

Prise en charge thérapeutique dans la prévention des rechutes

Michel Underner
Unité de Recherche Clinique
C.H. Henri Laborit Poitiers
mike.underner@orange.fr



L'auteur déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et qu'il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique. *Liens d'intérêts* : collaborations pour participation à des congrès ou symposium sur invitation avec Pfizer, Pierre Fabre, Novartis.

Quels sont les différents types de rechutes ?


- ✓ Le « faux pas » : c-à-d. au moins une bouffée de cigarette
- ✓ La rechute brutale ou « chute »
- ✓ La rechute programmée, liée à des petites décisions favorisant l'exposition à une situation à haut risque (ex: « *Continuer d'aller chez le buraliste pour acheter son journal* »)
- ✓ La rechute progressive (avec « effet de violation de l'abstinence »)
Ex: « *Une petite cigarette le samedi soir, ce n'est pas dangereux !* »
- ✓ Enfin, la rechute totalement imprévisible et surprenante



Rappelons que le « faux pas » est un excellent facteur prédictif de rechute
Pour Garvey, 95 % des fumeurs qui font un « faux pas » précoce après un arrêt vont rechuter

Marlatt GA, Gordon RJ. Relapse prevention. Guilford Press: New York;1985. - Clauzel I. Ne plus fumer. Retz: Paris;2005.
Garvey AJ. Addict Behav 1992;17:367-77.

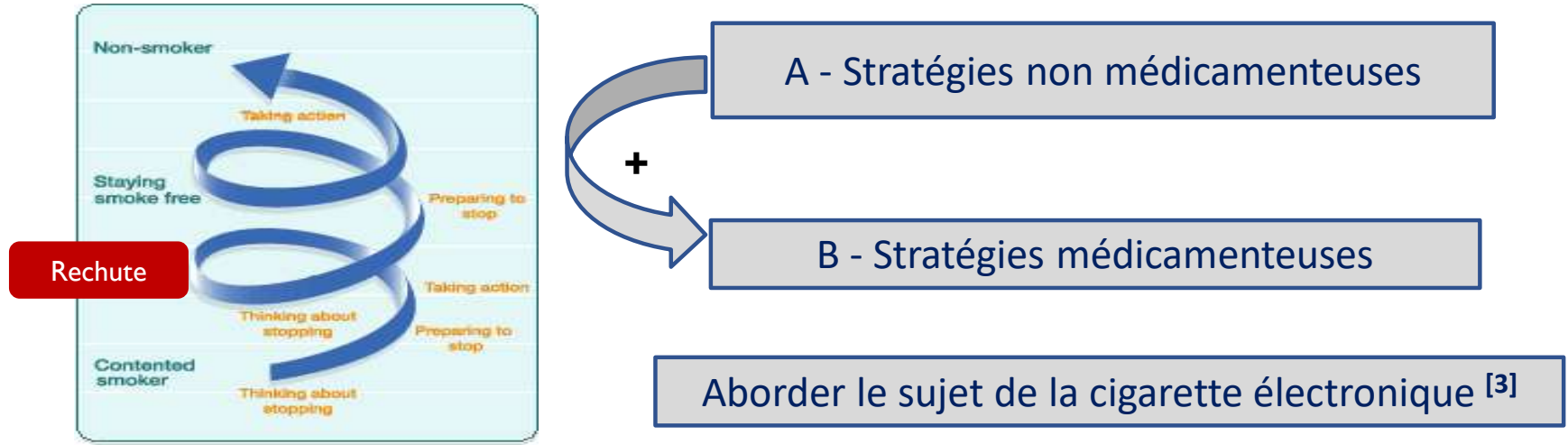
Quels sont les facteurs prédictifs du succès et les freins au succès du sevrage du tabac (ST) ?

Facteurs prédictifs du succès du ST [1, 2]	Freins au succès du ST
<ul style="list-style-type: none"> ✓ L'intention d'arrêter de fumer ✓ Un faible score de dépendance ✓ Un faible score des symptômes dépressifs ✓ L'utilisation de la varénicline ✓ Un taux de COE normal, 8 j après le début du Tt 	<p>L'impulsivité est un frein au succès du sevrage au stade initial de l'arrêt et un obstacle à maintenir une abstinence prolongée [3]</p>  <p>Facteurs favorisant la rechute [4]</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Le fait de vivre seul ✓ Etre sans emploi ✓ Arrêter pour des raisons financières ✓ Avoir un faible niveau socio-économique ✓ Présenter des comorbidités psychiatriques

[1] Nieva G. Addict Behav 2017;73:9-15. - [2] Shie HG. Prim Care Respir Med 2017;27:59.

[3] McCarthy DE. Exp Clin Psychopharmacol 2016;24:120-30. - [4] Pineiro B. Addict Behav 2017;75:152-8.

La prévention des rechutes repose sur l'association des stratégies A et B [1, 2]



[1] Fiore MC. Clinical practice guideline 2008. - [2] Stead LF. Cochrane Database Syst Rev 2016 Mar 24;3 :CD008286.

[3] Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;10:CD010216.

A – Parmi les stratégies non médicamenteuses, citons :

- ✓ L'entretien motivationnel
- ✓ Le soutien psychologique (et l'importance du suivi)
- ✓ Une revue Cochrane de 2019 montre que **les thérapies comportementales seules n'ont pas d'effet significatif sur l'abstinence [1]**
- ✓ D'où **l'importance des TCC**, avec 2 stratégies essentielles :
 - Les **stratégies de « coping »** pour apprendre à « faire face » à une situation à haut risque de rechute
 - Et les **stratégies de gestion des émotions [2]**
- ✓ Enfin, citons les Quitlines, l'Internet, les SMS, les mails, etc.

[1] Livingstone-Banks J. Cochrane Database Syst Rev 2019;2019(10):CD003999.

[2] Megias-Robles A. PLoS One 2020;15:e0234301.

B – Les stratégies médicamenteuses sont de 2 types :

Les traitements standards

Les traitements renforcés

- **France** : recommandations de la HAS (2014)
 - **1^{ère} ligne** : SN (en associant patchs et FO), à doses adaptées
 - **2^{ème} ligne** : **varénicline (12 sem.)** ou le bupropion (7 à 9 sem.)
- **Aux USA**, les nouvelles recommandations de l'ATS (*American Thoracic Society*) de 2020 privilégient la varénicline plutôt que les SN ou le bupropion [*Leone FT - 2020*]

Fiore MC. Clinical practice guideline 2008. - Stead LF. Cochrane Database Syst Rev 2016 Mar 24;3 :CD008286.
Leone FT. Am J Respir Crit Care Med 2020;202(2):e5–e31.

B – Stratégies médicamenteuses



Parmi les traitements renforcés, nous aborderons :

- ✓ Le prétraitement (ou « *preloading* »)
- ✓ L'arrêt à date flexible
- ✓ L'augmentation et/ou l'adaptation des doses
- ✓ L'amélioration de l'observance du traitement
- ✓ Les traitements prolongés
- ✓ Enfin, les traitements combinés

* Fiore MC. Clinical practice guideline 2008. - Stead LF. Cochrane Database Syst Rev 2016 Mar 24;3 :CD008286.

1 – Le prétraitement **augmente les taux d'abstinence**

<p>Patches [Shiffman Méta-analyse]</p>	<p>PréTt [patches 2 ou 4 sem. avant la date d'arrêt] (vs. pas de pré-Tt ou vs. pré-Tt par patch PCB)</p>	<p>Taux d'abstinence doublé à 6 mois</p>
<p>Varénicline [Hajek]</p>	<p>PréTt [VAR 4 sem. vs. 1 sem.] puis VAR 3 mois</p>	<p>↗ de l'abstinence</p>
<p>Bupropion [Hawk]</p>	<p>Pré-Tt [BUP 4 sem. vs. 1 sem.] puis BUP 7 sem.</p>	

Shiffman S. Addiction 2008;103:557-63. - Hajek P. Arch Intern Med 2011;171:770-7. - Hawk LR Jr. NTR 2015;17:1377-84.

2 – L'arrêt à date flexible augmente également les taux d'abstinence

Dans l'étude de **Rennard** comportant la VAR (Tt standard de 12 sem.) ou un PCB

- ✓ Les fumeurs choisissaient une date d'arrêt entre J 7 et J 35 après le début du Tt
- ✓ Il était noté une ↗ de l'abstinence continue avec la VAR (vs. PCB) :
 - A la fin du Tt [sem. 9 à 12]
 - Et après la fin du Tt [sem. 9 à 24]
- ✓ De plus, un arrêt à date flexible est souvent plus facile à accepter pour le fumeur

Rennard S. Nicotine Tob Res 2012 ; 14 : 343-50.

3 - Pour l'augmentation ou l'adaptation des doses

- ✓ Dans l'étude de **Jimenez-Ruiz**, la **varénicline** était prescrite à doses élevées (3 mg/jour)
 - On notait une ↗ du taux d'abstinence continue entre les sem. 9 et 24
 - De EI modérés chez 30% des patients (nausées, vomissements, rêves anormaux, insomnie)
 - Seulement 2 patients / 73 avaient arrêté le Tt (nausées, vomissements)
- ✓ D'autre part, dans l'étude ADONIS d'**Ivan Berlin**, les doses quotidiennes des patchs de nicotine étaient adaptées en fonction des taux de cotinine salivaire
 - Il n'était pas noté d'↗ des taux d'abstinence (*versus* absence d'adaptation des doses)

Jiménez-Ruiz CA. Mayo Clin Proc 2013;88:1443-5. - Berlin I. Addiction 2011;106:833-43.

4 – Pour l'amélioration de l'observance des SN

✓ La probabilité d'abstinence 12 sem. après le date d'arrêt est corrélée positivement au **nombre d'heures d'application du patch par jour**

➤ L'abstinence maximale est constatée si le patch est appliqué au mois 20h/j ^[1]

✓ Une autre étude ^[2] montre que seulement 55% des patients appliquent le patch pendant la durée prescrite (8 sem.)

➤ Dans cette étude, (a) une faible observance des patchs et (b) le fait de fumer pendant le Tt étaient les 2 facteurs prédictifs de poursuite ou de reprise du tabagisme aux sem. 9 et 26

[1] Ma P. Drug Alcohol Depend 2016;169:64-7. - [2] Alterman Al. Drug Alcohol Depend 1999;53:159-65.

5. 1 – Pour les traitements prolongés par patchs, citons 2 études :

<p>Schnoll</p>	<p>Patchs 6 mois (vs. 2 mois)</p>	<p>↗ de l'abstinence à la fin du Tt mais pas au delà (= à 1 an)</p>
<p>Ferguson</p>	<p>La poursuite des P (vs. P – PCB) après un faux-pas</p>	<p>↗ la probabilité de l'abstinence aux sem. 6 et 10 après le faux-pas</p>

Schnoll RA. JAMA Intern Med 2015;175:504-11. - Ferguson SG. Addiction 2012;107:1349-53.

5. 2 – Quelle est la durée optimale du Tt par SN ?

Dans la méta-analyse de Medioni, Berlin et Mallet :

- ✓ La durée moyenne du Tt par SN (patchs ou FO) était de 145 jours (= 4,8 mois)
- ✓ **Une modélisation mathématique suggèrait que si les SN avaient été poursuivis, environ 50% des rechutes auraient été évitées**
- ✓ **Ainsi, il serait bénéfique de poursuivre les SN au delà des 3 à 6 mois habituels et d'utiliser des Tt prolongés**

Medioni J, Berlin I, Mallet A. Addiction 2005;100:247-54.

5. 3 -Traitements prolongés par varénicline ou bupropion

Varénicline : 2 études encourageantes (Tonstad et Hajek)

[VAR 24 sem.] vs. [VAR 12 sem. + PCB 12 sem.]

↗ de l'abstinence continue à 1 an

Bupropion (Hays)

[BUP 52 sem.] vs. [BUP 7 sem. + PCB 45 sem.]

↗ de l'abstinence continue à la sem. 24 mais pas au-delà.

Tonstad S. JAMA 2006;296:64-71. - Hajek P. Addiction 2009; 104: 1597-602. - Hays JT. Ann Intern Med 2001;135:423-33.

6 - Pour les traitements combinés :

- ✓ Le Tt combiné par VAR + Patch ^[1] ou par VAR + BUP ^[2] est plus efficace que la VAR seule
- ✓ Le Tt combiné par [BUP + SN*] n'↑ pas les taux d'abstinence (vs. une monothérapie) :
 - *SN = selon le choix du patient ^[3] ou des gommes à 4 mg ^[4]

[1] Chang PH. BMC Public Health 2015;15:689. - [2] Vogeler T. Am J Drug Alcohol Abuse 2016;42:129-39.

[3] Stapleton J. Addiction 2013;108:2193-201. - [4] Piper ME. Nicotine Tob Res 2007;9:947-54.

Après une rechute, prévoir un **retraitement (recycling)**

Le retraitement par varénicline (VAR) est efficace

- ✓ **L'étude de Gonzales** incluait des fumeurs ayant déjà fait au moins une tentative d'arrêt (avec au moins 2 sem. de VAR)
- ✓ Ils recevaient de la varénicline ou un PCB pd 12 sem. avec un suivi de 40 sem.
 - **Les taux d'abstinence continue (validée par le COE) étaient supérieurs avec la VAR vs. PCB au cours des sem. 9 à 12, 9 à 24 et 9 à 52**

Gonzales D. Clin Pharmacol Ther 2014;96:390-6.

Parmi les autres stratégies de prévention des rechutes, citons :

- ✓ **La cigarette électronique** : une alternative après un faux-pas pour éviter la rechute [1]
- ✓ **Les brochures, les livres** (*self-help booklets*) [2]
- ✓ **Le soutien par téléphone** (Quitlines :Tabac info Service) => rechute moins précoce [3, 4]
- ✓ **L'Internet** : avec des programmes de soutien personnalisé [5]
- ✓ **Les applications, SMS, ou Facebook** [6, 7]

[1] Notley C. Drug Alcohol Rev 2019;38:68-75. – [2] Maskrey V. Addiction 2015;110:2006-14. [3] Wu L. BMJ Open 2016;6:e010795.
[4] Unrod M. Nicotine Tob Res 2016;18:298-305. - [5] Elfeddali I. J Med Internet Res 2012;14:e109. – [6] Hébert ET. Addict Behav 2018;78:30-5.
[7] Cheung YTD. Addiction 2020 Feb 27. doi: 10.1111/add.15027.

Autres stratégies de prévention des rechutes (2)

Citons également :

- ✓ **L'activité physique**, qui diminue le *craving* et les troubles anxio-dépressifs [1]
- ✓ **La pleine conscience** qui peut éviter la rechute après un faux-pas [2]
- ✓ **La stimulation magnétique transcrânienne** qui \searrow le *craving* [3] et \nearrow le délai avant la reprise [4]
- ✓ **Les incitations financières**, favorisant l'abstinence chez des sujets à faibles revenus [5]
- ✓ **Enfin, une étude avec un dispositif électronique enregistrant chaque prise de gommes** montre que ceux qui faisaient un faux-pas **avaient utilisé moins de gommes 2 jours avant et 5 jours après le faux-pas** [6]

[1] Underner M, et al. Rev Mal Respir 2016;33:431-43. - [2] Spears CA. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e13059.

[3] Falcone M. Brain Stimul 2016;9:191-6. – [4] Carl E. BMC Psychol 2020;8:42. - [5] Etter JF, Schmid F. J Am Coll Cardiol 2016 ;68:777-85.

[6] Schlam TR. Nicotine Tob Res. 2020 Jun 29;ntaa116. doi: 10.1093/ntr/ntaa116.

En conclusion : le tabagisme est une **condition chronique** nécessitant des **interventions répétées** et un **suivi à long terme**

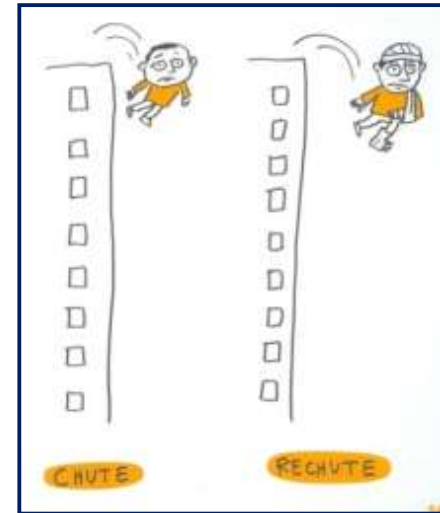
- ✓ Dans tous les cas, il faut **déculpabiliser** (on connaît bien l'anxiété anticipatoire de la rechute avant ou pendant le sevrage ainsi que le sentiment de culpabilité après une rechute)
- ✓ Avant la rechute : **lister les situations à risque** et mettre en place des stratégies de *coping* et des comportements alternatifs
- ✓ En cas de **pulsion à fumer (flash)** : s'échapper de la situation à risque (fuite ou solution alternative)
- ✓ En cas de **chute** : analyser la situation déclenchante (quand, où, comment, avec qui ?)
- ✓ En cas de **rechute installée**, analyser :
 - Comment la chute a entraîné la rechute
 - Les conséquences et les bénéfices de la rechute

Merci de votre attention

Remerciements :

Jean Perriot (Clermont-Ferrand)

Gérard Peiffer (Metz)

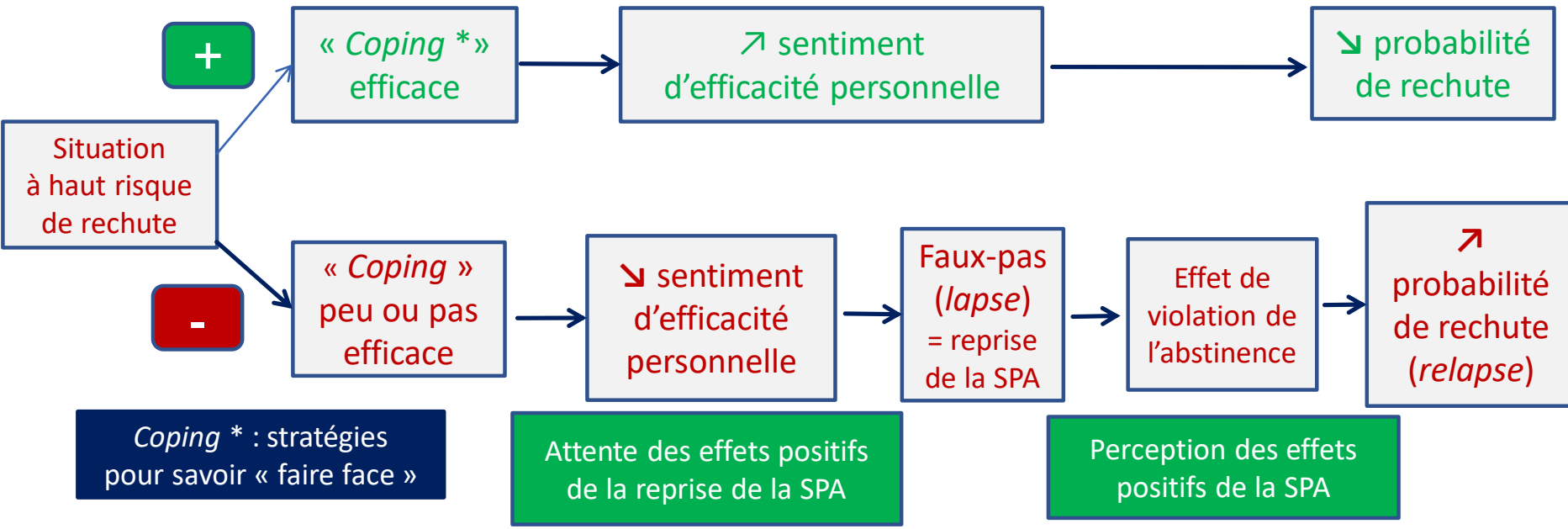


Pour en savoir plus :

- Livingstone-Banks J, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD003999.
- Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Sevrage tabagique : les stratégies pharmacologiques différentes des traitements standards. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:205-14.

Annexes

Modèle cognitivo-comportemental de la rechute



D'après Marlatt GA et Gordon RJ. Relapse prevention. Guilford Press: New York; 1985.

Pistes de recherches ?

- **Métabolisme de la nicotine** [Lerman]
 - Les métaboliseurs rapides rechutent moins souvent
- **Différences liées au sexe** [al'Absi]
 - Au laboratoire : dosages du **cortisol** (sang, salive) en cas de **stress** induit lors d'une **période d'abstinence tabagique**
 - Différences H/F du taux de cortisol :
 - ✓ Un taux **bas** est prédictif de rechute **chez les H**
 - ✓ Un taux **élevé** est prédictif de rechute **chez les F**
- **Liens entre stress social, symptômes de sevrage et cortisol** [Wardle]

Face à une rechute

D'après Caponnetto P.
Intern Emerg Med 2013;8:7-12.

Rechute

Analyser les raisons de la rechute
- Rechercher les facteurs déclenchants
- Vérifier l'observance des médicaments

Prêt pour un nouvel arrêt ?

Oui

Non

Envisager la réduction de consommation (avec SN, VAR, E-cig.)

- Eviter les situations à risque
- Apprendre les stratégies de *coping*
- Intensifier le suivi
- Réévaluer le soutien familial /social
- Envisager d'autres stratégies de soutien (groupes, tel., Internet, etc.)
- Envisager d'adresser à un psychiatre/addictologue
- Reprendre un Tt médicamenteux

Proposer une aide future
Envisager la réduction de consommation (avec SN,VAR, E-cig.)

Rechute

Arrêt

Le tabagisme = maladie chronique

Le sevrage = un long apprentissage...

- **Principales causes de reprise**
 - ✓ *Craving*, syndrome de sevrage
 - ✓ Les émotions positives ou négatives
 - ✓ Prise de poids
 - ✓ Dépression
 - ✓ Perte de motivation
 - ✓ Perte du contrôle
 - ✓ Habitude
 - ✓ Environnement
 - ✓ Pression sociale

Laguer G. *Arrêter de fumer ?* Paris, Editions Odile Jacob, 2000 – Pineiro B. *Addict Behav* 2017;75:152-8.

Chez la femme enceinte : la rechute du post-partum

- **Lien entre compliance aux patchs et arrêt du tabagisme** [Vaz LR, et al. Nicotine Tob Res 2016;10:1952-9.]
 - ✓ Plus grande adhérence aux patchs associée à plus d'arrêt (OR = 2,47 ; IC95% : 1,32- 4,63)
- **Fumeuses non quotidiennes arrêtent plus et rechutent moins** [Rockhill KM, et al. Nicotine Tob Res 2017;19:810-6.]
- **Inciter à l'allaitement : diminue les rechutes** [Logan CA, et al. Nicotine Tob Res 2017;19: 367-72.]
- **Rôle de la progestérone** [Forray A, et al. Psychoneuroendocrinology 2017; 86:96-103.]
 - ✓ Etude pilote (n=41) : fumeuses abstinentes les 2 derniers mois de grossesse et à l'accouchement ; Tt = progestérone 200 mg / j. vs. placebo pd 8 sem. (randomisation : entre J1 et J4 du post-partum)
 - ✓ Groupe progesterone vs. placebo
 - ✓ Tendance à l'abstinence : PPA : 1,8 X plus à la sem. 8
 - ✓ Durée avant rechute plus longue : 10 sem. vs. 4 sem.

Questionnaire WI-PREPARE

WIsconsin PREDicting PATients' RELapse questionnaire

	Single-item predictions		
	<i>b</i> (OR)	Wald	<i>p</i> value
WI-PREPARE			
1. Household smoking restriction	-.549 (0.577)	11.73	.001
2. Work smoking restriction	-.743 (0.476)	21.50	<.001
3. Smokers in environment	-.140 (0.869)	0.70	.403
4. Craving	-.447 (0.639)	7.36	.007
5. Time to first cigarette in the morning	-.611 (0.543)	45.11	<.001
6. Number of cigarettes per day	-.483 (0.617)	22.23	<.001
7. Education	-.959 (0.383)	55.45	<.001

Bolt DM, et al. The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire. *Nicotine Tob Res* 2009;11:481-92.

Les 5 règles pour éviter la rechute (1)

1. Evitez de reprendre ne serait-ce qu'une bouffée d'une cigarette, ce faux pas conduit la plupart du temps à la rechute. Il est plus facile de refuser la première cigarette que la seconde.
2. Evitez les endroits où l'on fume. Fréquentez de préférence des non-fumeurs. Modérez votre consommation d'alcool, car l'alcool peut donner des envies de fumer, diminue votre maîtrise de soi et expose donc aux faux pas et aux rechutes.
3. Restez motivé(e). Promettez-vous (par écrit) de ne plus fumer. Faites une liste énumérant tous [les avantages](#) liés à votre arrêt, et une liste des inconvénients du tabagisme. Relisez-les régulièrement.
4. Préparez un [plan d'urgence](#) pour faire face aux situations à risque et au besoin urgent de fumer.
5. Si vous ressentez des [symptômes de manque](#) utilisez des substituts nicotiniques, du Zyban* ou du Champix*. Votre médecin vous indiquera quel médicament est le mieux indiqué à votre cas.

Les 5 règles pour éviter la rechute (2)

- Dans le cas où vous reprendriez quelques cigarettes
 - Surtout évitez de recommencer à fumer régulièrement. N'achetez pas de cigarettes, jetez les cigarettes en votre possession.
 - Analysez les raisons pour lesquelles vous avez fumé à l'aide de l'Analyse de rechute.
 - Considérez cet accident de parcours comme un événement normal qui permet d'apprendre, et non comme un échec.
 - Ne vous adressez pas trop de reproches.
 - Faites appel à l'aide de vos proches.

Des stratégies efficaces pour prévenir une rechute

- Faire davantage de sport ou d'exercice
- Etre actif(ve) ; Pratiquez les activités que vous aimez le mieux.
- Modifier son environnement
- Evitez de garder à portée de main des objets qui peuvent provoquer l'envie de fumer. Jetez les paquets de cigarettes, cachez les cendriers et les briquets. N'emportez pas de cigarettes avec vous et évitez d'en demander aux fumeurs. Lavez vos habits pour leur enlever l'odeur de fumée.
- Rechercher l'aide de son entourage (personne de confiance)
- Demander l'aide d'un professionnel (face à face / groupe de sevrage)
- Inciter son/sa conjoint(e) à arrêter
- Etre fier(e) de soi ! - S'accorder des récompenses : petits cadeaux avec l'argent économisé sur les cigarettes
- Garder deux listes sur soi : consultez-les lorsque l'envie de fumer se fait sentir, cela remplacera le geste de sortir votre paquet de cigarettes:
 - ✓ La liste des raisons pour lesquelles vous avez arrêté de fumer
 - ✓ La liste de vos techniques personnelles pour résister à l'envie de fumer
- Interpréter les envies de fumer comme des signaux. Même longtemps après avoir arrêté de fumer, vous devez vous attendre à ressentir l'envie de fumer.
- Gérer une éventuelle prise de poids

La rechute dans le sevrage tabagique

- Les reprises surviennent :
 - Dès la 1^{ère} semaine
 - Dans les 6 premiers mois
 - Surtout en l'absence d'aide
- Ne pas reprendre : c'est devenir un ex-fumeur « heureux »
 - Ne plus fumer du tout
 - Maîtriser sans cigarette les situations de la vie, sans souffrance
 - Savoir qu'il ne faut pas reprendre une cigarette
 - Résister aux envies de fumer, même 15 ans après

Diapositive Gérard Peiffer

Clauzel I. Ne plus fumer. Retz: Paris;2005. - Marlatt GA, Gordon RJ. Relapse prevention. Guilford Press: New York; 1985.

Analyser le contexte de la première reprise du comportement tabagique

Analyse de la situation déclenchante (stimulus)

Quand ? : A quel moment (journée, semaine, mois, année) ? – Est-ce une période particulière pour moi et pour quelle raison ?

Où ? : Dans quel endroit ? – En quoi cet endroit favorise-t-il la reprise ?

Avec qui ? : Seul ou avec d'autres ? – Qui sont ces « autres » et quel est leur rôle ?

Comment ? : Reprise brutale / progressive ? – Prévisible / imprévisible ?

Situations	Émotions	Pensées automatiques (PA) initiales	Pensées alternatives	Réévaluation
------------	----------	-------------------------------------	----------------------	--------------

Quelles étaient mes émotions (avant, pendant et après) ?	Quelles étaient mes pensées (ce qui m'a traversé l'esprit) avant, pendant et après ?
Emotions agréables (plaisir) Ambiance « permissive »	Pensées minimisantes : « Une petite cigarette avec les copains, ce n'est pas si grave »)
Emotions négatives (contexte de malaise émotionnel) : stress, peur, anxiété, cafard, dépression, etc.	Pensées maximalisantes : « J'en ai marre, autant refumer ; ça me fera du bien » - Ensuite : « J'en ai repris une, c'est foutu » => Culpabilité, découragement

Clauzel I. Ne plus fumer. Retz: Paris; 2005. - Cungi C. Faire face aux dépendances. Retz: Paris; 2000.

5 - Traitements prolongés par SN : résultats discordants

Gommes (16 sem.) [1]
Inhaleur (9 mois) [2]

Pas d'↗ de l'abstinence \geq 12 mois après la date d'arrêt

[1] Covey LS. Addiction 2007;102:1292-302. - [2] Croghan IT. Mayo Clin Proc 2007;82:186-95.

3 - Augmentation ou adaptation des doses

- ✓ **Jorenby** : les Patchs de 44 mg/24h sont plus efficaces que ceux de 22 mg/24h :
 - 4 sem. après la date d'arrêt, mais pas 8 et 26 sem. après cette date

Jorenby DE. JAMA 1995;274:1347-52.