Cohorte (n = 10 473 ; suivi : 10,3 ans) H ; âge moyen : 59,1 ± 7,0 ans	Suède	IDM (tous)	1,05 (0,8–1,4)	C-Actu vs JC

H : hommes ; F : femmes ; IDM : infarctus du myocarde ; C-Actu : consommateurs actuels ; Ex-C : ex-consommateurs ; JC : jamais consommateurs.

Tableau 2
Accident vasculaire cérébral (AVC) et consommation de snus.

Auteur – Année	Type d'étude Effectif – Sexe – Âge	Pays	Type d'AVC	OR (IC 95 %)	Populations comparées
Asplund [48] 2003	Cas-témoins (276/551) H Âge moyen : 54 ans Cohorte (n = 118 465 ; suivi : 10 à 25 ans) H	Suède	AVC non mortels et mortels	0,87 (0,41–1,83)	C-Actu vs JC
Hergens [18] 2008	Méta-analyse (6 études) Âge > 18 ans Cohorte (n = 10 473 ; suivi : 10,3 ans) H Âge moyen : 59,1 ± 7,0 ans	Suède	AVC (tous types) AVC mortels (ischémiques et hémorragiques) AVC mortels ischémiques	1,02 (0,92–1,13) 1,27 (0,92–1,76) 1,72 (1,06–2,78)	C-Actu + Ex-C vs JC
Boffetta [17] 2009	Méta-analyse (6 études) Âge > 18 ans Cohorte (n = 10 473 ; suivi : 10,3 ans) H Âge moyen : 59,1 ± 7,0 ans	Suède et État-Unis	AVC non mortels et mortels AVC mortels AVC (tous types)	1,28 (1,00–1,64) 1,44 (1,31–1,59) 0,97 (0,7–1,4)	C-Actu vs JC C-Actu vs JC C-Actu vs JC
Janzon [47] 2009	Méta-analyse (6 études) Âge > 18 ans Cohorte (n = 10 473 ; suivi : 10,3 ans) H Âge moyen : 59,1 ± 7,0 ans	Suède	AVC (tous types)	0,97 (0,7–1,4)	C-Actu vs JC

AVC : accident vasculaire cérébral ; H : hommes ; F : femmes ; C-Actu : consommateurs actuels ; Ex-C : ex-consommateurs ; JC : jamais consommateurs.

composants du tabac que la nicotine et, notamment, par ceux issus de la combustion tels que le monoxyde de carbone.

3.2.4. Facteurs de risque cardiovasculaire

La consommation aiguë de snus provoque une augmentation paroxystique de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA) systolique et diastolique [19]. La nicotine et le sodium présents dans certains TNF pourraient contribuer à l'élévation chronique de la PA. Il existerait une corrélation positive entre PA et cotinine urinaire chez les consommateurs de snus [20,21].

Les études suédoises ne constatent pas de perturbations lipidiques chez des utilisateurs exclusifs de snus [9,22]. Les études réalisées aux États-Unis chez les utilisateurs de snus et de tabac mâché retrouvent des perturbations lipidiques essentiellement chez les sujets les plus âgés [23]. Une augmentation du risque de diabète de type 2 est corrélée à une consommation élevée de snus (OR = 2,7 ; IC 95 % : 1,3–5,5) [24]. Ces résultats sont analogues à ceux enregistrés chez les fumeurs de plus de 25 cigarettes par jour (OR = 2,6 ; IC 95 % : 1,1–5,9). En outre, Eliasson et al. [25] ont noté une augmentation de l'insulinémie chez les consommateurs de snus. Enfin, dans une étude [26] réalisée chez 604 hommes âgés de 25 à 64 ans, il n'y avait pas d'augmentation significative du taux de fibrinogène plasmatique chez le consommateur de snus par rapport au non-consommateur, contrairement à ce qui est observé chez les fumeurs quotidiens.

4. Aide pharmacologique au sevrage chez les consommateurs de snus

Le sevrage de la consommation de snus est difficile car cette substance est très addictogène.

4.1. Effets des médicaments sur le syndrome de sevrage

Dans l'étude de Sinusas et al. [27], la plupart des consommateurs de snus ont considéré que le sevrage était « très difficile » malgré une aide associant gommes à la nicotine et groupes de soutien. Toutefois, quelques études rapportent l'efficacité de certains médicaments pour diminuer le syndrome de sevrage et le *craving* : chez des consommateurs de snus, les gommes à la nicotine à 2 mg [28], les comprimés de nicotine à 4 mg [29,30] et les patchs de nicotine très fortement dosés (63 mg) [31] diminuent significativement les symptômes de sevrage et le *craving*, comparativement au placebo. Quant au bupropion, il réduit significativement davantage le *craving* que le placebo chez les consommateurs de snus [32].

4.2. Effets des médicaments sur le maintien de l'abstinence après sevrage

La méta-analyse de Ebbert et al. [33], réalisée chez des consommateurs de snus, n'a pas montré de bénéfice sur le taux d'abstinence à six mois avec des gommes de nicotine (OR = 0,98 ; IC 95 % : 0,59–1,63) ou des patchs de nicotine (OR = 1,16 ; IC 95 % : 0,88–1,54), comparativement au placebo. De même, le bupropion, toujours en comparaison avec le placebo

chez des consommateurs de snus, n'a pas montré de bénéfice significatif à six mois ou plus de six mois (OR = 0,86 ; IC 95 % : 0,47–1,57) [33]. Concernant la varénicline, elle a permis d'obtenir à six mois une abstinence totale vérifiée biologiquement chez 10 % des participants et une réduction de 50 % de la consommation chez la moitié des sujets [34]. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les sujets pour lesquels un soutien téléphonique a été associé [35].

5. Le snus peut-il aider à l'arrêt ou à la réduction du tabagisme ?

Les « *hardcore smokers* » [36] sont des fumeurs fortement dépendants, gros consommateurs, ayant débuté leur tabagisme précocement, souvent co-consommateurs de substances psychoactives, mais peu motivés à s'arrêter de fumer et peu conscients des dangers induits par leur tabagisme [37]. Des auteurs [38] ont imaginé que le snus pouvait être une solution appropriée afin de limiter, dans cette population particulière, les conséquences respiratoires de la fumée de tabac. Une étude réalisée en Norvège [39] a révélé que le snus était le moyen préféré des fumeurs désirant arrêter de fumer : 62,4 % de ceux qui avaient utilisé le snus pour tenter l'arrêt ont gardé une consommation quotidienne (43,8 %) ou occasionnelle (18,6 %) de cette substance, ce qui souligne son caractère addictogène. En outre, Galanti et al. [40] ont constaté que le snus, non seulement induisait une rapide addiction, mais en plus n'empêchait nullement les adolescents suédois de recourir à la cigarette après usage initial du snus. Autant de raisons pour récuser la libre mise à disposition du public du snus, ce que préconisait, à juste titre, le rapport rendu par la Société française de tabacologie [41].

6. Conclusion

Les effets du snus sur la santé, moins connus que ceux du tabac fumé, méritent d'être soulignés afin d'améliorer la prise en charge des patients consommant ce type de tabac. En effet, même si sur le plan individuel le snus présente moins de risques pour la santé que le tabac fumé, avec notamment l'absence d'augmentation de risque du cancer du poumon, certaines pathologies, notamment cardiovasculaires, induites par le snus, témoignent de sa réelle nocivité. De plus, le snus entraîne indéniablement une forte dépendance nicotinique. Il n'est donc pas logique d'autoriser la commercialisation de snus en Europe. Les fumeurs désirant cesser leur intoxication tabagique doivent recourir aux substituts nicotiniques oraux, en vente libre en France depuis 2000. Leur pharmacocinétique, sans pic de nicotine et leur vente par l'intermédiaire du circuit pharmaceutique ont l'avantage de ne pas en faire des substances d'initiation au tabagisme mais uniquement des produits d'aide à l'arrêt du tabagisme.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Joossens L. EC oral snuff ban and Sweden. *Lancet* 1992;340:57.
- [2] Dautzenberg B. Le tabac à sucer, cette drôle d'idée que la Suède veut exporter. *Info Respiration (Paris)* 2010;96.
- [3] Hu FB, Hedeker D, Flay BR, Sussman S, Day LE, Siddiqui O. The patterns and predictors of smokeless tobacco onset among urban public school teenagers. *Am J Prev Med* 1996;12:22–8.
- [4] Cummings KM, Michalek AM, Carl W, Wood R, Haley NJ. Use of smokeless tobacco in a group of professional baseball players. *J Behav Med* 1989;12:559–67.
- [5] Nilsson R. A qualitative and quantitative risk assessment of snuff dipping. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;28:1–16.
- [6] Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerstrom K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control* 2003;12:349–59.
- [7] Benowitz NL. Systemic absorption and effects of nicotine from smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 1997;11:336–41.
- [8] Wennmalm A, Benthin G, Granstrom EF, Persson L, Petersson AS, Winell S. Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in young men. *Circulation* 1991;83:1698–704.
- [9] Bolinder G, Noren A, de Faire U, Wahren J. Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1997;132:95–103.
- [10] Kresty LA, Carmella SG, Borukhova A, Akerkar SA, Gopalakrishnan R, Harris RE, et al. Metabolites of a tobacco-specific nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), in the urine of smokeless tobacco users: relationship between urinary biomarkers and oral leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:521–5.
- [11] Hatsukami D, Anton D, Keenan R, Callies A. Smokeless tobacco abstinence effects and nicotine gum dose. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106:60–6.
- [12] Post A, Gilljam H, Rosendahl I, Bremberg S, Galanti MR. Symptoms of nicotine dependence in a cohort of Swedish youths: a comparison between smokers, smokeless tobacco users and dual tobacco users. *Addiction* 2010;105:740–6.
- [13] Henley SJ, Thun MJ, Connell C, Calle EE. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (USA). *Cancer Causes Control* 2005;16:347–58.
- [14] Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994;84:399–404.
- [15] Mushtaq N, Beebe LA, Thompson DM, Skaggs VJ. Smokeless tobacco and prevalence of cardiovascular disease. *J Okla State Med Assoc* 2010;103:539–44.
- [16] Hergens MP, Alfredsson L, Bolinder G, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Long-term use of Swedish moist snuff and the risk of myocardial infarction amongst men. *J Intern Med* 2007;262:351–9.
- [17] Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060.
- [18] Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Terent A, Ye W. Smokeless tobacco and the risk of stroke. *Epidemiology* 2008;19:794–9.
- [19] Westman EC. Does smokeless tobacco cause hypertension? *South Med J* 1995;88:716–20.
- [20] Bolinder GM, Ahlberg BO, Lindell JH. Use of smokeless tobacco: blood pressure elevation and other health hazards found in a large-scale population survey. *J Intern Med* 1992;232:327–34.
- [21] Bolinder G, de Faire U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. *Am J Hypertens* 1998;11:1153–63.
- [22] Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med* 2001;250:492–501.
- [23] Tucker LA. Use of smokeless tobacco, cigarette smoking, and hypercholesterolemia. *Am J Public Health* 1989;79:1048–50.

- [24] Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, Ostenson CG, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000;248:103–10.
- [25] Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff users and cigarette smokers. *J Intern Med* 1991;230:17–22.
- [26] Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden Monica Study. *Atherosclerosis* 1995;113:41–53.
- [27] Sinusas K, Coroso JG. Smokeless tobacco cessation: report of a preliminary trial using nicotine chewing gum. *J Fam Pract* 1993;37:264–7.
- [28] Hatsukami D, Jensen J, Allen S, Grillo M, Bliss R. Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:153–61.
- [29] Ebbert JO, Dale LC, Severson H, Croghan IT, Rasmussen DF, Schroeder DR, et al. Nicotine lozenges for the treatment of smokeless tobacco use. *Nicotine Tob Res* 2007;9:233–40.
- [30] Ebbert JO, Severson HH, Croghan IT, Danaher BG, Schroeder DR. A randomized clinical trial of nicotine lozenge for smokeless tobacco use. *Nicotine Tob Res* 2009;11:1415–23.
- [31] Ebbert JO, Dale LC, Patten CA, Croghan IT, Schroeder DR, Moyer TP, et al. Effect of high-dose nicotine patch therapy on tobacco withdrawal symptoms among smokeless tobacco users. *Nicotine Tob Res* 2007;9:43–52.
- [32] Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH, et al. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug Alcohol Depend* 2007;90:56–63.
- [33] Ebbert JO, Montori V, Vickers KS, Erwin PC, Dale LC, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004306.
- [34] Ebbert JO, Croghan IT, North F, Schroeder DR. A pilot study to assess smokeless tobacco use reduction with varenicline. *Nicotine Tob Res* 2010;12:1037–40.
- [35] Ebbert J, Montori VM, Erwin PJ, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD004306.
- [36] Costa ML, Cohen JE, Chaiton MO, Ip D, McDonald P, Ferrence R. “Hard-core” definitions and their application to a population-based sample of smokers. *Nicotine Tob Res* 2010;12:860–4.
- [37] Augustson E, Marcus S. Use of the current population survey to characterize subpopulations of continued smokers: a national perspective on the “hardcore” smoker phenomenon. *Nicotine Tob Res* 2004;6:621–9.
- [38] Thompson LE, Barnett JR, Pearce JR. Scared straight? Fear-appeal anti-smoking campaigns, risk, self-efficacy and addiction. *Health Risk Soc* 2009;11:181–96.
- [39] Lund KE, McNeill A, Scheffels J. The use of snus for quitting smoking compared with medicinal products. *Nicotine Tob Res* 2010;12:817–22.
- [40] Galanti MR, Rosendahl I, Wickholm S. The development of tobacco use in adolescence among “snus starters” and “cigarette starters”: an analysis of the Swedish “BROMS” cohort. *Nicotine Tob Res* 2008;10:315–23.
- [41] Berlin I, Mathern G. Connaissances actuelles des effets pour la santé du tabac oral avec attention particulière au snus suédois. *Société française de tabacologie pour la Direction générale de la santé*;2008: p. 1–69.
- [42] Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmayr B, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992;305:1252–6.
- [43] Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1784–90.
- [44] Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:387–92.
- [45] Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G. Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology* 2005;16:12–6.
- [46] Wennberg P, Eliasson M, Hallmans G, Johansson L, Boman K, Jansson JH. The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *J Intern Med* 2007;262:360–7.
- [47] Janzon E, Hedblad B. Swedish snuff and incidence of cardiovascular disease. A population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:21.
- [48] Asplund K, Nasic S, Janlert U, Stegmayr B. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study. *Stroke* 2003;34:1754–9.