Tabac : comprendre la dépendance pour agir

Nora Abrous, Henri Jean Aubin, Ivan Berlin, Claudine Junien, Monique Kaminski, Bernard Le Foll, Jacques Le Houezec, Nicolas Le Novere, Philippe Lefevre, Luis Stinus, et al.

▶ **To cite this version:**

Nora Abrous, Henri Jean Aubin, Ivan Berlin, Claudine Junien, Monique Kaminski, et al.. Tabac : comprendre la dépendance pour agir. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2004, 473 p., tableaux, graphiques, figures, références bibliographiques disséminées. hal-01570669

HAL Id: hal-01570669

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570669

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Tabac

Comprendre la dépendance pour agir

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) concernant la dépendance au tabac.

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du dernier semestre 2003. Environ 1000 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Expertise collective

Inserm

© Les Editions INSERM, 2004
101 rue de Tolbiac
75013 PARIS
ISBN 2-85598-829-2
ISSN 1264-1782

Groupe d'experts et auteurs

Nora ABROUS, Laboratoire de physiopathologie du comportement, Inserm unité 588, Bordeaux

Henri Jean AUBIN, Centre de traitement des addictions, psychiatrie, Hôpital Emile Roux, Limeil-Brévannes

Ivan BERLIN, service de pharmacologie, Centre hospitalier universitaire Pitié Salpétrière, Paris

Claudine JUNIEN, Inserm unité 383, Groupe hospitalier Necker, Paris

Monique KAMINSKI, recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes, Inserm unité 149, Villejuif

Bernard LE FOLL, Inserm unité 573, Paris, Centre de tabacologie, Creteil

Jacques LE HOUEZEC, conseiller scientifique, R&D, Consumer Healthcare Pfizer, Rennes

Nicolas LE NOVERE, Computational neurobiology, EBI-EMBL, Cambridge, Royaume-Uni

Philippe LEFEVRE, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis

Luis STINUS, Laboratoire de neuropsychobiologie des désadaptations, UMR CNRS, 5541, Université de Bordeaux II

Jean-Pol TASSIN, Laboratoire de neuropharmacologie, Inserm unité 114, Paris

Ont présenté une communication

Renaud de BEAUREPAIRE, CHS Paul Giraud, Villejuif

Solange CARTON, Laboratoire de psychologie clinique et psychopathologie, Université René Descartes Paris V

Serge KARSENTY, Laboratoire droit et changement social, CNRS UMR 6028, Nantes

Yvonnick NOËL, Département de psychologie, Université de Rennes II, Rennes

Astrid NEHLIG, Inserm unité 405, Strasbourg

Robert MOLIMARD, Société de Tabacologie, Hôpital Paul Guiraud, Villejuif

Coordination scientifique et éditoriale

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jean-Luc DAVAL, chargé d'expertise, Inserm EMI 0014, Vandœuvre-lès-Nancy

Jeanne ETIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine POUZAT, attachée scientifique au Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat

Assistance bibliographique et technique

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Avant-propos

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabac est actuellement responsable de près de 5 millions de décès par an dans le monde. La lutte contre le tabagisme est devenue une priorité de santé publique justifiant les initiatives prises au plan international telles que « Pour un monde sans tabac ». La convention-cadre proposée par l'OMS et adoptée en mai 2003 par 47 états invite les pays à prendre des mesures reconnues comme efficaces et de les inscrire dans un cadre législatif (hausses des prix et des taxes, interdiction de la publicité, interdiction de fumer sur les lieux de travail et les lieux publics, campagnes d'éducation et de sensisbilisation, interdiction de vente aux mineurs…).

Le rapport *Tobacco Control Country Profiles* (TCCP) rassemblant les données de 196 pays en 2003 met l'accent sur la très forte progression du tabagisme dans les pays en développement. Si environ 50 % des décès surviennent actuellement dans les pays riches, 70 % concerneront les pays en développement d'ici 2020. Dans les pays riches, la prévalence du tabagisme masculin est approximativement de 35 % et de 50 % dans les pays en développement et plus de 60 % en Chine. Si le tabagisme suit son rythme actuel, le tabac sera responsable d'un milliard de décès au cours du 21e siècle. La dépendance tabagique touche actuellement 1 milliard d'individus.

En France, d'après l'enquête EROPP 2002[1] près de 12 millions de personnes parmi les 18 à 75 ans sont des fumeurs réguliers, c'est-à-dire qu'ils fument au moins une cigarette par jour. Le tabagisme est reconnu comme la première cause de mortalité évitable. Les données les plus récentes indiquent que le tabac est responsable chaque année de 60 000 décès. La prévalence tabagique chez les jeunes de 18 à 25 ans si l'on considère tous ceux qui déclarent fumer ne serait-ce que de temps en temps est proche de 50 %. Ces données justifient pleinement la priorité politique française donnée à la lutte anti-tabac comme celle suscitée au niveau international par l'OMS.

La Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) a souhaité interroger l'Inserm à travers la procédure d'expertise collective pour disposer des données scientifiquement validées les plus récentes concernant les mécanismes d'installation de la dépendance au tabac et les moyens d'y faire face au plan individuel et collectif. Une meilleure compréhension de la dépendance et de ses déterminants devrait permettre de mieux définir les politiques de prévention en particulier auprès des jeunes et

1. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes de l'Observatoire français des drogues et des toximanies (OFCT).

d'améliorer l'aide médicale et psychologique apportée aux fumeurs grâce à l'avancée des connaissances.

Le groupe d'experts réuni dans le cadre de ce travail a structuré sa réflexion autour des questions suivantes :

- Quelles sont les données de prévalence sur le tabagisme et sur la dépendance issues des études nationales et internationales ? Quels sont les résultats des études longitudinales sur les trajectoires des fumeurs (expérimentation, dépendance, arrêt, rechutes, arrêt définitif) ? Quels sont les modes d'installation et de maintien de la dépendance et les interactions avec la dépendance à d'autres substances psychoactives ?
- Quels sont les facteurs de risque individuels impliqués dans la dépendance au tabac (héritabilité familiale, traits de personnalité, comorbidités psychiatriques...) ?
- Quelles sont les données sur les gènes impliqués dans la dépendance tabagique ? Existe-t-il une vulnérabilité génétique commune entre certains troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, troubles anxieux...) et la dépendance tabagique ?
- Quel est l'impact de l'exposition au tabac durant la vie fœtale dans l'installation d'une dépendance ? Quelle est l'influence de l'environnement familial et social sur l'acquisition de la dépendance au tabagisme ?
- Quelles sont les données pharmacologiques concernant la nicotine et les autres composés du tabac impliqués dans la dépendance ?
- Quels sont les mécanismes d'action de la nicotine et des composés du tabac sur le système nerveux central ? Quelles sont les différentes voies de neurotransmetteurs impliquées dans la dépendance à la nicotine ? Quelles sont les données apportées par l'imagerie cérébrale ? Quels effets neurosensoriels de la nicotine ou autres composés du tabac seraient impliqués dans la dépendance ?
- Quelles données apportent les études chez l'animal sur le comportement de dépendance et sur le sevrage ?
- Comment diagnostiquer et traiter la dépendance au tabac ? Quels sont les traitements actuels et leur efficacité ? Quelles sont les nouvelles pistes médicamenteuses d'aide au sevrage tabagique ?

L'interrogation des bases bibliographiques internationales a conduit à sélectionner plus de 1 000 articles. Au cours de 9 séances de travail organisées entre le mois de novembre 2002 et le mois d'octobre 2003, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés au plan international sur les différents aspects de la dépendance au tabac. A partir des connaissances validées, les experts ont proposés des recommandations concernant la prévention et la prise en charge du tabagisme. Ils ont souligné l'intérêt de développer des recherches pluridisciplinaires pour combler les nombreuses lacunes identifiées au cours de leur analyse. Plusieurs communications ont apporté des compléments de connaissances sur les effets de la nicotine, les déterminants individuels et sociaux de la dépendance et les aspects comportementaux de l'arrêt du tabac.

1

Usage du tabac en France

Une grande part des résultats présentés dans ce chapitre provient des enquêtes sur échantillons aléatoires de grande taille (au moins 10 000 sujets) réalisées entre 1999 et 2001 : les enquêtes réalisées par l'Insee (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) en 2000 (Aliaga, 2001) et 2001 (Aliaga, 2002), par le Credes (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) en 2000 (Auvray et coll., 2001), et par l'Inpes (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, ex CFES, Comité Français d'Education pour la Santé) en 1999, le Baromètre Santé 2000 (Guilbert et coll., 2001). Par ailleurs, les données concernant les jeunes proviennent de l'étude Espad (*European school survey project on alcohol and other drugs*) auprès de la population âgée de 15-16 ans élargie jusqu'à 18 ans en France, et de l'enquête Escapad (Enquête santé et consommation au cours de l'appel de préparation à la défense) auprès des jeunes de 17-19 ans. Les méthodes utilisées par ces différentes enquêtes diffèrent légèrement, en particulier quant à l'âge de la population étudiée, la formulation des questions sur l'usage du tabac et le mode d'interrogation, par téléphone ou en face à face ; ceci peut expliquer les quelques différences qui apparaissent dans les résultats. De plus, des petites variations de nature aléatoire peuvent être observées d'une année sur l'autre, d'autant que, même avec un grand échantillon au départ, dans certaines sous-populations étudiées, les effectifs peuvent être relativement faibles. Les tendances au cours du temps ne peuvent donc être appréciées que sur plusieurs années.

Les estimations les plus récentes chiffrent à environ 14,2 millions le nombre de fumeurs occasionnels ou réguliers parmi les 18-75 ans en France ; 11,9 millions d'entre eux sont des fumeurs réguliers, d'au moins une cigarette par jour (Beck et Legleye, 2003b). Ce nombre élevé de fumeurs et les graves risques de maladie et de décès auxquels le tabac les expose justifient que l'on s'intéresse à décrire de manière précise l'usage du tabac en France. On dispose pour le faire d'un certain nombre d'enquêtes en population générale ; une description synthétique et comparative de ces enquêtes, dont la plus ancienne date de 1953, a été réalisée par Hill et Laplanche (2004).

Consommation actuelle de tabac en France

Le Baromètre Santé 2000 indique que parmi les adultes âgés de 18 à 75 ans, 38 % des hommes et 30 % des femmes sont fumeurs réguliers ou occasionnels ; la grande majorité sont des fumeurs réguliers (au moins une cigarette par jour), soit 33 % des hommes et 26 % des femmes. Ce pourcentage est particulièrement élevé pour les moins de 35 ans et décroît ensuite régulièrement avec l'âge, chez les hommes comme chez les femmes (tableau I). A tous les âges, les femmes sont moins nombreuses à fumer que les hommes (tableau 1.I). Les enquêtes Insee et Credes donnent des chiffres comparables pour les hommes, un peu plus faibles pour les femmes (Hill et Laplanche, 2004).

Tableau 1.I : Pourcentages de fumeurs réguliers* par âge et sexe chez les adultes d'après Baromètre Santé 2000 (Hill et Laplanche, 2004)

Ages (ans)	Hommes %	Femmes %
18-25	43	38
26-34	45	37
35-44	40	33
45-54	28	22
55-64	22	11
65-75	15	7
Moyennes	33	26

*Au moins une cigarette par jour

Les résultats concernant les jeunes proviennent de l'enquête ESPAD 99, la seule d'une taille suffisante pour permettre une analyse par année d'âge. Cette enquête fait partie du projet européen « *European School Survey on Alcohol and other Drugs* » (Hibell et coll., 2000). En 1999, en France, l'enquête ESPAD a été réalisée sur un échantillon représentatif des jeunes scolarisés en collège, lycée général ou technologique ou lycée professionnel, et porte sur 12 000 élèves. Ce choix d'une enquête en milieu scolaire peut conduire à une légère sous-estimation des pourcentages de fumeurs car, au delà de 16 ans, certains jeunes ne sont plus scolarisés et sont probablement plus souvent fumeurs que les jeunes de même âge poursuivant leur scolarité (Choquet et coll., 2000). A 14 ans, environ 60 % des jeunes ont fumé au moins une fois dans leur vie, et ce pourcentage atteint plus de 80 % à 18 ans (Choquet et coll., 2000). L'usage régulier du tabac (au moins une cigarette par jour) passe de 8 % à 14 ans à environ 20 % à 15 ans et 30 % à 16 ans ; il atteint 40 % à 18 ans, et ces taux sont sensiblement les mêmes chez les garçons et les filles (tableau 1.II). Cette très forte augmentation de l'usage du tabac avec chaque année d'âge montre la nécessité d'une analyse année par année dans cette classe d'âge.

Tableau 1.II : Pourcentage de fumeurs réguliers* par âge et sexe chez les jeunes d'après ESPAD 99 (Choquet et coll., 2000)

Age (ans)	Garçons %	Filles %
14	8	9
15	18	21
16	30	32
17	31	37
18	39	41

* Au moins une cigarette par jour

Si actuellement les garçons et les filles commencent à fumer à peu près au même âge, les informations recueillies rétrospectivement sur l'âge du début du tabagisme dans les enquêtes nationales auprès des adultes fumeurs ou ex-fumeurs montrent que les hommes et les femmes de moins de 35 ans ont également commencé au même âge, tandis que dans les classes d'âge plus élevé les femmes ont commencé plus tardivement que les hommes (Aliaga, 2002).

Les différentes enquêtes montrent que la quantité fumée par les consommateurs réguliers est en moyenne un peu plus élevée chez les hommes (environ 15 cigarettes par jour) que chez les femmes (environ 13 cigarettes par jour) et les hommes sont plus nombreux à être gros fumeurs (Hill et Laplanche, 2004). Ceci est vrai également chez les plus jeunes (Oddoux et coll., 2001). Un peu plus de la moitié des fumeurs fument plus de 10 cigarettes par jour (Aliaga, 2001). Par ailleurs, le nombre de cigarettes fumées par jour augmente très vite avec l'âge ; 28 % des fumeurs réguliers de 17 ans fument au moins 10 cigarettes par jour, 33 % à 18 ans (Beck et Legleye, 2003a) et la quantité fumée est maximale autour de 40-50 ans (Oddoux et coll., 2001 ; Aliaga, 2001).

La grande majorité des fumeurs fument des cigarettes manufacturées. Cependant, 17 % d'entre eux (surtout des hommes) utilisent du tabac à rouler, 14 % (essentiellement des hommes) fument occasionnellement ou régulièrement des cigares, et 3 % (quasi-exclusivement des hommes) fument la pipe (Oddoux et coll., 2001 ; Hill et Laplanche, 2004). L'usage du tabac à rouler est particulièrement élevé chez les jeunes et décroît avec l'âge (Oddoux et coll., 2001). Les statistiques de vente du tabac par type de produit montrent que, sur un total d'environ 80 000 tonnes, plus de 80 % sont vendues sous forme de cigarettes, 7 % sous forme de tabac à rouler, près de 10 % sous forme de cigares ou tabac à pipe ; il faut y ajouter 39 tonnes de tabac à priser et 319 tonnes de tabac à chiquer (Hill et Laplanche, 2004). Pour ces deux derniers modes de consommation, le pourcentage de consommateurs n'est pas connu, les questions n'étant pas posées dans les enquêtes, mais au vu des quantités vendues, il ne peut être que très faible.

Les données recueillies dans les enquêtes sont exposées à une sous-déclaration sur le pourcentage de personnes se déclarant fumeuses et surtout sur la quantité fumée. A partir de ces données, on peut estimerun nombre total de cigarettes fumées par an en France ; ce nombre peut être comparé aux statistiques de vente, et la comparaison fait effectivement apparaître une différence de l'ordre de 25 %. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par des ventes en France pour une consommation par des visiteurs étrangers ou une consommation hors de France, mais laisse aussi place à une part de sous-déclaration (Hill et Laplanche, 2004).

Evolution de la consommation de tabac au cours des années

Si la première enquête permettant une estimation nationale du pourcentage de fumeurs date de 1953, les statistiques de vente existent depuis le milieu du 19e siècle. Les chiffres font apparaître une augmentation régulière de la quantité de tabac vendue par habitant jusqu'au début des années 1980 (à l'exception des périodes de guerre), et une diminution régulière depuis. On peut remarquer que ce n'est qu'après la deuxième guerre mondiale que les cigarettes manufacturées ont clairement supplanté tous les autres produits, y compris le tabac en paquet (Hill, 1998).

En 1953, 72 % des hommes et 17 % des femmes étaient des fumeurs réguliers. Pour les hommes, ce pourcentage a décru régulièrement pour atteindre les 40-45 % dans les années 1970-80, 35 % au milieu des années 1990, avec une certaine stabilité depuis. En 1953, le pourcentage de fumeurs variait peu avec l'âge, contrairement aux données actuelles ; la baisse a bénéficié à toutes les classes d'âge, mais elle a été particulièrement marquée dans les classes d'âge le plus élevé. Chez les femmes, dans les années 1960, les fumeuses régulières représentaient environ 10 % de la population et ce taux a été de l'ordre de 20 % à partir des années 1980 ; malgré des fluctuations d'une enquête à l'autre un peu plus fortes que chez les hommes, le taux de fumeuses est probablement resté assez stable depuis. Dès 1953, les fumeuses étaient plus nombreuses parmi les femmes les plus jeunes (Hill et Laplanche, 2004). L'augmentation des années 1980 a concerné tout particulièrement les classes d'âge intermédiaire, avec des femmes ayant commencé à fumer plus tardivement à cette période (Kaminski et Guignon, 1996) ; s'y ajoute un effet génération important (Aliaga, 2001).

Contexte social

Les données récentes montrent qu'il existe des disparités sociales importantes dans l'usage du tabac, aussi bien chez les hommes que chez les femmes ; en

2000, 31 % des hommes appartenant aux cadres et professions intellectuelles supérieures étaient fumeurs réguliers, au lieu de 45 % des ouvriers ; chez les femmes, 23 % des cadres et professions intellectuelles supérieures, au lieu de 29 % des employées ; les hommes et femmes au chômage étaient également nombreux à fumer (Aliaga, 2001). Des analyses plus fines en fonction de la catégorie socioprofessionnelle détaillée font apparaître une hiérarchie sociale encore plus forte, tout particulièrement chez les hommes (Brixi et Lang, 2000).

Dans les années 1950-60, lorsque 70 % des hommes étaient fumeurs, le tabagisme ne variait pas selon les catégories socio-professionnelles ; l'évolution s'est faite par une diminution plus forte dans les milieux sociaux les plus favorisés. En revanche, les femmes étaient nettement plus nombreuses à fumer dans les milieux sociaux les plus favorisés ; l'évolution du tabagisme chez les femmes a été marquée par une diffusion des milieux les plus favorisés aux milieux moins favorisés, en parallèle à la diminution du tabagisme chez les femmes de niveau social plus élevé. Les observations faites en 1991-92 traduisent cette double évolution : chez les moins de 35 ans, les femmes cadres supérieurs fumaient moins que les catégories intermédiaires qui, elles-mêmes, fumaient moins que les ouvrières ; chez les femmes de 35 à 54 ans, l'ordre était inversé (Kaminski et Guignon, 1996).

Chez les jeunes d'âge scolaire, les relations entre niveau social et usage du tabac sont plus complexes, car interviennent à la fois le milieu social de la famille et la filière d'enseignement, bonne prédictrice de la situation sociale future des individus. Les données de l'enquête nationale en milieu scolaire de 1993 montrent que chez les 16-19 ans, l'usage régulier du tabac varie peu selon la catégorie socioprofessionnelle du chef de famille, la tendance étant plutôt en faveur d'un taux de fumeurs et surtout de fumeuses plus élevé dans les familles de cadres et d'employés que dans les familles d'ouvriers ; en revanche le taux de fumeurs est nettement plus élevé chez les jeunes en filière professionnelle que chez ceux en filière générale ou technologique, ce dans toutes les classes sociales, et chez les garçons comme chez les filles (Choquet et Lagadic, 2000).

Comparaison aux pays voisins

Comment la France se situe-t-elle par rapport aux pays qui l'entourent ? Les comparaisons sont difficiles, car les populations étudiées ne sont pas toujours définies sur les mêmes critères d'âge, et les questions posées pour identifier les fumeurs réguliers ne sont pas toujours identiques. Cependant, le tableau 1.III permet de dégager quelques grandes tendances ; en pourcentages de fumeurs et de fumeuses réguliers, la France est plutôt en position intermédiaire basse ; chez les hommes, il faut noter que des pays comme la Suède et l'Islande, qui ont des taux de fumeurs relativement bas chez les hommes, se caractérisent

Tableau 1.III : Pourcentage de fumeurs réguliers (quotidiens) dans différents pays européens dans la population âgée de 15 ans ou plus d'après l'OMS

	Hommes %		Femmes %	
	1994-1998	1999-2001	1994-1998	1999-2001
Belgique [1]	34	36	27	26
Danemark	39	32	35	29
Espagne	42	39	25	25
France	35	33	21	21
Grèce [2]	46	47	28	29
Hongrie [3]	44	38	27	23
Islande [4]	30	25	31	23
Italie [5]	38	32	26	17
Norvège [6]	36	31	36	32
Pologne	44	42	24	23
Suède [7]	17	17	22	21

OMS, http ://data.euro.who.int ; les données pour chaque période proviennent d'au moins une enquête pendant cette période.
[1] et [3] Population de 18 ans ou plus.
[2] Définition des fumeurs non précisée.
[4] Population de 18 à 69 ans ; en 2000, n'inclut pas 12 % des hommes et 2 % des femmes consommateurs réguliers de tabac non fumé
[5] En 1999, population de 14 à 65 ans.
[6] Population de 16 à 74 ans.
[7] Population de 16 à 84 ans ; en 2000, n'inclut pas 20 % des hommes et 1 % des femmes consommateurs réguliers de tabac non fumé.

par des pourcentages élevés (respectivement 12 % et 20 %) de consommateurs réguliers de tabac non fumé. Dans tous les pays, sauf l'Islande et la Suède et dans une moindre mesure la Norvège et le Danemark, les pourcentages de fumeurs sont nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes ; c'est aussi le cas en France. Enfin, dans la plupart des pays, la fin des années 1990 a été marquée, comme en France, par une stagnation du tabagisme, chez les hommes comme chez les femmes ; quelques pays (Danemark, Hongrie, Italie) connaissent cependant une évolution à la baisse qui reste à confirmer dans les années à venir.

L'enquête européenne ESPAD permet de disposer de données comparatives chez les jeunes de 15 ans en milieu scolaire (Hibell et coll., 2000). La dernière enquête publiée a été réalisée en 1999 et porte sur les jeunes nés en 1983. Le pourcentage de jeunes ayant fumé durant le mois précédant l'enquête varie sensiblement selon les pays : de 25-34 % en Islande, Suède, ou Pologne, à 40-45 % en Norvège, Italie, Finlande ou France, l'ordre étant sensiblement différent de celui observé pour les adultes. Les différences entre garçons et filles varient également entre pays, certains (dont la France) étant caractérisés par des taux plus élevés chez les filles, d'autres chez les garçons

(Hibell et coll., 2000). Il s'agit toutefois d'une classe d'âge isolée, une année donnée, et les variations sont fortes d'un âge à l'autre.

Dépendance au tabac

Tous les fumeurs ne sont pas dépendants ; les critères permettant le diagnostic de la dépendance sont complexes, comme on le verra plus loin dans cet ouvrage ; ils sont difficiles à appréhender dans le cadre d'enquêtes en population générale. Les résultats dépendent donc des méthodes utilisées (Kawakami et coll., 1998). Aucune étude de ce type n'a été réalisée en France et seulement un très petit nombre dans les autres pays (Anthony et coll., 1994 ; Kandel et coll., 1997). Les études réalisées aux Etats-Unis portent sur le début des années 1990 et donnent des résultats assez sensiblement différents. L'une fournit, pour les 15-54 ans, une prévalence de 24 % de dépendance au tabac à un moment quelconque de la vie (Anthony et coll., 1994) ; l'autre, pour les 12 ans et plus, une prévalence de 28 % de dépendance au tabac au cours de l'année écoulée (Kandel et coll., 1997). Les taux de dépendance dans une population dépendent de la prévalence du tabagisme dans cette population, et ne sont donc pas directement transposables à une autre période ou un autre pays. Il est préférable de calculer ces taux pour la population exposée, c'est-à-dire les fumeurs ; mais selon que l'on considère tous les fumeurs ou seulement les fumeurs réguliers, et selon la période de référence (vie entière, année écoulée, ou mois écoulé) les estimations seront différentes. Par exemple, la principale étude américaine, dans laquelle 75 % de la population est fumeuse occasionnelle ou régulière ou l'a été, donne une prévalence vie entière de dépendance au tabac de 24 % sur l'ensemble de la population, de 30 % de ceux qui ont fumé à un moment quelconque de la vie, et de 50 % de ceux qui ont fumé régulièrement (Anthony et coll., 1994 ; Breslau et coll., 2001).

Un indicateur grossier de dépendance est le délai entre le réveil et la première cigarette. Le Baromètre Santé 2000 indique que parmi les fumeurs réguliers adultes, 11 % prennent leur première cigarette dans les cinq minutes suivant le réveil, et 26 % entre 6 à 30 minutes suivant le réveil (Oddoux et coll., 2001). A 17-18 ans, ils sont déjà 11 % à dire fumer dès le réveil, et 10 % à fumer avant de sortir de chez eux (Beck et Legleye, 2003a). Quoique la quantité fumée ne soit pas considérée comme un bon marqueur de la dépendance, on peut quand même noter que dans cette population de 17-18 ans, le fait de fumer dès le réveil est corrélé à la quantité fumée : le pourcentage de jeunes qui font usage du tabac dès le réveil passe de 2 % chez les fumeurs de 5 cigarettes ou moins par jour, à 41 % chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes (Beck et Legleye, 2003a). On observe une relation de même type chez les adultes dans le Baromètre Santé 2000.

Les études visant à identifier les facteurs liés à la dépendance devraient reposer sur des comparaisons entre fumeurs dépendants et non dépendants ; malheureusement peu d'études ont procédé ainsi (Kandel et Chen, 2000 ; Breslau et coll., 2001). Les études plus anciennes comparaient les fumeurs dépendants aux non fumeurs et fumeurs non dépendants réunis, mélangeant ainsi caractéristiques du tabagisme et caractéristiques de la dépendance. Au total, en dehors de la quantité fumée (Kandel et Chen, 2000), les résultats montrent surtout un risque élevé de dépendance chez les plus jeunes (Breslau et coll., 2001).

Arrêt du tabac

D'après l'enquête Insee 2001, environ 20 % de la population sont des ex-fumeurs ; d'après l'enquête du Credes de 2000, ce taux est globalement d'environ 23 %, 28 % chez les hommes et 17 % chez les femmes (Aliaga, 2002 ; Hill et Laplanche, 2004). Cependant jusqu'à 35 ans, le pourcentage d'ex-fumeurs est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, c'est ensuite l'inverse. Cette observation est stable au cours des années (Kaminski et Guignon, 1996 ; Hill et Laplanche, 2004). Cette tendance des femmes à cesser de fumer plus tôt que les hommes s'observe dès 17-18 ans (Beck et Legleye, 2003a).

Environ 60 % des fumeurs actuels de 15 ans et plus disent avoir essayé d'arrêter de fumer (Oddoux et coll., 2001 ; Aliaga, 2002). Parmi eux, 32 % ont essayé une fois, 23 % deux fois, 13 % cinq fois ou plus, ce nombre ne varie pas avec l'âge. La durée de l'arrêt le plus long ne dépasse pas un mois pour 29 % des fumeurs, et atteint au moins un an pour 25 % d'entre eux seulement (Oddoux et coll., 2001). Les principales caractéristiques des fumeurs réguliers à un moment quelconque de la vie et qui ont arrêté sont l'absence de dépendance au tabac, et, qu'il y ait dépendance ou pas, un niveau d'études élevé ; la relation avec l'âge est plus complexe, semble dépendre de l'existence ou non d'une dépendance et est difficile à distinguer d'un effet génération (Breslau et coll., 2001).

Au moment où ils sont interrogés, près de 60 % des fumeurs, hommes ou femmes, déclarent avoir envie d'arrêter ; ce pourcentage est d'autant plus élevé que la quantité fumée est importante, il varie peu avec l'âge, de l'ordre de 55 % chez les plus jeunes, 60 % après 25 ans. Cependant, seule une minorité envisage d'arrêter de fumer dans un délai proche, et ce taux est particulièrement faible chez les grand fumeurs (Oddoux et coll., 2001).

En conclusion, nombre élevé de fumeurs, en particulier parmi les plus jeunes, envie fréquente d'arrêter, nombreuses tentatives d'arrêt, faible taux de réussite, alors que les risques du tabac pour la santé sont considérables, tel est le contexte dans lequel s'inscrit cette expertise collective sur les mécanismes de la dépendance au tabac.

BIBLIOGRAPHIE

ALIAGA C. Le tabac : vingt ans d'usage et de consommation. INSEE Première, Octobre 2001 : 808

ALIAGA C. Les relations au tabac sont multiples. INSEE Première, Juin 2002 : 852

ANTHONY JC, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacology* 1994, **2** : 244-268

AUVRAY L, DUMESNIL S, LE FUR PH. Santé, soins et protection sociale en 2000. CREDES, Questions d'économie de la santé, Décembre 2001 : 46

BECK F, LEGLEYE S. Drogues et adolescence : usages de drogues et contextes d'usage entre 17 et 19 ans, évolutions récentes ESCAPAD 2002. OFDT, Enquêtes en population générale, Paris, 2003a

BECK F, LEGLEYE S. Les adultes et les drogues en France : niveaux d'usage et évolution récente. OFDT, Tendances, Juin 2003b : 30

BRESLAU N, JOHNSON E, HRIPI E, KESSLER R. Nicotine dependence in the United States : prevalence, trends and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 810-816

BRIXI O, LANG T. Comportements. *In* : Les inégalités sociales de santé. LECLERC A, FASSIN D, GRANDJEAN H, KAMINSKI M, LANG T eds, La Découverte INSERM, Paris, 2000 : 391-402

CHOQUET M, LAGADIC C. La santé des adolescents. *In* : Les inégalités sociales de santé. LECLERC A,

FASSIN D, GRANDJEAN H, KAMINSKI M, LANG T eds, La Découverte INSERM, Paris, 2000 : 207-222

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. OFDT, Tendances, Février 2000 : 6

GUILBERT PH, BAUDIER F, GAUTIER A, GOUBERT AC, ARWIDSON P, JANVRIN MP. Baromètre Santé 2000,vol 1 : Méthode. CFES, Vanves : 2001

HIBELL B, ANDERSSON B, AHLSTROM S, BALAKIREVA O, BJARNASON T et coll. The 1999 ESPAD Report : alcohol and other drug use among students in 30 European countries. CAN / PG, 2000

HILL C, LAPLANCHE A. Tabac : les vrais chiffres. La documentation française, 2004, sous presse

HILL C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med* 1998, **27** : 514-519

KAMINSKI M, GUIGNON N. Consommation de tabac, d'alcool, de drogues illicites et de médicaments psychotropes : des comportements contrastés, une évolution contrastée. *In* : SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BLONDEL B. eds, Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 1996 : 350-369

KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the US population. *Drug Alcohol Dep* 1997, **44** : 11-29

KANDEL DB, CHEN K. Extent of smoking and nicotine dependence in the United States :1991-1993. *Nicotine Tobacco Res* 2000, **2** : 263-274

KAWAKAMI N, TAKATSUKA N, SHIMIZU H, TAKAI A. Life-time prevalnce and risk factors of tobacco/nicotine dependence in males ever smokers in Japan. *Addiction* 1998, **93** : 1023-1032

ODDOUX K, PERETTI-WATEL P, BAUDIER F. Tabac. *In* : Baromètre Santé 2000. GUILBERT PH, BAUDIER F, GAUTIER A. eds, CFES, Vanves, 2001 : 77-118

2

Composition chimique du tabac

La composition chimique du tabac est très complexe. Son analyse peut concerner la plante fraîche ou séchée, de même que le tabac de la cigarette et ses additifs. Cependant, si la chimie du tabac est examinée sous l'angle de la dépendance, c'est l'analyse de ce à quoi le fumeur est exposé qui importe et c'est donc à la chimie de la fumée de cigarette qu'il convient de s'intéresser.

Les données bibliographiques relatives à la fumée de cigarette découlent d'études réalisées avec la machine à fumer dans les conditions définies par les normes de l'ISO (*International organization for standardization*, ISO 4387, ISO 10315, ISO 10362-2, ISO 8454). Ce test est utilisé pour déterminer les quantités de goudron, de nicotine et de monoxyde de carbone obtenues dans des conditions standardisées et qui figureront sur les paquets de cigarettes, en application de la directive européenne relative à l'étiquetage des produits du tabac.

La fumée de cigarette peut être définie comme un aérosol dynamique en mouvement constitué d'une phase vapeur ou gazeuse et d'une phase particulaire. Le filtre en fibre de verre à travers lequel passe la fumée principale lors du test de fumage retient la phase particulaire. Cette phase correspond, après soustraction de l'eau qu'elle contient, au taux de goudron. À partir de ce goudron, il va être possible de doser la nicotine présente dans la phase particulaire qui contient un grand nombre de substances auxquelles le fumeur s'expose. Il convient de noter que parmi les milliers de substances identifiées, seules quelques dizaines sont présentes à des doses toxicologiquement ou pharmacologiquement actives et sont donc à prendre en considération dans le contexte de la dépendance. De même, la phase gazeuse peut être analysée. La composition chimique de la fumée de cigarette comporte des éléments constants présents à des teneurs variables en fonction du type de tabac, du type de cigarette, de la présence d'additifs et de la manière de fumer. Les additifs servent comme adjuvants de fabrication ou de combustion, agents d'humidification ou d'aromatisation. Il a souvent été avancé que les cigarettes contenaient des agents susceptibles d'accroître la dépendance au tabac en augmentant l'absorption de la nicotine ; cette hypothèse, loin d'être validée, n'est recevable que s'il est démontré que la nicotine est l'agent responsable de la dépendance et si les substances incriminées dans la potentialisation de ses effets sont présentes à des doses suffisantes pour entraîner l'effet supposé.

Chimie de la fumée principale de cigarette

La chimie de la fumée de cigarette a été essentiellement étudiée à partir des produits isolés lors des tests de fumage réalisés selon les normes de l'ISO. La machine utilisée pour ces tests tire, une fois par minute, une bouffée d'une durée de 2 secondes et d'un volume de 35 ml ; elle laisse un mégot de 23 mm (lorsque le filtre est long, le fumage est arrêté à 3 mm de la manchette).

Le tableau 2.I, se fondant sur les données de Hoffmann et coll. (1997) et de Saint-Jalm (2002), décrit la composition chimique de la fumée principale de cigarette ainsi que la liste des substances dosées dans la même fumée pour l'enregistrement des cigarettes auprès des Autorités canadiennes de la santé (Santé Canada). La liste de ces constituants donne une idée assez précise des éléments les plus fréquents dans la fumée principale de cigarette.

Tableau 2.I : Composition chimique de la fumée principale de cigarette

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Composés inorganiques			
Azote	62 % (composant de l'air)		
Oxygène	13 % (composant de l'air)		
Dioxyde de carbone	14 %		+
Monoxyde de carbone	4 % (composant de l'air)		
Argon	+		
Hydrogène	+		
Eau	1 %	15 %	
Ammoniac	+		+
NO, NO_x (NO_2 + NO)	+		+
Nitrates (additif ou résidu agricole)			
Sulfure d'hydrogène	+		
Métaux			
Pb		+	+
Hg	+	+	+
Cd		+	+
^{210}Po		+	
Sr		+	
Composés organiques			
Hydrocarbures		15 %	
Aliphatiques saturés	méthane, alkanes volatils		

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Aliphatiques insaturés	alkènes volatils, isoprène, butadiène, acétylène…	limonène, terpènes divers, cyclotènes, n-hentriacontaine ($nC_{31,}H_{64}$) néophytadiènes	1,3-butadiène isoprène
Aromatiques monocycliques	hydrocarbures aromatiques volatils, benzène, toluène, styrène…		styrène benzène toluène
Aromatiques polycycliques		hydrocarbures aromatiques polynucléaires, naphtalènes, naphtalènes divers, phénanthrène, anthracènes, fluorènes, pyrènes, fluoranthrènes	benzopyrène
Hydrocarbures oxygénés			
Alcools, esters, stérols	méthanol, divers alcools volatils	solanésol, stérols	
Phénols		3 % phénol, phénols divers, catéchols, catéchols divers, dihydroxybenzènes divers, polyphénols divers, quinone, scopolétine	eugénol hydroquinone résorcinol catéchol phénol m- et p-crésol o-crésol
Aldéhydes et cétones	formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, diverses cétones volatiles		formaldéhyde acétaldéhyde propionaldéhyde butyraldéhyde crotonaldéhyde acroléine acétone
Acides	acides formique, acétique, propionique, formiate de méthyle, divers acides volatils	9 % acides palmitique, oléique, linoléique, linolénique, lactique…	
Glucides		+	
Hétérocycles oxygénés			
Furanne et dérivés	furane, dérivés volatils	benzofuranes	
Dioxines		+	**
Hydrocarbures azotés		3 %	
Amines aliphatiques	méthylamine, diverses amines aliphatiques volatiles		
Amines aromatiques		+	1-aminonaphtalène 2-aminonaphtalène 3-aminobiphényle 4-aminobiphényle

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Nitriles	acide cyanhydrique, acrylonitrile, divers nitriles volatils		acide cyanhydrique acrylonitrile
Nitrosamines	+	+ N-nitrosonornicotine N-nitrosoanabasine N-nitrosoanatabine 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol	N-nitrosonornicotine N-nitrosoanabasine N-nitrosoanatabine 4-(N-nitrosométhylamino)-1-(3-pyridil)-1 butane-1-butanone
Aza-arènes		+	
Hétérocycles			
Pyrrole	pyrrole, pyrrolidine, N-méthyl-pyrrolidine		
Indole		indole, skatole, indoles divers	
Pyridine	pyridine, picolines, 3-vinylpyridine, divers dérivés volatils	quinolines	pyridine quinoléine
Pyrazine	pyrazines volatiles	nicotine, nornicotine, anatabine, anabasine, cotinine, harmane, norharmane, cigatins A et B* bipyridils...	nicotine
Alcaloïdes		6 %	
Résidus agricoles			
Pigments		3 %	
Humectants		9 %	
Goudron			+
Autres		16 %	

* Yun et coll., 2000

** Un fumeur consommant 20 cigarettes par jour s'exoserait à 4,3 pg/kg/jour de PCDDs (Muto et takazawa, 1989)

Une étude, effectuée sur 26 marques de cigarettes présentes sur le marché des États-Unis, s'est intéressée aux hydrocarbures aromatiques monocycliques volatils (benzène, éthylbenzène, m- et p-xylène, o-xylène, styrène) ainsi qu'à d'autres composés (isoprène, acrylonitrile) présents dans la fumée. Il apparaît que les marques générant moins de 3 mg de goudron (phase particulaire) génèrent davantage de phase vapeur et de produits volatils que celles générant plus de 3 mg. Le benzène est observé à un niveau avoisinant 50 µg/cigarette, la teneur dans les atmosphères de travail industriel étant de l'ordre de 16 mg/m^3 (Darrall et coll., 1998).

Les variations en taux de goudron, de nicotine et de certaines nitrosamines ont fait l'objet d'études diverses, dont celle de Gray et coll. (2000).

Le tableau 2.II décrit les agents potentiellement responsables des principaux troubles associés au tabagisme (Hoffmann et coll., 1997).

Tableau 2.II : Agents potentiellement responsables des principaux troubles associés au tabagisme (d'après Hoffmann et coll., 1997)

Troubles	Agents incriminés	Potentialisateurs ou agents associés
Dépendance tabagique	Majeur : nicotine Mineurs : alcaloïdes mineurs des nicotiana Agents d'aromatisation	Acétaldéhyde
Maladies cardiovasculaires	Majeurs : monoxyde de carbone, oxydes d'azote, acide cyanhydrique, goudron Mineurs : Cd, Zn, CO, goudron	Nicotine Agents alkoylants
Maladies obstructives chroniques du poumon	HCN, aldéhydes volatiles, NO, NOx, CO, goudron	
Cancers du poumon et du larynx	Majeurs : HPA, NNK Mineurs : ^{210}Po, formaldéhyde, acétaldehyde, butadiène, Cr, Cd, Ni	Catéchol, promoteurs de tumeurs, acétaldéhyde, alimentation, agents alkoylants
Cancers de la cavité orale	Majeurs : NNN, NNK Mineur : HPA	*Herpes simplex*, alcool, alimentation
Cancers de l'œsophage	NNN	Alcool, alimentation
Cancers urinaires et de la vessie	4-aminobiphényl, 2-naphtylamine, autres amines aromatiques	
Cancer du pancréas	NNK, NNAL	Alimentation

HCN : cyanure d'hydrogène ; HPA : hydrocarbures polynucléaires aromatiques ; NNK : 4-(méthylnitrosamine)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ; NNN : n'-nitroso-nornicotine ; NNAL : 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol

Additifs du tabac

Les additifs du tabac sont assez nombreux ; ils figurent généralement sur des listes limitatives quant à l'autorisation de leur usage. Ces produits sont acceptés sur la base de leur toxicité propre (avant combustion) et non sur la base de leur toxicité après pyrolyse. L'application de la nouvelle directive européenne relative à l'étiquetage des produits du tabac devrait remédier à cet état de fait.

Une étude de fumage réalisée à partir de cigarettes supplémentées avec des mélanges couvrant 333 additifs met en évidence l'impact de ces additifs sur la phase particulaire, qui s'en trouve généralement augmentée (Rustemeier et coll., 2002). Certains mélanges d'additifs semblent avoir un impact net sur l'augmentation de certains toxiques de la phase particulaire de la fumée de cigarette. Bates et coll. (1999) se sont intéressés à l'effet des additifs sur

l'addiction ; toutefois, leurs hypothèses relatives à l'effet de certains d'entre eux sur le renforcement de l'addiction sont loin d'être validées, particulièrement si l'on prend en compte les niveaux d'additifs réellement présents.

Différentes catégories de substances sont utilisées comme additifs : les humectants, les aromatisants et les agents de combustion.

Humectants

Ils peuvent représenter environ 5 % du poids de la cigarette. Le tableau 2.III présente quelques exemples d'humectants.

Tableau 2.III : Quelques exemples (non exhaustifs) d'humectants

Glycérol	Fréquemment utilisé, il se transforme par pyrolyse en acroléine
Propylène-glycol	Il peut se transformer en oxyde de propylène et est également très utilisé. On le retrouve largement dans les goudrons. Il pourrait également intervenir dans la formation d'acétaldéhyde
Diéthylène-glycol	
Éthylène-glycol	il est abandonné aujourd'hui car il conduit par pyrolyse à la formation d'oxyde d'éthylène. Il est métabolisé chez l'homme en acide oxalique
Sorbitol	

Aromatisants

Le tableau 2.IV présente quelques aromatisants.

L'ammoniac désigne la substance gazeuse NH_3, tandis que l'ammoniaque désigne l'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) ou ammoniac en solution aqueuse. L'effet aromatisant de l'ammoniac serait dû à la réaction de Maillard, bien connue en chimie alimentaire, qui est à la base de la formation du « caramel ammoniacal ». L'ammoniac se forme naturellement au cours de la fermentation du tabac, de même que pendant la combustion de la cigarette, par décomposition des nombreuses substances azotées naturellement présentes dans le tabac (plus de 9 000 identifiées). L'ammoniac est donc un composant constant de la phase vapeur de la fumée de tabac. Toutefois, son taux de transfert dans la phase vapeur de la fumée de cigarette reste faible. S'il se forme de l'ammoniac lors de la fermentation ou de la combustion du tabac, il se forme également de l'anhydride carbonique qui est acide et peut neutraliser aussi bien l'ammoniac que la nicotine base.

Les cigares sont des présentations de tabac habituellement alcalines (pH entre 7 et 8). La mauvaise conservation des cigares est un phénomène connu ; de ce fait, les cigares font l'objet de conditionnements particuliers.

La notion de pH des cigarettes est à utiliser avec prudence, puisque le pH n'a de signification qu'en solution aqueuse convenablement diluée. Il s'agit en

Tableau 2.IV : Quelques exemples d'aromatisants

Terpènes	
Menthol	Il est utilisé comme promoteur d'absorption dans diverses formes pharmaceutiques topiques. Il est surprenant de constater que les Afro-Américains consomment presque exclusivement des cigarettes mentholées. Du fait des différentes études relatives au tabagisme et à son impact sur cette population, le menthol apparaît comme un candidat sérieux en tant qu'agent susceptible de favoriser l'accoutumance à la nicotine en agissant soit sur son absorption, soit sur son métabolisme
Eugénol	Il se rencontre dans le clou de girofle et la banane
Pyrroles	
Pyrazines	
Cacao	Bates et coll. (1999) incriminent le cacao comme étant susceptible d'accroître l'addiction à la nicotine en augmentant son absorption par voie pulmonaire du fait de la présence de théobromine. Cet argument semble remis en question car la théobromine, contrairement à la théophylline, est plus diurétique que bronchodilatatrice, les doses actives de ce composé sont relativement élevées, le cacao contient au maximum de l'ordre de 1 % de théobromine et enfin un aromatisant dans une cigarette représente au plus quelques milligrammes. Dans ces conditions, aucun effet physiologique dû à la théobromine n'est observable
Réglisse	La glycyrrhizine, agent édulcorant de la réglisse de structure triterpénique, présente des propriétés de type corticoïde et serait de ce fait bronchodilatateur. Toutefois, les quantités que peuvent contenir les cigarettes sont à prendre en considération, de même que la résistance de la molécule à la pyrolyse. L'impact de la réglisse se limite au rôle d'aromatisant
Acide lévulinique	Il améliorerait l'acceptabilité gustative de la nicotine
Sucres	Ils sont généralement ajoutés en association avec l'ammoniaque pour conduire à des dérivés de la réaction de Maillard et donner des saveurs de caramel. Les sucres expliquent la présence de dérivés furaniques et pyrroliques et d'une partie de l'acétaldéhyde dans la fumée principale de cigarette
Miel	Rôle identique à celui des sucres
Ammoniaque et dérivés ammoniacaux	Le site web de la firme Reynolds décrit les additifs utilisés par les fabricants de cigarettes aux États-Unis. Parmi ceux-ci figurent l'alginate d'ammonium, l'hydroxyde d'ammonium (ammoniaque), le phosphate d'ammonium dibasique $(NH_4)_2HPO_4$ et l'urée. Ces quatre composés seraient considérés par la FDA comme *Generally accepted as safe* (GRAS) en tant qu'additifs alimentaires. L'examen de la composition de cigarettes semble démontrer la présence d'ammoniaque dans les cigarettes *full-flavor* (ces dernières ne correspondent généralement pas aux exigences européennes en matière de goudron et de nicotine). L'ammoniaque serait utilisée comme modificateur de pH (alcalinisant, acidifiant ou tampon) ou comme adjuvant pour l'aromatisation. L'ammoniaque intervient également dans la fabrication du tabac expansé. L'alginate, le phosphate et l'urée sont utilisés en tant qu'adjuvants d'aromatisation.

fait de pH de condensats de fumée en solution. L'alcalinité du tabac peut avoir un effet sur la teneur en nicotine sous forme base ; toutefois, cette alcalinité peut également avoir un impact sur les 9 000 substances azotées présentes. La nicotine base est moins stable que la nicotine salifiée et peut se dégrader et s'éliminer ; ce phénomène est observé lors de la fermentation du

tabac. L'élimination de la nicotine base est due à la forte tension de vapeur de la nicotine.

La nicotine sous forme base demeure très majoritairement (99 %) dans la phase particulaire de la fumée de tabac et elle est très faiblement présente dans la phase vapeur (1 %) ; son absorption, si elle a lieu, se situe essentiellement au niveau buccal (Lauterbach, 2000).

Certaines études cliniques faisant appel à des cigarettes à différents pH (Molimard, 2001) ne permettent pas de mettre en évidence de différences au niveau de la nicotinémie ou de la concentration des différents marqueurs en fonction du pH.

La notion de sel dans une fumée à haute température est aussi à remettre en question ; la nicotine base se carbonatant facilement au contact du CO_2 de l'air, elle peut être restituée sous forme de base par distillation et beaucoup de sel peut se détruire par chauffage.

La nicotine est alcaline, dipolaire et, à forte tension de vapeur, elle peut être absorbée aussi bien sous forme de sel que de base. Son absorption est aussi conditionnée par le pH au niveau des muqueuses.

Le modèle actuel de l'addiction est fondé sur l'autotitration, c'est-à-dire que le fumeur adapte sa manière de fumer à la nicotinémie qu'il recherche, ce qui démontre, par ailleurs, le peu d'intérêt des cigarettes dites légères et de la limitation du taux de nicotine dans les cigarettes. L'impact de l'ammoniac sur l'addiction semble donc discutable aujourd'hui.

L'ammoniac est bien sûr irritant et toxique pour le système respiratoire. Toutefois, avec ou sans ajout, il sera toujours présent dans la phase vapeur de la fumée de tabac. Les additifs ammoniacaux pourraient être utiles industriellement pour ajuster le pH après fermentation du tabac, et les sels ammoniacaux peuvent avoir un effet acidifiant selon la règle des sels (acide fort + base faible = acide faible). Si l'ammoniac était interdit, d'autre agents alcalinisants non azotés pourraient y être substitués par les fabricants, permettant d'obtenir le même effet sur la teneur en nicotine base tout en respectant la réglementation. Le débat autour de l'ammoniac et de ses effets addictifs n'est pas alimenté aujourd'hui par des données scientifiques solides.

Une des rares expérimentations publiées (Pankow et coll., 1997) fait appel au balayage d'une cigarette en ignition d'ammoniac gazeux dans un gaz vecteur ce qui ne correspond en rien aux conditions normales de fumage (Lauterbach, 2000).

La quantité d'ammoniac nécessaire pour obtenir une alcalinisation complète serait de nature à rendre la cigarette dissuasive en raison de son agressivité sur l'odorat. L'hypothèse de l'ammoniac a été élaborée par comparaison avec la cocaïne qui, bien qu'étant un alcaloïde, réagit assez différemment de la nicotine. Dans le cas de la cocaïne, il s'agit souvent de masticatoires réalisés avec des feuilles de coca et de la chaux éteinte, qui confèrent à l'utilisateur une

déformation caractéristique de la joue, phénomène souvent observé chez les mineurs boliviens.

Agents de combustion

Ce sont essentiellement les nitrates qui sont utilisés pour favoriser la combustion de la cigarette, ce qui est bénéfique car cela permet la destruction de certaines substances par pyrolyse. En favorisant une combustion plus complète, ils pourraient faire baisser le taux de monoxyde de carbone qui peut aussi être éliminé par ventilation de la cigarette.

Les nitrates sont aussi incriminés dans la formation des nitrosamines. Ces nitrosamines mutagènes et cancérogènes se forment principalement lors de la fermentation du tabac, avant mise en forme, par l'intermédiaire de bactéries nitrifiantes qui utilisent les nitrates comme substrat.

Composés majeurs de la fumée de cigarette et leurs effets physiologiques

Seul un petit nombre de substances est présent en quantité suffisante dans la fumée du tabac ou de la cigarette pour pouvoir entraîner un effet physiologique appréciable.

Diverses substances entrant dans la composition de la fumée de cigarette sont susceptibles de participer aux effets du tabac sur l'organisme et certaines ont été incriminées dans la dépendance. Outre la nicotine, c'est le cas des alcaloïdes secondaires issus du métabolisme de la nicotine (comme la cotinine et la nornicotine), de l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'éthanol), des bêta-carbolines (harmane, norharmane) ou encore d'inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO).

Alcaloïdes nicotiniques

Les alcaloïdes sont des molécules organiques d'origine végétale de caractère alcalin, renfermant au moins une molécule d'azote salifiable. Ils dérivent des acides aminés et ont généralement des propriétés pharmacologiques puissantes.

Nicotine

La nicotine est un alcaloïde comportant un noyau pyridine et un cycle N-méthyl-pyrrolidine (figure 2.1).

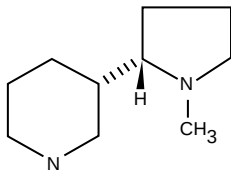


Figure 2.1 : Nicotine

Au niveau du métabolisme de la nicotine, de grandes différences inter-ethniques ont été mises en évidence : les Chinois vivant aux États-Unis métabolisent la nicotine plus lentement que les Américains d'origine européenne ou latino-américaine (Benowitz et coll., 2002).

Cotinine

Elle est présente en faible quantité dans la fumée de cigarette. Elle s'y forme par oxydation ménagée de la nicotine dont elle constitue le principal métabolite (figure 2.2).

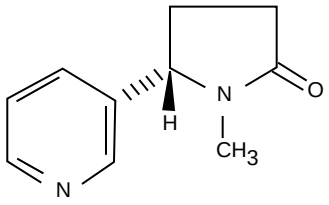


Figure 2.2 : Cotinine

Les principales propriétés pharmacologiques de la cotinine sont :

Sur le système nerveux central :
- stimulant psychomoteur ;
- antidépresseur (commercialisée aux Étas-Unis sous le nom de Scotine®) ;
- action stimulante sur la libération de dopamine et de noradrénaline ;
- action au niveau des récepteurs sérotoninergiques centraux : réduction du *turnover* de la sérotonine (Fuxe et coll., 1979).

Sur le système cardiovasculaire :
- action artériorelaxante (démontrée sur l'aorte de lapin, selon le protocole Vanhoute) ;
- antagoniste des effets hypertensifs de la nicotine et de l'adrénaline de manière non compétitive ;
- action bradychardisante observée chez l'animal mais non vérifiée chez l'homme ;
- action stimulante sur la biosynthèse de prostacycline (PGI2) (Palmares de Miranda, 1986).

Ces effets cardiovasculaires n'ont pas été mis en évidence dans l'étude clinique de Benowitz et coll. (1983) sur 28 volontaires sains.

Sur les systèmes enzymatiques :
- inhibition de la 11-β-hydroxylase (biosynthèse du cortisol) ;
- inhibition de l'aromatase (biosynthèse des œstrogènes) ;
- inhibition de la biosynthèse de l'aldostérone.

Autres effets :
- action sur la prise de poids (différente selon le sexe chez l'animal) ;
- action synergique sur l'effet insecticide de la nicotine.

Nornicotine

La nornicotine (figure 2.3) est un constituant du tabac et un métabolite de la nicotine, à la fois dans la plante et chez l'homme.

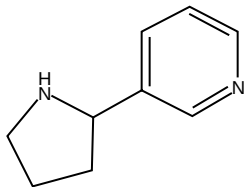


Figure 2.3 : Nornicotine

Dans certaines conditions, il a été montré que la nornicotine pouvait catalyser certaines réactions chimiques. En étudiant ses propriétés catalytiques, des chercheurs du *Scripps research institute* (La Jolla, Californie) ont mis en évidence des modifications anormales des protéines chez les fumeurs (Dickerson et Janda, 2002). Cette étude a révélé que la nornicotine provoquait des modifications aberrantes (réaction de glycation) des protéines. D'autres investigations ont confirmé la survenue de ces évènements chez des fumeurs. En comparant le plasma de fumeurs à celui de non-fumeurs, il a été montré que les protéines modifiées par la nornicotine étaient retrouvées en plus grande quantité chez les fumeurs. De tels effets sont à même d'entraîner des maladies métaboliques. En effet, ces glycations anormales ont été associées au diabète, à l'athérosclérose, à la maladie d'Alzheimer et à certains cancers. La nornicotine demeure dans le sang plus longtemps que la nicotine ; le fumeur subit donc une exposition significative. Certains tabacs sont très riches en nornicotine. La nornicotine est également un métabolite minoritaire chez l'homme qui résulte de la N-déméthylation du cycle N-méthylpyrrolidine de la nicotine.

La nornicotine présente des propriétés pharmacologiques analogues à celles de la nicotine mais d'intensité plus faible. Sa toxicité chez l'animal est généralement considérée comme plus élevée ; il ne semble pas exister de travaux chez l'homme.

Principaux effets endocriniens des alcaloïdes nicotiniques

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la nicotine augmente la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) à partir de la post-hypophyse. Un même effet pharmacologique peut être observé avec l'acétylcholine, le carbachol et la morphine. La nicotine agit vraisemblablement par un mécanisme de type agoniste cholinergique. À cet égard, un test à la nicotine a été utilisé comme épreuve de stimulation de la sécrétion de l'ADH pour l'exploration de la post-hypophyse, notamment dans le cadre de l'étude de la potomanie (impulsion morbide poussant à boire un liquide en grande abondance).

En dehors de ses effets sur la diurèse, l'ADH exerce une coronaro-constriction et stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH) par effet *corticotropin releasing factor* (CRF)*-like*. C'est par ailleurs un agent facilitateur des fonctions mnésiques. De tels effets présentent un intérêt pour l'analyse et l'interprétation des conséquences du tabagisme.

Le tabagisme a été souvent assimilé à une réaction de stress auto-entretenue. Pour mémoire, la réaction de stress peut se décomposer en cinq étapes : facteur initial ; réponse hormonale ; réponse nerveuse ; sécrétion de cortisol (corticosurrénale) ; sécrétion d'adrénaline (médullosurrénale).

Un test d'exploration fonctionnelle à la métopyrone (ou métyrapone) est utilisé pour l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le réactif pharmacologique utilisé présente des analogies structurales avec la cotinine et, comme elle, est un inhibiteur de la 11-β-hydroxylase qui intervient dans l'étape finale de la biosynthèse du cortisol. En bloquant la biosynthèse du cortisol, on inhibe le rétrocontrôle opéré sur la libération de l'ACTH.

La mesure de l'inhibition de la 11-β-hydroxylase réalisée sur des mitochondries isolées de surrénale de rat révèle que la cotinine est potentiellement deux fois plus active que la métopyrone, avec des constantes apparentes d'inhibition de 32 µM pour la cotinine et 74 µM pour la métopyrone, la constante pour la nicotine étant de 96 µM.

L'ACTH se forme à partir d'un précurseur appelé pro-opio-mélano-cortine (ou POMC) qui donne par clivage quatre fragments dont les deux plus importants sont l'ACTH et la bêta-lipotropine. La bêta-lipotropine conduit à la bêta- puis à l'alpha-endorphine et enfin à l'enképhaline. La bêta-endorphine et la bêta-lipotropine dosées chez le fumeur par radio-immuno-essai présentent des taux plus élevés que la normale. Le tabagisme pourrait donc être assimilé à une recherche d'endorphines.

La corticotropine i.m. a été utilisée avec un certain succès dans le sevrage tabagique (McElhaney, 1989). La concentration en bêta-endorphine dans le plasma des fumeurs a fait l'objet d'une étude récente (Del Arbol et coll., 2000) qui montre un taux plus élevé chez les fumeurs. Toutefois, les niveaux d'ACTH n'apparaissent pas modifiés, tandis que le cortisol est plus élevé. Il est bon de préciser que le dosage de la bêta-endorphine est généralement

considéré comme plus fiable que celui de l'ACTH, du fait de la plus grande stabilité physico-chimique de la bêta-endorphine. De même, le dosage du précurseur du cortisol semblerait plus pertinent. Une autre étude s'est intéressée à l'axe hypothalamo-pituitaire et ses modifications après sevrage tabagique (Pickworth et Fant, 1998). Elle fait état de modifications légères et transitoires de taux hormonaux au niveau de cet axe dans le cas du tabagisme, mais les phénomènes observés après arrêt apparaissent peu clairs. Enfin, l'article de Sarnyai et coll. (2001) s'intéresse au rôle du CRF dans le cas de la dépendance à diverses drogues. Ces données demeurent cependant très fragmentaires.

Par conséquent, l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 2.4) dans le cadre de la dépendance tabagique apparaît comme une voie de recherche incomplètement explorée et pour laquelle des travaux validés restent à faire.

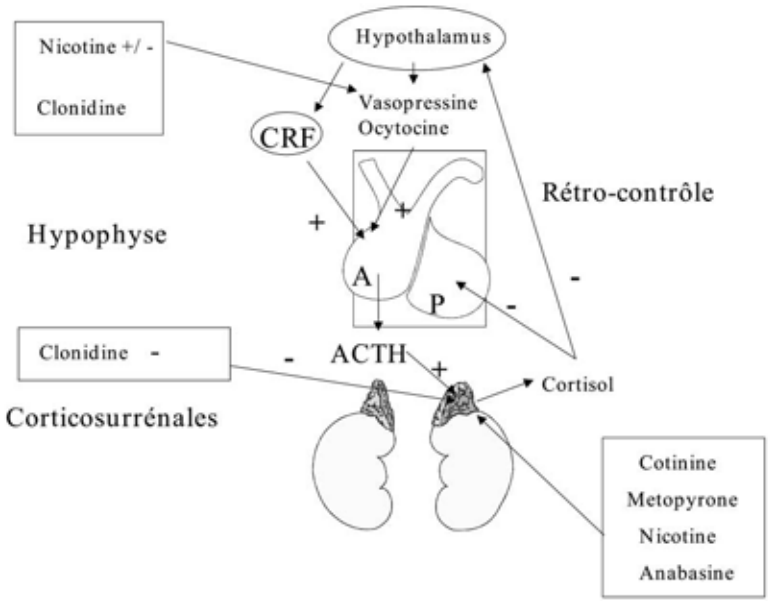


Figure 2.4 : Synthèse des principaux effets des alcaloïdes nicotiniques sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
(A = ante-hypophyse, P = post-hypophyse)

La biosynthèse des œstrogènes peut également être affectée par les alcaloïdes nicotiniques. En se fondant sur des études épidémiologiques qui mettaient en évidence des taux d'œstrogènes plus faibles chez les femmes tabagiques, des chercheurs de l'École de médecine de Harvard (Barbieri et coll., 1986) se sont intéressés à l'effet d'extraits aqueux de fumée de cigarette et de plusieurs alcaloïdes nicotiniques (anabasine, cotinine, nicotine) sur la biosynthèse des œstrogènes. Plus particulièrement, ils ont étudié les transformations de

l'androstanedione et de la testostérone en œstrogènes par l'aromatase qui est une enzyme microsomiale à cytochrome P450 qui transforme des précurseurs dérivés de l'androstane en œstrogènes. Cette enzyme fait appel au NADPH, un dérivé nicotinique, comme cofacteur. L'aromatase est localisée dans les cellules de granulosa de l'ovaire, le placenta, les tissus adipeux. Au niveau cérébral, elle est présente dans l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe.

Différents inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés en thérapeutique dans le traitement des cancers hormono-dépendants, en particulier le roglétimide (ou pyridoglutéthimide) qui présente des analogies structurales avec les alcaloïdes nicotiniques.

L'anabasine, la nicotine et la cotinine sont des inhibiteurs de l'aromatase dans les différents modèles (cultures de cellules de granulosa humaine, cultures de choriocarcinome humain, préparations de microsomes placentaires) testés par Barbieri et coll. (1986). Il a été montré que l'inhibition par les alcaloïdes nicotiniques de la biosynthèse des œstrogènes dans sa phase terminale peut entraîner chez la femme une augmentation du taux endogène de précurseurs androgéniques (androstanedione, testostérone…) et, en plus du déficit en œstrogènes qui en découle, conduire à des effets de masculinisation (timbre de voix, masse graisseuse…).

Acétaldéhyde, bêta-carbolines et inhibition des monoamines oxydases (MAO)

Hormis les gaz usuels dont les teneurs s'évaluent en mg par cigarette fumée, l'acétaldéhyde, dont la teneur peut atteindre 1 400 µg, est constamment présent dans la fumée de cigarette.

L'acétaldéhyde est le principal métabolite de l'éthanol et sa présence à un niveau significatif dans la fumée de cigarette suggère un lien entre tabagisme et alcoolisme. Dans le cas de l'alcoolisme, la présence endogène de bêta-carbolines dans le plasma et les plaquettes sanguines a souvent été mise en évidence. Ces bêta-carbolines sont des alcaloïdes qui se forment par réaction sur les indole-éthylamines, en formant des bases de Schiff qui se cyclisent ensuite pour conduire à des alcaloïdes tricycliques. Cette réaction est plus connue sous le nom de réaction de Pictet et Spengler. Le produit de réaction de l'acétaldéhyde sur la tryptamine ou le tryptophane s'appelle l'harmane (nom dérivé de l'harmel ou *peganum harmala* qui est une plante hallucinogène rencontrée dans le bassin méditerranéen et au Proche-Orient). Dans le cas du formaldéhyde, l'homologue correspondant, dépourvu d'un groupement méthyle, s'appelle le norharmane. Selon la nomenclature allemande, *nor* signifie « *nitrogen hine radikal* ». Cette nomenclature, d'abord utilisée pour les amines, par exemple l'adrénaline et la noradrénaline, a été étendue par assimilation aux autres familles de composés (d'après Lefèvre, 1989).

L'harmane et le norharmane ont été mis en évidence dans la fumée de cigarette par Carpenter et Poindexter (1962), avec une teneur de l'ordre de

10 à 20 µg par cigarette, ce qui est cohérent avec la composition chimique du tabac et de sa fumée. En effet, le tabac contient des protéines riches en tryptophane et sa combustion entraîne la formation d'aldéhydes en quantité relativement importante. Les quantités observées dans la phase particulaire sont cependant extrêmement faibles et se forment essentiellement par pyrolyse durant la combustion de la cigarette. Toutefois, divers travaux ont mis en évidence la présence de bêta-carbolines à concentration plus élevée dans le plasma des fumeurs. Ceci s'expliquerait par la synthèse *in vivo* de bêta-carbolines à partir de l'acétaldéhyde ou du formaldéhyde de la fumée de cigarette. Les travaux de Fekkes et coll. (2001a) mettent en évidence que le tryptophane endogène est le précurseur du norharmane *in vivo* chez l'homme. La même équipe s'est intéressée à la pharmacocinétique du norharmane et a estimé sa demi-vie plasmatique à 25-35 minutes. Une étude réalisée chez le jeune rat a mis en évidence une inhibition par la nicotine de la tryptophane hydroxylase qui pourrait conduire à une accumulation du tryptophane *in vivo* (Jang et coll., 2002). Un phénomène identique a été rapporté chez les alcooliques (Fekkes et coll., 2001b).

Les carbolines présentent un intérêt certain dans l'étude de l'accoutumance à la cigarette. Toutefois, les publications sur ce thème sont nombreuses mais incomplètes. De ce fait, une étude couvrant les pharmacologies humaine et animale ainsi que la toxicologie serait souhaitable.

Concernant leurs propriétés pharmacologiques, les bêta-carbolines sont des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2, agonistes inverses du récepteur GABA-A, ce qui leur confère des propriétés mnésiantes, anxiogènes, convulsivantes à forte dose, voire hallucinogènes. Ce sont de faibles inhibiteurs de la cholinestérase et des monoamine oxydases (MAO). Cet effet IMAO est surtout observé sur la MAO-A, mais existe de manière moins intense pour la MAO-B. Enfin, l'harmane est plus actif que le norharmane en tant qu'IMAO. À ce titre, d'autres constituants de la fumée du tabac peuvent inhiber les MAO-A et B au niveau des plaquettes des fumeurs (Rose et coll., 2001). Des études récentes en tomographie par émission de positons ont mis en évidence une diminution d'activité des MAO-A et MAO-B dans les cerveaux de fumeurs. L'activité des MAO revient à la normale chez les anciens fumeurs (Whitfield et coll., 2000).

La 2,3,6-triméthyl-1,4-naphtoquinone est extraite de la feuille de tabac et peut se retrouver dans la fumée principale de la cigarette. Sur des mitochondries humaines, l'activité IMAO de cette substance a été mesurée, révélant des Ki de 3 µM pour la MAO-B (mitochondries de foie) et 6 µM pour la MAO-A (mitochondries de tissus gastro-intestinaux) (Khalil et coll., 2000).

Du fait du grand nombre de substances présentes dans la feuille de tabac et la fumée de cigarette, il est raisonnable de penser que d'autres substances IMAO peuvent y être mises en évidence. Les propriétés IMAO de la fumée de cigarette pourraient contribuer à expliquer l'attirance de certains fumeurs,

en particulier ceux présentant des antécédents de dépression, l'association entre tabagisme et dépression étant très fréquente.

Réactions de l'acetaldéhyde avec les autres amines biogènes

En interagissant dans le métabolisme des catécholamines, l'acétaldéhyde est susceptible de conduire à la formation de dérivés de la famille des tétrahydriisoquinoléines dont la tétrahydropapavéroline (THP) qui aurait une action inotrope au niveau cardiaque. De même, la réction de l'acétaldéhyde sur la dopamine peut conduire à la formation de salsolinol qui présente un effet tachycardisant mais qui agirait aussi au niveau des récepteurs opioïdes μ et qui aurait un effet modulateur au niveau du complexe récepteur GABA/Benzodiazépine. (Van Andel et coll.,2002).

En conclusion, les études récentes s'intéressent beaucoup aux éléments cancérigènes et mutagènes de la fumée de cigarette, mais assez peu aux additifs en tant qu'éléments susceptibles de favoriser la dépendance. Pour que des substances puissent jouer un rôle dans la dépendance, il importe que le fumeur y soit exposé à une teneur suffisante. Hormis la nicotine, la cotinine est le premier candidat, suivi par la nornicotine, l'acétaldéhyde et enfin les bêta-carbolines qui peuvent se former par pyrosynthèse mais également *in vivo* avec les amines biogènes selon la réaction de Pictet et Spengler. Toutes les études existantes sont fragmentaires. L'étude des effets des alcaloïdes de la fumée de cigarette sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est un domaine qui n'a fait l'objet que d'explorations partielles et incomplètes et qui, selon plusieurs auteurs, pourrait donner des réponses intéressantes pour mieux comprendre la dépendance et éventuellement la traiter. L'effet des additifs sur la dépendance fait l'objet de beaucoup d'articles, mais aucun n'est réellement démonstratif et seul le menthol reste une piste intéressante. Les effets endocrinologiques du tabac et de sa fumée constituent également une voie potentielle : en effet, l'inhibition de la biosynthèse de plusieurs hormones stéroïdiennes par inhibition enzymatique (qui n'a été que partiellement explorée et par des outils méthodologiques déjà anciens) permet d'ouvrir d'autres voies d'investigation dans le domaine de l'addiction et des différences liées aux sexe. Il est connu également que les hormones stéroïdiennes agissent au niveau de la transcription de l'ADN et, de ce fait, commandent la biosynthèse de certains récepteurs, cholinergiques en particulier. La voie endocrinologique pourrait être une autre voie d'exploration de la dépendance tabagique. Les voies du métabolisme et de la pharmacocinétique de la nicotine apparaissent désormais bien établies, notamment du fait qu'elles ont bénéficié d'études de développement de spécialités pharmaceutiques contenant de la nicotine. Toutefois, les effets pharmacologiques des métabolites demeurent mal connus, en particulier quant à leur influence potentielle sur la dépendance tabagique.

BIBLIOGRAPHIE

BARBIERI RL, MCSHANE PM, RYAN KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986, **46** : 232-236

BATES C, JARVIS M, CONNOLLY G. ASH UK Report. Tobacco additives : Cigarette engineering and nicotine addiction. 1999 : 20 p

BENOWITZ NL, KUYT F, JACOB P 3RD, JONES RT, OSMAN AL. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983, **34** : 604-611

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB P 3rd. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 108-115

POINDEXTER EH, CARPENTER RD. The isolation of harmane and norharmane from tobacco and cigarette smoke. *Phytochemistry* 1962, **1** : 215-221

DARRALL KG, FIGGINS JA, BROWN RD, PHILLIPS GF. Determination of benzene and associated volatile compounds in mainstream cigarette smoke. *Analyst* 1998, **123** : 1095-1101

DEL ARBOL JL, MUNOZ JR, OJEDA L, CASCALES AL, IRLES JR, et coll. Plasma concentrations of beta-endorphin in smokers who consume different numbers of cigarettes per day. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **67** : 25-28

DICKERSON TJ, JANDA KD. A previously undescribed chemical link between smoking and metabolic disease. *Proc Natl Acad Sci* 2002, **99** : 15084-15088. Epub 2002 Oct 28.

DIXON M, LAMBING K, SEEMAN JL. Mini-review on the transfer of nicotine from tobacco to the smoker. A brief review of ammonia and PH factors. *Beuträge zur Tabaksforschung International* 2000, **2** : 103-113

FEKKES D, TUITEN A, BOM I, PEPPLINKHUIZEN L. Tryptophan : a precursor for the endogenous synthesis of norharman in man. *Neurosci Lett* 2001a, **303** : 145-148

FEKKES D, TUITEN A, BOM I, PEPPLINKHUIZEN L. Pharmacokinetics of the beta-carboline norharman in man. *Life Sci* 2001b, **69** : 2113-2121

FUXE K, EVERITT BJ, HOKFELT T. On the action of nicotine and cotinine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **10** : 671-677

GRAY N, ZARIDZE D, ROBERTSON C, KRIVOSHEEVA L, SIGACHEVA N, BOYLE P. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosamines : analytic study. *Tob Control* 2000, **9** : 351

HOFFMANN D, DJORDJEVIC MV, HOFFMANN I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997, **26** : 427-434

JANG MH, SHIN MC, LEE TH, KIM YP, JUNG SB et coll. Alcohol and nicotine administration inhibits serotonin synthesis and tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of young rats. *Neurosci Lett* 2002, **329** : 141-144

KHALIL AA, STEYN S, CASTAGNOLI N Jr. Isolation and characterization of a monoamine oxidase inhibitor from tobacco leaves. *Chem Res Toxicol* 2000, **13** : 31-35

LAUTERBACH JH. A critical assessment of recent work on the application of gas/particle partitioning theories to cigarette smoke. *Beuträge zur Tabaksforschung International* 2000, **2** : 65-83

LEFEVRE P. Pharmacologie des alcaloïdes mineurs du tabac. *Sem Hôp Paris* 1989, **40** : 2424-2432

MCELHANEY JL. Repository corticotropin injection as an adjunct to smoking cessation during the initial nicotine withdrawal period : results from a family practice clinic. *Clin Ther* 1989, **11** : 854-861

MOLIMARD R. Technologie de la cigarette et réduction du risque. *Le courrier des addictions* 2001, **3** : 10-16

MUTO H, TAKAZAWA Y. Dioxins in cigarette smoke. *Arch environ health* 1989, **44** : 171-174

PALMARES DE MIRANDA AL. Recherches sur les effecteurs de la biosynthèse de la prostacycline (PGI2), de la thromboxane A 2 (TXA2) et du facteur anti-thromboxane synthétase (« FATS »), Thèse, Toulouse 1986, INP/1986/86 INPT 0005

PANKOW JF, MADER BT, ISABELLE LM, LUO W, PAVLICK A, LIANG C. Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia, *Environ Sci Technol* 1997, **31** : 2428-2433

PICKWORTH WB, FANT RV. Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 131-141

RIAH O, COURRIERE P, DOUSSET JC. La cotinine : du tabagisme au gène. *Bull ARN*, 1998 : 30-55

ROSE JE, BEHM FM, RAMSEY C, RITCHIE JC Jr. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 383-390

RUSTEMEIER K, STABBERT R, HAUSSMANN HJ, ROEMER E, CARMINES EL. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2 : chemical composition of mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2002, **40** : 93-104

SAINT-JALM Y. La fumée de tabac : propriétés physico-chimiques et toxicité. *Bull. ARN*, 2002 : 33-54

SARNYAI Z, SHAHAM Y, HEINRICHS SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001, **53** : 209-243

VAINIO PJ, TUOMINEN RK. Cotinine binding to nicotinic acetylcholine receptors in bovine chromaffin cell and rat brain membranes. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 177-182

VAN ANDEL I, SCHENK E, RAMBALI B, WOLTERINK G, VAN DE WERKEN G et coll. The health and addictive effects due to exposure to aldehydes of cigarette smoke. Part 1 : Acetaldehyde, formaldehyde, acrolein and propionaldehyde. RIVM report 2002, 650270003

WHITFIELD JB, PANG D, BUCHOLZ KK, MADDEN PA, HEATH AC, et coll. Monoamine oxidase : associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000, **30** : 443-454

YUN YS, SUGIMOTO N, SEKITA S, MAITANI T, YAMADA T, SATAKE M. Two new alkaloids from cigarette smoke condensate. *Chem Pharm Bull* (tokyo) 2000, **48** : 1990-1991

3

Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la nicotine sont à prendre en considération afin de mieux comprendre les mécanismes de la dépendance au tabac (Benowitz, 1990 ; Le Houezec, 2003).

La plupart des études se sont intéressées à la nicotine parce qu'elle est le principal alcaloïde du tabac, représentant 90 à 95 % du contenu total en alcaloïdes. Les alcaloïdes sont synthétisés dans les racines de tabac puis sont transportés dans les feuilles selon un gradient de concentration. La nicotine est plus concentrée dans les feuilles du sommet de la plante que dans les feuilles basses. Il y a des différences de contenu en alcaloïdes selon les variétés de plants de tabac. Le mélange de différentes variétés est d'ailleurs un moyen de contrôler le contenu en nicotine des produits tabagiques. Le contenu en alcaloïdes dépend aussi de la façon dont le tabac est traité après la récolte. Les tabacs blonds utilisés dans les cigarettes sont séchés par un flux d'air chaud dans des conditions hygrométriques contrôlées (*flue-curing*). Un tel traitement produit une fumée de tabac acide (pH 5-6). Les tabacs bruns utilisés dans les cigarettes européennes ou pour les tabacs à pipe ou à cigare, sont séchés au soleil ou à l'air libre (*air-curing*) après avoir subi une fermentation, dont le rôle est de baisser le contenu en alcaloïdes, naturellement plus élevé dans les tabacs bruns que dans les tabacs blonds. Ce traitement rend la fumée plus alcaline (pH 6-7 pour les cigarettes, pH 8 pour le tabac à pipe ou à cigare).

La nicotine est une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique. Le stéréoisomère naturel est la L-nicotine, qui est pharmacologiquement de 5 à 100 fois plus active (suivant le type d'activité spécifique) que le d-isomère (Jacob et coll., 1988). Ce dernier est présent en faible quantité dans la fumée de tabac (jusqu'à 10 % du contenu en nicotine de la fumée), mais est absent du tabac lui-même, indiquant qu'une racémisation partielle se produit lors de la combustion.

En dehors de la nicotine, il existe de nombreux alcaloïdes du tabac présentant une parenté structurelle avec elle et qui pourraient avoir une importance pharmacologique non négligeable. Ces alcaloïdes mineurs représentent 8 à 12 % du contenu total en alcaloïdes. Le tabac commercialisé est principalement produit à partir de *Nicotiana tabacum*. Dans certaines variétés de tabac,

les concentrations de nornicotine (*N. tomentosa*) ou d'anabasine (*N. glauca*) sont plus élevées que les concentrations de nicotine (Wilbert, 1987). La nornicotine et l'anabasine ont des propriétés pharmacologiques qualitativement similaires à celles de la nicotine. De plus, certains de ces alcaloïdes mineurs pourraient influencer les effets de la nicotine, mais, à l'heure actuelle, il n'y a pas eu d'étude sur les effets pharmacologiques des alcaloïdes mineurs du tabac chez l'homme.

Pharmacocinétique de la nicotine

Le devenir de la nicotine dans l'organisme va directement influencer le comportement du fumeur et participer à la dépendance.

Absorption

L'absorption de la nicotine à travers les membranes cellulaires est dépendante du pH. En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes. À pH physiologique (pH = 7,4), environ 31 % de la nicotine est sous forme non ionisée et traverse aisément et rapidement les membranes. La façon dont le tabac est traité après récolte puis utilisé peut induire des différences considérables dans la vitesse et l'importance de l'absorption de la nicotine. Les utilisations rituelles (magico-religieuses) telles que la chique, le léchage, l'absorption sous forme de boisson, ou l'administration rectale de dérivés du tabac, reposent sur une absorption gastro-intestinale de la nicotine (Wilbert, 1987). En milieu alcalin, la nicotine est rapidement absorbée à travers les muqueuses buccale et nasale en raison de la finesse de leur épithélium et de leur abondante irrigation sanguine. L'utilisation de ces voies d'administration (tabac à chiquer, prise) produit des nicotinémies significatives, car elles évitent l'effet du premier passage hépatique (Le Houezec et Benowitz, 1991). La nicotine déglutie est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Après absorption par le système porte, la nicotine subit le métabolisme hépatique présystémique, de sorte que sa biodisponibilité est relativement faible (30-40 %). C'est pourquoi il est important d'éviter le plus possible de déglutir sa salive lorsque l'on utilise une forme orale de substitution nicotinique.

Le pH de la fumée de tabac à pipe ou à cigare est alcalin, c'est pourquoi les fumeurs primaires de pipe ou de cigare (qui n'ont jamais fumé de cigarettes) n'ont pas besoin d'inhaler la fumée pour obtenir des nicotinémies conséquentes (*National cancer institute*). Le pH de la fumée de tabac blond, trouvé dans la majorité des cigarettes consommées actuellement, est acide. Contrastant avec le tabac à pipe ou à cigare, cette fumée ne permet qu'une faible absorption buccale, même si elle est retenue plus longtemps dans la bouche. L'inhalation est donc nécessaire pour permettre à la nicotine d'être absorbée

par l'énorme surface de l'épithélium alvéolaire. Dans les poumons, la nicotine est rapidement absorbée par la circulation systémique. Cette absorption est facilitée car le flux sanguin des capillaires pulmonaires est élevé. Chaque minute, la totalité du volume sanguin passe par ces vaisseaux. La nicotinémie augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette, et atteint un pic plasmatique à la fin de celle-ci. Ainsi, la nicotine absorbée à partir de la fumée de tabac se distribue rapidement dans divers organes, dont le cerveau.

La cinétique d'absorption de la nicotine peut être examinée en détail en utilisant les données pharmacocinétiques et la technique mathématique de la déconvolution (Benowitz et coll., 1988). Cette procédure implique une administration intraveineuse de nicotine pour déterminer sa cinétique d'élimination, puis la mesure de la nicotinémie après absorption de nicotine par la fumée de cigarette ou par un autre mode d'administration. En utilisant les concentrations plasmatiques après n'importe quel mode d'administration et la fonction représentant la courbe d'élimination calculée après la dose intraveineuse, cette technique permet d'estimer la vitesse d'absorption de la nicotine à tout instant. Cette méthode montre que la nicotine est absorbée très rapidement à partir de la fumée de cigarette, et que cette absorption est terminée à la fin de la consommation de celle-ci. Au contraire, l'absorption à partir de produits non fumés (chique, prise, gomme à la nicotine) subit un certain délai et atteint un pic environ 30 minutes après le début de l'administration (figure 3.1). L'absorption se poursuit pendant plus de 30 minutes après que le produit a été retiré de la bouche. Cette dernière phase reflète probablement l'absorption retardée de la nicotine déglutie (absorption intestinale). Les données individuelles de cette étude montrent que l'absorption de la nicotine varie considérablement en fonction des individus, à la fois en ce qui concerne la vitesse et l'importance de l'absorption.

Le comportement tabagique est complexe, et les fumeurs peuvent contrôler très précisément la dose qu'ils s'administrent bouffée par bouffée. Cette dose de nicotine est dépendante de l'intensité, de la durée et du nombre de bouffées, de la profondeur de l'inhalation, et du degré de dilution de la fumée avec l'air inspiré. À cause de la complexité de ce procédé d'administration, il est impossible de prédire la dose de nicotine absorbée à partir du contenu en nicotine du tabac. Dans une étude, la dispersion de la dose absorbée par des sujets expérimentaux était de 0,4 à 1,6 mg par cigarette, et n'était pas corrélée au taux de nicotine des cigarettes fumées (Benowitz et Jacob, 1984). Ceci a été récemment confirmé dans un large échantillon de fumeurs (n = 2 031) montrant qu'indépendamment du rendement théorique en nicotine des cigarettes (allant de $\leq 0{,}1$ à $\geq 1{,}0$ mg par cigarette), les fumeurs tendent à extraire en moyenne un peu plus de 1 mg de nicotine par cigarette (de 0,97 à 1,39 mg) (Jarvis et coll., 2001).

Le même phénomène est observé avec le tabac mâché et la gomme à la nicotine utilisée dans l'aide au sevrage tabagique. L'intensité avec laquelle le produit est mâché, la quantité de nicotine déglutie, et des paramètres locaux

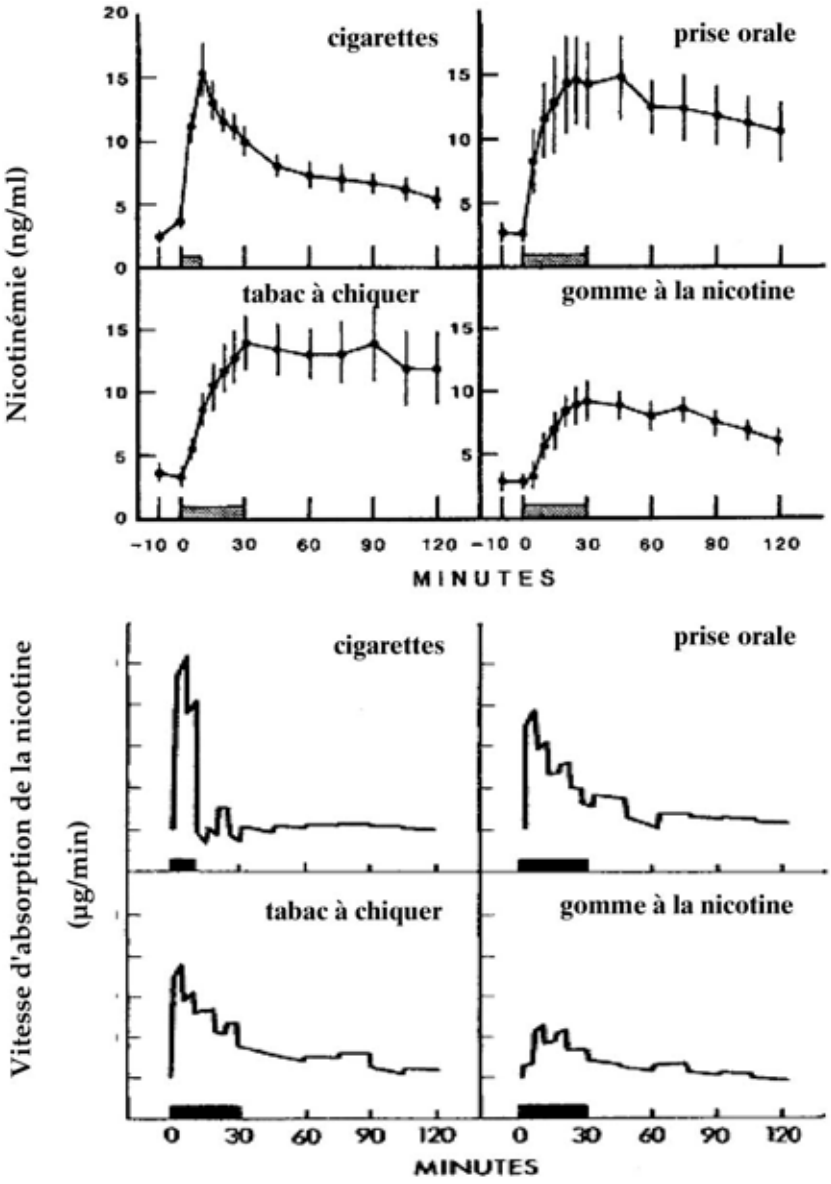


Figure 3.1 : Nicotinémies et vitesses d'absorbtion de la nicotine en fonction du type de produit consommé.
Figures du haut : nicotinémies moyennes (n = 10 pour chaque produit) après consommation de cigarette (1,3 cigarette en 9 minutes), prise orale (*oral snuff*, 2,5 g), tabac à chiquer (7,9 g), ou de gomme à la nicotine (2 gommes à 2 mg). Figures du bas : vitesse d'absorption de la nicotine d'après la méthode de déconvolution (d'après Benowitz et coll., 1988).

d'absorption (muqueuse buccale) peuvent influencer l'absorption finale. Une variation de 1 à 3 a été observée dans une étude dans laquelle des mâcheurs de gomme utilisaient 10 gommes par jour, mâchées chacune pendant 30 minutes (Benowitz et coll., 1987). Cependant, puisque l'absorption de nicotine par la gomme est lente et persiste longtemps après l'arrêt, l'ajustement des doses ne peut être aussi précis qu'avec la fumée de cigarette.

Distribution

Fumer est un mode unique d'administration car l'entrée dans la circulation sanguine se fait directement par le système veineux pulmonaire plutôt que par la circulation systémique ou portale. D'après les données physiologiques, la nicotine atteint le cerveau en 9 à 19 secondes (Benowitz, 1990), plus rapidement qu'après une injection intraveineuse. La nicotine est ensuite amplement et rapidement distribuée dans l'ensemble du corps avec un volume de distribution à l'équilibre de l'ordre de 180 litres (2,6 l/kg).

Une simulation des concentrations en nicotine dans différents organes après absorption pulmonaire a été réalisée à partir de données obtenues chez le lapin (Benowitz et coll., 1990). Les concentrations artérielles et cérébrales augmentent très rapidement après l'exposition pulmonaire, puis déclinent sur une période de 20 à 30 minutes, alors que la nicotine se redistribue dans d'autres tissus, en particulier les muscles squelettiques. Au cours des toutes premières minutes, la concentration est beaucoup plus élevée dans le sang artériel que dans le sang veineux. Cette différence a été observée à la fois chez le lapin, après injection intraveineuse rapide (Porchet et coll., 1987), et chez l'homme, après consommation de cigarette (Henningfield et coll., 1990). Par la suite, les concentrations veineuses décroissent plus lentement, reflétant la redistribution à partir des tissus corporels et la vitesse d'élimination. Le rapport des concentrations cérébrale/veineuse est le plus élevé à la fin de la période d'exposition, puis décroît progressivement dès que la phase d'élimination entre en jeu. L'importance de ce déséquilibre entre ces concentrations est discutée parallèlement aux effets pharmacologiques dans le paragraphe sur la tolérance.

Au contraire de l'inhalation, l'absorption par les voies orale, nasale ou transdermale produit une augmentation graduelle de la concentration cérébrale, avec des rapports de concentrations cérébrale/veineuse et artérielle/veineuse proches de l'unité. La figure 3.2 représente les nicotinémies artérielle (cigarette) et veineuse (cigarette, gomme) obtenues après la consommation d'une cigarette, la prise d'une gomme à 4 mg de nicotine ou l'application d'un patch de nicotine dosé à 15 mg /16 h.

Élimination

La nicotine est métabolisée principalement dans le foie et, à un degré beaucoup moindre, au niveau des poumons et des reins. L'excrétion rénale de

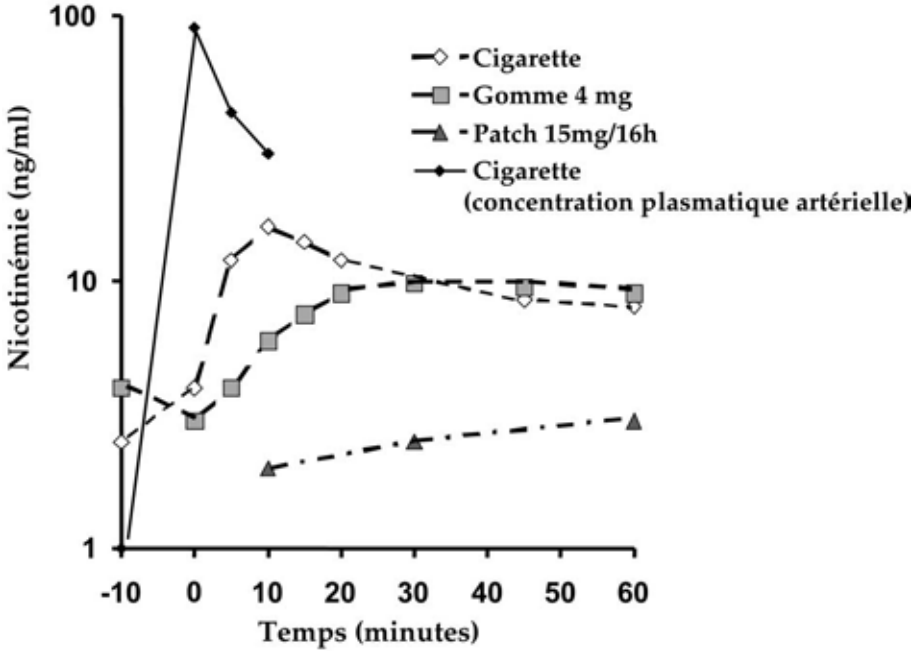


Figure 3.2 : Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette, d'une gomme nicotine à 4 mg, ou application d'un patch de nicotine à 15 mg/16h (d'après Henningfield, 1995)

nicotine non transformée dépend du pH et du flux urinaires, et représente habituellement 5 à 10 % de l'élimination totale (figure 3.3). La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures) (Benowitz et coll., 1982).

Les métabolites primaires de la nicotine sont la cotinine et le N'-oxyde de nicotine (figure 3.4). La cotinine est le produit d'une oxydation hépatique par des cytochromes P450 (Benowitz et coll., 1990). Elle est ensuite elle-même métabolisée, sauf pour environ 17 % qui sont excrétés inchangés dans l'urine. La trans-3'-hydroxycotinine est le métabolite majeur de la cotinine. Le N-oxyde de cotinine et la 5'-hydroxycotinine ont aussi été identifiés dans l'urine humaine. La demi-vie de la cotinine étant plus longue (environ 16 heures), elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, en particulier pour vérifier l'abstinence tabagique d'un fumeur sevré ou pour ajuster le traitement de substitution nicotinique. La trans-3'-hydroxycotinine, dont la concentration urinaire est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la cotinine, pourrait aussi être un marqueur de choix lorsqu'une méthode d'analyse de routine sera disponible (Benowitz et coll., 2003).

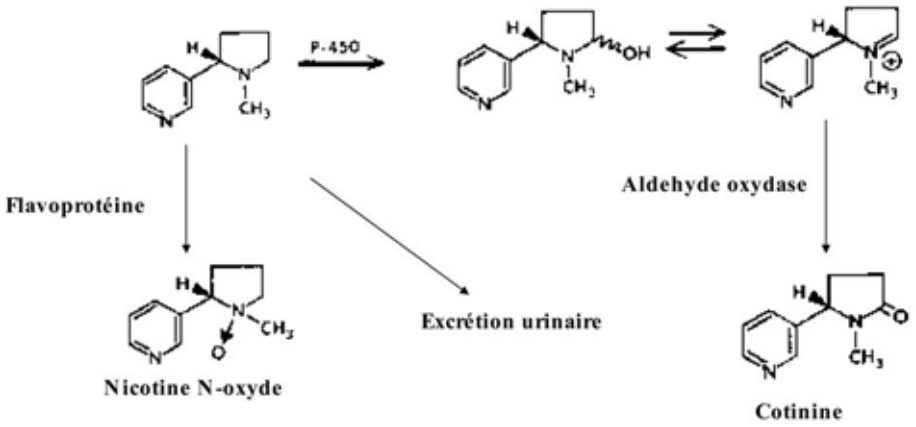


Figure 3.3 : Principales voies métaboliques de la nicotine

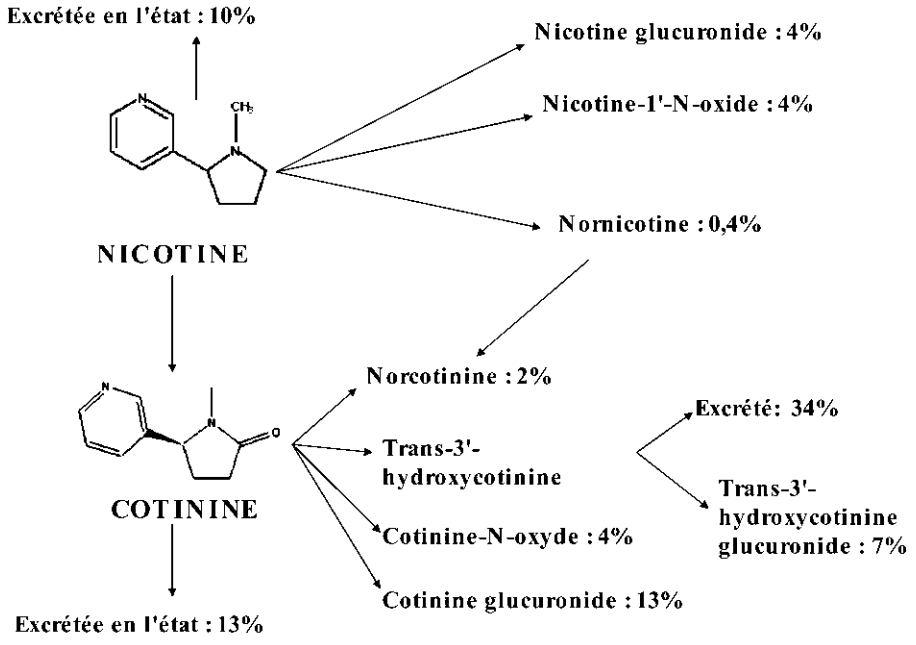


Figure 3.4 : Métabolisme de la nicotine (d'après Vainio et Tuominen, 2001)
Les pourcentages indiqués correspondent à la quantité relative des différents métabolites présents dans les urines.

Exposition chronique à la nicotine

La connaissance de la demi-vie d'élimination d'une substance pharmacologique est utile pour prédire la quantité accumulée dans l'organisme au cours

d'une administration répétée et le profil de son élimination lorsque l'administration est interrompue. Avec une demi-vie d'élimination de l'ordre de 2 heures pour la nicotine, la nicotinémie augmente régulièrement sur une période de consommation de 6 à 8 heures (3 à 4 demi-vies) et persiste à un niveau significatif pendant environ la même durée après l'arrêt. Ainsi, la consommation de cigarettes expose le fumeur à des concentrations pharmacologiquement actives 24h/24. Cependant, comme nous le verrons dans le paragraphe sur la pharmacodynamie, une tolérance s'installe graduellement au cours de la journée envers de nombreux effets de la nicotine. L'abstinence nocturne permet d'éliminer une très grande partie de la nicotine accumulée et une resensibilisation vis-à-vis de ses effets.

Différences interindividuelles

Il existe de très importantes variations interindividuelles quant aux vitesses d'absorption et d'élimination de la nicotine chez les fumeurs. Compte tenu du fait que la clairance de la nicotine peut varier d'un facteur 1 à 4 selon les individus, une personne présentant une clairance élevée peut avoir une nicotinémie quatre fois plus faible qu'une personne consommant la même quantité de nicotine mais dont la clairance est faible (Benowitz et coll., 1990). Le tabagisme est cause d'une augmentation du métabolisme de nombreuses substances (Zevin et Benowitz, 1999). Cependant, une abstinence courte chez les fumeurs (1 à 2 semaines) a été associée à une augmentation de clairance plutôt qu'à une diminution. Il est possible que ce phénomène soit plutôt dû à un métabolite de la nicotine ou à l'un des plus de 3 000 composés de la fumée de tabac. Il existe aussi des différences liées au sexe (Benowitz et Jacob, 1984). La clairance de la nicotine est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Toutefois, Russell et coll. (1980) ont montré par l'étude de 330 fumeurs, que les hommes et les femmes avaient des nicotinémies similaires en moyenne, mais que les hommes fumaient davantage, ce qui est en accord avec une possible compensation chez les hommes de leur élimination plus rapide.

Des différences ethniques dans le métabolisme de la nicotine ont aussi été rapportées, elles pourraient expliquer en partie les différences observées entre, d'une part, la consommation de cigarettes et/ou l'absorption de nicotine par cigarette et, d'autre part, les différences observées en termes de risque de cancer lié au tabagisme dans différentes populations (Benowitz et coll., 1999 et 2002). Ces différences devraient être prises en compte lorsque l'on utilise la cotinine comme biomarqueur du tabagisme ou lors d'un ajustement des doses de substitution nicotinique au cours d'un traitement de sevrage.

Finalement, puisque l'extraction hépatique de la nicotine est élevée (60-70 %), la clairance de la nicotine devrait aussi dépendre du flux sanguin hépatique. Donc, tout événement physiologique affectant le flux sanguin hépatique tel que l'exercice, les repas ou la prise de médicaments pourrait avoir une influence significative sur le métabolisme de la nicotine.

Pharmacodynamie de la nicotine

Les propriétés pharmacodynamiques de la nicotine sont également importantes à considérer lorsque que l'on aborde les aspects psychologiques ou subjectifs de la dépendance (Le Houezec, 2003).

Nicotine et dépendance

La nicotinémie augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette et culmine lorsque le fumeur éteint sa cigarette. La nicotine atteint ainsi très rapidement divers organes, et en particulier le cerveau. Les effets de la nicotine sur le système dopaminergique sont décrits comme un élément majeur de ses effets renforçateurs chez l'animal et l'homme (Vézina et coll., 1991 ; Corrigall et coll., 1992 ; Balfour, 2001). Des récepteurs cholinergiques nicotiniques sont présents sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et sur leurs terminaisons dans le noyau accumbens. Les modulations de libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la nicotine conduisent au maintien du comportement d'auto-administration en contribuant à la fois au renforcement positif de la nicotine inhalée dans la fumée de tabac et à l'évitement du renforcement négatif (anhédonie ou dysphorie) induit par l'abstinence (Balfour, 2001).

Cependant, la nicotine n'est pas le seul composé de la fumée de tabac qui puisse intervenir dans le mécanisme de dépendance, et d'autres facteurs comme les effets sensoriels (chaleur, vue, odeur) sont sans doute impliqués (Pickworth et coll., 2002). Il a ainsi été suggéré que le menthol contenu dans certaines cigarettes pourrait favoriser le transfert de la nicotine et d'autres substances de la fumée vers le système pulmonaire et ainsi augmenter le potentiel de dépendance. Cependant, des études récentes semblent écarter cette hypothèse en montrant qu'il n'y a pas d'association évidente entre ce type de cigarette et les indicateurs de dépendance ou les taux d'abstinence, même en contrôlant la provenance ethnique des fumeurs ou leurs caractéristiques démographiques (Hyland et coll., 2002 ; Muscat et coll., 2002).

Tolérance

La tolérance est habituellement définie comme une diminution des effets d'une substance pharmacologique après répétition des doses ou, en d'autres termes, le besoin d'augmenter les doses pour obtenir un effet identique à celui de la première dose. La tolérance pharmacodynamique peut être définie plus avant comme une réduction de l'effet observé pour une concentration donnée au niveau du site récepteur de cette substance (souvent estimée par la concentration sanguine). La tolérance pharmacocinétique implique une induction enzymatique (métabolique) qui résulte en une diminution de l'effet pharmacologique après répétition des doses. Ce second type de tolérance n'apparaît pas comme un mécanisme significativement impliqué dans le

développement de la tolérance envers la nicotine. Si une tolérance se développe après seulement une ou deux prises, elle est définie comme tolérance aiguë. Si elle se développe plus lentement, après un usage prolongé, la tolérance est dite chronique. On a parfois tendance à appeler tolérance les différences interindividuelles de sensibilité envers une substance ; mieux vaut parler dans ce cas de « sensibilité aiguë ».

Bien que les études sur la tolérance aiguë envers la nicotine aient débuté avec les travaux de Langley et ses collaborateurs il y a plus d'un siècle, peu de choses ont été mises en évidence jusqu'à très récemment sur les relations entre les effets de la nicotine et sa concentration sanguine. Les effets de la nicotine donnée en injection prolongée par voie veineuse (Benowitz et coll., 1982), ou de manière à simuler la consommation de cigarettes par des séries d'injections sous forme de bolus toutes les 30 minutes pendant 3 heures (Rosenberg et coll., 1980), ont montré le même type de réponse qu'après consommation de cigarettes. L'accélération cardiaque et l'accroissement de la pression artérielle apparaissent rapidement après le début de l'administration, mais n'augmentent ensuite que modérément lorsque la nicotinémie continue de croître. Ces données indiquent un développement très rapide d'une tolérance aiguë aux effets cardiovasculaires, mais il s'agit d'une tolérance incomplète car ces réponses restent supérieures à leur niveau de base avant l'injection. Au contraire, la température cutanée, reflétant l'effet vasoconstricteur de la nicotine, suit de façon inversement proportionnelle l'augmentation et la diminution de la nicotinémie, ne montrant par là aucun signe de tolérance.

Cependant, comme mentionné plus haut dans la discussion sur la cinétique de distribution de la nicotine, la concentration veineuse peut ne pas refléter directement la concentration au niveau du site d'action. Afin d'examiner l'importance de cette cinétique de distribution dans le développement apparent d'une tolérance aiguë envers la nicotine, Porchet et collaborateurs (1987) ont comparé les effets d'une pré-injection lente et d'une pré-injection rapide (2 min) suivie d'une injection prolongée (30 min). Les nicotinémies mesurées, similaires dans les deux situations, ne permettaient pas d'expliquer l'effet sur l'accélération cardiaque plus intense observé dans la condition de pré-injection rapide comparée à la pré-injection lente. Les concentrations cérébrales ont alors été simulées à partir d'un modèle prenant en compte les cinétiques de distribution dans le sang artériel et dans le cerveau mesurées chez l'animal. Alors qu'une analyse pharmacodynamique des effets fondée sur les données veineuses, et sous-estimant les concentrations cérébrales, indiquait une tolérance aiguë, une analyse fondée sur les concentrations cérébrales estimées ne montrait aucune tolérance. En d'autres termes, la concentration cérébrale de nicotine reflète plus exactement la réponse cardiaque que ne le fait la concentration veineuse.

Plus tardivement en revanche, un pic de nicotinémie observé vers 30 minutes n'était pas accompagné d'un effet sur la fréquence cardiaque. Ceci

ne peut alors pas être interprété comme l'effet d'une tolérance due à une cinétique de distribution mais bien comme une réelle tolérance. Pour définir le décours temporel de l'apparition et la disparition de cette tolérance, une nouvelle étude a été conduite dans laquelle les sujets ont reçu des paires d'injections prolongées séparées par des intervalles temps variables (Porchet et coll., 1988). Malgré une nicotinémie plus élevée après la seconde injection qu'après la première (accumulation des doses), les effets cardiaques et subjectifs étaient moindres lorsque les injections étaient séparées de 60 ou 120 minutes. Si 210 minutes séparaient les deux injections, les réponses de base étaient totalement restaurées. Le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique développé à partir de ces données indique une demi-vie de mise en place et de régression de la tolérance d'environ 35 minutes. Ainsi, après 1,5 à 2 heures (3 demi-vies) d'exposition à une concentration d'équilibre (*steady state*), la tolérance est presque entièrement développée. Ce modèle suggère aussi que la tolérance n'est pas totale, et que persistent 20 à 25 % de l'effet pharmacologique attendu pour une telle nicotinémie dans un état de non-tolérance.

Les études pharmacodynamiques suggèrent que les effets de la nicotine perdurent tout au long du cycle quotidien de consommation tabagique, malgré le développement d'une certaine tolérance aiguë. L'intervalle séparant deux cigarettes est probablement influencé en partie par les fluctuations de cette tolérance au cours de la journée. La première cigarette de la journée produit un effet pharmacologique substantiel mais, dans le même temps, la tolérance commence à croître. Le temps s'écoulant jusqu'à la cigarette suivante pourrait être déterminé par le temps nécessaire à une certaine régression de la tolérance, mais avant que ne se développent de trop sévères symptômes de sevrage. Avec le nombre de cigarettes fumées, la nicotine s'accumule dans l'organisme, provoquant une tolérance plus importante et, lorsque la nicotinémie décroît, des symptômes de sevrages plus intenses. Des concentrations cérébrales transitoirement élevées après chaque cigarette pourraient permettre de dépasser partiellement la tolérance, mais leurs effets renforçateurs auraient tendance à s'estomper au cours de la journée. Avec une demi-vie de 2 heures, la nicotine est pratiquement éliminée en totalité après une nuit d'abstinence, permettant ainsi la resensibilisation envers ses effets (Benowitz, 1990). Une resensibilisation totale peut cependant nécessiter plusieurs jours d'abstinence (Lee et coll., 1987). La tolérance chronique envers la nicotine, mal connue, nécessiterait des études plus approfondies chez l'homme.

Propriétés des récepteurs nicotiniques

Les propriétés des récepteurs nicotiniques sont également importantes à prendre en compte, car elles aident à mieux comprendre la dépendance (Le Houezec, 1998). Des pics et des creux de nicotinémie sont apparents au cours de la consommation de cigarettes mais, au fur et à mesure de la journée,

les taux correspondant aux nicotinémies basses (creux) augmentent graduellement pour finalement atteindre un plateau (*steady state*) qui est maintenu jusqu'à la consommation de la dernière cigarette de la journée (figure 3.5). La tolérance aiguë se développe graduellement au cours de la journée avec l'augmentation de la nicotinémie, puis disparaît au cours de la nuit avec la décroissance de celle-ci (Benowitz et coll., 1990). Ainsi, la fréquence cardiaque du fumeur augmente avec les premières cigarettes de la journée mais, avec l'apparition de la tolérance aiguë, cet effet diminue progressivement (figure 3.6). Cette tolérance aiguë pourrait être liée à la désensibilisation des récepteurs nicotiniques : lorsque la nicotine se lie au récepteur, une modification allostérique de celui-ci apparaît et il ne peut plus répondre à la nicotine pendant un certain temps (Balfour, 1990 ; Wonnacott, 1990).

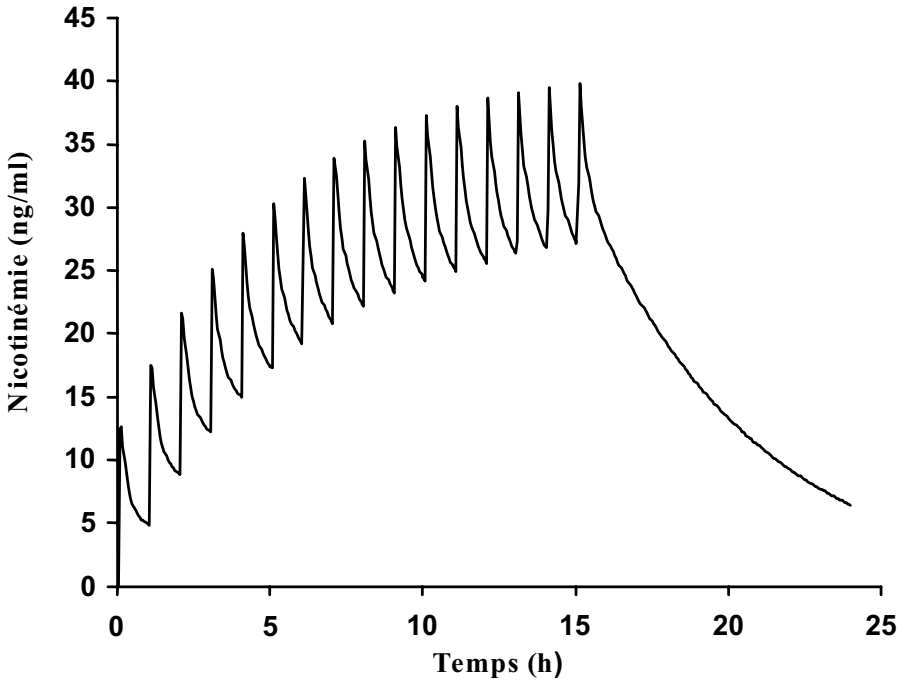


Figure 3.5 : Simulation de la nicotinémie d'un fumeur au cours de la journée basée sur des données pharmacocinétiques moyennes (une cigarette par heure pendant 16 heures)

La tolérance chronique liée au tabagisme n'a pas été aussi bien étudiée et son rôle dans la dépendance est moins connu. Cependant, l'administration de nicotine chez le rat produit une augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques cérébraux. Il semble que ce phénomène se produise aussi chez

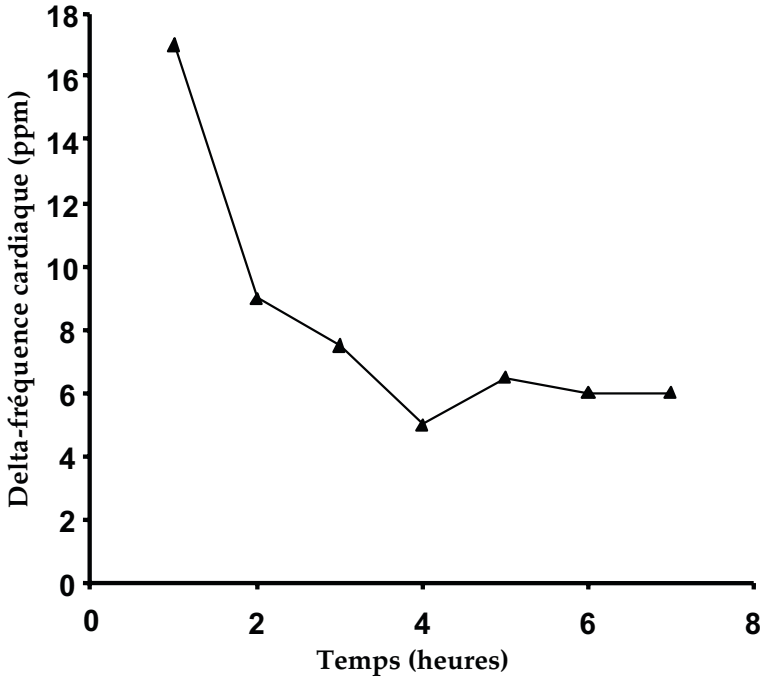


Figure 3.6 : Effet de la consommation de la 1re, 2e, 3e... cigarette de la journée sur le rythme cardiaque, illustrant le phénomène de tolérance aiguë à la nicotine (L. Molander, communication personnelle)
ppm : pulsations par minute

les fumeurs, car le nombre de leurs récepteurs nicotiniques est augmenté de 50 % par rapport aux non-fumeurs (Benwell et Balfour, 1985). Cette *up-regulation* du nombre de récepteurs pourrait être la conséquence de leur désensibilisation, mais nous n'en avons pas de preuve directe pour l'instant (Wonnacott, 1990). Des études récentes suggèrent que l'*up-regulation* ne serait pas due à une synthèse accrue de nouveaux récepteurs, mais plutôt à une diminution de leur renouvellement. Cependant, nous ne savons pas si les propriétés renforçantes de la nicotine sont soumises ou non à une tolérance aiguë ou chronique (Marks et coll., 1992). Si la tolérance se développe de cette façon, il est possible que les concentrations cérébrales élevées de nicotine obtenues après chaque bouffée puissent partiellement dépasser cet état de tolérance et stimuler quelques récepteurs actifs en produisant des effets pharmacologiques et subjectifs notables, jouant ainsi un rôle dans la dépendance (USDHHS, 1988 ; Benowitz et coll., 1990 ; Clarke, 1993).

En conclusion, la cigarette est le mode d'administration du tabac qui a supplanté tous les autres, car sa façon de délivrer la nicotine au cerveau (arrivée très rapide) produit des renforcements positifs centraux importants.

Les autres modes d'administration de la nicotine ne permettent pas une arrivée aussi rapide de la nicotine au cerveau. En particulier, la nicotine des produits de substitution est absorbée beaucoup plus lentement et, si elle permet d'atténuer les symptômes de sevrage, elle ne procure pas les effets positifs renforçateurs de la nicotine fumée. Le fumeur est capable d'obtenir la quantité de nicotine dont il a besoin quel que soit le type de cigarettes fumées, même avec les cigarettes dites « légères ». En inhalant davantage et plus profondément la fumée, il compense leur plus faible rendement théorique et obtient la même dose de nicotine (ce qui rend en fait ces cigarettes sans doute plus dangereuses). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la nicotine en font une substance psychoactive « idéale ». En raison de sa courte demi-vie, le fumeur doit fumer fréquemment au cours de la journée et obtient ainsi un grand nombre de renforcements positifs associés à tous les comportements quotidiens (une personne fumant un paquet par jour inhale environ 200 bouffées quotidiennement, et bénéficie de 200 renforcements). La tolérance aiguë à la nicotine fait que les effets négatifs (comme l'augmentation de la fréquence cardiaque) disparaissent rapidement au cours de la journée, mais cette tolérance n'étant pas totale, il est sans doute possible au fumeur d'obtenir des effets positifs centraux, même en fin de journée. La tolérance disparaissant au cours de la nuit avec la resensibilisation des récepteurs, le rythme nycthéméral est « idéal » pour entretenir la dépendance au quotidien. La tolérance chronique qui fait aussi disparaître bon nombre d'effets négatifs (par exemple nausées et vertiges) participe sans doute aussi à ce phénomène, mais elle a été moins bien étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

BALFOUR DJK. Nicotine as the basis of the tobacco smoking habit. *In* : Psychotropic drugs of abuse. Section 130. The international encyclopedia of pharmacology and therapeutics. BALFOUR DJK ed, Pergamon press, New York 1990 : 453-481

BALFOUR DJK. The role of mesolimbic dopamine in nicotine dependence. *Psycoloquy* 2001, **12** : http ://psycprints. ecs.soton.ac.uk/view/topics/nicotine-addiction.html

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Central nicotine binding sites : A study of post-mortem stabililty. *Neuropharmacology* 1985, **24** : 1135-1137

BENOWITZ NL. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. *In* : The biology of nicotine dependence (Ciba foundation symposium 152). Wiley, Chichester 1990 : 186-209

BENOWITZ NL, JACOB P3rd, JONES RT, ROSENBERG J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **221** : 368-372

BENOWITZ NL, JACOB P3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984, **35** : 499-504

BENOWITZ NL, JACOB P3rd, SAVANAPRIDI C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. *Clin Pharmacol Ther* 1987, **41** : 467-473

BENOWITZ NL, PORCHET H, SHEINER L, JACOB PIII. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokless tobacco use : comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988, **44** : 23-28

BENOWITZ NL, PORCHET H, JACOB PIII. Pharmacokinetics, metabolism, and pharmacodynamics of nicotine. *In :* Nicotine psychopharmacology : molecular, cellular, and behavioural aspects. WONNACOTT S, RUSSELL MAH, STOLERMAN IP eds, Oxford University Press, Oxford 1990 : 112-157

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, FONG I, MODIN G, HERRERA B, JACOB PIII. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **291** : 1196-1203

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB PIII. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 108-115

BENOWITZ NL, POMERLEAU OF, POMERLEAU CS, JACOB PIII. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res* 2003, **5** : 621-624

CLARKE PB. Nicotine dependence - mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1993, **59** : 83-95

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* (Berl) 1992, **107** : 285-289

HENNINGFIELD JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1196-1203

HENNINGFIELD JE, LONDON E, BENOWITZ NL. Arterial-venous differences in plasma concentrations of nicotine after cigarette smoking. *JAMA* 1990, **263** : 2049-2050

HYLAND A, GARTEN S, GIOVINO GA, CUMMINGS KM. Mentholated cigarettes and smoking cessation : findings from COMMIT. Community Intervention tial for Smoking Cessation. *Tob Control* 2002, **11** : 135-139

JACOB P3rd, BENOWITZ NL, COPELAND JR, RISNER ME, CONE EJ. Disposition kinetics of nicotine and cotinine enantiomers in rabbits and beagle dogs. *J Pharm Sci* 1988, **77** : 396-400

JARVIS MJ, BOREHAM R, PRIMATESTA P, FEYERABEND C, BRYANT A. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers : evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 134-138

LEE BL, BENOWITZ NL, JACOB P3rd. Influence of tobacco abstinence on the disposition kinetics and effects of nicotine. *Clin Pharm Ther* 1987, **41** : 474-479

LE HOUEZEC J. Nicotine : abused substance and therapeutic agent. *J Psychiatry Neurosci* 1998, **23** : 95-108

LE HOUEZEC J. Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy : a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, **7** : 811-819

LE HOUEZEC J, BENOWITZ NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991, **12** : 681-699

MARKS MJ, PAULY JR, GROSS SD, DENERIS ES, HERMANS-BORGMEYER I et coll. Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci* 1992, **12** : 2765-2784

MUSCAT JE, RICHIE JPJr, STELLMAN SD. Mentholated cigarettes and smoking habits in whites and blacks. *Tob Control* 2002, **11** : 368-371

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Smoking and tobacco control monographs. Monograph 9 : Cigars : health effects and trends. (http ://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/9/)

PICKWORTH WB, MOOLCHAN ET, BERLIN I, MURTY R. Sensory and physiologic effects of menthol and nonmenthol cigarettes with differing nicotine delivery. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 55-61

PORCHET HC., BENOWITZ NL, SHEINER LB, COPELAND JR. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest* 1987, **80** : 1466-1471

PORCHET HC, BENOWITZ NL, SHEINER LB. Pharmacodynamic model of tolerance : application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **244** : 231-236

ROSENBERG J, BENOWITZ NL, JACOB P, WILSON KM. Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1980, **28** : 516-522

RUSSELL MA, JARVIS M, IYER R, FEYERABEND C. Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentrations in smokers. *Br Med J* 1980, **280** : 972-976

USDHHS (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No(CDC) 88-8406, 1988 : 643p

VEZINA P, HERVE D, GLOWINSKI J, TASSIN JP. The effect of acute and repeated nicotine injections on brain dopamine activation : comparisons with morphine and amphetamine. *In* : Effects of nicotine on biological systems. ADLKOFER F, THURAU K eds, Birkhäuser, Basel 1991 : 351-353

WILBERT J. Tobacco and shamanism in South America. Psychoactive plants of the world. SCHULTES RE, RAFFAUF RF eds, Yale University Press, New Haven and London 1987

WONNACOTT S. The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Pharmacol Sci* 1990, **11** : 216-219

ZEVIN S, BENOWITZ NL. Drug interactions with tobacco smoking : an update. *Clin Pharmacokinet* 1999, **36** : 425-438

4

Effets cellulaires de la nicotine

La nicotine interfère avec des processus physiologiques en mimant l'action d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine. Elle active l'un des deux types de récepteurs pour l'acétylcholine, récepteurs nommés pour cette raison « récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine » (nAChRs).

Les nAChRs appartiennent à la superfamille des canaux ioniques activés par des ligands (*ligand-gated ion channels* ou LGIC) qui sont des protéines transmembranaires engagées dans les réponses rapides aux neurotransmetteurs. Ils peuvent exister sous différents états structuraux interconvertibles. La liaison de la nicotine stabilise, au moins de manière transitoire, un état ouvert du canal qui va laisser pénétrer les ions chargés positivement (cations). En particulier, sodium et calcium vont entrer dans la cellule. Cette activation des récepteurs par la nicotine modifie ensuite l'état des neurones via des mécanismes divers. Les nAChRs sont formés de cinq sous-unités organisées de manière symétrique autour du canal ionique. Ces sous-unités appartiennent à une famille multigénique et l'assemblage combinatoire des sous-unités rend possible l'existence d'un grand nombre de récepteurs différents. Les récepteurs nicotiniques sont présents dans tout le système nerveux, l'expression de chaque isoforme suivant des motifs spatio-temporels complexes. Du fait de cette variété de distributions, mais aussi de la diversité fonctionnelle des récepteurs, la nicotine va présenter des effets pléiotropes. Ces effets, aux conséquences parfois opposées au plan comportemental, rendent difficile l'étude des processus de dépendance chez l'animal.

Diversité des sous-unités nicotiniques

Les études biochimiques, réalisées dans les années 1970 sur les organes électriques de torpille et de gymnote, ont permis de purifier le premier nAChR (Changeux et coll., 1970) et de découvrir que c'était une protéine pentamérique formée de quatre types différents de sous-unités (Weill et coll., 1974). Elles ont été nommées α, β, γ et δ en suivant leur poids moléculaire. Plus tard, une autre sous-unité ε, a été découverte, remplaçant γ dans le muscle mature des tétrapodes (revue Changeux, 1990). Les sous-unités des nAChRs appartiennent à la superfamille des canaux ioniques activés par des ligands

qui contient également des récepteurs du GABA, de la glycine, et de la sérotonine (Galzi et Changeux 1994, Le Novère et Changeux, 1999). Chaque sous-unité des nAChRs suit le même schéma d'organisation transmembranaire (figure 4.1A). Une large partie amino-terminale, portant les

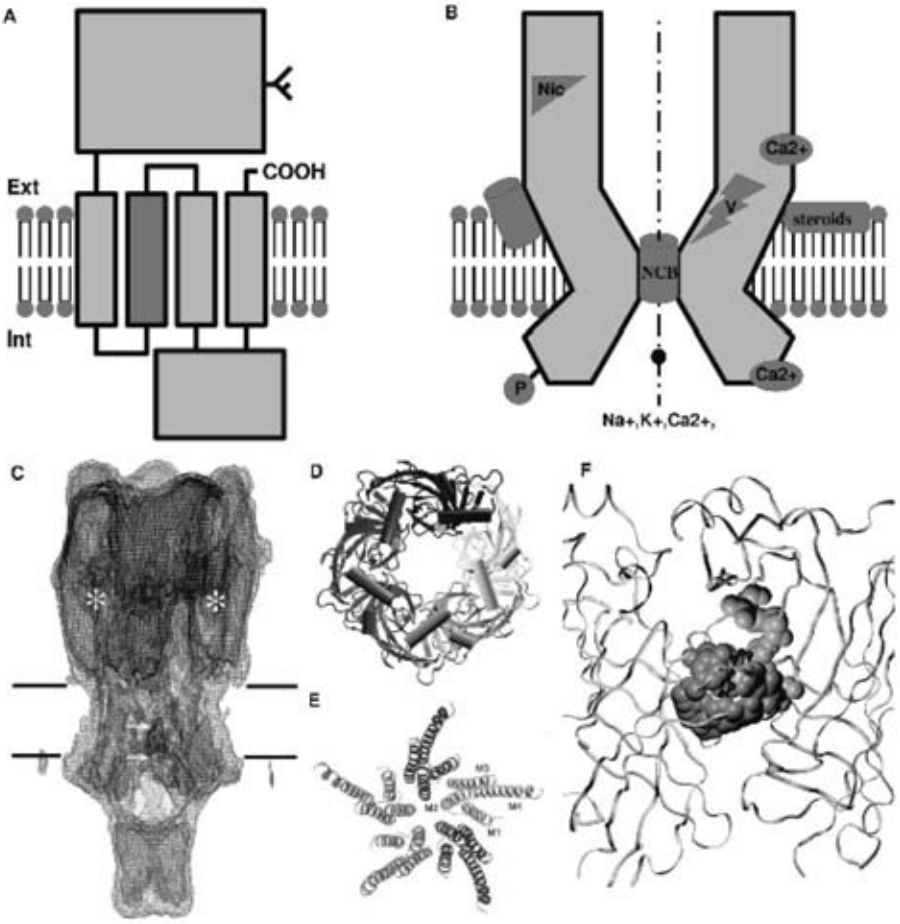


Figure 4.1 : Structure des récepteurs nicotiniques
A : schéma d'organisation d'une sous-unité de récepteur nicotinique. B : interaction d'un récepteur nicotinique avec différents effecteurs allostériques. Nic = nicotine ; P = phosphate ; NCB = non-competitive blocker. C : image d'un nAChR d'organe électrique de torpille, reconstruite à partir d'analyses par microscopie électronique de cristaux bidimensionnels (Unwin, 2000). D : structure atomique de l'AChBP, une protéine de mollusque homologue de la partie extracellulaire des nAChRs (Brecj et coll., 2001). E : structure du domaine transmembranaire reconstruite à partir d'analyses par microscopie électronique de cristaux bi-dimensionnels (Miyazawa et coll. 2003). F : site de liaison de la nicotine à l'interface de deux sous-unités α7 adjacentes. Les résidus de la partie dite principale sont représentés en gris foncé, et les résidus de la partie dite complémentaire en plus clair. La molécule de nicotine est représentée arrimée dans le site de liaison.

composants du site de liaison de l'acétylcholine (et de la nicotine), fait face à l'environnement extracellulaire. Elle est suivie par trois segments transmembranaires, le second formant la paroi du pore ionique, puis un large domaine intracellulaire et un quatrième segment transmembranaire (Corringer et coll., 2000 ; Karlin, 2002).

Les méthodes de clonage moléculaire ont révélé l'existence de gènes homologues, c'est-à-dire apparus par duplication génique à partir d'un ancêtre commun, codant les sous-unités des nAChRs du système nerveux (Conti-Tronconi et coll., 1985). Neuf sous-unités « neuronales » ont été clonées à ce jour chez les mammifères. Les six sous-unités possédant deux cystéines adjacentes, importantes pour la liaison de l'acétylcholine (Kao et coll., 1984) et de la nicotine ont été nommées α2-7. Les autres ont été nommées nα1-3 puis β2-4. Chez l'homme, la taille des sous-unités varie de 457 acides aminés (α1) à 627 acides aminés (α4). L'identité globale de séquence entre les sous-unités humaines varie de 36,3 % (α7/β3) à 72,4 % (α2/α4), ce qui est assez élevé et reflète l'unité de fonction au sein de la famille des nAChRs. L'identité de séquence entre les sous-unités humaines et celles de rat varie de 82,2 % (β4) à 93,2 % (β2). La conservation de séquence n'est pas uniforme le long de la sous-unité. La partie cytoplasmique est hautement variable alors que la partie amino-terminale extracellulaire, les portions de la partie cytoplasmique flanquant le pore et les segments transmembranaires sont très conservés.

L'étude phylogénétique des sous-unités du nAChR (figure 4.2) révèle quelques sous-familles claires (Le Novère et Changeux, 1995 ; Ortells et Lunt,

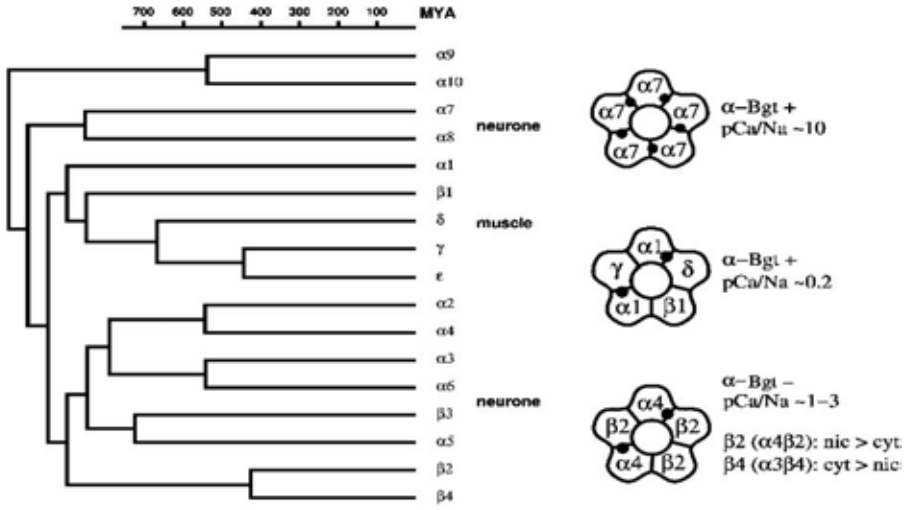


Figure 4.2 : Relations entre l'histoire évolutive des sous-unités de nAChRs et les propriétés des récepteurs
α-Bgt = α-Bungarotoxin ; pCa/Na = perméabilité relative calcium/sodium ;
nic = nicotine ; cyt = cytisine, MYA = million years ago

1995 ; Le Novère et coll., 2002b). Ces sous-familles, définies sur la base des séquences protéiques et de la structure des gènes (positions des introns dans la séquence codante) sont en accord avec les groupes de récepteurs définis fonctionnellement (par des caractères biochimiques, pharmacologiques ou cinétiques), ce qui signifie que la combinatoire des sous-unités au sein des récepteurs n'est pas totale, avec un nombre restreint de combinaisons possibles, et que l'assemblage répond à des règles précises. Dans les neurones, deux sous-groupes de sous-unités ont été identifiés. Les sous-unités α7 (et α8 chez le poulet) forment des récepteurs homopentamériques, hautement perméables au calcium et se désensibilisant extrêmement rapidement. Au contraire, les récepteurs contenant les sous-unités α2-6 et α2-4 forment toujours des hétéropentamères, montrent une perméabilité au calcium moindre et se désensibilisent plus lentement (revue dans Role et Berg, 1996).

Structure moléculaire des nAChRs

Les nAChRs étant des molécules transmembranaires, la détermination de leur structure à l'échelle atomique reste pour l'instant hors de portée (la rhodopsine est à l'heure actuelle la seule protéine transmembranaire eucaryote dont la structure a été déterminée à haute résolution, ceci du fait de conditions très particulières qui ne sont pas applicables aux autres récepteurs). L'information disponible repose donc largement sur des témoignages indirects. Cependant, des développements récents sont en train de changer ce point de vue (revue dans Karlin, 2002).

Structure globale du pentamère

La structure à faible résolution des nAChRs fut initialement déterminée par microscopie électronique de molécules uniques (Cartaud et coll., 1973), ou de cristaux bidimensionnels (Kistler et Stroud, 1981) de récepteur d'organe électrique de torpille. Ces méthodes ont maintenant une résolution permettant d'avoir une idée de l'organisation détaillée des récepteurs (Miyazawa et coll., 1999 ; Unwin, 2000). Les nAChRs sont composés de cinq sous-unités arrangées autour d'un axe de pseudo-symétrie perpendiculaire à la membrane (figure 2.1C). Cette structure en rosette a été récemment confirmée par la cristallisation d'une protéine synaptique de mollusque, l'*acetylcholine binding protein* (AChBP), homologue de la partie amino-terminale des sous-unités des nAChRs (Brejc et coll., 2001) (figure 2.1D). Comme cela avait été prédit sur la base d'analyse de séquences, la structure du domaine amino-terminal des sous-unités nicotiniques est dite en « sandwich » β, semblable aux immunoglobulines (Le Novère et coll., 1999a ; Corringer et coll., 2000).

Structure du site de liaison de la nicotine

Les techniques de marquage par affinité et la mutagénèse dirigée ont permis de montrer que les sites de liaison des agonistes sont localisés à l'interface entre deux sous-unités adjacentes, et sont formés de deux composants (Galzi et Changeux, 1994 ; Sine, 2002). Le composant principal est porté par les sous-unités dites α (exceptée α5, qui ne doit son nom qu'au doublet de cystéines adjacentes). Lui faisant face sur la sous-unité adjacente, le composant complémentaire est porté par les sous-unités β2 et β4 mais aussi les sous-unités α7 qui peuvent former des homopentamères. Cet agencement a été confirmé par les modèles de nAChRs construits à partir de la structure de l'AChBP (Le Novère et coll., 2002a ; Schapira et coll., 2002 ; Sine et coll., 2002) (figure 2.1E).

La première conséquence de cet arrangement est qu'une sous-unité (par exemple α7 dans les homopentamères) peut participer à plusieurs sites de liaison par ses composants principaux et complémentaires. Il est à noter que c'est également le cas pour les récepteurs du GABA de type A, homologues des nAChRs, où la sous-unité α participe en même temps au site de liaison du GABA par sa composante complémentaire, faisant face à la sous-unité β, et au site de liaison des benzodiazépines par sa composante principale, faisant face à la sous-unité γ (Galzi et Changeux, 1994 ; Hevers et Lüddens, 1998). Ce mécanisme de liaison différentielle pourrait expliquer la potentiation des nAChRs par la toxine endogène *Lynx1* (Miwa et coll., 1999 ; Ibañez-Tallon et coll., 2002).

La seconde conséquence, d'une importance majeure, est qu'une large variété de sites peut être engendrée par la combinaison des différentes sous-unités. Effectivement, les études d'expression hétérologue en ovocytes de xénope et dans différents types de cellules, mais également les études de *patch-clamp* dans des préparations de cerveau et de ganglion suggèrent que les multiples combinaisons de sous-unités s'assemblent pour former des nAChRs fonctionnels présentant des caractéristiques pharmacologiques et des propriétés ioniques distinctes (Luetje et Patrick, 1991 ; Chavez et coll., 1997 ; Colquhoun et Patrick, 1997 ; Gerzanich et coll., 1997 ; Fucile et coll., 1998 ; Léna et coll., 1999). Les sous-unités ne participant pas au site de liaison des agonistes, comme α5, affectent également les propriétés des récepteurs hétéromériques (Ramirez-Lattore et coll., 1996 ; Wang et coll., 1996 ; Gerzanich et coll., 1998) y compris leur spectre pharmacologique, en agissant sur les équilibres entre conformations (*vide infra*). Au final, on obtient un grand nombre de récepteurs, possédant une sensibilité variable à la nicotine, et produisant des réponses drastiquement différentes à cette substance. Une quinzaine de récepteurs différents a été identifiée à ce jour, mais il est très probable qu'ils ne représentent que les isoformes principales.

Structure du domaine transmembranaire

La liaison des bloquants du canal ainsi que la mutagenèse dirigée ont permis de montrer que la paroi du pore ionique était formée principalement par les seconds segments transmembranaires de chaque sous-unité (Giraudat et coll., 1986 ; Hucho et coll., 1986 ; Imoto et coll., 1986). L'analyse précise de ces segments a permis de mettre en évidence une structure stratifiée, et d'identifier les déterminants de la sélectivité ionique ainsi que la localisation des « portes » d'activation et de désensibilisation (Galzi et coll., 1992 ; Corringer et coll., 1999 ; Wilson et Karlin, 1998 et 2001). Si la structure du canal au niveau atomique n'est toujours pas résolue, la microscopie électronique a cependant permis d'en obtenir une image assez détaillée, à la fois dans l'état ouvert et dans des états fermés (Unwin, 1995 ; Miyazawa et coll., 2003).

Modulation des transitions allostériques des nAChRs

Les récepteurs nicotiniques peuvent exister sous différents états structuraux interconvertibles, cette propriété étant la base même de leur fonction (Edelstein et Changeux, 1998). Il y a trois types d'états structuraux : basal (ou de repos), actif (ou ouvert), et désensibilisé (Sugiyama et Changeux, 1975) (figure 4.3A). Un ligand va stabiliser l'état pour lequel il a la plus forte affinité. Ainsi la liaison des agonistes, par exemple la nicotine, stabilise normalement l'état ouvert (au moins de manière transitoire) et provoque l'entrée de courant (figure 4.3C). Cependant, les stabilités relatives des différents états sont variables selon que les récepteurs sont non ligandés, mono-ligandés ou bi-ligandés (et même tri-, quadri- ou penta-ligandés dans le cas des homopentamères α7) (Edelstein et coll., 1996). Des effets paradoxaux peuvent dès lors apparaître, comme par exemple la désensibilisation des récepteurs par des concentrations non activantes de nicotine (figure 4.3B). Au vu des concentrations circulantes de nicotine chez le fumeur, il n'est pas exclu que dans certains cas la nicotine n'agisse pas en mimant l'acétylcholine endogène, mais au contraire en désensibilisant les récepteurs qui dès lors ne peuvent plus répondre à la liaison d'acétylcholine, l'affinité des récepteurs pour la nicotine étant en général plus forte que celle pour l'acétycholine (Dani et Heinemann, 1996 ; Mansvelder et coll., 2002). Les constantes de transition conformationelle, comme les affinités des différents états pour la nicotine, dépendent de l'identité des sous-unités formant le récepteur. De ce fait, non seulement les effets de la nicotine sur les différents récepteurs seront variables, mais ils dépendront beaucoup de la cinétique d'administration de la nicotine.

L'équilibre entre les différents états conformationnels est affecté par les ligands compétitifs, agonistes et antagonistes, qui se fixent sur le site de liaison de l'acétylcholine mais également par de nombreux effecteurs dits « allostériques » qui se fixent hors du site (figure 4.1B, Léna et Changeux, 1993a). Ainsi l'activité des nAChRs est modifiée par des phosphorylations (Teichberg et coll., 1977 ; revue dans Huganir et Greengard, 1990), des

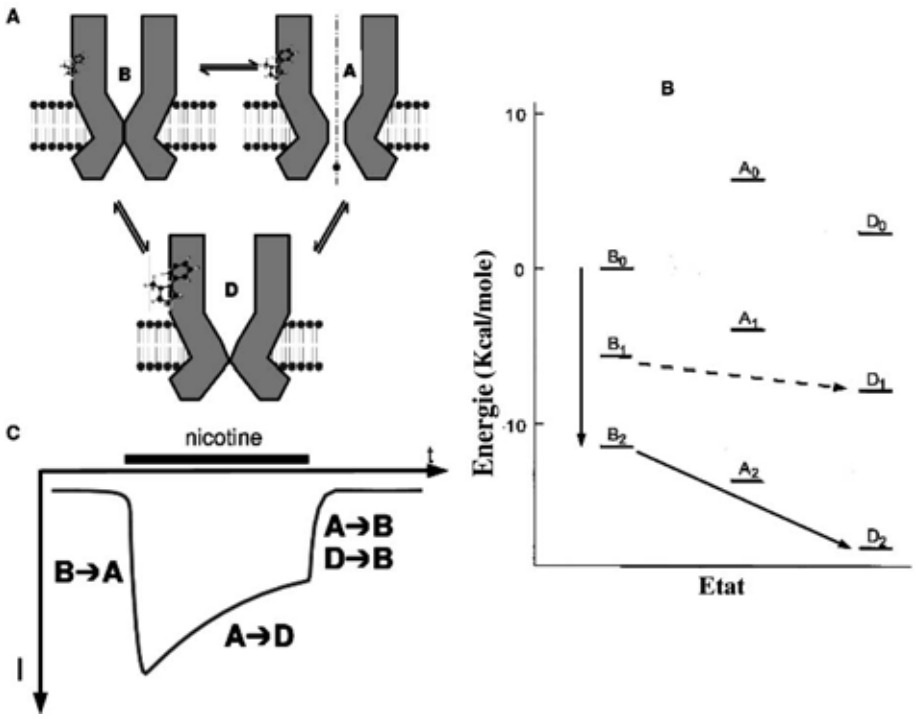


Figure 4.3 : Propriétés allostériques des récepteurs nicotiniques
A **:** Interconversions entre les trois états des récepteurs nicotiniques (B : basal, A : actif, D : désensibilisé). La taille de la nicotine est proportionnelle à son affinité pour les différentes conformations.
B **:** Énergie libre des différents états, non ligandé, mono-ligandé et bi-ligandé. En présence de concentrations non-saturantes d'agonistes, les récepteurs mono-ligandés peuvent être stabilisés dans l'état désensibilisé sans qu'il y ait ouverture du canal.
C **:** Réaction d'une population de récepteurs en présence d'une concentration activante de nicotine. Il y a tout d'abord une stabilisation rapide des récepteurs dans l'état actif, puis une stabilisation progressive dans l'état désensibilisé. Quand l'agoniste disparaît du milieu, les récepteurs sont de nouveau stabilisés dans l'état basal.

stéroïdes (Valera et coll., 1992), les ions calcium (Vernino et coll., 1992 ; Galzi et coll., 1996), certains insecticides (Krause et coll., 1998) ou encore le peptide β-amyloïde (Pettit et coll., 2001 ; Dineley et coll., 2002). Ces régulateurs peuvent stabiliser l'état actif (ils potentialisent l'effet des agonistes compétitifs) ou les états fermés (ils agissent alors comme des antagonistes non compétitifs). De plus, les nAChRs neuronaux sont sensibles à la différence de potentiel transmembranaire, leur conductance diminuant aux voltages positifs (Sands et Barish, 1992). Ces mécanismes pourraient permettre une régulation fine de la fonction des nAChRs, dépendante du contexte spatio-temporel du récepteur relativement aux autres systèmes de transmetteurs, mais aussi aux régulations endocriniennes et à l'état de la cellule.

Effets cellulaires de la liaison de la nicotine

L'activation des nAChRs par la nicotine affecte la cellule neuronale par deux mécanismes distincts (figure 4.4). D'une part, l'entrée de courant provoque une dépolarisation de la membrane plasmique qui va se propager (l'*excitatory post-synaptic potential* ou EPSP). D'autre part, le calcium entrant par les nAChRs va agir à la fois en modulant l'activité d'autres canaux, mais aussi en affectant diverses cascades de seconds messagers.

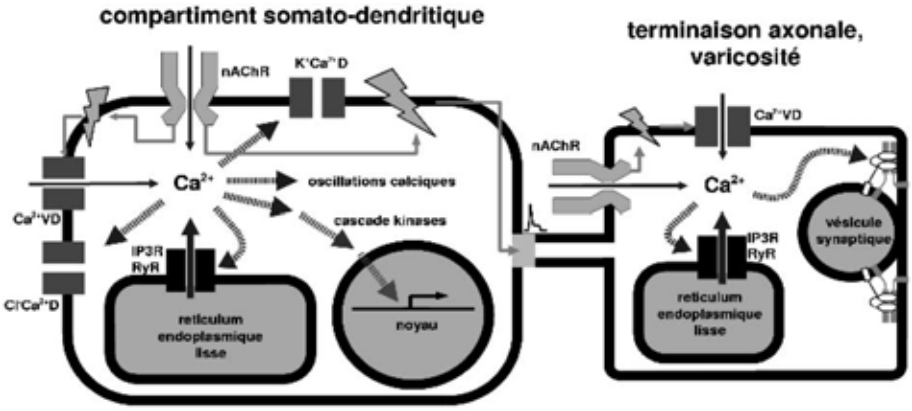


Figure 4.4 : Conséquences de l'activation des récepteurs nicotiniques sur la physiologie cellulaire
Les flèches fines en gris clair représentent la propagation de la dépolarisation membranaire, des nAChRs vers des canaux dépendants du voltage. Les flèches en gris foncé représentent les entrées de calcium dans la cellule. Les flèches épaisses en pointillés représentent les effets du calcium.

Problème des synapses nicotiniques

Jusqu'à présent, la seule synapse nicotinique neurone-neurone identifiée – c'est-à-dire dont on a identifié précisément le récepteur – est la synapse se trouvant sur le soma des neurones post-ganglionnaires autonomes. Cette synapse provoque les EPSPs responsables de la transmission motrice autonome principale (Halvorsen et Berg, 1986 ; Loring et Zigmond, 1987 ; De Biasi, 2002). Dans le système nerveux central, plusieurs synapses avec des profils correspondant aux nAChRs hétéromériques ont été suggérées sur la base d'arguments électrophysiologiques. La cellule de Renshaw, un interneurone GABAergique localisé dans la moelle épinière, présente des réponses nicotiniques synaptiques, provoquées par une stimulation cholinergique en provenance du motoneurone (Dourado et Sargent, 2002). Plusieurs réponses nicotiniques de type synaptique ont été enregistrées dans l'habénula médiale (McCormick et Prince, 1987a), dans le noyau genouillé dorso-latéral du thalamus (McCormick et Prince, 1987b), dans l'amygdale (Nose et coll.,

1991), dans le cortex visuel (Roerig et coll., 1997) et dans la substance noire pars compacta (Futami et coll., 1995 ; Sorenson et coll., 1998). Plusieurs indices semblent indiquer une autre possibilité dans le noyau ambigu (Wang et coll., 1991 ; Zhang et coll., 1993). Plus récemment, des synapses qui correspondraient plutôt à des récepteurs de type α7 ont également été observées dans l'hippocampe (Alkondon et coll., 1998 ; Frazier et coll., 1998 ; Heft et coll., 1999), dans le noyau supra-optique de l'hypothalamus (Hatton et Yang, 2002) et dans la couche X de la moelle épinière (Bordet et coll., 1996 ; Bradaia et Trouslard, 2002).

Les synapses nicotiniques neurone-neurone peuvent être complexes et comporter différents types de récepteurs. Par exemple, la partie post-synaptique de la synapse autonome motrice comporte des récepteurs agrégés de type α3β4(β2)α5 (Halvorsen et Berg, 1990 ; Vernallis et coll., 1993 ; Wilson Horch et Sargent, 1995) mais également des récepteurs α7 dispersés sur les épines dendritiques faisant face au bouton présynaptique (Jacob et Berg, 1983 ; Loring et coll., 1985 ; Shoop et coll., 1999). Les vésicules présynaptiques sont concentrées au niveau des densités post-synaptiques, supposées être des agrégats de récepteurs hétéromériques (Shoop et coll., 2002). Cependant, les récepteurs α7 dispersés sur les épines dendritiques sont non seulement fonctionnels, mais importants pour une transmission correcte (Zhang et coll., 1997 ; Chang et Berg, 1999), et l'hypothèse a été émise d'une activation à partir d'une diffusion latérale de transmetteurs. La nicotine circulante pourrait évidemment agir sur les deux types de récepteurs.

Les effets physiologiques prépondérants de l'acétylcholine dans le système nerveux central semblent principalement dus à l'activation non synaptique des nAChRs (Descarries et coll., 1997). Ces récepteurs participeraient à la transmission paracrine ou *volume transmission* (par opposition à la transmission câblée classique, appelée *wiring transmission*) (Fuxe et Agnati, 1991 ; Zoli et Agnati, 1996). Dans ce mode de transmission, de faibles concentrations circulantes d'effecteurs agissent sur des récepteurs pouvant présenter une faible densité. Les effets de la nicotine seraient alors de moduler d'autres systèmes de neurotransmission plutôt que d'affecter directement la décharge des neurones cibles.

Modulation de la libération d'autres neurotransmetteurs par la nicotine

Les récepteurs nicotiniques sont en fait observés sur de nombreux compartiments des neurones. En plus de leur présence sur les dendrites et le soma de nombreux neurones, on les trouve au niveau des sites de libération des neurotransmetteurs, sur les varicosités et les terminaisons axonales. De nombreux effets documentés de la nicotine impliquent l'activation de populations de récepteurs présentant une localisation présynaptique (Wonnacott, 1997 ; MacDermott et coll., 1999) ou préterminale (Léna et coll., 1993).

On sait que la nicotine accroît la libération de dopamine dans le striatum, le cortex et l'hypothalamus (Westfall, 1974 ; Giorguieff et coll., 1976 ; Imperato et coll., 1986 ; Summers et Giacobini, 1995 ; Pontieri et coll., 1996 ; Picciotto et coll., 1998 ; Ferrari et coll., 2003), de noradrénaline dans l'hippocampe et l'hypothalamus (Hall et Turner, 1972 ; Arqueros et coll., 1978 ; Sershen et coll., 1997 ; Léna et coll., 1999), de GABA dans le noyau interpédonculaire, le thalamus, l'hippocampe et le système mésostrié (Léna et coll., 1993 ; Kayadjanian et coll., 1994 ; Léna et Changeux, 1997 ; Maggi et coll., 2001), de glutamate dans le bulbe olfactif, le cortex, l'hippocampe, l'habénula médiale et l'aire tegmentale ventrale (Vidal et Changeux, 1993 ; McGehee et coll., 1995 ; Alkondon et coll., 1996 ; Gray et coll., 1996 ; Aramakis et Metherate, 1998 ; Mansvelder et McGehee, 2000 ; Marchi et coll., 2002 ; Lambe et coll., 2003), et d'acétylcholine dans le noyau interpédonculaire, le striatum et le cortex (Rowell et Winkler, 1984 ; Grady et coll., 2001 ; Machova et coll., 2003).

L'accroissement de la libération des neurotransmetteurs par la nicotine est dû en partie à la dépolarisation de la membrane plasmique provoquée par l'entrée de courant. Par exemple, dans les terminaisons dopaminergiques du striatum, la nicotine accroît la libération de dopamine en activant des canaux calcium dépendants du voltage (Kulak et coll., 2001). Mais l'accroissement de la libération d'autres transmetteurs peut aussi être due à l'entrée de calcium dans les terminaison axonales directement par les nAChRs (Léna et Changeux, 1997).

Effets de la nicotine dus à l'entrée de calcium

Les récepteurs nicotiniques neuronaux sont tous très perméables au calcium. La perméabilité relative calcium/sodium atteint plusieurs unités pour la plupart des récepteurs hétéromériques (Sands et Barish, 1991 ; Mulle et coll., 1992 ; Vernino et coll., 1993), et peut atteindre plusieurs dizaines pour les homomères $\alpha 7$ (Séguéla et coll., 1992).

L'effet le mieux documenté de l'entrée de calcium par les nAChRs est l'activation d'autres canaux membranaires, sur la membrane plasmique comme sur des compartiments intracellulaires. La nicotine produit notamment un effet inhibiteur sur certains neurones en activant, via l'entrée d'ions calcium, des canaux chlore et potassique, comme dans le septum dorso-latéral et la cochlée (Wong et Gallagher, 1989 ; Blanchet et coll., 1996), localisés sur la membrane plasmique. Le calcium entrant dans la cellule par les nAChRs agit également sur les récepteurs de la ryanodine, présents sur la membrane du réticulum endoplasmique lisse, en entraînant des phénomènes de *calcium-induced calcium release* (Berridge, 1998). Des vagues de calcium peuvent parfois apparaître dans les varicosités (Brain et coll., 2001). Selon les terminaisons, les nAChRs peuvent agir plutôt sur les canaux dépendants du voltage ou sur les stocks intracellulaires de calcium (Dajas-Bailador et coll., 2002).

Le calcium cytoplasmique, entrant directement par les nAChRs, ou bien provenant des réservoirs intracellulaires, va agir sur plusieurs cascades de phosphorylation, principalement via la protéine kinase C, la calmoduline kinase et les *Mitogen Activated Proteins* (MAP) kinases. Ces cascades modulent ultimement la fonction de facteurs de transcription, notamment des gènes de réponse rapide de type AP-1 (fos et jun B) ainsi que CREB. Par exemple, les nAChRs activent CREB via les réservoirs intracellulaires de calcium activant les voies MAP kinases et calmoduline kinase (Chang et Berg, 2001).

Modulation de l'expression de plusieurs facteurs de transcription par la nicotine

L'action des traitements par la nicotine sur l'expression des gènes de réponse précoce AP-1, et de c-fos en particulier, est la mieux documentée. L'injection locale de nicotine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) accroît l'expression de la protéine c-fos dans le noyau accumbens de rat (Panagis et coll., 1996), cible des neurones dopaminergiques présents dans l'ATV. L'effet de l'injection systémique de nicotine sur l'expression de c-fos dans l'ATV elle-même est discutée. Certains auteurs n'ont pas observé de modification (Ren et coll., 1992), alors que d'autres ont mis en évidence un accroissement (Pang et Sagar, 1993). L'auto-administration intraveineuse de nicotine entraîne également un accroissement de l'expression de c-fos dans les zones de projection de l'ATV, c'est-à-dire le noyau accumbens et le cortex préfrontal (Pagliusi et coll., 1996). Les conséquences des traitements nicotiniques varient selon les facteurs de transcription. Un traitement chronique à la nicotine accroît la réponse de c-fos à une injection de nicotine mais au contraire supprime la réponse de jun B (Nisell et coll., 1997). Les traitements nicotiniques affectent également l'expression et la phosphorylation de CREB (Pandey et coll., 2001). En particulier, l'activité de CREB est accrue dans le cortex préfrontal et diminuée dans le noyau accumbens (Brunzell et coll., 2003)

La nicotine agit sur l'expression de plusieurs autres gènes. Par exemple, des injections aiguës de nicotine provoquent une augmentation des ARN messagers codant pour la tyrosine hydroxylase, enzyme initiale de la biosynthèse des catécholamines dans le locus cœruleus, origine de l'innervation noradrénergique ascendante (Mitchell et coll., 1993). Un traitement chronique avec de la nicotine provoque un accroissement de la tyrosine hydroxylase dans le cortex préfrontal, champ récepteur de toutes les projections catécholaminergiques (Brunzell et coll., 2003).

Distribution des récepteurs nicotiniques

À partir des 16 sous-unités humaines, et en prenant en compte les règles d'assemblage les plus communément admises, on peut former plus de

3 000 récepteurs différents. Parmi toutes ces possibilités, seules quelques-unes sont plausibles lorsque l'on considère la distribution des sous-unités, leur niveau d'expression, et la pharmacologie observés *in vivo*.

Localisation des récepteurs nicotiniques hors du système neuromusculaire

Avant de présenter plus en détail la distribution des récepteurs nicotiniques dans le système nerveux, il n'est pas inutile de rappeler que ces récepteurs sont présents dans de nombreux autres tissus (Sharma et Vijayaraghavan, 2002). Bien que leur lieu d'expression principal soit les cellules excitables des systèmes nerveux et musculaire, on les trouve également dans des types cellulaires variés. En particulier, leur présence est bien documentée dans les épithélia et les leucocytes. Via la modulation du calcium intracellulaire, les nAChRs interviennent dans la différenciation des kératinocytes (Grando et coll., 1996) – en particulier, le rôle d'α7 a été avancé (Arredondo et coll., 2002) – ainsi que dans leur adhésion et motilité (Grando et coll., 1995 ; Zia et coll., 2000). Dans l'épithélium bronchique (Klapproth et coll., 1998 ; Maus et coll., 1998), l'effet sur l'adhésion et la motilité semble plutôt passer par des récepteurs hétéromériques (Zia et coll., 1997). Dans le sang, les récepteurs sont présents dans les lymphocytes (Toyabe et coll., 1997 ; Battaglioli et coll., 1998 ; Benhammou et coll., 2000), les granulocytes (Lebargy et coll., 1996) et les macrophages (Wang et coll., 2003), mais aussi dans l'endothélium vasculaire (Macklin et coll., 1998). Enfin, la présence de récepteurs nicotiniques a également été rapportée dans l'épithelium thymique (Wakkach et coll., 1996 ; Navaneetham et coll., 1997) et les cellules gliales (Rogers et coll., 2001).

Localisation des récepteurs nicotiniques au sein du système neuromusculaire

Au niveau du système neuromusculaire, la séparation en sous-unités musculaires et sous-unités neuronales est globalement vérifiée. Cependant, la ségrégation n'est pas totale puisqu'on trouve des sous-unités « neuronales » dans des tissus musculaires (Corriveau et coll., 1995 ; Romano et coll., 1997a et b) et des sous-unités « musculaires » dans certains neurones (Talib et coll., 1993).

La distribution des récepteurs nicotiniques dans le système nerveux des mammifères est cependant à la fois étendue et complexe. Cette complexité est à la base de l'extrême variété d'effets documentés de la nicotine, qui rend problématique l'étude de la dépendance nicotinique. Les travaux sérieux concernant l'histologie des récepteurs nicotiniques et de leurs sous-unités ont été principalement menés chez les rongeurs. Peu de tentatives ont été faites afin d'étendre ces observations aux primates et en particulier à l'homme. Cependant, les quelques études disponibles montrent que si les distributions

sont globalement similaires, il existe quelques différences marquantes entre les primates et les rongeurs. Des différences existent également entre le rat et la souris, différences pouvant expliquer bien des divergences entre les auteurs étudiant la physiologie des récepteurs nicotiniques dans ces espèces.

Système nerveux périphérique et système nerveux central

Dans le système nerveux périphérique, on peut distinguer les ganglions autonomes moteurs dont les cellules portent des récepteurs α3β4α5 ainsi que des récepteurs homomériques (7, et les ganglions somato-sensoriels (crâniens et ganglions des racines dorsales) qui expriment principalement les sous-unités α6, β2 et β3 (Zoli et coll., 1995 ; Le Novère et coll., 1996). De plus, il faut noter l'importance des récepteurs nicotiniques dans les ganglions de la sensibilité spéciale, les ganglions cochléaires et vestibulaires (Zoli et coll., 1995 ; Hiel et coll., 1996). En particulier ces derniers, impliqués dans le contrôle de l'équilibre, pourraient intervenir dans les aspects aversifs de la prise de nicotine.

Dans le système nerveux central, et en particulier dans le cerveau, on peut distinguer deux types de distribution. Les neurones de la plupart des structures expriment un petit nombre de sous-unités, à des densités modestes. En parallèle, un nombre restreint de structures expriment un grand nombre de sous-unités nicotiniques à des niveaux très importants.

Récepteurs majoritaires

Deux classes principales de sites de liaison ont été mises en évidence, les sites de liaison à haute affinité pour les agonistes (par exemple l'acétylcholine, la nicotine ou l'épibatidine) et les sites de liaison pour la bungarotoxine-α.

Les sites de liaison à haute affinité pour la nicotine traduisent chez les rongeurs la présence de récepteurs contenant les sous-unités α4 et β2, parfois co-assemblées avec α5 (Whiting et coll., 1987 ; Flores et coll., 1992). Chez les rongeurs, la distribution des ARN messagers codant pour ces sous-unités, étudiée par hybridation *in situ* (Wada et coll., 1989 et 1990), et celle des sous-unités protéiques, étudiée par immunocytochimie (Hill et coll., 1993 ; Rogers et coll., 1998), correspondent parfaitement à la répartition des sites de liaison de la nicotine, révélée par autoradiographie (Clarke et coll., 1985). De plus, des souris dont les gènes codant pour les sous-unités α4 et α2 ont été invalidés ne présentent plus ces sites de liaison à haute affinité (Picciotto et coll., 1995 ; Marubio et coll., 1999 ; Ross et coll., 2000). Ce type d'expression s'observe dans la plus grande partie du cerveau, et en particulier dans le cortex et le thalamus. Si la sous-unité α2 est présente dans tous les neurones, α4 est absente (ou exprimée à de très faibles niveaux) dans le striatum, l'hippocampe et le cervelet (Wada et coll., 1989). Il a été suggéré récemment que chez les primates, les sites de liaison à haute afinité de la nicotine pourraient correspondre à la présence de la sous-unité α2 et non α4. Alors

que la sous-unité α2 est exprimée de manière marginale dans le noyau interpédonculaire et le bulbe olfactif des rongeurs (Wada et coll., 1989), elle est exprimée à travers tout le cerveau du singe macaque (Han et coll., 2000), et cette distribution correspond parfaitement avec les sites de liaison de la nicotine, contrairement à celle de la sous-unité α4 (Han et coll., 2003).

Les récepteurs marqués par la bungarotoxine-α radioactive (Clarke et coll., 1985) reflètent la présence de récepteurs homomériques α7. La distribution du marquage ressemble globalement à celle de l'ARN messager de la sous-unité α7 (Séguéla et coll., 1993). Ce marquage disparaît totalement du cerveau de souris portant un gène α7 invalidé (Orr-Urtreger et coll., 1997). Ces récepteurs sont exprimés en particulier dans les structures télencéphaliques (cortex, hippocampe, amygdale…) ainsi que dans l'hypothalamus. La distribution des sites de liaison de la bungarotoxine-α montre de grandes différences interspécifiques. Elle est globalement plus étendue chez les primates que chez les rongeurs (Han et coll., 2003), en particulier dans le thalamus, ce qui reflète l'expression de la sous-unité α7 (Rubboli et coll., 1994, Han et coll., 2003). Ce n'est cependant pas le cas dans le striatum, où l'on trouve des sites de liaison de la bungarotoxine-α chez la souris (Pauly et coll., 1989), mais pas chez le rat (Clarke et coll., 1995 ; Harfstrand et coll., 1988) ou chez les primates (Cimino et coll., 1992 ; Han et coll., 2003).

Structures particulièrement riches en récepteurs nicotiniques

Un nombre restreint de structures cérébrales présente une densité particulièrement élevée de récepteurs nicotiniques. Les neurones de ces structures expriment, de plus, un grand nombre de sous-unités différentes. La plupart des sous-unités sont exprimées dans la rétine, et en particulier dans les cellules ganglionnaires (Hoover et Goldman, 1992). Les récepteurs formés restent dans la rétine ou migrent dans le colliculus supérieur ou tectum (Henley et coll., 1986) ou bien dans le noyau genouillé latéral (Han et coll., 2003). L'épithalamus, glande pinéale et complexe de l'habénula, présente également une grande richesse en sous-unités (Wada et coll., 1989 ; Le Novère et coll., 1996 ; Han et coll., 2000) qui donnent naissance à des récepteurs locaux ou migrant dans le noyau interpédonculaire via le fasciculus rétroflexus (Mulle et coll., 1991 ; Zoli et coll., 1998 ; Han et coll., 2003).

Une zone particulièrement importante dans le contexte des effets de l'administration de nicotine est l'area postrema. Cette structure est impliquée dans les mécanismes émétiques et sa densité importante de sites de liaison nicotinique pourrait participer au déclenchement de nausées entraînées par la nicotine (Zoli et coll., 1998).

Enfin les noyaux catécholaminergiques du mésencéphale, qui jouent un rôle central dans les effets renforçants des drogues à accoutumance, et de la nicotine en particulier, sont des structures particulièrement riches en récepteurs nicotiniques.

Récepteurs nicotiniques dans les noyaux catécholaminergiques

La dépendance à la nicotine passe en grande partie par un circuit cérébral particulier, la voie dopaminergique mésostriée (Corrigall et coll., 1992 et 1994). Ce circuit est composé des cellules dopaminergiques du mésencéphale appartenant à la substance noire et à l'ATV qui projettent aux structures télencéphaliques, notamment au striatum et au cortex préfrontal (Groenewegen et coll., 1991 ; Gerfen, 1992). La partie ventrale, formée des neurones de l'ATV projetant au noyau accumbens et aux structures limbiques, semble particulièrement importante (Self et Nestler, 1995 ; Picciotto et Corrigall, 2002). Les neurones de l'ATV, neurones de projection dopaminergiques et interneurones GABA, expriment une grande quantité de sous-unités des récepteurs nicotiniques (Le Novère et coll., 1996 ; Klink et coll., 2001). Les ARN messagers codant pour les sous-unités α4, α5, α6, β2 et β3 sont abondamment présents dans les neurones dopaminergiques.

L'identification de la composition exacte *in vivo* des différents récepteurs impliqués dans les aspects renforçants de la nicotine a bénéficié de la disponibilité des souris mutantes porteuses de sous-unités invalidées, mais également d'améliorations récentes dans les techniques d'immunopurification. Le domaine est en pleine évolution et le panorama présenté ici (figure 4.5) n'est certainement pas définitif.

Les neurones dopaminergiques portent de grandes quantités de récepteurs nicotiniques à la fois sur leurs terminaisons axonales (50 % α4β2, 50 %

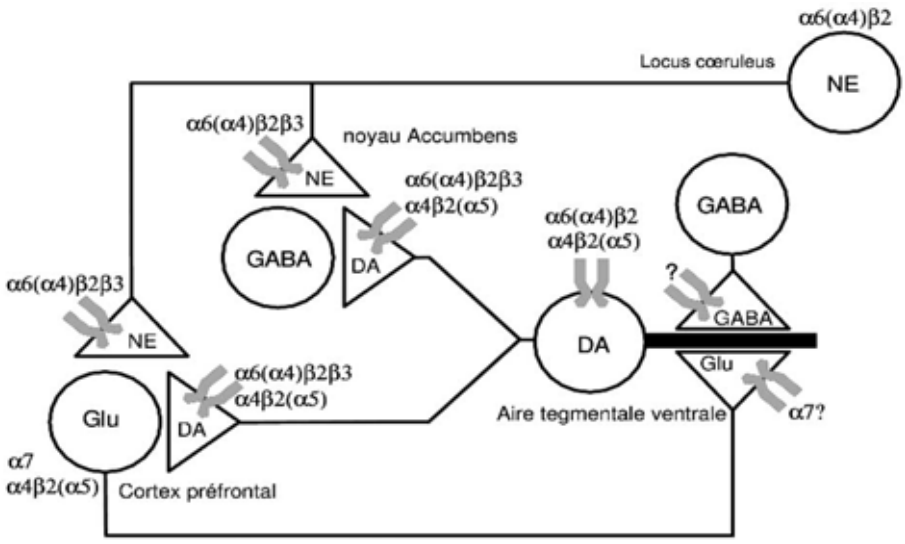


Figure 4.5 : Localisation des récepteurs nicotiniques identifiés dans les structures catécholaminergiques du mésencéphale
NE : noradrénaline ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-amino-butyrique ; GLU : glutamate

α4α6β2(β3) chez la souris) et sur leur compartiment somato-dendritique (80 % α4β2, 20 % α4α6β2 chez la souris) (Zoli et coll., 2002 ; Champtiaux et coll., 2003). Les deux populations ont été impliquées dans la modulation par la nicotine de la libération de dopamine (Champtiaux et coll., 2003). De nombreuses données convergent pour dire que l'effet d'une injection aiguë de nicotine sur la libération de dopamine passe par les récepteurs localisés sur les compartiments somato-dendritiques des neurones dopaminergiques, principalement du type α4(α5)β2. Toutefois, les effets d'injections répétées de nicotine n'ont pas été étudiés. La seule donnée relativement solide concerne l'auto-administration de nicotine, totalement supprimée chez des souris portant une sous-unité α2 invalidée (Picciotto et coll., 1998). De plus, l'invalidation *in vivo* de la sous-unité α6 par des oligonucléotides antisens affecte les propriétés stimulantes de la nicotine sur l'activité locomotrice (Le Novère et coll., 1999).

En supplément des récepteurs localisés sur les neurones dopaminergiques, certains auteurs ont proposé l'intervention de récepteurs nicotiniques α7 (Schilstrom et coll., 1998) situés sur les terminaisons glutamatergiques en provenance du cortex contactant les neurones dopaminergiques, ainsi que sur des interneurones GABAergiques (Mansvelder et coll., 2002). En revanche, certaines études excluent totalement l'implication d'α7 (Grottick et coll., 2000). Il convient toutefois de noter que, contrairement aux études portant sur les neurones dopaminergiques, les récepteurs α7 n'ont pas été identifiés par purification mais sur la base d'arguments indirects. En particulier, l'antagoniste méthyllycaconitine (MLA) est généralement utilisé (Markou et Paterson, 2001 ; Wooltorton et coll., 2003). Cependant, il a été montré que le MLA n'était pas totalement spécifique des récepteurs portant α7, mais pouvait aussi affecter les récepteurs possédant α6 (Klink et coll., 2001).

Enfin, les neurones du locus cœruleus expriment de nombreuses sous-unités, comme α3, α4, β2 (Wada et coll., 1989), β3 (Deneris et coll., 1989), β4 (Dineley-Miller et Patrick, 1992), α6 (Le Novère et coll., 1996). Les récepteurs nicotiniques α6β2α3 et/ou α6β2α3α4 localisés sur les terminaisons en provenance du locus cœruleus et contrôlant la libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal (Léna et coll., 1999) pourraient être impliqués dans le contrôle de la libération de dopamine par la nicotine.

En conclusion, la diversité des effets observés de la prise de nicotine ne fait que refléter la complexité du substrat neurobiologique sous-jacent. Il existe un très grand nombre de récepteurs nicotiniques, possédant des caractéristiques cinétiques, électrophysiologiques et pharmacologiques variées. La distribution des récepteurs est ciblée dans différents sous-compartiments membranaires des neurones. Par ailleurs, les motifs spatio-temporels d'expression spécifiques des sous-unités nicotiniques introduisent un niveau de richesse supplémentaire. Ce constat reflète les progrès énormes qu'a connu le domaine durant la dernière décennie. De plus, ces progrès vont aller en

s'accélérant avec l'ouverture d'une nouvelle ère grâce à la possibilité d'identifier des récepteurs nicotiniques particuliers, et d'approcher leur structure au niveau atomique. On peut désormais envisager sérieusement d'établir des pharmacopées ciblant simultanément et différentiellement plusieurs récepteurs nicotiniques, plus efficaces comme thérapie substitutive que la nicotine elle-même.

BIBLIOGRAPHIE

ALKONDON M, ROCHA ES, MAELICKE A, ALBUQUERQUE EX. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. V. α-bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors in olfactory bulb neurons and presynaptic modulation of glutamate release. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 1460-1471

ALKONDON M, PEREIRA EF, ALBUQUERQUE EX. Alpha-bungarotoxin- and methyllycaconitine-sensitive nicotinic receptors mediate fast synaptic transmission in interneurons of rat hippocampal slices. *Brain Res* 1998, **810** : 257-263

ARAMAKIS VB, METHERATE R. Nicotine selectively enhances NMDA mediated synaptic transmission during postnatal development in sensory neocortex. *J Neurosci* 1998, **18** : 8485-8495

ARQUEROS L, NAQUIRA D, ZUNINO E. Nicotine-induced release of catecholamines from rat hippocampus and striatum. *Biochem Pharmacol* 1978, **27** : 2667-2674

ARREDONDO J, NGUYEN VT, CHERNYAVSKY AI, BERCOVICH D, ORR-URTREGER A, et coll. Central role of alpha7 nicotinic receptor in differentiation of the stratified squamous epithelium. *J Cell Biol* 2002, **159** : 325-336

BATTAGLIOLI E, GOTTI C, TERZANO S, FLORA A, CLEMENTI F, FORNASARI D. Expression and transcriptional regulation of the human alpha3 neuronal nicotinic receptor subunit in T lymphocyte. *J Neurochem* 1998, **71** : 1261-1270

BENHAMMOU K, LEE M, STROOK M, SULLIVAN B, LOGEL J et coll. [(3)H]Nicotine binding in peripheral blood cells of smokers is correlated with the number of cigarettes smoked per day. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 2818-2829

BERRIDGE MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron* 1998, **21** : 13-26

BLANCHET C, EROSTEGUI C, SUGASAWA M, DULON D. Acetylcholine-induced potassium current of guinea pig outer hair cells : its dependence on a calcium influx through nicotinic-like receptors. *J Neurosci* 1996, **16** : 2574-2584

BORDEY A, FELZ P, TROUSLARD J. Patch-clamp characterization of nicotinic receptors in a subpopulation of lamina X neurons in rat spinal cord slices. *J Physiol* 1996, **490** : 673-678

BRADAIA A, TROUSLARD J. Fast synaptic transmission mediated by alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in lamina X neurones of neonatal rat spinal cord. *J Physiol* 2002, **544** : 727-739

BRAIN KL, TROUT SJ, JACKSON VM, DASS N, CUNNANE TC. Nicotine induces calcium spikes in single nerve terminal varicosities : a role for intracellular calcium stores. *Neuroscience* 2001, **106** : 395-403

BREJC K, VAN DIJK WJ, KLAASSEN RV, SCHUURMANS M, VAN DER OOST J et coll. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature* 2001, **411** : 269-276

BRUNZELL DH, RUSSELL DS, PICCIOTTO MR. In vivo nicotine treatment regulates mesocorticolimbic CREB and ERK signaling in C57Bl/6J mice. *J Neurochem* 2003, **84** : 1431-1441

CARTAUD J, BENEDITTI L, COHEN JB, MEUNIER JC, CHANGEUX JP. Presence of a lattice structure in membrane fragments rich in nicotinic receptor protein from the electric organ of Torpedo marmorata. *FEBS Lett* 1973, **33** : 109-113

CHAMPTIAUX N, GOTTI C, CORDERO-ERAUSQUIN M, DAVID DJ, PRZYBYLSKI C, et coll. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knockout mice. *J Neurosci* 2003, **23** : 7820-7829

CHANG K, BERG DK. Nicotinic acetylcholine receptors containing subunits are required for reliable synaptic transmission in situ. *J Neurosci* 1999, **19** : 3701-3710

CHANG K, BERG DK. Voltage-gated channels block nicotinic regulation of CREB phosphorylation and gene expression in neurons. *Neuron* 2001, **32** : 855-865

CHANG K, BERG DK. Nicotinic acetylcholine receptors containing subunits are required for reliable synaptic transmission in situ. *J Neurosci* 1999, **19** : 3701-3710

CHANGEUX JP, KASAI M, HUCHET M, MEUNIER JC. Extraction à partir du tissu électrique de gymnote d'une protéine présentant plusieurs propriétés caractéristiques du récepteur physiologique de l'acétylcholine. *Cte Ren Acad Sci Paris* 1970, **270D** : 2864-2867

CHANGEUX JP. Functional architecture and dynamics of the nicotinic acetylcholine receptor : an allosteric ligand-gated ion channel. *Fidia Res Found Neurosci Award Lect*1990, **4** : 21-168

CHANGEUX JP, EDELSTEIN S. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron* 1981, **21** : 959-980

CHAVEZ-NORIEGA LE, CRONA JH, WASHBURN MS, URRUTIA A, ELLIOTT KJ, JOHNSON EC. Pharmacological characterization of recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors hα2β2, hα2β4, hα3β2, hα3β4, hα4β2, hα4β4, hα7 expressed in Xenopus oocytes. *J Pharm Exp Ther* 1997, **280** : 346-356

CIMINO M, MARINI P, FORNASARI D, CATTABENI F, CLEMENTI F. Distribution of nicotinic receptors in cynomolgus monkey brain and ganglia : localization of alpha3 subunit messenger RNA, alpha-bungarotoxin and nicotine binding sites. *Neuroscience* 1992, **51** : 77-86.

CLARKE P, SCHWARTZ RD, PAUL S, PERT C, PERT A. Nicotinic binding in rat brain : autoradiographic comparison of [^{3}H]-ACh, [^{3}H]-nicotine and [^{125}I]-α-bungarotoxin. *J Neurosci* 1985, **5** : 1307-1313

COLQUHOUN LM, PATRICK JW. Alpha3, beta2, and beta4 form heteromeric neuronal nicotinic acetylcholine receptors in Xenopus oocytes. *J Neurochem* 1997, **69** : 2355-2362

CONTI-TRONCONI BM, DUNN SM, BARNARD EA, DOLLY JO, LAI FA et coll. Brain and muscle nicotinic acetylcholine receptors are different but homologous proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, **82** : 5208-5212

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 1992, **107** : 285-289

CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994, **653** : 278-284

CORRINGER PJ, BERTRAND S, GALZI JL, DEVILLERS-THIÉRY A, CHANGEUX JP, BERTRAND D. Mutational analysis of the charge selectivity filter of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Neuron* 1999, **22** : 831-843

CORRINGER PJ, LE NOVÈRE N, CHANGEUX JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000, **40** : 431-458

CORRIVEAU R, ROMANO SJ, CONROY W, OLIVA L, BERG DK. Expression of neuronal acetylcholine receptor genes in vertebrate skeletal muscle during development. *J Neurosci* 1995, **15** : 1372-1383

DAJAS-BAILADOR FA, MOGG AJ, WONNACOTT S. Intracellular Ca^{2+} signals evoked by stimulation of nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells : contribution of voltage-operated Ca^{2+} channels and Ca^{2+} stores. *J Neurochem* 2002, **81** : 606-614

DANI JA, HEINEMANN S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996, **16** : 905-908

DE BIASI M. Nicotinic mechanisms in the autonomic control of organ systems. *J Neurobiol* 2002, **53** : 568-579

DENERIS ES, BOULTER J, SWANSON LW, PATRICK J, HEINEMANN S. **B**eta3 : a new member of nicotinic acetylcholine receptor gene family is expressed in brain. *J Biol Chem* 1989, **264** : 6268-6272

DESCARRIES L, GISIGER V, STERIADE M. Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol* 1997, **53** : 603-625

DINELEY-MILLER K, PATRICK J. Gene transcripts for the nicotinic acetylcholine receptor subunit, beta4, are distributed in multiple areas of the rat central nervous system. *Mol Brain Res* 1992, **16** : 339-344

DINELEY KT, BELL KA, BUI D, SWEATT JD. Beta-amyloid peptide activates alpha7 nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus oocytes. *J Biol Chem* 2002, **277** : 25056-25061

DOURADO M, SARGENT PB. Properties of nicotinic receptors underlying Renshaw cell excitation by alpha-motor neurons in neonatal rat spinal cord. *J Neurophysiol* 2002, **87** : 3117-3125

EDELSTEIN SJ, SCHAAD O, HENRY E, BERTRAND D, CHANGEUX JP. A kinetic mechanism for nicotinic acetylcholine receptors based on multiple allosteric transitions. *Biol Cybern* 1996, **75** : 361-379

EDELSTEIN SJ, CHANGEUX JP. Allosteric transitions of the acetylcholine receptor. *Adv Protein Chem* 1998, **51** : 121-184

FERRARI R, LE NOVÈRE N, PICCIOTTO MR, CHANGEUX JP, ZOLI M. Acute and long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway after systemic or local single nicotine injections. *Eur J Neurosci* 2002, **15** : 1810-1818

FLORES C, ROGERS S, PABREZA L, WOLFE B, KELLAR K. A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha4-subunit and beta2-subunit and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Mol Pharmacol* 1992, **41** : 31-37

FRAZIER CJ, BUHLER AV, WEINER JL, DUNWIDDIE TV. Synaptic potentials mediated via alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1998, **18** : 8228-8235

FUCILE S, MATTER JM, ERKMAN L, RAGOZZINO D, BARABINO B et coll. The neuronal alpha6 subunit forms functional heteromeric acetylcholine receptors in human transfected cells. *Eur J Neurosci* 1998, **10** : 172-178

FUTAMI T, TAKAKUSAKI K, KITAI S. Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci Res* 1995, **21** : 331-342

FUXE K, AGNATI FL. Two principal modes of electrochemical communication in the brain : volume versus wiring transmission. *In* : Volume transmission in the brain : novel mechanisms for neural transmission. FUXE K, AGNATI LF eds Raven Press, New York, 1991

GALZI JL, DEVILLERS-THIÉRY A, HUSSY N, BERTRAND S, CHANGEUX JP, BERTRAND D. Mutations in the channel domain of a neuronal nicotinic receptor convert ion selectivity from cationic to anionic. *Nature* 1992, **359** : 500-505

GALZI JL, CHANGEUX JP. Neurotransmitter-gated ion channels as unconventional allosteric proteins. *Curr Opin Struct Biol* 1994, **4** : 554-565

GALZI JL, BERTRAND S, CORRINGER PJ, CHANGEUX JP, BERTRAND D. Identification of calcium binding sites that regulate potentiation of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *EMBO J* 1996, **15** : 5824-5832

GERFEN C. The neostriatal mosaic : multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1992, **15** : 285-320

GERZANICH V, KURYATOV A, ANAND R, LINDSTROM J. « Orphan » α6 nicotinic AChR subunit can form a functional heteromeric acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1997, **51** : 320-327

GERZANICH V, WANG F, KURYATOV A, LINDSTROM J. α5 Subunit alters desensitization, pharmacology, Ca^{++} permeability and Ca^{++} modulation of human neuronal α3 nicotinic receptors. *J Pharm Exp Ther* 1998, **286** : 311-320

GIRAUDAT J, DENNIS M, HEIDMANN T, CHANG J, CHANGEUX JP. Structure of the high-affinity binding site for noncompetitive blockers of the acetylcholine receptor : serine-262 of the delta subunit is labeled by [3H]chlorpromazine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, **83** : 2719-2723

GIORGUIEFF MF, LE FLOC'H ML, WESTFALL TC, GLOWINSKI J, BESSON MJ. Nicotinic effect of acetylcholine on the release of newly synthesized (3H)dopamine in rat striatal slices and cat caudate nucleus. *Brain Res* 1976, **106** : 117-131

GRADY SR, MEINERZ NM, CAO J, REYNOLDS AM, PICCIOTTO MR, et coll. Nicotinic agonists stimulates acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus : a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *J Neurochem* 2001, **76** : 258-268

GRANDO SA, HORTON RM, PEREIRA EF, DIETHELM-OKITA BM, GEORGE PM, et coll. A nicotinic acetylcholine receptor regulating cell adhesion and motility is expressed in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1995, **105** : 774-781

GRANDO S, HORTON RM, MAURO T, KIST D, LEE T, DAHL M. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 1996, **107** : 412-418

GRAY R, RAJAN AS, RADCLIFFE KA, YAKEHIRO M, DANI JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature* 1996, **383** : 713-716

GROENEWEGEN H, BERENDSE H, MEREDITH S, HABER S, VOORN P, et coll. Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. *In* : The mesolimbic dopamine system : from motivation to action. WILLNER P, SCHEEL-KRÜGER J. eds. Progress in Brain Research, vol. 79 Wiley & sons, Chichester 1991

GROTTICK AJ, TRUBE G, CORRIGALL WA, HUWYLER J, MALHERBE P, et coll. Evidence that nicotinic α7 receptors are not involved in the hyperlocomotor and rewarding effects of nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **294** : 1112-1119

HALL G, TURNER D. Effects of nicotine on the release of 3H-noradrenaline from the hypothalamus. *Biochem Pharmacol* 1972, **21** : 1829-1838

HALVORSEN SW, BERG DK. Identification of a nicotinic acetylcholine receptor on neurons using an alpha-neurotoxin that blocks receptor function. *J Neurosci* 1986, **6** : 3405-3412

HALVORSEN SW, BERG DK. Subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors from chick ciliary ganglia. *J Neurosci* 1990, **10** : 1711-1718

HAN ZY, LE NOVÈRE N, ZOLI M, CHAMPTIAUX N, HILL JA, CHANGEUX JP. localization of nAChR subunit mRNAs in the brain of Macaca mulatta. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 3664-3674

HAN ZY, ZOLI M, CARDONA A, BOURGEOIS JP, CHANGEUX JP, LE NOVÈRE N. Localization of [^{3}H]-nicotine, [^{3}H]-cytisine, [^{3}H]-epibatidine and [^{125}I]-α-bungarotoxin binding sites in the brain of Macaca mulatta. *J Comp Neurol* 2003, **461** : 49-60

HARFSTRAND A, ADEM A, FUXE K, AGNATI L, ANDERSSON K, NORDBERG A. Distribution of nicotinic cholinergic receptors in the rat tel- and diencephalon : a quantitative receptor autoradiographical study using [3H]-acetylcholine, [alpha-125I]bungarotoxin and [3H]nicotine. *Acta Physiol Scand* 1988, **132** : 1-14

HATTON GI, YANG QZ. Synaptic potentials mediated by alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in supraoptic nucleus. *J Neurosci* 2002, **22** : 29-37

HEFFT S, HULO S, BERTRAND D, MULLER D. Synaptic transmission at nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal organotypic cultures and slices. *J Physiol* 1999, **515** : 769-776

HENLEY JM, LINDSTROM JM, OSWALD RE. Acetylcholine receptor synthesis in retina and transport to optic tectum in goldfish. *Science* 1986, **232** : 1627-1629

HEVERS W, LÜDDENS H. The diversity of $GABA_A$ receptors. *Mol Neurobiol* 1998, **18** : 35-86

HIEL H, ELGOYHEN AB, DRESCHER DG, MORLEY BJ. Expression of nicotinic acetylcholine receptor mRNA in the adult rat peripheral vestibular system. *Brain Res* 1996, **738** : 347-352

HILL J, ZOLI M, BOURGEOIS JP, CHANGEUX JP. Immunocytochemical localization of a neuronal nicotinic receptor : the beta-2-subunit. *J Neurosci* 1993, **13** : 1551-1568

HOOVER F, GOLDMAN D. Temporally correlated expression of nAChR genes during development of the mammalian retina. *Exp Eye Res* 1992, **54** : 561-571

HUCHO F, OBERTHUR W, LOTTSPEICH F. The ion channel of the nicotinic acetylcholine receptor is formed by the homologous helices MII of the receptor subunits. *FEBS Lett* 1986, **205** : 137-142

HUGANIR RL, GREENGARD P. Regulation of neurotransmitter receptor desensitization by protein phosphorylation. *Neuron* 1990, **5** : 555-567

IBAÑEZ-TALLON I, MIWA JM, WANG HL, ADAMS NC, CRABTREE GW, et coll. Novel modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by association with the endogenous prototoxin lynx1. *Neuron* 2002, **33** : 893-903

IMOTO K, METHFESSEL C, SAKMANN B, MISHINA M, MORI Y, et coll. Location of a delta-subunit region determining ion transport through the acetylcholine receptor channel. *Nature* 1986, **324** : 670-674

IMPERATO A, MULAS A, DI CHIARA G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 1986, **132** : 337-338

JACOB MH, BERG DK. The ultrastructural localization of alpha-bungarotoxin binding sites in relation to synapses on chick ciliary ganglion neurons. *J Neurosci* 1983, **3** : 260-271

KAYADJANIAN N, RÉTAUX S, MENÉTREY A, BESSON MJ. Stimulation by nicotine of the spontaneous release of [3H]gamma aminobutiric acid in the substantia nigra and in the globus pallidus of the rat. *Brain Res* 1994, **649** : 129-135

KAO P, DWORK A, KALDANY R, SILVER M, WIDEMAN J, et coll. Identification of the α-subunit half-cystine specifically labeled by an affinity reagent for the acetylcholine receptor binding site. *J Biol Chem* 1984, **259** : 11662-11665

KARLIN A. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Rev Neurosci* 2002, **3** : 102-114

KISTLER J, STROUD RM. Crystalline arrays of membrane-bound acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, **78** : 3678-3682

KLAPPROTH H, RACKE K, WESSLER I. Acetylcholine and nicotine stimulate the release of granulocyte-macrophage colony stimulating factor from cultured human bronchial epithelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998, **357** : 472-475

KLINK R, DE KERCHOVE D'EXAERDE A, ZOLI M, CHANGEUX JP. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci* 2001, **21** : 1452-1463

KRAUSE R, BUISSON B, BERTRAND S, CORRINGER P, GALZI JL, et coll. Ivermectin : a positive allosteric effector of the α7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998, **53** : 283-294

KULAK JM, MCINTOSH JM, YOSHIKAMI D, OLIVERA BM. Nicotine-evoked transmitter release from synaptosomes : functional association of specific presynaptic acetylcholine receptors and voltage-gated calcium channels. *J Neurochem* 2001, **77** : 1581-1589

LAMBE EK, PICCIOTTO MR, AGHAJANIAN GK. Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2003, **28** : 216-225

LEBARGY F, BENHAMMOU K, MORIN D, ZINI R, URIEN S, et coll. Tobacco smoking induces expression of very-high-affinity nicotine binding sites on blood polymorphonuclear cells. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, **153** : 1056-1063

LÉNA C, CHANGEUX JP. Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1993, **16** : 181-186

LÉNA C, CHANGEUX JP, MULLE C. Evidence for « preterminal » nicotinic receptors on GABAergic axons in the rat interpeduncular nucleus. *J Neurosci* 1993, **13** : 2680-2688

LÉNA C, CHANGEUX JP. Role of Ca^{2+} ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. *J Neurosci* 1997, **15** : 576-585

LÉNA C, DE KERCHOVE D'EXAERDE A, CORDERO-ERAUSQUIN M, LE NOVÈRE N, ARROYO-JIMENEZ MM, CHANGEUX JP. Diversity and distribution of nicotinic acetylcholine receptors in the locus ceruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 12127-12131

LE NOVÈRE N, CHANGEUX JP. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor subunit family : an example of multigene family in excitable cells. *J Mol Evol* 1995, **40** : 155-172

LE NOVÈRE N, ZOLI M, CHANGEUX JP. Neuronal nicotinic receptor α6 subunit mRNA is selectively concentrated in catecholaminergic nuclei of the rat brain. *Eur J Neurosci* 1996, **8** : 2428-2439

LE NOVÈRE N, CORRINGER PJ, CHANGEUX JP. Improved secondary structure predictions for a nicotinic receptor subunit. Incorporation of solvent accessibility and experimental data into a 2D representation. *Biophys J* 1999, **76** : 2329-2345

LE NOVÈRE N, ZOLI M, LÉNA C, FERRARI R, PICCIOTTO MR, et coll. Involvement of α6 nicotinic receptor subunit in nicotine-elicited locomotion, demonstrated by *in vivo* antisense oligonucleotide infusion. *NeuroReport* 1999c, **10** : 2497-2401

LE NOVÈRE N, CHANGEUX JP. The Ligand Gated Ion Channel database. *Nucleic Acids Res* 1999, **27** : 340-342

LE NOVÈRE N, GRUTTER T, CHANGEUX J-P. Models of the extracellular domain of the nicotinic receptors and of agonist and Ca^{++} binding sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002a, **99** : 3210-3215

LE NOVÈRE N, CORRINGER PJ, CHANGEUX J-P. The diversity of subunit composition in nAChRs : evolutionary origins, physiological and pharmacological consequences. *J Neurobiol* 2002b, **53** : 447-456

LORING RH, DAHM L, ZIGMOND R. Localization of a-bungarotoxin binding sites in the ciliary ganglion of the embryonic chick : an autoradiographic study at the light and electron microscopic level. *Neuroscience* 1985 **14** : 645-660

LORING RH, ZIGMOND RE. Ultrastructural distribution of 125I-toxin F binding sites on chick ciliary neurons : synaptic localization of a toxin that blocks ganglionic nicotinic receptors. *J Neurosci* 1987, **7** : 2153-2162

LUETJE C, PATRICK J. Both α and β subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1991, **11** : 837-845

MACDERMOTT AB, ROLE LW, SIEGELBAUM SA. Presynaptic ionotropic receptors and the control of neurotransmitter release. *Annu Rev Neurosci* 1999, **22** : 443-485

MACHOVA E, EMLIKOVA V, DOLEAL V. Nicotine indirectly increases acetylcholine release in rat striatum. *J Neurochem* 2003, **85** : 16

MACKLIN KD, MAUS AD, PEREIRA EF, ALBUQUERQUE EX, CONTI-FINE BM. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 435-439

MAGGI L, SHER E, CHERUBINI E. Regulation of GABA release by nicotinic acetylcholine receptors in the neonatal rat hippocampus. *J Physiol (Lond)* 2001, **536** : 89-100

MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, **27** : 349-357

MANSVELDER HD, KEATH JR, MCGEHEE DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002, **33** : 905-919

MARCHI M, RISSO F, VIOLA C, CAVAZZANI P, RAITERI M. Direct evidence that release-stimulating alpha7* nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J Neurochem* 2002, **80** : 1071-1078

MARKOU A, PATERSON NE. The nicotinic antagonist methyllycaconitine has differential effects on nicotine self-administration and nicotine withdrawal in the rat. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 361-373

MARUBIO LM, ARROYO-JIMENEZ MM, CORDERO-ERAUSQUIN M, LÉNA C, LE NOVÈRE N, et coll. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999, **398** : 805-810

MAUS AD, PEREIRA EF, KARACHUNSKI PI, HORTON RM, NAVANEETHAM D, et coll. Human and rodent bronchial epithelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. M*ol Pharmacol* 1998, **54** : 779-788

MCCORMICK DA, PRINCE DA. Acetylcholine causes rapid nicotinic excitation in the medial habenular nucleus of guinea pig, in vitro. *J Neurosci* 1987a, **7** : 742-752

MCCORMICK DA, PRINCE DA. Actions of acetylcholine in the guinea-pig and cat medial and lateral geniculate nuclei, in vitro. *J Physiol* 1987b, **392** : 147-165

MCGEHEE DS, HEATH MJS, GELBER S, DEVAY P, ROLE LW. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995, **269** : 1692-1696

MITCHELL SN, SMITH KM, JOSEPH MH, GRAY JA. Increases in tyrosine hydroxylase messenger RNA in the locus cœruleus after a single dose of nicotine are followed by time-dependant increases in enzyme activity and noradrenaline release. *Neuroscience* 1993, **56** : 989-997

MIWA JM, IBAÑEZ-TALLON I, CRABTREE GW, SÁNCHEZ R, ŠALI A, et coll. Lynx1, an endogenous toxin-like modulator of nicotinic acetylcholine receptors in the mammalian CNS. *Neuron* 1999, **23** : 105-114

MIYAZAWA A, FUJIYOSHI Y, STOWELL M, UNWIN N. Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution : transverse tunnels in the channel wall. *J Mol Biol* 1999, **288** : 765-786

MIYAZAWA A, FUJIYOSHI Y, UNWIN N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* 2003, **423** : 949-955

MULLE C, VIDAL C, BENOIT P, CHANGEUX JP. Existence of different subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in rat habenulo-interpeduncuncular system. *J Neurosci* 1991, **11** : 2588-2597

MULLE C, CHOQUET D, KORN H, CHANGEUX JP. Calcium influx through nicotinic receptor in rat central neurons : its relevance to cellular regulation. *Neuron* 1992, **8** : 135-143

NAVANEETHAM D, PENN A, HOWARD J, CONTIFINE BM. Expression of the alpha7 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor in normal and myasthenic human thymuses. *Cell Mol Biol* 1997, **43** : 433-442

NISELL M, NOMIKOS GG, CHERGUI K, GRILLNER P, SVENSSON TH. Chronic nicotine enhances basal and nicotine-induced Fos immunoreactivity preferentially in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology* 1997, **17** : 151-161

NOSE I, HIGASHI H, INOKUCHI H, NISHI S. Synaptic responses of guinea pig and rat central amygdala neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1991, **65** : 1227-1241

ORR-URTREGER A, GÖLDNER FM, SAEKI M, LORENZO I, GOLDBERG L, et coll. Mice deficient in the α7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack α-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents. *J Neurosci* 1997, **17** : 9165-9171

ORTELLS MO, LUNT GG. Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 121-126

PAGLIUSI SR, TESSARI M, DEVEVEY S, CHIAMULERA C, PICH EM. The reinforcing properties of nicotine are associated with a specific patterning of c-fos expression in the rat brain. *Eur J Neurosci* 1996, **8** : 2247-2256

PANAGIS G, NISELL M, NOMIKOS GG, CHERGUI K, SVENSSON TH. Nicotine injections into the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Res* 1996, **19** : 133-142

PANG Y, KIBA H, JAYARAMAN A. Acute nicotine injections induce c-fos mostly in non-dopaminergic neurons of the midbrain of the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 1993, **20** : 162-170

PANDEY SC, ROY A, XU T, MITTAL N. Effects of protracted nicotine exposure and withdrawal on the expression and phosphorylation of the CREB gene transcription factor in rat brain. *J Neurochem* 2001, **77** : 943-952

PAULY JR, STITZEL JA, MARKS MJ, COLLINS AC. An autoradiographic analysis of cholinergic receptors in mouse brain. *Brain Res Bull* 1989, **22** : 453-459

PETTIT DL, SHAO Z, YAKEL JL. β-Amyloid$_{1-42}$ peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J Neurosci* 2001, **21**(RC120) : 1-5

PICCIOTTO MR, ZOLI M, LÉNA C, BESSIS A, LALLEMAND Y, et coll. Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain. *Nature* 1995, **374** : 65-67

PICCIOTTO MR, ZOLI M, RIMONDINI R, LÉNA C, MARUBIO LM, et coll. Acetylcholine receptors containing the β2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998, **391** : 173-177

PICCIOTTO MR, CORRIGALL WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction : neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci* 2002, **22** : 3338-3341

PONTIERI FE, TANDA G, ORZI F, DI CHIARA G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996, **382** : 255-257

RAMIREZ-LATORRE J, YU C, QU X, PERIN F, KARLIN A, ROLE L. Functional contributions of α5 subunit to neuronal acetylcholine receptor channels. *Nature* 1996, **380** : 347-351

REN T, SAGAR SM. Induction of c-fos immunostaining in the rat brain after the systemic administration of nicotine. *Brain Res Bull* 1992, **29** : 589-597

ROERIG B, NELSON DA, KATZ LC. Fast synaptic signaling by nicotinic acetylcholine and serotonin 5-HT$_3$ receptors in developing visual cortex. *J Neurosci* 1997, **17** : 8353-8862

ROGERS SW, GAHRING LC, COLLINS AC, MARKS M. Age-related changes in neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit α4 expression are modified by long-term nicotine administration. *J Neurosci* 1998, **18** : 4825-4832

ROGERS SW, GREGORI NZ, CARLSON N, GAHRING LC, NOBLE M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression by O2A/oligodendrocyte progenitor cells. *Glia* 2001, **33** : 306-313

ROLE LW, BERG DK. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron* 1996, **16** : 1077-1095

ROMANO DJ, CORRIVEAU RA, SCHWARTZ RL, BERG DK. Expression of the nicotinic receptor alpha7 gene in tendon and periosteum during early development. *J Neurochem* 1997a, **68** : 640-648

ROMANO SJ, PUGH PC, MCINTOSH JM, BERG DK. Neuronal-type acetylcholine receptors and regulation of α7 gene expression in vertebrate skeletal muscle. *J Neurobiol* 1997b, **32** : 69-80

ROSS SA, WONG JY, CLIFFORD JJ, KINSELLA A, MASSALAS JS, et coll. Phenotypic characterization of an alpha 4 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knock-out mouse. *J Neurosci* 2000, **20** : 6431-6441

ROWELL PP, WINKLER DL. Nicotinic stimulation of [3H]acetylcholine release from mouse cerebral cortical synatosomes. *J Neurochem* 1984, **43** : 1593-1598

RUBBOLI F, COURT J, SALA C, MORRIS C, CHINI B, PERRY E, CLEMENTI F. Distribution of nicotinic receptors in the human hippocampus and thalamus. *Eur J Neurosci* 1994, **6** : 1596-1604

SANDS SB, BARISH ME. Calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine-receptor channels in PC12 cells. *Brain Research* 1991, **560** : 38-42

SANDS SB, BARISH ME. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor currents in phaeochromocytoma (PC12) cells : dual mechanisms of rectification. *J Physiol Lond* 1992, **447** : 467-487

SCHILSTROM B, SVENSSON HM, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat : putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1998, **85** : 1005-1009

SÉGUÉLA P, WADICHE J, DINELEY-MILLER K, DANI JA, PATRICK JW. Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain-α7 : a nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci* 1993, **13** : 596-604

SCHAPIRA M, ABAGYAN R, TOTROV M. Structural model of nicotinic acetylcholine receptor isotypes bound to acetylcholine and nicotine. *BMC Struct Biol* 2002, **2** : 1 (http ://www.biomedcentral.com/1472-6807/2/1)

SELF DW, NESTLER EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Ann Rev Neurosci* 1995, **18** : 463-495

SERSHEN H, BALLA A, LAJTHA A, VIZI ES. Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 1997, **77** : 121-130

SHARMA G, VIJAYARAGHAVAN S. Nicotinic receptor signaling in nonexcitable cells. *J Neurobiol* 2002, **53** : 524-534

SHOOP R, MARTONE ME, YAMADA N, ELLISMAN MH, BERG DK. Neuronal acetylcholine receptors with α7 subunits are concentrated on somatic spines for synaptic signaling in embryonic chick ciliary ganglia. *J Neurosci* 1999, **19** : 692-704

SHOOP RD, ESQUENAZI E, YAMADA N, ELLISMAN MH, BERG DK. Ultrastructure of a somatic spine mat for nicotinic signaling in neurons. *J Neurosci* 2002, **22** : 748 756

SINE SM. The nicotinic receptor ligand binding domain. *J Neurobiol* 2002, **53** : 431-446

SINE SM, WANG HL, BREN N. Lysine scanning mutagenesis delineates structural model of the nicotinic receptor ligand binding domain. *J Biol Chem* 2002, **277** : 29210-29223

SORENSON E, SHIROYAMA T, KITAI S. Postsynaptic nicotinic receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuroscience* 1998, **87** : 659-673

SUGIYAMA H, CHANGEUX JP. Interconversion between different states of affinity for acetylcholine of the cholinergic receptor protein from Torpedo marmorata. *Eur J Biochem* 1975, **55** : 505-515

SUMMERS KL, GIACOBINI E. Effects of local and repeated systemic administration of (-)nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995, **20** : 753-759

TALIB S, OKARMA TB, LEBKOWSKI JS. Differential expression of human nicotinic acetylcholine receptor α subunit variants in muscle and non-muscle tissues. *Nucleic Acids Res* 1993, **21** : 233-237

TEICHBERG VI, SOBEL A, CHANGEUX JP. In vitro phosphorylation of acetylcholine receptor. *Nature* 1977, **267** : 540-542

TOYABE S, IIAI T, FUKUDA M, KAWAMURA T, SUSUKI S, et coll. Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in the periphery as well as thymus in mice. *Immunology* 1997, **92** : 201-205

UNWIN N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 1995, **373** : 37-43

UNWIN N. The Croonian Lecture 2000. Nicotinic acetylcholine receptor and the structural basis of fast synaptic transmission. *Phil Trans R Soc Lond Biol Sci* 2000, **355** : 1813-1829

VALERA S, BALLIVET M, BERTRAND D. Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 9949-9953

VERNALLIS A, CONROY W, BERG DK. Neurons assemble acetylcholine receptors with as many as three kinds of subunits while maintaining subunit segregation among receptor subtypes. *Neuron* 1993, **8** : 127-134

VERNINO S, AMADOR M, LUETJE CW, PATRICK J, DANI JA. Calcium modulation and high calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuron* 1992, **8** : 127-134

VIDAL C, CHANGEUX JP. Nicotinic and muscarinic modulations of excitatory synaptic transmission in the rat prefrontal cortex in vitro. *Neuroscience* 1993, **56** : 23-32

WADA E, WADA K, BOULTER J, DENERIS E, HEINEMANN S, PATRICK J, SWANSON LW. Distribution of Alpha2, Alpha3, Alpha4, and Beta2 neuronal nicotinic subunit mRNAs in the central nervous system : a hybridization histochemical study in rat. *J Comp Neurol* 1989, **284** : 314-335

WADA E, MCKINNON D, HEINEMANN S, PATRICK J, SWANSON LW. The distribution of mRNA encoded by a new member of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene family (α5) in the rat central nervous system. *Brain Res* 1990, **526** : 45-53

WAKKACH A, GUYON T, BRUAND C, TZARTOS S, COHENKAMINSKY S, BERRIHAKNIN S. Expression of acetylcholine receptor genes in human thymic epithelial cells - Implications for myasthenia gravis. *J Immunol* 1996, **157** : 3752-3760

WANG F, GERZANICH V, WELLS GB, ANAND R, PENG X. Assembly of human neuronal nicotinic receptor α5 subunits with α3, β2 and β4. *J Biol Chem* 1996, **271** : 17656-17665

WANG H, YU M, OCHANI M, AMELLA CA, TANOVIC M, et coll. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003, **421** : 384-388

WANG Y, NEUMAN R, BIEGER D. Nicotinic cholinoceptor-mediated excitation in ambigual motoneurons of the rat. *Neuroscience* 1991, **40** : 759-767

WEILL CL, MCNAMEE MG, KARLIN A. Affinity-labeling of purified acetylcholine receptor from Torpedo Californica. *Biochem Biophys Res Comm* 1974, **61** : 997-1003

WESTFALL T. Effect of nicotine and other drugs on the release of [^{3}H]norepinephrine and [^{14}C]dopamine in rat brain striatum and hypothalamus slices. *Neuropharmacology* 1974, **13** : 1025-1032

WHITING P, ESCH F, SHIMASAKI S, LINDSTROM J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor β-subunit is coded for by the cDNA clone α4. *FEBS Lett* 1987, **219** : 459-463

WILSON GG, KARLIN A. The location of the gate in the acetylcholine receptor channel. *Neuron* 1998, **20** : 1269-1281

WILSON GG, KARLIN A. Acetylcholine receptor channel structure in the resting, open, and desensitized states probed with the substituted-cysteine-accessibility method. *Neuron* 2001, **98** : 1241-1248

WILSON HORCH HL, SARGENT PB. Perisynaptic surface distribution of multiple classes of nicotinic acetylcoline receptors on neurons in the chicken ciliary ganglion. *J Neurosci* 1995, **15** : 7778-7795

WONG LA, GALLAGHER JP. A direct nicotinic receptor-mediated inhibition recorded intracellularly in vitro. *Nature* 1989, **341** : 439-442

WONNACOTT S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997, **20** : 92-98

WOOLTORTON JRA, PIPPDOPLICHKO I, BROIDE RS, DANI JA. Differential desensibilization and distribution of nicotinic acetylcholine receptro subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci* 2003, **23** : 3176-3185

ZHANG M, WANG Y, VYAS D, NEUMAN R, BIEGER D. Nicotinic cholinocepto-mediated excitatory postsynaptic potentials in rat nucleus ambiguus. *Exp Brain Res* 1993, **96** : 83-88

ZHANG ZW, COGGAN JS, BERG DK. Synaptic currents generated by neuronal acetylcholine receptors sensitive to alpha-bungarotoxin. *Neuron* 1996, **17** : 1231-1240

ZIA S, NDOYE A, NGUYEN VT, GRANDO SA. Nicotine enhances expression of the alpha3, alpha4, alpha5, and alpha7 nicotinic receptors modulating calcium metabolism and regulating adhesion and motility of respiratory epithelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997, **97** : 243-262

ZIA S, NDOYE A, LEE TX, WEBBER RJ, GRANDO SA. Receptor-mediated inhibition of keratinocyte migration by nicotine involves modulations of calcium influx and intracellular concentration. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 **293** : 973-981

ZOLI M, LE NOVÈRE N, HILL JA, CHANGEUX JP. Developmental regulation of nicotinic ACh receptor subunit mRNAs in the rat central and peripheral nervous systems. *J Neurosci* 1995, **15** : 1912-1939

ZOLI M, AGNATI LF. Wiring and volume transmission in the central nervous system : The concept of closed and open synapses. *Prog Neurobiol* 1996, **49** : 363-380

ZOLI M, LÉNA C, PICCIOTTO MR, CHANGEUX JP. Identification of four classes of brain nicotinic receptors using β2 mutant mice. *J Neurosci* 1998, **18** : 4461-4472

ZOLI M, MORETTI M, ZANARDI A, MCINTOSH JM, CLEMENTI F, GOTTI C. Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *J Neurosci* 2002, **22** : 8785-8789

5

Effets de la nicotine sur la neurotransmission cérébrale

Des données récentes de la neurobiologie ont permis de montrer que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis, nicotine…) augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales qui comprend le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal et nommé « circuit de la récompense » (figure 5.1) car il définit à chaque instant l'état de satisfaction physique et psychique dans lequel se trouve l'animal ou le sujet. Toutes ces structures reçoivent une innervation dopaminergique issue d'une même structure mésencéphalique, l'aire tegmentale ventrale (ATV). Les substances psychoactives, en modifiant la cinétique et l'amplitude de la production de dopamine, stimulent les structures du circuit de la récompense et induisent ainsi une sensation de satisfaction.

Dans les conditions physiologiques (en l'absence de traitement pharmacologique), l'activité des neurones dopaminergiques augmente à l'occasion de récompenses naturelles (nourriture, boisson, sexualité…). L'apprentissage conduit à ce que ce ne soit plus la récompense qui active les neurones dopaminergiques mais les signaux annonçant l'arrivée de cette récompense. Au cours de son développement, chaque individu se constitue donc un ensemble de signaux qui lui sont propres et dont la perception lui permet d'anticiper une satisfaction et de s'adapter à son obtention. Un signal non suivi de récompense déclenche une frustration. La prise de substances psychoactives, en activant les systèmes dopaminergiques de façon intense, conduit l'individu à mémoriser des événements qui n'ont pas de réalité physiologique mais qui, parce qu'ils sont associés à la prise du produit, l'en rendent dépendant.

Même si la conception dopaminergique des processus de dépendance représente une avancée considérable dans notre compréhension de la toxicomanie, la dopamine n'est vraisemblablement que le dernier maillon d'une chaîne neuronale impliquant, entre autres, des neuromodulateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine. En particulier, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus sont extrêmement sensibles aux perceptions sensorielles externes et la démonstration récente d'un couplage puissant

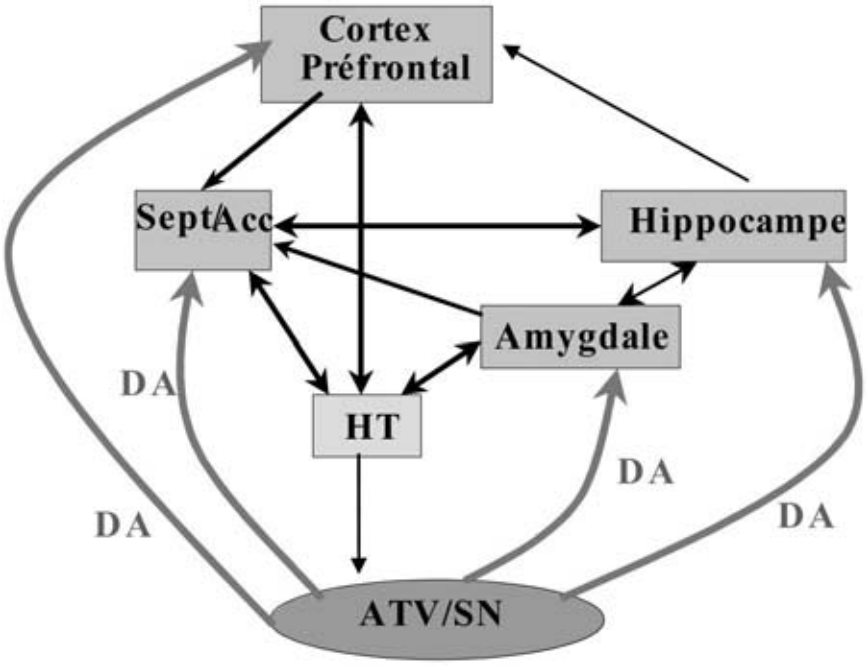


Figure 5.1 : Circuit cérébral de la récompense
Ce circuit peut être considéré comme constitué de plusieurs structures corticales et sous-corticales (en orange) qui sont reliées entre elles par des cellules effectrices (cf. texte). Les neurones dopaminergiques, modulateurs (en rouge), innervent toutes ces structures de façon divergente à partir de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et la substance noire (SN). L'ensemble des informations traitées par les neurones du circuit de la récompense converge vers l'hypothalamus (en vert) qui lui-même interagit avec les neurones dopaminergiques du mésencéphale (ATV/SN). Il est à noter qu'aucune information issue de l'environnement extérieur n'atteint l'hypothalamus sans avoir été préalablement traitée par une au moins des structures qui constituent le circuit de la récompense. DA = dopamine, Sep/Acc = septum / noyau accumbens, double flèche = interaction entre système effecteur et système modulateur.

entre les neurones noradrénergiques et dopaminergiques doit nous inciter à prendre en compte l'ensemble des systèmes de modulation. Cela paraît particulièrement vrai pour la nicotine dont l'effet sur les neurones dopaminergiques pourrait n'être que marginal dans son activité addictive.

Organisation du système nerveux central

Le cerveau est un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques. La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par

conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnés en fonction de chaque situation vécue par le sujet. Cette sélection serait réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé aux réseaux neuronaux effecteurs chargés de percevoir, de traiter et de traduire en actes moteurs les entrées sensorielles.

Les neurotransmetteurs synthétisés et libérés par les neurones effecteurs, qui constituent la très grande majorité des cellules du système nerveux central, sont l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acide glutamique, l'acide aspartique, éventuellement l'acétylcholine ou un neuropeptide.

Les neurones modulateurs qui libèrent les monoamines primaires (noradrénaline, dopamine, sérotonine) ont leurs corps cellulaires rassemblés dans le mésencéphale et envoient des projections divergentes vers l'ensemble du cerveau antérieur et postérieur. La divergence anatomique de ces neurones laisse penser qu'ils agissent en parallèle avec les voies qui permettent à l'information d'être traitée successivement par les différents nœuds fonctionnels que représente chaque structure cérébrale. Bien que ces neurones modulateurs, noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques, soient très minoritaires puisqu'ils ne représentent que moins de un pour cent des cent milliards de cellules présentes dans le cerveau, leurs transmissions sont les cibles privilégiées de la plupart des produits psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, drogues toxicomanogènes...). Dans ce circuit, la dopamine tiendrait vraisemblablement le rôle de modulateur final des sorties motrices ou psychiques. Ainsi, une atteinte du système dopaminergique peut se traduire aussi bien par des troubles moteurs, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, que psychiques, comme dans certaines psychoses telles que la schizophrénie.

Effets de la nicotine sur les systèmes dopaminergiques : de la libération de dopamine à la récompense cérébrale

Les systèmes dopaminergiques mésolimbique et mésocortical peuvent être le site d'une auto-stimulation par l'animal (Olds et Milner, 1954) et l'homme (Heath, 1960). Ce système neuronal qui est activé par la présentation de renforçateurs naturels, comme l'alimentation et l'activité sexuelle, semble permettre d'attribuer une valeur hédonique à des activités nécessaires à la survie de l'espèce. Toutes les substances psychoactives (cocaïne, amphétamine, alcool, opiacés) provoquent une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens (Di Chiara et Imperato, 1988 ; Tanda et coll., 1997). Cette activation anormale et excessive du système de récompense cérébrale pourrait être à l'origine de leur pouvoir toxicomanogène (Tassin, 1998). Une action similaire a été attribuée à la nicotine.

Implication des systèmes dopaminergiques dans la dépendance

Les voies dopaminergiques sont classiquement regroupées en quatre systèmes : tubéro-infundibulaire, nigrostriatal, mésolimbique et mésocortical. Ne seront présentées ici que les deux dernières voies qui sont impliquées dans les comportements motivationnels incluant l'activité liée au plaisir, et en particulier dans les propriétés renforçantes positives des drogues (Koob, 1992 ; Di Chiara, 1995). La voie mésolimbique est issue de l'aire tegmentale ventrale, innerve le striatum ventral (noyau accumbens et tubercule olfactif) et d'autres régions du système limbique (septum, complexe amygdaloïde et cortex piriforme). La voie mésocorticale provient également de l'aire tegmentale ventrale, et se projette dans les cortex frontal, cingulaire et entorhinal.

La dopamine agit par l'intermédiaire de cinq récepteurs, qui sont répartis en deux sous-familles, les récepteurs de type D1 (sous-types D_1 et D_5) qui stimulent l'activité de l'adénylyl cyclase et les récepteurs de type D2 (sous-types D_2, D_3, D_4) négativement couplés à l'adénylyl cyclase (Schwartz et coll., 1992 ; Sokoloff et coll., 2001). La prise de neuroleptiques, qui bloquent les récepteurs de la dopamine (Carlsson et Lindqvist, 1963), entraîne non seulement un état d'anhédonie et une diminution des effets renforçants des drogues, mais également une diminution de l'envie de prise de drogue suscitée par des stimuli environnementaux (Berger et coll., 1996). Chez l'homme, la prise d'halopéridol, un antagoniste dopaminergique de type D2, provoque une augmentation de la consommation de tabac, alors qu'un agoniste de ces mêmes récepteurs en diminue la consommation (Dawe et coll., 1995 ; McEvoy et coll., 1995 ; Caskey et coll., 1999 ; Caskey et coll., 2002). Ces données suggèrent que l'effet récompensant du tabac est médié par des récepteurs dopaminergiques. L'implication de la nicotine dans ce processus est admise, mais débattue (Brauer et coll., 2001). Des souris mutantes et des agents pharmacologiques sélectifs (Xu et coll., 1994 ; Maldonado et coll., 1997 ; Pilla et coll., 1999) ont permis d'impliquer les récepteurs D_1, D_2 et D_3 de la dopamine dans la dépendance aux drogues. Ces récepteurs sont exprimés dans le noyau accumbens, contrairement aux récepteurs D_4 et D_5 qui ne sont pas ou pratiquement pas exprimés dans cette structure (Defagot et coll., 2000 ; Rivera et coll., 2002). Il n'existe, à ce jour, que peu d'études évaluant de façon sélective le rôle des récepteurs D_1, D_2 et D_3 de la dopamine dans les effets renforçants de la nicotine (Le Foll et coll., 2003a et b).

L'administration de 6-hydroxydopamine (une neurotoxine détruisant les neurones dopaminergiques) dans le noyau accumbens du rat provoque une diminution de l'auto-administration de nicotine (Corrigall et coll., 1992). Cette diminution s'accompagne également d'une réduction de l'activité locomotrice de l'animal, mais à un degré moindre. On ne peut donc pas écarter, dans cette étude, un effet non spécifique sur la locomotion. L'effet sur la prise de nicotine est cohérent avec des études similaires réalisées avec des

psychostimulants (Lyness et coll., 1979 ; Roberts et coll., 1980 ; Pettit et coll., 1984). En revanche, l'administration d'antagonistes dopaminergiques de type D_1 et D_2 diminue l'auto-administration de nicotine (Corrigall et Coen, 1991). Or classiquement, l'administration par voie systémique de faibles doses d'antagonistes dopaminergiques augmente l'auto-administration de cocaïne (Davis et Smith, 1975 ; Yokel et Wise, 1975 et 1976 ; Ettenberg et coll., 1982), ce qui suggère une diminution de l'effet renforçant de la cocaïne dans ces conditions. Les rats semblent compenser cette diminution d'effet renforçant par une augmentation de l'auto-administration de cocaïne (ou une diminution de l'intervalle entre deux injections) ; cette réponse est également obtenue lorsqu'on diminue la dose unitaire de cocaïne que l'animal s'auto-administre. Ces résultats suggèrent qu'un blocage partiel des récepteurs dopaminergiques produit un blocage partiel de l'effet renforçant de la cocaïne. Des doses plus fortes d'antagonistes dopaminergiques provoquent fréquemment, mais pas toujours, un arrêt du comportement d'auto-administration après une période transitoire d'augmentation de ce comportement (Yokel et Wise, 1975 ; De Wit et Wise, 1977). Ainsi, l'effet obtenu par les antagonistes peut sembler paradoxal. Toutefois, puisque la nicotine présente un effet renforçant plus limité que les psychostimulants chez le rat (il est plus difficile d'obtenir une préférence spatiale conditionnée ou une auto-administration avec la nicotine qu'avec la cocaïne), il est naturel que les antagonistes dopaminergiques bloquent plus facilement les effets renforçants de la nicotine. Ainsi, beaucoup d'auteurs semblent tenir pour acquis l'implication des voies dopaminergiques dans les effets renforçants de la nicotine (Dani et Heinemann, 1996 ; Di Chiara, 2000 ; Dani et De Biasi, 2001). Les travaux de Schultz montrent également que les neurones dopaminergiques participent à une forme d'apprentissage (Mirenowicz et Schultz, 1996 ; Schultz et coll., 1997 ; Fiorillo et coll., 2003), la dépendance pouvant correspondre à une perturbation de ces systèmes d'apprentissage. L'influence de la nicotine sur ces processus n'a pas encore été évaluée.

La plupart des auteurs reconnaissent l'influence majeure des systèmes dopaminergiques dans la dépendance à la nicotine (Pich et coll., 1997 ; Balfour et coll., 2000 ; Di Chiara, 2000). Cependant, la nicotine, lorsqu'elle est administrée directement dans l'aire tegmentale ventrale, provoque un effet récompensant ou aversif en fonction des doses utilisées (Laviolette et Van der Kooy, 2003a) et le blocage de la transmission dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale provoque une augmentation de la sensibilité aux effets récompensants de la nicotine (Laviolette et Van der Kooy, 2003b). Sur ces arguments, l'équipe de Van der Kooy propose que des systèmes neuronaux distincts pourraient médier les effets récompensants et aversifs. Selon cette théorie, les effets aversifs seraient reliés au système dopaminergique, tandis que les effets récompensants seraient indépendants de la transmission dopaminergique (Laviolette et coll., 2002 ; Laviolette et Van der Kooy, 2003a et b). Ces auteurs proposent que les effets renforçants de la nicotine soient médiés par le noyau tegmental pédonculo-pontin. La lésion de ce noyau

atténue l'auto-administration de nicotine (Lanca et coll., 2000a) et bloque les effets récompensants de la nicotine injectée directement dans l'aire tegmentale ventrale (Corrigall et coll., 2002 ; Laviolette et coll., 2002). À ce jour, les arguments expérimentaux impliquant les neurones dopaminergiques dans les effets aversifs de la nicotine n'ont pas été reproduits par un autre laboratoire et surtout ils ne reposent que sur deux types de modèle (conditionnement de préférence spatiale et conditionnement aversif). Ces résultats doivent donc être confirmés par un modèle plus pertinent comme l'auto-administration de nicotine. Toutefois, ces données récentes suggèrent que d'autres régions cérébrales sont impliquées dans la dépendance à la nicotine. Le circuit neurobiologique qui sous-tend les effets renforçants de la nicotine reste à déterminer.

À quel niveau agit la nicotine sur les systèmes dopaminergiques ?

La nicotine provoque, comme les autres drogues, une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens chez le rongeur (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Schilstrom et coll., 1998b ; Di Chiara, 2000). Elle produit cet effet lors d'une administration systémique, mais également après administration directe dans l'aire tegmentale ventrale et dans le noyau accumbens. Bien que les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) soient exprimés dans l'ensemble du système nerveux central, ce sont ceux qui sont présents dans l'aire tegmentale ventrale qui semblent contribuer aux effets récompensants de la nicotine (Corrigall et coll., 1994 ; Nisell et coll., 1994a et b). L'administration de mécamylamine, un antagoniste des récepteurs nicotiniques, dans l'aire tegmentale ventrale bloque la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la nicotine, alors que la mécamylamine injectée dans le noyau accumbens n'a pas d'effet. En accord avec ces observations, l'activité électrique des neurones dopaminergiques est augmentée par la nicotine (Grenhoff et coll., 1986 ; Mereu et coll., 1987 ; Grenhoff et Svensson, 1988). La nicotine, comme les autres drogues d'abus, augmente la libération de dopamine dans l'écorce du noyau accumbens (Pontieri et coll., 1995). Ce résultat a été confirmé dans de nombreuses études (Pagliusi et coll., 1996 ; Pich et coll., 1998 ; Salminen et coll., 1999 ; Valjent et coll., 2002).

Mécanismes par lesquels la nicotine produit une libération de dopamine dans le noyau accumbens

Une administration aiguë de nicotine provoque une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui persiste plus d'une heure *in vivo* (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Di Chiara et Imperato, 1988 ; Schilstrom et coll., 1998b). Toutefois, les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents sur les neurones dopaminergiques se désensibilisent en quelques secondes, voire quelques minutes (Pidoplichko et coll., 1997 ; Dani et coll., 2000), ce qui a conduit à proposer que la libération prolongée de dopamine faisait intervenir d'autres mécanismes plus complexes *in vivo*.

L'administration dans l'aire tegmentale ventrale de substances modulant la libération de glutamate ou de GABA, respectivement acide aminé excitateur ou inhibiteur, module la libération de dopamine dans le noyau accumbens. La libération de ces neurotransmetteurs est sous le contrôle de récepteurs nicotiniques présynaptiques se projetant sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Mansvelder et coll., 2002). La nicotine provoque une augmentation transitoire de la transmission gabaergique dans le mésencéphale, cet effet étant suivi d'une inhibition persistante de la transmission gabaergique due à la désensibilisation des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine.

Un modèle permettant d'expliquer la libération prolongée de dopamine a été proposé (Mansvelder et McGehee, 2000 ; Mansvelder et coll., 2002). Ce modèle repose sur la constatation qu'il existe de nombreuses sous-unités constituant les récepteurs nicotiniques et qu'en fonction de leur composition en différentes sous-unités, ces récepteurs présentent des cinétiques de désensibilisation variables. Les récepteurs nicotiniques présents sur les neurones dopaminergiques comprennent les sous-unités α4 et α2. Les récepteurs nicotiniques présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres glutamatergiques comprennent les sous-unités α7 (Mansvelder et McGehee, 2000), tandis que les récepteurs présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres gabaergiques possèdent essentiellement les sous-unités α4 et β2 (Pidoplichko et coll., 1997 ; Charpantier et coll., 1998). Dans un premier temps, la nicotine agirait de façon immédiate sur les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques comprenant notamment la sous-unité β2 (Pidoplichko et coll., 1997). La dépolarisation des neurones dopaminergiques qui en résulte provoque des potentiels d'action et une libération de dopamine dans le noyau accumbens (Pidoplichko et coll., 1997). La nicotine agit également sur les neurones gabaergiques qui s'activent et se désensibilisent rapidement. La dépolarisation des neurones dopaminergiques par les récepteurs somatiques à l'acétylcholine coïncide avec l'augmentation de la transmission synaptique gabaergique. Il se produit également, une augmentation de la transmission glutamatergique médiée par les récepteurs contenant les sous-unités α7. Ces récepteurs se désensibilisent de façon beaucoup moins rapide et lorsque le neurone dopaminergique est suffisamment dépolarisé, l'augmentation de la transmission glutamatergique peut induire une potentialisation de la réponse (Mansvelder et McGehee, 2000). La récupération de la transmission gabaergique nécessite environ une heure, ce qui est en accord avec la libération prolongée de dopamine observée *in vivo* (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Di Chiara et Imperato, 1988 ; Schilstrom et coll., 1998b). Par ce système excitateur/inhibiteur, il semble possible de moduler la libération de dopamine induite par la nicotine dans le noyau accumbens (Schiffer et coll., 2001). Toutefois, certains auteurs proposent une hypothèse alternative (Buisson et Bertrand, 2002). En effet, il existe dans le cerveau des fumeurs une augmentation réactionnelle (*up-regulation)* du nombre des récepteurs nicotiniques (Perry et coll., 1999). Les conséquences

fonctionnelles de cette *up-regulation* ne sont pas déterminées, mais il semble qu'après exposition prolongée à la nicotine, certaines réponses puissent être accrues (Buisson et Bertrand, 2001). Ainsi, si une telle régulation fonctionnelle avait lieu *in vivo* (ce qui n'est pas encore montré), les récepteurs comprenant les sous-unités α4 et β2 pourraient être « up-régulés » dans un état de haute affinité à conductance élevée, pouvant augmenter la dépolarisation présynaptique et favoriser la libération de dopamine (Buisson et Bertrand, 2002).

Existe-t-il une libération de dopamine induite par la nicotine chez l'homme ?

Les données cohérentes obtenues chez le rongeur contrastent avec le peu d'informations concernant les primates. Deux études rapportent une diminution de la liaison cérébrale de raclopride[^{11}C] par tomographie à émission de positons chez le singe (Dewey et coll., 1999 ; Tsukada et coll., 2002), ce qui semble indiquer une libération de dopamine (qui déplace le radioligand par compétition). Toutefois, dans ces deux études, cette diminution était observée alors que les singes étaient anesthésiés, une situation connue pour interférer avec la liaison de nombreux agents pharmacologiques *in vivo* (Onoe et coll., 1994 ; Tsukada et coll., 1999, 2000a et b). Or, la nicotine, contrairement à l'amphétamine à faible dose, ne semble pas déplacer ce radioligand chez le singe vigile (Tsukada et coll., 2002), ce qui indiquerait l'absence de libération de dopamine induite par la nicotine chez le singe. De plus, des résultats préliminaires semblent indiquer que la consommation de 5 à 6 cigarettes ne produit pas de déplacement de la liaison de raclopride[^{11}C] chez le fumeur après une nuit d'abstinence (Barrett, 2001). Il n'existe aucune étude évaluant chez l'homme l'effet de l'administration de nicotine par voie intraveineuse sur la liaison de raclopride[^{11}C]. Ainsi, alors qu'il existe de nombreuses données expérimentales chez le rongeur, rien ne permet à l'heure actuelle d'assurer que la nicotine provoque une libération de dopamine dans le striatum chez l'Homme ou le singe. Il faut en outre noter que les libérations de dopamine induites par la nicotine chez le rongeur sont faibles.

Neuro-adaptations induites par la nicotine dans le système dopaminergique

Plusieurs équipes ont recherché les altérations induites par la prise de nicotine chez l'animal afin d'identifier le substratum neurobiologique de la dépendance. Une seule administration de nicotine peut entraîner des modifications de l'expression de neuropeptides ou de récepteurs dopaminergiques (Dhatt et coll., 1995 ; Li et coll., 1995 ; Houdi et coll., 1998 ; Le Foll et coll., 2003a). Des changements sont également observés au niveau de l'expression des ARNm codant pour la tyrosine hydroxylase et les récepteurs glutamatergiques dans le mésencéphale (Ferrari et coll., 2002). C'est d'ailleurs dans cette structure qu'une application aiguë de nicotine induit un phénomène de

potentialisation à long terme dépendant des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dans les neurones dopaminergiques (Mansvelder et McGehee, 2000). Un des résultats les plus marquants de ces dernières années repose sur la constatation que la nicotine, comme les psychostimulants, la morphine et l'éthanol, facilite l'excitabilité synaptique en modifiant l'équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Saal et coll., 2003). Cet effet n'est pas observé avec des substances qui n'entraînent pas de dépendance, comme la fluoxetine et la carbamazepine (Saal et coll., 2003). Il est important de noter que cette étude électrophysiologique a été conduite avec uniquement des administrations aiguës de nicotine et on ne connaît pas à ce jour l'influence d'un traitement chronique sur ce processus. Néanmoins, il est possible que cette potentialisation soit un phénomène commun à toutes les drogues, qu'elle puisse faciliter l'initiation de la dépendance.

L'administration chronique de nicotine produit des altérations morphologiques des neurones de l'aire tegmentale ventrale (Sbarbati et coll., 2002). Plusieurs études ont recherché les neuro-adaptations résultant d'une exposition chronique à la nicotine. Lors de l'administration répétée de drogue, les animaux développent progressivement une réponse exacerbée à l'administration d'une dose pourtant identique de cette même drogue : c'est la sensibilisation comportementale (Tatum et Seevers, 1929 ; Downs et Eddy, 1932). Cette sensibilisation comportementale a été décrite chez le rat pour la cocaïne, l'amphétamine, la nicotine, les opiacés et même l'alcool (Robinson et Berridge, 2001). Les neuro-adaptations observées lors de la sensibilisation comportementale pourraient refléter les altérations induites par les prises répétées de drogue sur le système motivationnel qui contrôle la prise de drogue (Robinson et Berridge, 1993 et 2001). Une augmentation de la libération de dopamine a été proposée par certains auteurs comme un mécanisme expliquant la sensibilisation comportementale à la nicotine (Schiffer et coll., 2001 ; Shim et coll., 2001) ; toutefois, cette augmentation n'a pas été constamment retrouvée (Nisell et coll., 1996 ; Birrell et Balfour, 1998 ; Cadoni et Di Chiara, 2000). Une hypersensibilité des neurones dopaminergiques postsynaptiques pourrait participer à cette sensibilisation comportementale (Le Foll et coll., 2003a). Cette hypersensibilité pourrait être reliée à une augmentation de l'expression du récepteur D_3 de la dopamine dans le noyau accumbens, puisque aucun changement de l'expression des récepteurs D_1 ou D_2 de la dopamine n'a été observé dans cette situation (Le Foll et coll., 2003a). Une induction de l'expression du récepteur D_3 de la dopamine est notée également dans le noyau accumbens d'animaux conditionnés à la nicotine (Le Foll et coll., 2003b). Des ligands sélectifs de ce récepteur pourraient, en normalisant la transmission dopaminergique, présenter une aide dans l'arrêt du tabac (Le Foll et coll., 2003b), comme cela a été proposé dans le cas de la dépendance à la cocaïne (Pilla et coll., 1999 ; Le Foll et coll., 2000).

Les modèles animaux ont permis d'identifier différents facteurs de rechute après le sevrage. Parmi ceux-ci, l'administration de drogue, les stimuli stressants et les facteurs environnementaux semblent les mieux caractérisés (voir Shalev et coll., 2002, pour revue). Il apparaît que ces phénomènes de rechute impliquent des mécanismes neurobiologiques différents (Shaham et coll., 2003). Ces modèles animaux ont surtout été développés pour étudier la rechute aux psychostimulants et aux opiacés, mais ils semblent également pertinents dans le cas du tabagisme (Brandon et coll., 1986). En effet, dans une population de fumeurs abstinents, la prise d'une cigarette provoque une rechute chez une majorité d'entre eux, la moitié retournant à un tabagisme régulier en moins de 24 heures (Brandon et coll., 1986). Les stimuli stressants sont fréquemment évoqués chez le fumeur pour expliquer la rechute (Shiffman et coll., 1986) et l'influence des stimuli environnementaux semble plus importante que les symptômes physiques du sevrage qui ne sont que transitoires et qui n'expliquent qu'une faible proportion des rechutes au tabac (Marlatt et Gordon, 1985). Ces stimuli environnementaux sont particulièrement importants chez le fumeur, qui a développé durant des années de multiples associations entre certaines situations et le fait de fumer (O'Brien et coll., 1992 et 1998). La présentation de ces stimuli peut induire une pulsion irrépressible à consommer du tabac et représenter une cause de rechute (Stewart et coll., 1984 ; Johanson et Fischman, 1989 ; Gawin, 1991). Avec les progrès de l'imagerie cérébrale, il est désormais possible d'explorer les structures cérébrales impliquées dans la réactivité aux stimuli conditionnels directement chez l'homme, avec notamment la technique d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf). La présentation de ces stimuli conditionnels provoque une activation d'un réseau neuronal qui comprend notamment l'aire tegmentale ventrale, ce qui suggère que les neurones dopaminergiques sont activés lors de la présentation de stimuli conditionnels associés au tabagisme (Due et coll., 2002). Le noyau accumbens est une structure de faible dimension et difficilement abordée par ces études. Néanmoins, une étude réalisée chez l'animal montre que la présentation d'un environnement associé aux effets de la nicotine induit une activité neuronale dans le noyau accumbens (Schroeder et coll., 2001). Or la libération de dopamine dans le noyau accumbens facilite le comportement de recherche de drogue chez l'animal (Phillips et coll., 2003). Ainsi, l'exposition à la nicotine induit des neuro-adaptations au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens qui semblent induire une facilitation de l'excitabilité neuronale au niveau du noyau accumbens. Mais, alors que de nombreuses études ont été conduites sur les mécanismes neurobiologiques de la rechute (Sutton et coll., 2003) ou des pulsions à consommer de la cocaïne ou des opiacés (Grimm et coll., 2003), il existe beaucoup moins d'études concernant la nicotine.

Effet du sevrage sur le système de récompense

La technique d'auto-stimulation intracérébrale permet d'évaluer le seuil de récompense d'un animal. L'animal porte une électrode implantée dans une aire cérébrale spécifique par l'intermédiaire de laquelle il a la possibilité de s'administrer un courant de faible intensité, par exemple en appuyant sur un levier ou en introduisant le museau dans un orifice pratiqué dans l'une des parois de la cage d'expérience (Kornetsky et coll., 1979). Le taux de réponse et le seuil d'auto-stimulation (intensité minimale de courant qui induit le comportement d'auto-stimulation) permettent une évaluation de la valeur récompensante de la stimulation perçue par l'animal. Une augmentation de cette valeur récompensante se manifeste soit par une augmentation du taux de réponse, soit par une diminution du seuil d'auto-stimulation. Cette technique présente l'avantage de stimuler directement le système de récompense et élimine ainsi les effets non spécifiques des tests de consommation spontanée. Lorsqu'on provoque un sevrage en nicotine chez un rat qui a été au préalable traité en chronique par de la nicotine, on observe une augmentation du seuil de récompense, un effet qui s'interprète comme une plus grande difficulté de l'animal à ressentir du plaisir (Epping-Jordan et coll., 1998).

L'arrêt du tabac s'accompagne également d'une augmentation du risque de dépression chez le fumeur (Glassman et coll., 2001). Il est tentant de relier les deux phénomènes, car les neurones dopaminergiques appartiennent à ce système de récompense et un dysfonctionnement des neurones dopaminergiques a été proposé dans la dépression (Willner, 1997). Ainsi, il est possible que la nicotine puisse chez certains sujets posséder un effet antidépresseur, comme le suggère une étude clinique (Salin-Pascual et coll., 1996). Cette propriété pourrait faciliter la dépendance à la nicotine chez des sujets prédisposés (Balfour et Ridley, 2000).

Effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques

La très grande majorité des fibres noradrénergiques ascendantes provient du locus cœruleus, un noyau du mésencéphale. Néanmoins, d'autres fibres ascendantes qui n'atteignent pas le cortex cérébral proviennent de noyaux noradrénergiques encore plus profonds situés dans le bulbe et le pont.

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que la nicotine augmente la libération et la synthèse de noradrénaline. Les augmentations de libération sont obtenues aussi bien à partir de coupes de cerveau (hypothalamus, cervelet, cortex cérébral, hippocampe) (Hall et Turner, 1972 ; Goodman, 1974 ; Arqueros et coll., 1978 ; Snell et Johnson, 1989 ; Sacaan et coll., 1995 ; Sershen et coll., 1997) que de synaptosomes, reconstitution *in vitro* de terminaisons synaptiques (Yoshida et coll., 1980 ; Clarke et Reuben, 1996) ou même *in vivo* (Fu et coll., 2001). Cette libération est bloquée par la

tétrodotoxine sur les coupes d'hippocampe, ce qui signifie qu'il s'agit d'une libération dépendante du potentiel d'action (Sacaan et coll., 1995).

La synthèse de noradrénaline est augmentée par l'injection systémique de nicotine dans différents sites de projection noradrénergique tels que l'hippocampe et l'hypothalamus (Mitchell et coll., 1989) et cet effet disparaît après lésion du faisceau dorsal noradrénergique alors que la lésion du faisceau ventral est sans effet, ce qui suggère que les neurones noradrénergiques impliqués proviennent du locus cœruleus (Mitchell et coll., 1990).

L'administration chronique de nicotine à des rats augmente la synthèse de tyrosine hydroxylase, la première enzyme de synthèse de la noradrénaline, dans le locus cœruleus pendant environ une semaine alors qu'au niveau des sites de projection (hippocampe, hypothalamus, cortex, cervelet) l'augmentation persiste jusqu'à 3 semaines (Mitchell et coll., 1991 ; Smith et coll., 1991). Une forte dose de nicotine (0,8 mg/kg) augmente la synthèse de l'ARN messager codant pour la tyrosine hydroxylase dans le locus cœruleus au cours d'une période qui se maintient un peu moins d'une semaine ; les taux d'enzyme sont augmentés dans les corps cellulaires au bout d'une semaine et après trois semaines dans les terminaisons de l'hippocampe et de l'hypothalamus.

Chez des animaux anesthésiés, la nicotine augmente de façon immédiate et intense l'activité des neurones noradrénergiques du locus cœruleus de façon dose-dépendante (Engberg et Svensson, 1980 ; Svensson et Engberg, 1980). Ces auteurs ont proposé que cette activation provienne d'afférences sensorielles périphériques (Hajos et Engberg, 1988 ; Chen et Engberg, 1989 ; Engberg, 1989) plutôt que d'effets directs sur les neurones du locus cœruleus. Cette activation serait due à des afférences glutamatergiques en provenance du noyau paragigantocellulaire (Engberg, 1989). Néanmoins, l'administration systémique de nicotine libère la noradrénaline dans l'hippocampe selon un processus sensible à la mécamylamine, un bloqueur central du canal nicotinique, indiquant que cette libération est due à l'activation de récepteurs nicotiniques centraux (Mitchell, 1993). D'autre part, l'administration d'hexaméthonium, un bloquant des récepteurs nicotiniques périphériques, peut bloquer l'effet de la nicotine systémique sur les neurones du locus cœruleus chez des animaux anesthésiés (Hajos et Engberg, 1988) mais pas la libération de noradrénaline dans l'hippocampe d'animaux conscients (Mitchell et coll., 1989 ; Brazell et coll., 1991). Enfin, des expériences d'injections locales (hippocampe, locus cœruleus) de mécamylamine ont indiqué que la nicotine pouvait libérer de la noradrénaline lors de la stimulation de récepteurs nicotiniques hippocampiques mais que l'effet sur la libération de noradrénaline obtenue lors d'injections systémiques nécessitait la stimulation de récepteurs nicotiniques du locus cœruleus (Mitchell, 1993).

En résumé, la nicotine en injection systémique aiguë semble entraîner une activation immédiate, brève et indirecte des neurones du locus cœruleus due à la stimulation de récepteurs nicotiniques périphériques et une activation de

ces mêmes neurones moins intense, plus durable et directe qui pourrait être responsable de l'augmentation de la libération de noradrénaline dans les sites de projection.

Différentes expériences ont essayé de caractériser les sous-unités des récepteurs nicotiniques responsables des effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques. Ces études ont été réalisées à partir de toxines ou de composés pharmacologiques (α-bungarotoxine, methyllycaconitine [MLA], di-hydro-â-erythroïdine (DHβE ...) considérés comme antagonistes spécifiques de certaines sous-unités du récepteur nicotinique (Fu et coll., 1999 ; Mitchell, 1993). D'une façon générale, la libération de noradrénaline semble due à la stimulation de récepteurs composés de sous-unités non-α7 présents à proximité du locus cœruleus et de récepteurs « α7 » situés à distance de ce noyau (Fu et coll., 1999). De façon plus précise, Léna et coll. (1999) ont montré que tous les neurones du locus cœruleus portaient une sous-unité β2 alors que seulement 3 % contenaient une sous-unité α2. Deux sous-populations, A et B, ont été définies selon des critères électrophysiologiques et en lien avec leur contenu en ARN messager. Les cellules A sont petites et contiennent des sous-unités α3 et β4 (avec la présence de sous-unités α6, β3, α5 et α4) et les cellules B, plus grosses, portent des sous-unités α6 et β3 et éventuellement α4 mais jamais α3 et β4. Compte tenu des sensibilités différentes de ces cellules à la nicotine et à la cytisine, il a pu être démontré que les terminaisons noradrénergiques de l'hippocampe proviennent des cellules B et que ces terminaisons contiennent des sous-unités β3. En résumé, l'hétéro-oligomère α6β3β2(α4) est le récepteur majoritaire de la voie locus cœruleus-hippocampe (Lena et coll., 1999).

Comme nous l'avons déjà mentionné, le locus cœruleus envoie des projections noradrénergiques vers l'ensemble de l'axe cérébral antérieur et semble jouer un rôle dans les processus d'éveil et de vigilance en réponse aux stimuli sensoriels et environnementaux (Foote et coll., 1983). Il sert aussi de relais aux informations issues du système périphérique autonome destinées au cerveau (Svensson, 1987). Par ailleurs, les cellules du locus cœruleus semblent être les premières cibles de nombreuses substances psychotropes telles que les antidépresseurs tricycliques et les drogues d'abus (Olpe et coll., 1983 ; Svensson, 1987). Enfin, si l'on ajoute qu'il a été montré récemment que les neurones noradrénergiques sont couplés aux neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs α1b-adrénergiques et qu'ils jouent par conséquent un rôle permissif dans les effets psychostimulants, moteurs et renforçants des drogues d'abus (Darracq et coll., 1998 ; Drouin et coll., 2002), il semble logique de considérer l'effet de la nicotine sur les cellules noradrénergiques comme un élément primordial dans la compréhension des mécanismes toxicomanogènes du tabac.

Effets de la nicotine sur les neurones sérotoninergiques

Bien que la nicotine induise souvent la libération de neurotransmetteurs lors de la stimulation de ses récepteurs présynaptiques (Wonnacott, 1997), elle modifie la libération de sérotonine (5-HT) sans que l'on ait pu mettre en évidence de récepteurs nicotiniques sur les terminaisons sérotoninergiques. Ainsi dans le cortex, la nicotine ou un agoniste des récepteurs α4β2 (le RJR-2403) augmente la libération de sérotonine chez des rats libres de leurs mouvements (Summers et Giacobini, 1995 ; Summers et coll., 1996) sans que soit démontrée la présence de récepteurs nicotiniques sur des axones sérotoninergiques (Schwartz et coll., 1984). Des études immunocytochimiques en microscopie confocale suggèrent que le récepteur α4 est co-localisé avec le récepteur 5-HT3 sur des terminaisons axonales (Nayak et coll., 2000). Dans le striatum, au même titre que dans l'hippocampe, les libérations de sérotonine induites par des agonistes nicotiniques n'ont été jusqu'à présent observées que *in vitro* sur des coupes ou des synaptosomes (Lendvai et coll., 1996 ; Reuben et Clarke, 2000). C'est sans doute au niveau du raphé dorsal, une des principales localisations des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques ascendants, que les résultats sont les plus clairs. La nicotine augmente dans un premier temps l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, ce qui augmente la libération de sérotonine et bloque l'activité électrique des neurones du raphé à la suite de la stimulation des récepteurs 5-HT1A somato-dendritiques (Li et coll., 1998 ; Mihailescu et coll., 1998 ; Engberg et coll., 2000). Ces effets de la nicotine sur l'activité des neurones du raphé dorsal ont été rapprochés de l'effet anxiolytique de la nicotine (Cheeta et coll., 2001a). Ce dernier est aboli par la DHβE, un antagoniste des récepteurs α4β2 (Cheeta et coll., 2001b).

A priori, un rôle de la transmission sérotoninergique dans les propriétés renforçantes de la nicotine apparaîtrait peu probable si l'on s'en tenait simplement au fait que les produits qui modifient la transmission sérotoninergique ne changent pas l'auto-administration de nicotine chez l'animal. Ces expériences ont utilisé soit des antagonistes des récepteurs 5-HT3 comme l'ondansetron, le MDL72222 ou l'ICS205-930 (Montgomery et coll., 1993 ; Corrigal et Coen, 1994), soit la sertraline qui est, entre autres, un inhibiteur de la recapture de sérotonine (Arnold et coll., 1995). D'autres auteurs (Carboni et coll., 1989) ont cependant montré que les antagonistes du récepteur 5-HT3 bloquaient les effets stimulants dopaminergiques et de préférence de place de la nicotine et qu'ils réduisaient la réaction de sursaut induite par le sevrage à la nicotine (Costall et coll., 1990 ; Suzuki et coll., 1997). Une réduction de la réaction de sursaut au sevrage de la nicotine a également été observée lors de l'administration d'antagonistes du récepteur 5-HT1A (Rasmussen et Czachura, 1997). D'autres expériences pharmacologiques ont montré une baisse de l'activité locomotrice et des effets renforçants de la nicotine lors de l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT2C, le Ro-60-0175 (Grottick et coll., 2001). Enfin, plusieurs articles issus de la

même équipe (Olausson et coll., 1999, 2001a et b, 2002) se sont intéressés aux relations entre les effets de la nicotine et la transmission sérotoninergique. De toute évidence, la sérotonine intervient dans les processus d'inhibition comportementale et la modification de cette transmission est susceptible d'influer sur les réactions comportementales à la nicotine. Ainsi, un traitement au citalopram, un bloquant de la recapture de sérotonine, ou l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT2, le DOI, bloque l'expression de la sensibilisation comportementale à la nicotine mais n'en bloque pas l'induction, c'est-à-dire n'empêche pas la sensibilisation comportementale de se développer lors de la répétition des prises de nicotine (Olausson et coll., 1999 et 2001b).

Il serait trop long de décrire toutes les interactions qui ont été confirmées ou infirmées entre la transmission sérotoninergique et la nicotine. Deux revues récentes (Olausson et coll., 2002 ; Seth et coll., 2002) montrent sans ambiguïté que la sérotonine a un rôle dans les processus de dépendance induits par la nicotine, même si les mécanismes intimes de cette relation sont encore mal connus. Deux éléments récents ont sans doute contribué à rendre ces études complexes : d'une part, il semble que deux sous-types des récepteurs 5-HT2, le 5-HT2A et le 5-HT2C, ont des effets opposés sur la modulation dopaminergique (Lucas et Spampinato, 2000), d'autre part, il semble qu'il existe des phénomènes de compensation entre les transmissions noradrénergique et sérotoninergique tels que le blocage de l'une peut être compensé par l'autre (Auclair et coll., 2003).

Interactions de la nicotine avec les systèmes effecteurs

Comme nous l'avons évoqué, les cellules effectrices, GABAergiques et glutamatergiques, représentent l'essentiel des neurones du système nerveux central. D'autre part, la dopamine a pris une place prépondérante dans toutes les études s'intéressant à l'addiction. Il est donc logique que la majeure partie des études sur les interactions entre la nicotine et les systèmes effecteurs aient en fait analysé l'impact de la nicotine dans la relation cellules effectrices-dopamine. Ces cellules dopaminergiques se trouvant dans l'aire tegmentale ventrale, beaucoup d'études se sont focalisées sur cette structure.

Nicotine et GABA

La stimulation des récepteurs présynaptiques nicotiniques semble provoquer la libération du neurotransmetteur contenu dans la terminaison correspondante et les neurones GABAergiques ne dérogent pas à cette règle, bien que certaines controverses aient eu lieu afin de savoir si l'effet de la nicotine était direct ou indirect (Bianchi et coll., 1995 ; Kayadjanian et coll., 1994). Même si l'effet indirect est probable, l'effet direct est clair puisqu'il a été démontré

sur des synaptosomes issus de plusieurs régions cérébrales (Lu et coll., 1998). Différentes expériences pharmacologiques ou utilisant des mutants dépourvus de la sous-unité β2 du récepteur nicotinique indiquent que le récepteur qui permet l'augmentation présynaptique de la libération de GABA est du type α4β2 (Lu et coll., 1998). En fait, les neurones GABAergiques répartis dans l'ensemble du système nerveux central possèdent des récepteurs nicotiniques dont la stimulation augmente l'activité électrique des neurones GABAergiques et la libération de GABA (Alkondon et coll., 1999 et 2001 ; Léna et Changeux, 1997). Dans le cas de l'aire tegmentale ventrale, les neurones dopaminergiques reçoivent leurs afférences GABAergiques d'interneurones locaux et de fibres provenant du noyau accumbens et du pallidum ventral (Walaas et Fonnum, 1980 ; Kalivas et coll., 1993).

Le noyau pédonculo-pontin du tegmentum fait partie de l'ensemble neuronal activé par l'auto-administration de nicotine. Les neurones cholinergiques de ce noyau envoient une projection importante vers les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Il existe plusieurs indications anatomiques qui suggèrent cependant que les premiers sites d'action de la nicotine se trouvent sur des neurones non cholinergiques, en particulier GABAergiques et glutamatergiques (Clements et Grant, 1990 ; Ford et coll., 1995 ; Lanca et coll., 2000b). L'injection d'agonistes GABAergiques dans le noyau pédonculo-pontin diminue l'auto-administration de nicotine dans un protocole de renforcement avec un rapport fixe (FR5), alors que dans les mêmes conditions expérimentales, l'auto-administration de cocaïne n'est pas affectée (Corrigall et coll., 2001). De façon intéressante, dans un protocole de renforcement à rapport progressif, l'auto-administration de nicotine n'est pas modifiée par l'injection d'agoniste GABAergique dans ce noyau. La même équipe a montré que l'injection d'agoniste GABAergique dans l'aire tegmentale ventrale diminue l'auto-administration de nicotine de façon importante alors que l'injection locale d'agoniste opiacé (DAMGO) est sans effet, contrairement à ce qui se passe lors de l'auto-administration de cocaïne (Corrigall et coll., 2000). Enfin, lorsque le DAMGO ou un agoniste muscarinique est injecté dans le noyau pédonculo-pontin, il diminue l'auto-administration de nicotine et de cocaïne (Corrigall et coll., 2002). Ces expériences, difficiles à interpréter de façon claire, indiquent cependant le rôle important du noyau pédonculo-pontin dans l'auto-administration de nicotine et de cocaïne, mais aussi que les mécanismes qui président à l'auto-administation de nicotine sont malgré tout différents de ceux qui interviennent pour les produits toxicomanogènes « classiques » comme les opiacés et les psychostimulants. Ainsi, le noyau pédonculo-pontin joue un rôle dans l'auto-administration de substances psychoactives au même titre que l'ATV. Les règles qui président à l'auto-administration d'opiacés et de psychostimulants (cocaïne) ne peuvent pas être extrapolées à la nicotine.

Nicotine et glutamate

Initialement, c'est McGehee et coll. (1995) qui ont montré que la nicotine peut libérer du glutamate à partir de la stimulation de récepteurs présynaptiques situés dans le noyau interpédonculaire, un noyau très proche de l'aire tegmentale ventrale. Depuis, à l'exception de certaines études concernant le rôle de la nicotine dans la libération de glutamate dans l'amygdale (Barazangi et Role, 2001), la très grande majorité des travaux ayant trait à la relation nicotine-glutamate s'est concentrée sur l'aire tegmentale ventrale qui contient les corps cellulaires dopaminergiques. Ainsi, Schilstrom et coll. (1998a) ont montré que le glutamate de l'aire tegmentale ventrale participe à l'excitation des cellules dopaminergiques induite par la nicotine et ont proposé que cet effet soit médié par des récepteurs nicotiniques à faible affinité de type α7 (Schilstrom et coll., 1998b). Plus récemment, Mansvelder et McGehee (2000) ont montré qu'une seule injection de nicotine suffit à créer une potentialisation à long terme des neurones glutamatergiques qui se projettent dans l'aire tegmentale ventrale. Ces afférences glutamatergiques proviendraient du cortex préfrontal (Nomikos et coll., 2000) qui est lui-même sous le contrôle des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Vézina et coll., 1992) et de la stimulation des récepteurs α1b-adrénergiques (Drouin et coll., 2002). D'une façon générale, les récepteurs nicotiniques de type α7 de l'aire tegmentale ventrale ainsi que la projection cholinergique issue des noyaux pedonculo-pontin et latéro-dorsal du tegmentum représentent des composants essentiels du circuit neuronal relié au système dopaminergique mésolimbique de récompense.

Nicotine, GABA, glutamate et activité électrique des neurones dopaminergiques

Les observations que nous venons de décrire ont été rapprochées des résultats obtenus en électrophysiologie lors de l'enregistrement de l'activité de neurones dopaminergiques après administration de nicotine chez l'animal anesthésié (Erhardt et coll., 2002). En fait, les neurones dopaminergiques présentent d'abord une inhibition de courte durée suivie d'une excitation. Ces effets peuvent être bloqués par des inhibiteurs respectifs des transmissions GABAergique et glutamatergique et, bien que ces effets soient enregistrés chez des animaux anesthésiés, ce qui nécessite une certaine prudence dans l'interprétation des résultats, il semble que l'action de la nicotine sur l'activation électrique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ne passe pas par les récepteurs α4β2 que portent ces derniers. Ces données ont conduit Mansvelder et coll. (2002) à proposer un mécanisme explicatif des effets de la nicotine sur les neurones dopaminergiques : l'inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques disparaîtrait rapidement à la suite de la désensibilisation des récepteurs nicotiniques de type α4β2 portés par les fibres GABAergiques (Pidoplichko et coll., 1997 ; Charpantier et coll., 1998), la désensibilisation des récepteurs nicotiniques de type α7

portés par les neurones glutamatergiques étant plus lente, ces dernières sous-unités étant supposées moins sensibles à la désensibilisation (Kawai et Berg, 2001 ; Wooltorton et coll., 2003). Notons à ce sujet que dans le système nerveux central, les récepteurs nicotiniques de type α7 sont très souvent trouvés sur des neurones GABAergiques (Kawai et Berg, 2001), en particulier dans l'hippocampe (Kawai et coll., 2002). D'autre part, des arguments indirects montrent que les récepteurs nicotiniques de type α7 ne sont pas seuls responsables des effets activateurs de la nicotine, les souris dépourvues de récepteurs de type α7 étant aussi sensibles aux effets convulsivants de la nicotine que les souris sauvages (Franceschini et coll., 2002).

En fait, ce problème de la relation entre l'action de la nicotine sur les systèmes effecteurs et l'activité électrique des neurones dopaminergiques mérite d'être approfondi. La partie de ce chapitre qui traite de l'action de la nicotine sur les neurones dopaminergiques décrit essentiellement l'activation des neurones dopaminergiques à partir de l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens. C'est effectivement ce type de données qui est généralement utilisé pour évaluer l'action d'un produit toxicomanogène. Il faut cependant noter que l'injection bilatérale de nicotine dans le noyau accumbens augmente de façon importante les taux extracellulaires de dopamine sans modifier la réponse locomotrice (Ferrari et coll., 2002). Cet effet local de la nicotine est vraisemblablement dû à la stimulation des récepteurs présynaptiques situés sur des terminaisons glutamatergiques (Marchi et coll., 2002) ou dopaminergiques (Giorguieff-Chesselet et coll., 1979 ; Sorenson et coll., 1998). Des observations identiques ont été faites à partir d'injections locales d'amphétamine dans le noyau accumbens qui conduisent à la libération de la dopamine mais n'ont aucun effet comportemental (Darracq et coll., 1998). Cela signifie sans doute que pour obtenir une réponse comportementale, et donc une action fonctionnelle de la dopamine, il est nécessaire non pas de libérer la dopamine par une action présynaptique mais plutôt de la libérer en obtenant une activation électrique des neurones dopaminergiques. Or, si cette activation électrique des neurones dopaminergiques n'est pas discutée lors d'une prise aiguë de nicotine, il n'existe aucun élément dans la littérature qui permette de savoir si la nicotine en prises répétées active effectivement les neurones dopaminergiques. Nous verrons plus loin que la possibilité d'absence d'activation électrique des neurones dopaminergiques lors de prises répétées de nicotine pourrait bien expliquer certaines particularités de la nicotine en tant que substance toxicomanogène.

Nicotine et hormones

Les effets de la nicotine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) ont été initialement décrits par Balfour (1989) qui a montré que la nicotine en

modifiait l'activité, principalement en augmentant la libération d'ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*). Plus récemment, il a été montré que la nicotine libère la prolactine (Matta et coll., 1998) et la β-endorphine (Pomerleau, 1998). La nicotine agit toujours par l'intermédiaire de ses récepteurs nicotiniques mais selon des voies multiples dans lesquelles interviennent les neurones modulateurs, noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Une des hypothèses est que la nicotine agirait par l'intermédiaire de la libération de CRF (*corticotropin releasing factor)*, intervenant ainsi de façon analogue à un événement stressant.

Les effets de la nicotine sur l'axe HPA apparaissent environ 7 minutes après sa prise et la cytisine, qui est aussi puissante que la nicotine au plan périphérique mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, est sans effet sur l'axe HPA (Matta et coll., 1987). De plus, les effets de la nicotine sur la libération d'ACTH sont bloqués par un antagoniste nicotinique central, la mécamylamine, mais pas par l'hexaméthonium, une amine quaternaire qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (Matta et coll., 1990). Enfin, la nicotine stimule les neurones qui contiennent du CRF dans l'hypothalamus (Matta et coll., 1998 ; Karanth et coll., 1999), confirmant ainsi l'hypothèse de l'origine hypothalamique des effets hormonaux centraux de la nicotine.

Des études chez l'homme ont montré que la fumée de cigarette peut élever les niveaux plasmatiques d'ACTH et de cortisol (Wilkins et coll., 1982 ; Seyler et coll., 1984), mais il faut au moins deux cigarettes de force standard (1 mg nicotine /cigarette) pour obtenir un effet significatif.

Effets peu étudiés de la nicotine

Il est clair que la nicotine, qui possède des récepteurs dans l'ensemble du système nerveux central, est potentiellement susceptible d'intervenir sur tous les types de neurotransmission. Nous prendrons trois exemples qui correspondent à des observations qui, même si elles n'ont pas donné lieu à un nombre de publications aussi important que dans les cas précédents, méritent d'être soulignées.

La stimulation des récepteurs nicotiniques augmente la synthèse et la libération de la met-enképhaline dans le striatum de souris (Dhatt et coll., 1995) et une augmentation de l'ARN messager de la préproenképhaline dans le striatum et l'hippocampe de rat a été rapportée après un traitement aigu à la nicotine et à l'occasion d'un sevrage de la nicotine (Houdi et coll., 1998). De plus, les opiacés endogènes ont été impliqués dans le maintien de la consommation de tabac parce que l'administration d'antagonistes opiacés module le plaisir associé à cette consommation (Karras et Kane, 1980 ; Wewers et coll., 1998). Chez des souris dépourvues de récepteurs μ-opiacés, les effets antinociceptifs et renforçants de la nicotine sont atténués (Berrendero et coll., 2002). Néanmoins, la répétition d'injections de nicotine ne sensibilise pas les

animaux à la morphine et les activations dopaminergiques entraînées par les injections répétées de chacun des deux produits sont clairement différentes (Vézina et coll., 1992). Enfin, il est intéressant de signaler que le blocage d'un sous-type de récepteur nicotinique $\alpha 3\beta 4$ a été proposé comme thérapeutique contre l'utilisation compulsive d'opiacés (Glick et coll., 2002).

Dans ce même ordre d'idées, il existe actuellement des recherches qui tentent d'utiliser le blocage de récepteurs aux cannabinoïdes, qui participent à une neurotransmission connue pour intervenir sur les processus de récompense, afin de faciliter le sevrage au tabac (Cohen et coll., 2002). Effectivement, il existe des données indiquant que la prise répétée de nicotine augmente, dans les structures limbiques, les taux d'arachidonoyléthanolamide (AEA), un ligand endogène des récepteurs aux cannabinoïdes (Gonzalez et coll., 2002).

Citons enfin le rôle possible du NO (oxyde nitrique) dans les processus d'addiction au tabac. La fumée de cigarette contient du NO et la nicotine augmente la libération de NO lorsqu'elle atteint le cerveau. Ces augmentations brutales diminuent la synthèse de NO endogène au niveau cérébral et il est vraisemblable que les fumeurs passent par des périodes de constriction de leurs voies aériennes, le NO intervenant sur leur dilatation. Pendant la consommation de tabac, l'augmentation du NO participe à l'augmentation de la diffusion de la nicotine et à la diminution des symptômes de stress. Ceci pourrait être dû au fait que la nicotine réduit l'activité du système sympathique (Vleeming et coll., 2002). En accord avec un rôle possible du NO dans l'addiction au tabac, les inhibiteurs de la NO synthase atténuent les symptômes de sevrage de la nicotine (Malin et coll., 1998).

Nicotine, tabac et monoamine oxydases

Bien que la nicotine soit considérée comme le composé du tabac expliquant la dépendance, il est intéressant de constater que les individus dépendants de la nicotine pure n'existent pas. Qui plus est, les prises de nicotine sous forme de patch ou de gomme n'améliorent que de façon très incomplète les symptômes de sevrage au tabac et n'empêchent pas qu'il subsiste un taux élevé de rechute (Pierce et Gilpin, 2002). Enfin, des cigarettes dénicotinisées se sont avérées capables de réduire les symptômes de *craving* et de sevrage, suggérant fortement que d'autres facteurs que la nicotine sont impliqués dans la dépendance au tabac (Pickworth et coll., 1999).

En fait, il existe un certain nombre d'arguments qui indiquent que la nicotine pourrait agir différemment des autres substances psychoactives. Par exemple, bien que les opiacés et les psychostimulants augmentent l'activité locomotrice chez le rat et la souris, la nicotine n'a que peu d'effet chez la plupart des souches de souris (Marks et coll., 1983). L'activation des neurones dopaminergiques par la nicotine est encore controversée (Vézina et coll., 1994 ; Boye et coll., 2001) et, en tout état de cause, les prises répétées de nicotine

n'activent pas les neurones dopaminergiques comme le font les autres substances psychoactives comme les opiacés et les psychostimulants.

De façon très intéressante, plusieurs auteurs ont trouvé que les consommateurs de tabac avaient des taux de monoamine oxydases qui peuvent être diminués jusqu'à 40 % par rapport à ceux des non-fumeurs (Oreland et coll., 1981 ; Yu et Boulton, 1987 ; Berlin et coll., 1995 ; Fowler et coll., 1996). La fumée du tabac possède effectivement des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases qui ne sont pas en lien avec la nicotine (Carr et Basham, 1991) et qui pourraient être dues à des produits, comme l'harmane, le norharmane ou simplement l'acétaldéhyde, qui existent aussi dans d'autres plantes psychotropes (Uebelhack et coll., 1998 ; Rommelspacher et coll., 2002).

Cette hypothèse du rôle important des inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) présents dans la fumée du tabac vient d'être confirmée par Villégier et coll. (2003) qui ont montré que la sensibilisation comportementale à la nicotine n'était, contrairement à ce qui est observé avec les psychostimulants et les opiacés, que transitoire, mais qu'elle devenait persistante lorsque les animaux recevaient un inhibiteur des monoamine oxydases en même temps que la nicotine. Ces auteurs proposent que ce blocage des monoamines oxydases entre en synergie avec la nicotine pour activer les différents neuromodulateurs et, *in fine*, les systèmes dopaminergiques responsables de la sensibilisation comportementale à long terme.

En conclusion, la plupart des drogues produisent leur effet renforçant par une interaction avec les systèmes dopaminergiques. La dopamine libérée dans le noyau accumbens participe aux effets renforçants des drogues et pourrait favoriser le comportement de recherche de ces substances. Bien qu'il soit désormais clair que la nicotine provoque une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens chez le rongeur, il n'existe pas de preuve d'une telle libération chez le singe ou l'homme. Le site d'action de la nicotine se trouve chez le rongeur dans l'aire tegmentale ventrale. À la suite d'une administration aiguë, la nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiniques présents sur les neurones dopaminergiques pour conduire à la libération de dopamine, mais la désensibilisation rapide des récepteurs ne peut pas expliquer la persistence de la libération observée. L'action directe de la nicotine sur les récepteurs présents sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale permet une activation prolongée de la transmission dopaminergique. Très peu d'études ont été conduites sur les neuro-adaptations induites par des administrations répétées de nicotine en utilisant des modèles pertinents dans le cadre de la dépendance. Il semble que l'élévation des taux de dopamine participe aux effets renforçants de la nicotine, mais les données expérimentales sont faibles. À l'inverse, une diminution de la transmission dopaminergique lors du sevrage tabagique pourrait participer à la dépression et à l'état d'anhédonie qui peuvent survenir suite à l'arrêt du tabac. Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier

ces schémas théoriques. D'autres structures cérébrales pourraient participer aux effets renforçants de la nicotine ; les études récentes d'imagerie cérébrale confirment l'implication du noyau accumbens dans la dépendance. Il semble néanmoins crucial d'identifier les circuits neurobiologiques et les modifications neuronales responsables de la dépendance à la nicotine ou au tabac.

Par ailleurs, la nicotine augmente la libération de sérotonine dans différentes structures du cerveau antérieur. De même, la nicotine active de façon intense les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, entre autres par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs nicotiniques périphériques et des fibres sensorielles, et on ne peut exclure qu'il ne s'agisse là d'un des effets prédominants de la nicotine dans le système nerveux central. Il est possible que les inhibiteurs des monoamine oxydases contenus dans la fumée du tabac diminuent la dégradation des neuromodulateurs libérés par la nicotine. Cette hypothèse pourrait expliquer que le bupropion, un antidépresseur qui bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine, s'avère une aide à l'arrêt de la consommation de tabac aussi efficace que la nicotine seule. Notons enfin qu'un produit comme celui que nous venons de citer est aussi un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiniques (Slemmer et coll., 2000) et on comprend mal comment ce dernier pourrait ne pas exacerber le syndrome de manque si la nicotine était effectivement le seul composé responsable des effets addictifs du tabac.

BIBLIOGRAPHIE

ALKONDON M, PEREIRA EF, EISENBERG HM, ALBUQUERQUE EX. Choline and selective antagonists identify two subtypes of nicotinic acetylcholine receptors that modulate GABA release from CA1 interneurons in rat hippocampal slices. *J Neurosci* 1999, **19** : 2693-2705

ALKONDON M, ALBUQUERQUE EX. Nicotine acetylcholine receptors α7 and α4β2 subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 2001, **86** : 3043-3055

ARNOLD B, ALLISON K, IVANOVA S, PAETSCH PR, PASLAWSKI T, GREENSHAW AJ. 5-HT3 receptor antagonists do not block nicotine induced hyperactivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 213-221

ARQUEROS L, NAQUIRA D, ZUNINO E. Nicotine-induced release of catecholamines from rat hippocampus and striatum. *Biochem Pharmacol* 1978, **27** : 2667-2674

AUCLAIR A, DROUIN C, COTECCHIA S, GLOWINSKI J, TASSIN JP. 5-HT_{2A} and α1b-adrenergic receptors entirely mediate locomotor response and behavioral sensitization to opiates and psychostimulants. 2003, soumis pour publication

BALFOUR DJ. Influence of nicotine on the release of monoamines in the brain. *Prog Brain Res* 1989, **79** : 165-172

BALFOUR DJ, RIDLEY DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression : a factor in nicotine addiction ? *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **66** : 79-85

BALFOUR DJ, WRIGHT AE, BENWELL ME, BIRRELL CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 73-83

BARAZANGI N, ROLE LW. Nicotine-induced enhancement of glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the mouse amygdala. *J Neurophysiol* 2001, **86** : 463-474

BARRETT SP. [11C]Raplocride PET technique used to assess the dopaminergic response to acute tobacco smoking in humans. Proceedings, Society on Research on nicotine and tobacco, 7th Annual meeting, Seattle, 2001

BERGER SP, HALL S, MICKALIAN JD, REID MS, CRAWFORD CA et coll. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet* 1996, **347** : 504-508

BERLIN I, SAID S, SPREUX-VAROQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 756-761

BERRENDERO F, KIEFFER B, MALDONADO R. Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and dependence in μ-opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2002, **22** : 10935-10940

BIANCHI C, FERRARO L, TANGANELLI S, MORARI M, SPALLUTO G, et coll. 5-hydroxytryptamine-mediated effects of nicotine on endogenous GABA efflux from guinea-pig cortical slices. *Br J Pharmacol* 1995, **116** : 2724-2728

BIRRELL CE, BALFOUR DJ. The influence of nicotine pretreatment on mesoaccumbens dopamine overflow and locomotor responses to D-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 142-149

BOYE SM, GRANT RJ, CLARKE PB. Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology* 2001, **40** : 792-805

BRANDON TH, TIFFANY ST, BAKER TB. The process of smoking relapse. *NIDA Res Monogr* 1986, **72** : 104-117

BRAUER LH, CRAMBLETT MJ, PAXTON DA, ROSE JE. Haloperidol reduces smoking of both nicotine-containing and denicotinized cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **159** : 31-37

BRAZELL MP, MITCHELL SN, GRAY JA. Effect of acute nicotine administration on in vivo noradrenaline release in the hippocampus of freely moving rats : a dose response and antagonist study. *Neuropharmacology* 1991, **30** : 823-833

BUISSON B, BERTRAND D. Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4((beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurosci* 2001, **21** : 1819-1829

BUISSON B, BERTRAND D. Nicotine addiction : the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 130-136

CADONI C, DI CHIARA G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : R23-25

CARBONI E, ACQUAS E, LEONE P, DI CHIARA G. 5-HT3 receptor antagonists block morphine- and nicotine- but not amphetamine-induced reward. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, **97** :175-178

CARLSSON A, LINDQVIST M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol toxicol* 1963, **20** : 140-144

CARR LA, BASHAM, JK. Effects of tobacco smoke constituents on MPTP-induced toxicity and monoamine oxidase activity in the mouse brain. *Life Sci* 1991, **48** : 1173-1177

CASKEY NH, JARVIK ME,WIRSHING WC. The effects of dopaminergic D2 stimulation and blockade on smoking behavior. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999, **7** : 72-78

CASKEY NH, JARVIK ME, WIRSHING WC, MADSEN DC, IWAMOTO-SCHAAP PN et coll. Modulating tobacco smoking rates by dopaminergic stimulation and blockade. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 259-266

CHARPANTIER E, BARNEOUD P, MOSER P, BESNARD F, SGARD F. Nicotinic acetylcholine subunit mRNA expression in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Neuroreport* 1998, **9** : 3097-3101

CHEETA S, IRVINE EE, KENNY PJ, FILE SE. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology (berl)* 2001a, **155** : 78-85

CHEETA S, TUCCI, FILE SE. Antagonism of the anxiolytic effect of nicotine in the dorsal raphe nucleus by dihydro-β-erythroidine. *Pharmacol Biochem Behav* 2001b, **70** : 491-496

CHEN Z, ENGBERG G. The rat nucleus paragigantocellularis as a relay station to mediate peripherally induced central effects of nicotine. *Neurosci Lett* 1989, **101** : 67-71

CLARKE PBS, REUBEN M. Release of 3H-noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine : mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal 3H-dopamine release. *Br J Pharmacol* 1996, **117** : 595-606

CLEMENTS JR, GRANT S. Glutamate-like immunoreactivity in neurons of the laterodorsal tegmental and pedunculopontine nuclei in the rat. *Neurosci Lett* 1990, **120** : 70-73

COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463

CORRIGALL WA, COEN KM. Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1991, **104** : 171-176

CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT3 antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharmacol biochem Behav* 1994, **49** : 67-71

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992, **107** : 285-289

CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994, **653** : 278-284

CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL, CHOW BL, ZHANG J. Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **149** : 107-114

CORRIGALL WA, COEN KM, ZHANG J, ADAMSON KL. GABA mechanisms in the pedunculopontine tegmental nucleus influence particular aspects of nicotine self-administration selectively in the rat. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **158** : 190-197

CORRIGALL WA, COEN KM, ZHANG J, ADAMSON L. Pharmacological manipulations of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine. *Psychopharmacology (berl)* 2002, **160** : 198-205

COSTALL B, JONES BJ, KELLY ME, NAYLOR RJ, ONAIVI ES, TYERS MB. Ondansetron inhibits a behavioural consequence of withdrawing from drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **36** : 97-104

DANI JA, HEINEMANN S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996, **16** : 905-908

DANI JA, DE BIASI M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 439-446

DANI JA, RADCLIFFE KA, PIDOPLICHKO VI. Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 31-38

DARRACQ L, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 1998, **18** : 2729-2739

DAVIS WM, SMITH SG. Effect of haloperidol on (+)-amphetamine self-administration. *J Pharm Pharmacol* 1975, **27** : 540-542

DAWE S, GERADA C, RUSSELL MA, GRAY JA. Nicotine intake in smokers increases following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **117** : 110-115

DEFAGOT MC, FALZONE TL, LOW MJ, GRANDY DK, RUBINSTEIN M et coll. Quantitative analysis of the dopamine D4 receptor in the mouse brain. *J Neurosci Res* 2000, **59** : 202-208

DEWEY SL, BRODIE JD, GERASIMOV M, HORAN B, GARDNER EL et coll. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse* 1999, **31** : 76-86

DE WIT H, WISE RA. Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Can J Psychol* 1977, **31** : 195-203

DHATT RK, GUDEHITHLU KP, WEMLINGER TA, TEJWANI GA, NEFF NH et coll. Preproenkephalin mRNA and methionine-enkephalin content are increased in mouse striatum after treatment with nicotine. *J Neurochem* 1995, **64** : 1878-1883

DI CHIARA G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 95-137

DI CHIARA G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 295-314

DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 5274-5278

DOWNS AW, EDDY NB. The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1932, **46** : 195-198

DROUIN C, DARRACQ L, TROVERO F, BLANC G, GLOWINSKI J, et coll. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 2002, **22** : 2873-2884

DUE DL, HUETTEL SA, HALL WG, RUBIN DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues : evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 954-960

ENGBERG G, ERHARDT S, SHARP T, HAJOS M. Nicotine inhibits firing activity of dorsal raphe 5-HT neurones in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000, **362** : 41-45

ENGBERG G, SVENSSON TH. Pharmacological analysis of a cholinergic regulation of brain norepinephrine neurons. *J Neural Transm* 1980, **49** : 137-150

ENGBERG G. Nicotine induced excitation of locus coeruleus neurons is mediated via release of excitatory amino acids. *Life Sci* 1989, **44** : 1535-1540

EPPING-JORDAN MP, WATKINS SS, KOOB GF, MARKOU A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998, **393** : 76-79

ERHARDT S, SCHWIELER L, ENGBERG G. Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. *Synapse* 2002, **43** : 227-237

ETTENBERG A, PETTIT HO, BLOOM FE, KOOB GF. Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats : mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology (Berl)* 1982, **78** : 204-209

FERRARI R, LE NOVERE N, PICCIOTTO MR, CHANGEUX JP, ZOLI M. Acute and long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway after systemic or local single nicotine injections. *Eur J Neurosci* 2002, **15** : 1810-1818

FIORILLO CD, TOBLER PN, SCHULTZ W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003, **299** : 1898-1902

FOOTE SL, BLOOM FE, ASTON-JONES G. Nucleus locus ceruleus : new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983, **63** : 844-914

FORD B, HOLMES CJ, MAINVILLE L, JONES BE. GABAergic neurons in the rat pedunculopontine tegmentum : codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus. *J Comp Neurol* 1995, **363** : 177-196

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736

FRANCESCHINI D, PAYLOR R, BROIDE R, SALAS R, BASSETTO L, et coll. Absence of α7-containing neuronal nicotinic acetylcholine receptors does not prevent nicotine-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2002, **98** : 29-40

FU Y, MATTA SG, MCINTOSH JM, SHARP BM. Inhibition of nicotine-induced hippocampal norepinephrine release in rats by alpha-conotoxins MII and AuIB microinjected into the locus coeruleus *Neurosci Lett* 1999, **266** : 113-116

FU Y, MATTA SG, BROWER VG, SHARP BM. Norepinephrine secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats during unlimited access to self-administered nicotine : an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 2001, **21** : 8979-8989

GAWIN FH. Cocaine addiction : psychology and neurophysiology. *Science* 1991, **251** : 1580-1586

GIORGUIEFF-CHESSELET MF, KEMEL ML, WANDSCHEER D, GLOWINSKI J. Regulation of dopamine release by presynaptic nicotine receptors in rat striatal slices : effect of nicotine in a low concentration. *Life Sci* 1979, **25** :1257-1262

GLASSMAN AH, COVEY LS, STETNER F, RIVELLI S. Smoking cessation and the course of major depression : a follow-up study. *Lancet* 2001, **357** : 1929-1932

GLICK SD, MAISONNEUVE IM, KITCHEN BA, FLECK MW. Antagonism of α3β4 nicotinic recptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur J Pharmacol* 2002, **438** : 99-105

GONZALEZ S, GRAZIA CASCIO M, FERNANDEZ-RUIZ J, FEZZA F, DI MARZO V, RAMOS JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002, **954** : 73-81

GOODMAN FR. Effects of nicotine on distribution and release of 14C-norepinephrine and 14C-dopamine in rat brain striatum and hypothalamus slices. *Neuropharmacology* 1974, **3** : 1025-1032

GRENHOFF J, ASTON-JONES G, SVENSSON TH. Nicotinic effects on the firing pattern of midbrain dopamine neurons. *Acta Physiol Scand* 1986, **128** : 351-358

GRENHOFF J, SVENSSON TH. Selective stimulation of limbic dopamine activity by nicotine. *Acta Physiol Scand* 1988, **133** : 595-596

GRIMM JW, LU L, HAYASHI T, HOPE BT, SU TP et coll. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine : implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 2003, **23** : 742-747

GROTTICK AJ, CORRIGALL WA, HIGGINS GA. Activation of 5-HT(2C) receptors reduces the locomotor and rewarding effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **157** : 292-298

HAJOS M, ENGBERG G. Role of primary sensory neurons in the central effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1988, **94** : 468-470

HALL GH, TURNER DM. Effects of nicotine on the release of 3H-noradrenaline from the hypothalamus. *Biochem Pharmacol* 1972, **21** : 1829-1838

HEATH RG. Seven years experience with depth electrode studies. In : Electrical studies on the unanesthetizes brain. RAMEY ER, O'DOHERTY DS. eds, Hoeber Paul B, New York, 1960 : 217-230

HOUDI AA, DASGUPTA R, KINDY MS. Effect of nicotine use and withdrawal on brain preproenkephalin A mRNA. *Brain Res* 1998, **799** : 257-263

IMPERATO A, DI CHIARA G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **239** : 219-228

JOHANSON CE, FISCHMAN MW. The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989, **41** : 3-52

KALIVAS PW, CHURCHILL L, KLITENICK MA. GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1993, **57** : 1047-1060

KARANTH S, LYSON K, MCCANN SM. Effects of cholinergic agonists and antagonists on interleukine-2-induced corticotropin-releasing hormon-binding protein-deficient mice. *Neuroimmunomodulation* 1999, **6** : 168-174

KARRAS A, KANE JM. Naloxone reduces cigarette smoking. *Life Sci* 1980, **27** : 1541-1545

KAWAI H, BERG DK. Nicotinic acetylcholine receptor containing α7 subunits on rat cortical neurons do not undergo long-lasting inactivation even when up-regulated by chronic nicotine exposure. *J Neurochem* 2001, **78** : 1367-1378

KAWAI H, ZAGO W, BERG DK. Nicotinic alpha 7 receptor clusters on hippocampal GABAergic neurons : regulation by synaptic activity and neurotrophins. *J Neurosci* 2002, **22** : 7903-7912

KAYADJANIAN N, RETAUX S, MENETREY A, BESSON MJ. Stimulation by nicotine of the spontaneous release of [3H]-γ-amino-butyric acid in the substantia nigra and in the globus pallidus of the rat. *Brain Res* 1994, **649** : 129-135

KOOB GF. Dopamine, addiction and reward. *Sem Neurosci* 1992, **4** : 139-148

KORNETSKY C, ESPOSITO RU, MCLEAN S, JACOBSON JO. Intracranial self-stimulation thresholds : a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 289-292

LANCA AJ, ADAMSON KL, COEN KM, CHOW BL, CORRIGALL WA. The pedunculopontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat : a correlative neuroanatomical and behavioral study. *Neuroscience* 2000a, **96** : 735-742

LANCA AJ, SANELLI TR, CORRIGALL WA. Nicotine-induced fos expression in the pedunculopontine mesencephalic tegmentum in the rat. *Neuropharmacology* 2000b, **39** : 2808-2817

LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. The motivational valence of nicotine in the rat ventral tegmental area is switched from rewarding to aversive following blockade of the alpha7-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 2003a, **166** : 306-313

LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Mol Psychiatry* 2003b, **8** : 50-59

LAVIOLETTE SR, ALEXSON TO, VAN DER KOOY D. Lesions of the tegmental pedunculopontine nucleus block the rewarding effects and reveal the aversive effects of nicotine in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2002, **22** : 8653-8660

LE FOLL B, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 140-146

LE FOLL B, DIAZ J, SOKOLOFF P. Increased dopamine D3 receptor expression accompanying behavioural sensitization to nicotine in rats. *Synapse* 2003a, **47** : 176-183

LE FOLL B, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Disruption of nicotine conditioning by dopamine D3 receptor ligands. *Molecular Psychiatry* 2003b, **8** : 225-230

LENA C, CHANGEUX JP. Role of Ca^{++} ions in the facilitation of GABA release in mouse thalamus. *J Neurosci* 1997, **17** : 567-585

LENA C, DE KERCHOVE D'EXAERDE A, CORDERO-ERAUSQUIN M, LE NOVERE N, DEL MAR ARROYO-JIMENEZ M, CHANGEUX JP. Diversity and distribution of nicotinic acetylcholine receptors in the locus ceruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci (USA)*1999, **12** : 12126-12131

LENDVAI B, SERSHEN H, LAJTHA A, SANTHA E, BARANYI M, VIZI ES. Differential mechanisms involved in the effect of nicotinic agonists DMPP and lobeline to release [3H]5-HT from rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 1996, **35** : 1769-1777

LI XM, ZOLI M, FINNMAN UB, LE NOVERE N, CHANGEUX JP et coll. A single (-)-nicotine injection causes change with a time delay in the affinity of striatal D2 receptors for antagonist, but not for agonist, nor in the D2 receptor mRNA levels in the rat substantia nigra. *Brain Res* 1995, **679** : 157-167

LI X, RAINNIE DG, MCCARLEY RW, GREENE RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci* 1998, **18** : 1904-1912

LU Y, GRADY S, MARKS MJ, PICCIOTTO M, CHANGEUX JP, COLLINS A. Pharmacological characterization of nicotinic receptor-stimulated GABA release from mouse brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 648-657

LUCAS G, SPAMPINATO U. Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *J Neurochem* 2000, **74** : 693-701

LYNESS WH, FRIEDLE NM, MOORE KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens : effect on D-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 553-556

MALDONADO R, SAIARDI A, VALVERDE O, SAMAD TA, ROQUES BP et coll. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997, **388** : 586-589

MALIN DH. Nicotine dependence : studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 551-559

MALIN DH, LAKE JR, SHENOI M, UPCHURCH TP, JOHNSON SC, et coll. The nitric oxide synthesis inhibitor nitro-L-arginine (L-NNA) attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 371-377

MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, **27** : 349-357

MANSVELDER HD, KEATH JR, MCGEHEE DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002, **33** : 905-919

MARCHI M, RISSO F, VIOLA C, CAVAZZANI P, RAITERI M. Direct evidence that release-stimulating alpha7* nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J Neurochem* 2002, **80** : 1071-1078

MARKS MJ, BURCH JB, COLLINS AC. Genetics of nicotine response in four inbred strains of mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1983, **226** : 291-302

MARLATT GA, GORDON JR. Relapse prevention : maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. Guilford press, New York 1985

MATTA SG, BEYER HS, MCALLEN KM, SHARP BM. Nicotine elevates rat plasma ACTH by a central mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, **243** : 217-226

MATTA SG, MCALLEN KM, SHARP BM. Role of the fourth cerebroventricule in mediating rat plasma ACTH responses to intravenous nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **252** : 623-630

MATTA SG, FU Y, VALENTINE JD, SHARP BM. Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 103-113

MCEVOY JP, FREUDENREICH O, LEVIN ED, ROSE JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 124-126

MCGEHEE DS, HEATH MJ, GELBER S, DEVAY P, ROLE LW. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995, **269** : 1692-1696

MEREU G, YOON KW, BOI V, GESSA GL, NAES L et coll. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *Eur J Pharmacol* 1987, **141** : 395-399

MIHAILESCU S, PALOMERO-RIVERO M, MEADE-HUERTA P, MAZA-FLORES A, DRUCKER-COLIN R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998, **360** : 31-36

MIRENOWICZ J, SCHULTZ W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 1996, **379** : 449-451

MITCHELL SN. Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology* 1993, **32** : 937-949

MITCHELL SN, BRAZELL MP, JOSEPH MH, ALAVIJEH MS, GRAY JA. Regionally specific effects of acute and chronic nicotine on rates of catecholamine and 5-hydroxytryptamine synthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1989, **167** : 311-322

MITCHELL SN, BRAZELL MP, SCHUGENS MM, GRAY JA. Nicotine-induced catecholamine synthesis after lesions to the dorsal or ventral noradrenergic bundle. *Eur J Pharmacol* 1990, **179** : 383-391

MITCHELL SN, GRIGORYAN GA, SMITH KM, JOSEPH MH, SINDEN J, GRAY JA. Induction of tyrosine hydroxylase by single dose of nicotine is followed by increases in noradrenergic function in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 1991, **4** (Suppl) : 3324

MONTGOMERY AM, ROSE IC, HERBERG LJ. The effect of a 5-HT3 receptor antagonist, ondansetron, on brain stimulation reward, and its interaction with direct and indirect stimulants of central dopaminergic transmission. *J Neural Transm Gen Sect* 1993, **91** : 1-11

NAYAK SV, RONDE P, SPIER AD, LUMMIS SC, NICHOLS RA. Nicotinic receptors co-localize with 5-HT3 serotonin receptors on striatal nerve terminals. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 2681-2690

NISELL M, NOMIKOS GG, SVENSSON TH. Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol* 1994a, **75** : 348-352

NISELL M, NOMIKOS GG, SVENSSON TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994b, **16** : 36-44

NISELL M, NOMIKOS GG, HERTEL P, PANAGIS G, SVENSSON TH. Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse* 1996, **22** : 369-381

NOMIKOS GG, SCHILSTROM B, HILDEBRAND BE, PANAGIS G, GRENHOFF J, SVENSSON TH. Role of alpha7 nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 97-103

O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, MCMELLAN AT, EHRMAN RA. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992, **70** : 157-177

O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, EHRMAN R, ROBBINS SJ. Conditioning factors in drug abuse : can they explain compulsion. *J Psychopharmacol* 1998, **12** : 15-22

OLAUSSON P, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition : counteraction by citalopram. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 111-119

OLAUSSON P, AKESSON P, PETERSSON A, ENGEL JA, SODERPALM B. Behavioral and neurochemical consequences of repeated nicotine treatment in the serotonin-depleted rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2001a, **155** : 348-361

OLAUSSON P, ERICSON M, LOF E, ENGEL JA, SODERPALM B. Nicotine-induced behavioral disinhibition and ethanol preference correlate after repeated nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* 2001b, **417** : 117-123

OLAUSSON P, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Involvement of serotonin in nicotine dependence : processes relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 757-771

OLDS J, MILNER P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psych* 1954, **47** : 265

OLPE HR, JONES RS, STEINMANN MW. The locus coeruleus : actions of psychoactive drugs. *Experientia* 1983, **39** : 242-249

ONOE H, INOUE O, SUZUKI K, TSUKADA H, ITOH T et coll. Ketamine increases the striatal N-[11C]methylspiperone binding in vivo : positron emission tomography study using conscious rhesus monkey. *Brain Res* 1994, **663** : 191-198

ORELAND L, FOWLER CJ, SCHALLING D. Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci* 1981, **29** : 2511-2518

PAGLIUSI SR, TESSARI M, DEVEVEY S, CHIAMULERA C, PICH EM. The reinforcing properties of nicotine are associated with a specific patterning of c-fos expression in the rat brain. *Eur J Neurosci* 1996, **8** : 2247-2256

PERRY DC, DAVILA-GARCIA MI, STOCKMEIER CA, KELLAR KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers : membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 1545-1552

PETTIT HO, ETTENBERG A, BLOOM FE, KOOB GF. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1984, **84** : 167-173

PHILLIPS PE, STUBER GD, HEIEN ML, WIGHTMAN RM, CARELLI RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 2003, **422** : 614-618

PICH EM, PAGLIUSI SR, TESSARI M, TALABOT-AYER D, HOOFT VAN HUIJSDUIJNEN R et coll. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997, **275** : 83-86

PICH EM, CHIAMULERA C, TESSARI M. Neural substrate of nicotine addiction as defined by functional brain maps of gene expression. *J Physiol Paris* 1998, **92** : 225-228

PICKWORTH WB, FANT RV, NELSON RA, ROHRER MS, HENNNINGFIELD JE. Pharmacodynamic effects of new de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 357-364

PIDOPLICHKO VI, DEBIASI M, WILLIAMS JT, DANI JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997, **390** : 401-404

PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-1264

PILLA M, PERACHON S, SAUTEL F, GARRIDO F, MANN A et coll. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999, **400** : 371-375 (erratum in Nature 1999, 401 : 403)

POMERLEAU OF. Endogenous opioids and smoking : a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 115-130

PONTIERI FE, TANDA G, DI CHIARA G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the « shell » as compared with the « core »of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 12304-12308

RASMUSSEN K, CZACHURA JF. Nicotine withdrawal leads to increased sensitivity of serotonergic neurons to the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, **133** : 343-346

REUBEN M, CLARKE PBS. Nicotine-evoked [3H]5-hydroxytryptamine release from rat striatal striosomes. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 290-299

RIVERA A, CUELLAR B, GIRON FJ, GRANDY DK, DE LA CALLE A et coll. Dopamine D4 receptors are heterogeneously distributed in the striosomes/matrix compartments of the striatum. *J Neurochem* 2002, **80** : 219-229

ROBERTS DC, KOOB GF, KLONOFF P, FIBIGER HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1980, **12** : 781-787

ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 1993, **18** : 247-291

ROBINSON TE, BERRIDGE KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001, **96** : 103-114

ROMMELSPACHER H, MEIER-HENCO M, SMOLKA M, KLOFT C. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamine oxidase B in platelets. *Eur J Pharmacol* 2002, **441** : 115-125

SAAL D, DONG Y, BONCI A, MALENKA RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003, **37** : 577-582

SACAAN AI, DUNLOP JL, LLOYD GK. Pharmacological characterization of neuronal acetylcholine gated ion channel receptor-mediated hippocampal norepinephrine and striatal dopamine release from rat brain slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **274** : 224-230

SALIN-PASCUAL RJ, ROSAS M, JIMENEZ-GENCHI A, RIVERA-MEZA BL, DELGADO-PARRA V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 387-389

SALMINEN O, SEPPA T, GADDNAS H, AHTEE L. The effects of acute nicotine on the metabolism of dopamine and the expression of Fos protein in striatal and limbic brain areas of rats during chronic nicotine infusion and its withdrawal. *J Neurosci* 1999, **19** : 8145-8151

SBARBATI A, BUNNEMANN B, CRISTOFORI P, TERRON A, CHIAMULERA C et coll. Chronic nicotine treatment changes the axonal distribution of 68 kDa neurofilaments in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 877-882

SCHIFFER WK, GERASIMOV MR, MARSTELLER DA, GEIGER J, BARNETT C et coll. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse* 2001, **42** : 196-198

SCHILSTROM B, NOMIKOS GG, NISELL M, HERTEL P, SVENSSON TH. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 1998a, **82** : 781-789

SCHILSTROM B, SVENSSON HM, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat : putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1998b, **85** : 1005-1009

SCHROEDER BE, BINZAK JM, KELLEY AE. A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or chocolate-associated contextual cues. *Neuroscience* 2001, **105** : 535-545

SCHULTZ W, DAYAN P, MONTAGUE PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997, **275** : 1593-1599

SCHWARTZ JC, GIROS B, MARTRES MP, SOKOLOFF P. The dopamine receptor family : molecular biology and pharmacology. *Sem Neurosci* 1992, **4** : 99-108

SCHWARTZ RD, LEHMANN J, KELLAR KJ. Presynaptic nicotinic cholinergic receptors labelled by [3H]acetylcholine on catecholamine and serotonin axons in brain. *J Neurochem* 1984, **42** : 1495-1498

SERSHEN H, BALLA A, LAJTHA A, VIZI ES. Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 1997, **77** : 121-130

SETH P, CHEETA S, TUCCI S, FILE SE. Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 795-805

SEYLER LE, FERTIG JB, POMERLEAU OF, HUNT D, PARKER K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci* 1984, **34** : 57-65

SHAHAM Y, SHALEV U, LU L, DE WIT H, STEWART J. The reinstatement model of drug relapse : history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, **168** : 3-20

SHALEV U, GRIMM JW, SHAHAM Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking : a review. *Pharmacol Rev* 2002, **54** : 1-42

SHIFFMAN S, SHUMAKER SA, ABRAMS DB, COHEN S, GARVEY A et coll. Models of smoking relapse. *Health Psychol* 1986, **5** Suppl : 13-27

SHIM I, JAVAID JI, WIRTSHAFTER D, JANG SY, SHIN KH et coll. Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res* 2001, **121** : 137-147

SLEMMER JE, MARTIN BR, DAMAJ MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **295** : 321-327

SMITH KM, MITCHELL SN, JOSEPH MH. Effects of chronic and subchronic nicotine on tyrosine hydroxylase activity in noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat brain. *J Neurochem* 1991, **5** : 1750-1756

SNELL LD, JOHNSON KM. Effects of nicotinic agonists and antagonists on NMDA-induced 3H-norepinephrine release and 3H-(1-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]-piperidine) binding in rat hippocampus. *Synapse* 1989, **3** : 129-135

SOKOLOFF P, LE FOLL B, PERACHON S, BORDET R, RIDRAY S et coll. The dopamine D3 receptor and drug addiction. *Neurotox Res* 2001, **3** : 433-441

SORENSON EM, SHIROYAMA T, KITAI ST. Postsynaptic nicotinic receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuroscience* 1998, **87** : 659-673

STEWART J, DE WIT H, EIKELBOOM R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev* 1984, **91** : 251-268

SUMMERS KL, GIACOBINI E. Effects of local and repeated systemic administration of (-)nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995, **20** : 753-759

SUMMERS KL, LIPPIELLO P, GIACOBINI E. A microdialysis study of the effects of the nicotinic agonist RJR-2403 on cortical release of acetylcholine and biogenic amines. *Neurochem Res* 1996, **21** : 1181-1186

SUTTON MA, SCHMIDT EF, CHOI KH, SCHAD CA, WHISLER K et coll. Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature* 2003, **421** : 70-75

SUZUKI Y, MORI T, MISAWA M. Attenuation of mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion by the 5-HT3 antagonist ondansetron. *Life Sci* 1997, **61** : PL249-254

SVENSSON TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain : putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 1987, **92** : 1-7

SVENSSON TH, ENGBERG G. Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980, **479** : 31-34

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997, **276** : 2048-2050

TASSIN JP. Drogues, dépendance et dopamine. *La recherche* 1998, **306** : 48-53

TATUM AL, SEEVERS MH. Experimental cocaine addiction. *J Pharmacol Exp Ther* 1929, **36** : 401-410

TSUKADA H, NISHIYAMA S, KAKIUCHI T, OHBA H, SATO K et coll. Isoflurane anesthesia enhances the inhibitory effects of cocaine and GBR12909 on dopamine transporter : PET studies in combination with microdialysis in the monkey brain. *Brain Res* 1999, **849** : 85-96

TSUKADA H, HARADA N, NISHIYAMA S, OHBA H, SATO K et coll. Ketamine decreased striatal [(11)C]raclopride binding with no alterations in static dopamine concentrations in the striatal extracellular fluid in the monkey brain : multiparametric PET studies combined with microdialysis analysis. *Synapse* 2000a, **37** : 95-103

TSUKADA H, HARADA N, NISHIYAMA S, OHBA H, KAKIUCHI T. Cholinergic neuronal modulation alters dopamine D2 receptor availability in vivo by regulating receptor affinity induced by facilitated synaptic dopamine turnover : positron emission tomography studies with microdialysis in the conscious monkey brain. *J Neurosci* 2000b, **20** : 7067-7073

TSUKADA H, MIYASATO K, KAKIUCHI T, NISHIYAMA S, HARADA N et coll. Comparative effects of methamphetamine and nicotine on the striatal [(11)C]raclopride binding in unanesthetized monkeys. *Synapse* 2002, **45** : 207-212

UEBELHACK R, FRANKE L, SCHEWE HJ. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from Piper methysticum foster (kava-kava). *Pharmacopsychiatry* 1998, **31** : 187-192

VALJENT E, MITCHELL JM, BESSON MJ, CABOCHE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002, **135** : 564-578

VEZINA P, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine prefrontocortical and subcortical terminal fields : effects of acute and repeated injections. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 484-490

VEZINA P, HERVE D, GLOWINSKI J, TASSIN, JP. Injections of 6-hydroxydopamine into the ventral tegmental area destroy mesolimbic dopamine neurons but spare the locomotor activating effects of nicotine in the rat. *Neurosci Lett* 1994, **168** : 111-114

VILLÉGIER AS, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, **76** : 267-274

VLEEMING W, RAMBALI B, OPPERHUIZEN A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 341-348

WALAAS I, FONNUM F. Biochemical evidence for gamma-aminobutyrate containing fibres from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroscience* 1980, **5** : 63-72

WEWERS ME, DHATT R, TEJWANI GA. Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 185-190

WILKINS JN, CARLSON HE, VAN VUNAKIS H, HILL MA, GRITZ E, JARVIK ME. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactine in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 198, **78** : 305-308

WILLNER P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacology* 1997, **12** (Suppl. 3) : S7-S14

WONNACOTT S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997, **20** : 92-98

WOOLTORTON JRA, PIDOPLICHKO VI, BROIDE RS, DANI JA. Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci* 2003, **23** : 3176-3185

XU M, HU XT, COOPER DC, MORATALLA R, GRAYBIEL AM, WHITE FJ et coll. Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 1994, **79** : 729-742

YOKEL RA, WISE RA. Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats : implications for a dopamine theory of reward. *Science* 1975, **187** : 547-549

YOKEL RA, WISE RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1976, **48** : 311-318

YOSHIDA K, KATO Y, IMURA H. Nicotine-induced release of noradrenaline from hypothalamic synaptosomes. *Brain Res* 1980, **27** : 361-368

YU PH, BOULTON AA. Irreversible inhibition of monoamine oxidase by some components of cigarette smoke. *Life Sci* 1987, **41** : 675-682

6

Effets de la nicotine sur la neuroplasticité cérébrale

Trois théories principales ont été émises pour rendre compte de l'addiction. La théorie allostasique propose que la souffrance occasionnée par l'abstinence – ou état allostasique négatif – incite le sujet dépendant à consommer des drogues (Koob et Le Moal, 1997 et 2001). La théorie de la sensibilisation postule, contrairement à la précédente, que la recherche de plaisir sans cesse accru est à l'origine du maintien de la dépendance (Robinson et Berridge, 1993 et 2001). La dernière théorie, récemment développée, propose que la dépendance aux drogues est une forme aberrante d'apprentissage. Cet apprentissage « pathologique » résulterait de modifications « mal adaptées » au sein de certains systèmes neuronaux de la mémoire, notamment la formation hippocampique (FH), une structure classiquement impliquée dans la constitution de mémoires temporo-spatiales (Berke et Hyman, 2000 ; Nestler, 2001 ; Everitt et Wolfe, 2002 ; Robbins et Everitt, 2002 ; White, 1996). En effet, le développement d'une toxicomanie repose pour une large part sur un apprentissage associatif au cours duquel s'établit une association entre le contexte (l'environnement ou l'état interne du sujet) et la consommation de drogue. Les traces laissées constitueraient donc une mémoire à long terme à l'origine des phénomènes de rechute.

Des données de la littérature étayent l'hypothèse selon laquelle la FH est impliquée dans la dépendance aux drogues. D'une part, une atrophie et des anormalités structurales ont été observées dans la FH des patients alcooliques (Agartz et coll., 1999 ; De Bellis et coll., 2000 ; McLardy et Path, 1975 ; Sullivan et coll., 1995) et des sujets dépendants de psychostimulants (Bartzokis et coll., 2000). Des modifications structurales apparaissent aussi chez l'animal (Riley et Walker, 1978 ; Lescaudron et coll., 1989 ; Paula-Barbosa et coll., 1993 ; Robinson et Kolb, 1997) ainsi qu'une perte cellulaire (Walker et coll., 1980) et une altération de la plasticité synaptique, classiquement considérée comme une forme de mémoire (Grover et Frye, 1996 ; Davies et coll., 2002 ; Pu et coll., 2002). De plus, l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase dans la FH bloque le conditionnement (Lu et coll., 2000 ; Tan, 2002) et atténue la dépendance et la rechute à la morphine (Lu et coll., 2000). Finalement, la stimulation d'une voie de sortie de la FH

(le subiculum ventral) provoque une rechute chez des sujets cocaïno-dépendants en sevrage (Vorel et coll., 2001).

L'objectif de ce chapitre est d'analyser les données relatives à l'influence de traitements chroniques de nicotine sur des paramètres de plasticité structurale (neurogénèse, arborisation dendritique) et synaptique au sein de la FH et de structures clés dans la pharmacodépendance.

Plasticité structurale

La neuroplasticité est un processus qui, tout au long de la vie, gouverne les réactions structurales et fonctionnelles des corps cellulaires, des axones, des dendrites et des synapses en réponse aux multiples interactions de l'environnement. En dépit de l'existence de cette plasticité neuronale, on a longtemps considéré que les cellules neuronales ne se reproduisaient pas et étaient irremplaçables. Des observations datant du XIX^{e} siècle avaient suggéré que certaines régions du cerveau adulte étaient capables de générer de nouveaux neurones (Altman, 1962), mais il a fallu attendre l'avancement des technologies de biologie cellulaire et moléculaire, et un changement notable de la pensée scientifique, pour que ces observations longtemps controversées soient enfin considérées et que ce champ d'investigation prenne un véritable essor (voir pour revue Gross, 2000). Le vieux dogme de l'immuabilité du cerveau adulte était définitivement battu en brèche et un concept nouveau émergeait : l'adaptation du sujet dans son environnement impliquerait non seulement le remodelage de réseaux pré-établis mais également la formation de « néo-réseaux » distincts.

Neurogénèse hippocampique

L'une des régions du cerveau adulte dite neurogène est le gyrus denté (GD) de la FH pour lequel une néo-neurogénèse (ou neurogénèse secondaire) a été décrite chez de nombreux mammifères, y compris l'homme (Eriksson et coll., 1998). À l'issue de la division de cellules souches résidant à l'interface de la couche granulaire et du hile du GD, une partie des cellules néoformées survit, se différencie en neurones granulaires, reçoit des afférences et projette sur le champ CA3 de la corne d'Ammon. Au cours de leur migration, ces cellules expriment la forme embryonnaire d'une molécule d'adhérence cellulaire, la PSA-NCAM (Kiss et Rougon, 1997 ; Gross, 2000). Cette néo-neurogénèse a été impliquée dans l'établissement de traces mnésiques (Kempermann et coll., 1997 ; Gould et coll., 1999 ; Lemaire et coll., 2000 ; Shors et coll., 2001).

Afin d'analyser les relations entre neurogénèse hippocampique et dépendance à la nicotine, deux stratégies ont été utilisées. La première a consisté à étudier l'impact de l'auto-administration de nicotine. La seconde a eu pour

objectif de comparer la neurogénèse chez des sujets vulnérables au développement d'une dépendance à la nicotine.

Influence d'un traitement chronique de nicotine sur la neurogénèse

La prolifération cellulaire, l'expression de PSA-NCAM et la mort cellulaire ont été étudiées chez des animaux s'auto-administrant de la nicotine (0,02 ou 0,04 ou 0,08 mg/kg/infusion) ou son solvant pendant 42 jours (Abrous et coll., 2002). L'auto-administration de nicotine diminue la prolifération cellulaire dans le GD de façon dose dépendante. Cette diminution de la neurogénèse ne résulte pas d'une modification du métabolisme cérébral en réponse aux propriétés vasoconstrictrices de la nicotine. En effet, l'auto-administration de nicotine est sans effet sur la prolifération cellulaire au sein d'une autre zone neurogène connue, la couche sub-épendymale qui borde le ventricule latéral. Les cellules nouvellement formées se différencient en neurones. L'expression de PSA-NCAM est diminuée par l'auto-administration de nicotine à toutes les doses testées. Une augmentation de la mort cellulaire est observée pour les doses les plus élevées de nicotine (Abrous et coll., 2002). Par ailleurs, l'administration imposée de nicotine (une injection journalière à la dose de 1 mg/kg pendant 3 jours) diminue la prolifération cellulaire dans le GD, un effet accompagné d'une augmentation du nombre de cellules en dégénérescence (Jang et coll., 2002a). Il est important de souligner que l'administration conjointe d'alcool et de nicotine modifie de façon plus importante la prolifération cellulaire et la mort cellulaire en comparaison des effets observés avec l'une ou l'autre de ces drogues (Jang et coll., 2002a). Ces résultats suggèrent que la neurogénèse pourrait constituer l'un des substrats de l'interaction alcool-nicotine. Ces observations sont à rapprocher des données de la littérature consacrées à la pharmacodépendance montrant que les opiacés et les endocanabinoïdes diminuent la neurogénèse hippocampique (Eisch et coll., 2000 ; Rueda et coll., 2002).

Les mécanismes par lesquels la nicotine modifie la neurogénèse hippocampique sont largement méconnus, mais plusieurs acteurs tels que la corticostérone, la sérotonine, les catécholamines ou encore le système endocannabinoïde pourraient être impliqués.

Une modification de l'axe corticotrope a été incriminée car la corticostérone inhibe la neurogénèse hippocampique (Gould et coll., 1992) et exerce un rôle important dans la pharmacodépendance aux psychostimulants. En effet, les psychostimulants ont les effets suivants :

- ils augmentent la sécrétion de corticostérone ;
- la corticostérone a des propriétés renforçantes ;
- des situations environnementales génératrices de stress et connues pour accroître la sécrétion de corticostérone augmentent les propriétés renforçantes des psychostimulants et provoquent la rechute (Marinelli et Piazza, 2002).

Dans le cadre des études réalisées sur la nicotine (voir pour revue Caggiula et coll., 1998 ; Matta et coll., 1998 ; Sarnyai et coll., 2001), il a été montré que son administration aiguë augmente les sécrétions de corticotropine (ACTH) (Cam et coll., 1979 ; Andersson et coll., 1983) et de corticostérone (Balfour et coll., 1975 ; Balfour et coll., 1986[1] et pour revue Matta et coll., 1998). L'administration chronique imposée de nicotine (Fuxe et coll., 1989 ; Morse, 1989 ; Pomerleau et Rosecrans, 1989 ; Pauly et coll., 1992 ; Rasmussen, 1998) et son auto-administration (Caggiula et coll., 1998) augmentent les taux de base de corticostérone qui demeureraient élevés plusieurs jours après cessation du traitement (Benwell et Balfour, 1982a ; Rasmussen, 1998). Cependant, une atténuation de l'activité de l'axe corticotrope au cours de traitements chroniques de nicotine a également été observée (Pauly et coll., 1992). Chez les fumeurs, les taux de cortisol augmentent après « ingestion » de nicotine (Kirschbaum et coll., 1992 ; voir aussi discussion de Rasmussen, 1998), et l'activation de l'axe corticotrope après un stress psychologique est atténuée (Kirschbaum et coll., 1993) en comparaison de non-fumeurs. Si ces résultats indiquent l'existence d'une dérégulation de l'activité de l'axe corticotrope chez les fumeurs, une analyse plus mitigée a été proposée par Pickworth et Fant (1998).

Des études comportementales étayent également l'hypothèse selon laquelle la sécrétion de corticostérone serait importante dans la dépendance à la nicotine car :
- la sécrétion de corticostérone est nécessaire pour la sensibilisation de l'activité locomotrice provoquée par administration imposée de nicotine (Johnson et coll., 1995) ;
- un stress psychosocial ou un stress prénatal augmente les effets psychomoteurs de la nicotine (Kita et coll., 1999 ; Koehl et coll., 2000) ;
- la corticostérone module l'activité locomotrice et l'activité de la voie dopaminergique du méso-accumbens en réponse à l'administration de nicotine (Shoaib et Shippenberg, 1996) ;
- les animaux présentant un axe corticotrope hyperactif, et donc une hypersécrétion de corticostérone, sont vulnérables au développement du comportement d'auto-administration de nicotine (Suto et coll., 2001). Il est cependant à noter que les corticostéroïdes diminueraient la réponse à la nicotine (voir pour revue Caggiula et coll., 1998).

Il a été proposé que la sérotonine sous-tend en partie les effets de la nicotine sur la neurogénèse car :
- elle stimule la neurogénèse hippocampique (Banasr et coll., 2001 ; Brezun et Daszuta, 1999, 2000a et 2000b) ;
- de nombreuses données comportementales indiquent que les effets de la nicotine impliquent le système sérotoninergique (Seth et coll., 2002) ;

1. Ces auteurs ne trouvent pas de modification de corticostérone après traitements chroniques

• il existe une forte comorbidité entre dépendance à la nicotine et états dépressifs (Balfour et Ridley, 2000) ;
• les antidépresseurs agissant sur la recapture de sérotonine (fluoxétine) augmentent la neurogénèse (Malberg et coll., 2000).

Cependant, les données de la littérature sur l'influence de traitements chroniques de nicotine sur le métabolisme sérotoninergique sont contradictoires. Ainsi, des traitements chroniques de nicotine chez l'animal diminuent les taux de sérotonine, de son transporteur, et de son métabolite le 5-hydroxyindole acide acétique (5-HIAA) dans la FH (Benwell et Balfour, 1979 et 1982b ; Balfour et Ridley, 2000). D'autres études ont mis en évidence soit une activation (Takada et coll., 1995) soit une absence de modification (Mitchell et coll., 1989) du système sérotoninergique, ce qui pourrait être lié au développement d'une tolérance (Kenny et coll., 2001). Lorsque ces traitements sont réalisés chez des rats « adolescents », le nombre de neurones sérotoninergiques du raphé est diminué en quelques jours de façon dose-dépendante ; ce phénomène, à l'origine d'une hyposérotoninergie, résulterait d'une inhibition de l'enzyme de synthèse de la sérotonine, la tryptophane hydroxylase (Jang et coll., 2002b). Il est important de noter que l'augmentation de sérotonine en réponse à un stress est diminuée chez les rats dépendants à la nicotine (Takada et coll., 1995). Chez les fumeurs, une hyposérotoninergie associée à une augmentation du nombre des récepteurs 5-HT1A a été décrite (Benwell et coll., 1990).

En ce qui concerne les catécholamines, une augmentation du métabolite DOPA a été observée lors d'un traitement chronique de nicotine et lors du sevrage (Mitchell et coll., 1989). Cependant, les données relatives à la transmission dopaminergique et noradrénergique sont contradictoires, des augmentations (Smith et coll., 1991 ; Benwell et Balfour, 1997) ou des diminutions (Pawlak et coll., 2000 ; Jacobs et coll., 2002) ayant été rapportées.

Les modifications de neurogénèse provoquées par la nicotine pourraient enfin impliquer le système endocannabinoïde (Davies et coll., 2002 ; Maldonado, 2002) car certains des effets de la nicotine tels que le conditionnement de place, la modification de la transmission dopaminergique méso-accumbens, ainsi que l'auto-administration de nicotine feraient intervenir les récepteurs cannabinoïdes de type I (CB1) (Cossu et coll., 2001 ; Castane et coll., 2002 ; Cohen et coll., 2002 ; Valjent et coll., 2002). Des traitements chroniques de nicotine modifient le système endocannabinoïde (Gonzalez et coll., 2002). L'activation des récepteurs CB1 par l'anandamide ou leur blocage par le SR141716 respectivement diminue et augmente la neurogénèse hippocampique (Rueda et coll., 2002).

En résumé, l'analyse des données relatives à l'influence de traitements chroniques de nicotine sur différents systèmes de neurotransmission intra-hippocampique révèle de nombreuses contradictions certainement liées au faible nombre de publications. Il est à noter que l'on ne dispose d'aucune

étude portant sur les acides aminés excitateurs ou inhibiteurs intervenant dans la plasticité synaptique.

Vulnérabilité à la dépendance à la nicotine et neurogénèse

La vulnérabilité aux effets renforçants des drogues est un des facteurs essentiels à l'établissement et au maintien de la toxicomanie. Dans le cadre des recherches sur les bases psychobiologiques de la prédisposition individuelle à développer une pharmacodépendance, la neurogénèse a été étudiée.

Concernant la vulnérabilité spontanée à la nicotine, il existe une grande variabilité entre les individus qui s'exprime dans de nombreuses modalités du fonctionnement de l'organisme. Ces différences interindividuelles ne sont pas indépendantes les unes des autres mais s'organisent selon une véritable structure psychobiologique. Ainsi, au sein d'une population de rats de souches non consanguines, il existe des variations importantes dans la réactivité comportementale lors de l'exposition à un environnement nouveau qui représente une situation de stress. Les animaux présentant une réponse locomotrice élevée ont été nommés HR pour *high reactive*, les animaux présentant une faible réactivité ont été nommés LR pour *low reactive* (Piazza et coll., 1989). Ce trait comportemental a été mis en relation avec l'activité de l'axe corticotrope qui joue un rôle important dans la pharmacodépendance (Marinelli et Piazza, 2002). Ainsi, les rats HR sont caractérisés par une hyperactivité de l'axe corticotrope en comparaison des rats LR (Piazza et coll., 1991).

Certaines constitutions psychobiologiques, définissant des phénotypes vulnérables (ou à risque), sont donc sources de désadaptation, la survie de l'individu dans les meilleures conditions d'intégrité étant mise en cause. Il a été montré que les animaux ayant un profil HR développent un comportement d'auto-administration de psychostimulants (Piazza et coll., 1989 et 2000) et de nicotine (Suto et coll., 2001) en comparaison des animaux LR. Cette vulnérabilité des rats HR pourrait être liée à des capacités de neuroadaptation moindres. Il a été en effet montré que les rats HR ont des niveaux plus faibles de neurogénèse hippocampique en comparaison des rats LR (Lemaire et coll., 1999), lesquels ne développent pas de dépendance à la nicotine. Ces différences de neurogénèse se répercutent sur le nombre de cellules granulaires et seraient liées à des différences de fonctionnement de l'axe corticotrope, les rats HR étant caractérisés par une hypercorticostéronémie (Lemaire et coll., 1999).

À propos de la vulnérabilité à la nicotine provoquée par un stress prénatal, de nombreux travaux ont mis en évidence le rôle essentiel de l'environnement sur la construction et le fonctionnement du cerveau. La période périnatale, caractérisée par une prolifération neuronale intense, par le développement des réseaux neuronaux et par une dépendance absolue à l'environnement

parental, constitue une période particulièrement sensible aux effets d'événements de vie délétères. Ainsi, des traumatismes de natures diverses pourraient altérer les processus sous-tendant la différenciation structurale du système nerveux central, plaçant les individus dans des états de vulnérabilité pouvant déboucher sur des affections psychopathologiques.

Chez l'animal, différents modèles expérimentaux ont confirmé qu'un stress de la mère au cours de la gestation a des conséquences néfastes sur le devenir de la progéniture. Ce stress maternel, dénommé également stress prénatal[2], provoque chez la descendance des dérégulations au niveau des systèmes neuroendocriniens (notamment l'axe corticotrope) et des systèmes de neurotransmission (sérotoninergique...) (Koehl et coll., 2002). Au niveau comportemental, il accroît la vulnérabilité à développer un comportement d'addiction. Ainsi, les rats ayant subi un stress prénatal développent un comportement d'auto-administration d'amphétamine (Deminière et coll., 1992) et présentent une plus grande sensibilité aux effets psychostimulants de la nicotine (Koehl et coll., 2000) et de l'amphétamine (Henry et coll., 1995). Cette vulnérabilité a été mise en relation avec des capacités de neuroadaptation plus faibles. En effet, le stress prénatal diminue de 50 % la neurogénèse au sein du GD tout au long de la vie des individus, un effet accompagné d'une réduction du nombre de cellules granulaires (Lemaire et coll., 2000). L'hyperactivité chronique de l'axe corticotrope des rats ayant subi un stress prénatal (ou une hyposérotoninergie) pourrait être à l'origine de cette altération de la neurogénèse.

En résumé, une relation entre neurogénèse et vulnérabilité aux drogues, et en à particulier à la nicotine, a été mise en évidence chez des sujets naturellement vulnérables (les rats HR) et des sujets chez lesquels cette vulnérabilité a été induite par un stress prénatal. Ces animaux vulnérables sont également caractérisés par une grande réactivité bio-comportementale au stress, ce qui suggère l'existence d'un axe physiopathologique corticostérone-neurogénèse-toxicomanie.

La diminution de neurogénèse observée après auto-administration de nicotine pourrait être à l'origine des déficits cognitifs, impliquant au moins en partie la FH, qui apparaissent au cours du sevrage (Snyder et Henningfield, 1989 ; Snyder et coll., 1989 ; Dani et coll., 2001). Elle pourrait aussi jouer un rôle dans le maintien du comportement de pharmacodépendance en participant à la dérégulation du système de récompense (Nestler et Aghajanian, 1997 ; Koob et Le Moal, 2001), observée lors d'une pharmacodépendance à la nicotine. À cet égard, il convient de noter que la stimulation du subiculum ventral (voie de sortie de la FH) provoque une rechute chez des rats cocaïnodépendants en sevrage (Vorel et coll., 2001). Ces résultats suggèrent que lorsqu'un sujet dépendant est placé – tandis qu'il est en abstinence – dans un

2. Cette procédure consiste à soumettre des femelles gestantes à un stress d'immobilisation répété pendant la dernière semaine de gestation

contexte associé à la consommation de drogue[3], la FH serait activée (restitution des mémoires hippocampiques liées à la drogue), ce qui conduirait l'animal à reprendre de la drogue via une « dérégulation » du système dopaminergique méso-accumbens. Ce contrôle du système dopaminergique pourrait se faire à deux niveaux. Les efférences glutamatergiques de la FH pourraient moduler d'une part l'information au sein du noyau accumbens en contrôlant l'impact des afférences corticales sur la transmission dopaminergique (O'Donnell et Grace, 1995 ; Goto et O'Donnell, 2001) et d'autre part, l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques de l'aire tegmentale ventrale, directement (par une voie neuronale qui n'a pas été mise en évidence) ou indirectement (via le cortex frontal, l'amygdale ou le noyau du lit de la strie terminale). Ainsi, la stimulation du subiculum ventral augmente l'activité électrique des neurones dopaminergiques (Blaha et coll., 1997) et la libération du neurotransmetteur dans le noyau accumbens (Legault et coll., 2000). Chez les sujets vulnérables, la nicotine administrée serait d'autant plus efficace qu'elle agirait chez des sujets caractérisés par une neurogénèse faible et un axe corticotrope hyperactif, lesquels augmenteraient de concert la transmission dopaminergique méso-accumbens.

Morphologie dendritique

L'influence de la sensibilisation à la nicotine a été étudiée sur l'arborisation dendritique (Brown et Kolb, 2001). Deux semaines après la dernière injection de nicotine chez le rat, la longueur des dendrites et la densité des épines sont diminuées dans deux régions impliquées dans les propriétés renforçantes des drogues : l'écorce du noyau accumbens et le cortex frontal (aire cingulaire 3). Ces modifications font certainement intervenir le système dopaminergique car la morphologie des cellules du cortex pariétal, dépourvu d'afférences dopaminergiques, reste inchangée. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus après traitement chronique de morphine (Robinson et Kolb, 1999b et 2002) et s'opposent à ceux décrits pour l'amphétamine (Robinson et Kolb, 1997 ; Robinson et Kolb, 1999a). De telles modifications pourraient altérer les propriétés des neurones du noyau accumbens et du cortex frontal et conduire à l'établissement d'une sensibilisation comportementale.

Facteurs trophiques impliqués

Il a été proposé que les réarrangements structuraux provoqués par la dépendance à la nicotine impliquent une modification des niveaux en facteurs

3. Diverses études réalisées chez l'animal ont mis en évidence le rôle prépondérant de l'environnement sur l'établissement d'une dépendance à la nicotine et sur la rechute (Caggiula et coll., 1993, 2001, 2002a et b ; Gross, 2000)

trophiques, connus pour contrôler la neurogénèse, la survie cellulaire et l'extension neuritique. Ainsi, des traitements aigus intermittents de nicotine (4 injections de 0,1 à 2 mg/kg à 30 minutes d'intervalle) augmentent, de façon dose-dépendante, les taux du FGF-2 (*fibroblast growth factor-2*) dans la FH, le complexe striatal, le cortex et le mésencéphale (Belluardo et coll., 1998). L'expression des FGF-1, -3 et celle du BDNF (*brain-derived growth factor*) n'est en revanche pas modifiée. De la même façon, l'administration (aiguë) d'un agoniste des récepteurs nicotiniques, l'épibatidine, augmente de façon dose-dépendante le taux de FGF-2 dans ces mêmes régions cérébrales, tandis que les taux de BDNF et de GDNF (*glial-derived growth factor*) restent inchangés (Belluardo et coll., 1999 et pour revue Belluardo et coll., 2000). D'autres expériences révèlent que l'administration aiguë de nicotine diminue (Kenny et coll., 2000) ou n'affecte pas (French et coll., 1999) l'expression du BDNF dans la FH, tandis que des traitements chroniques augmentent sa production (Kenny et coll., 2000). La synthèse des récepteurs de type trkB (mais pas trkC), sur lesquels se fixe le BDNF, est augmentée après administration aiguë (locale) de nicotine (French et coll., 1999). L'administration aiguë (intra-hippocampique) (French et coll., 1999) ou répétée (périphérique) de nicotine augmente les taux de NGF (*nerve growth factor*). Cette activation ferait intervenir les récepteurs à haute affinité du NGF (trkA) dont l'expression est augmentée par un traitement chronique de nicotine (par voie i.v.) pendant 24 heures (Jonnala et coll., 2002). Elle impliquerait, au moins en partie, la transmission glutamatergique (French et coll., 1999).

Ainsi, l'expression du FGF-2 et celle du NGF semblent particulièrement sensibles à l'imprégnation nicotinique. Ces effets sont difficilement conciliables avec une diminution de neurogénèse et une « atrophie » neuronale. Ils sont certainement plus pertinents pour rendre compte de certaines propriétés neuroprotectrices de la nicotine.

Conséquences d'une exposition prénatale à la nicotine

De nombreuses données chez l'homme rapportent des effets délétères d'une exposition prénatale à la nicotine sur le développement du fœtus. Les études expérimentales chez l'animal sont rares (et le fait d'une seule équipe) mais concourent toutes à montrer des effets à long terme (voir pour revue Slotkin, 1998). Il a été mis en évidence que des traitements chroniques de la rate gestante entraînent au cours de la neurulation du fœtus une mort cellulaire (Roy et coll., 1998) qui serait liée à la mort par apoptose des cellules souches (Krous et coll., 1981 ; Berger et coll., 1998). Pendant les premières semaines de vie, ces traitements augmentent l'activité de l'ornithine décarboxylase (un marqueur de souffrance cellulaire) et diminuent le contenu en ADN (un index de prolifération cellulaire) dans le cerveau antérieur et le cervelet (Slotkin et coll., 1986 ; Navarro et coll., 1989).

Enfin, une exposition prénatale à la nicotine perturbe l'organisation architecturale du cerveau des sujets devenus adolescents (ou adultes). Dans la FH, Slotkin et coll. (1987) rapportent une hypoplasie, tandis que Roy et Sabherwal (1998) décrivent une diminution de la taille des cellules pyramidales des champs CA1 et CA3 de la corne d'Ammon, une hyperplasie dans le GD et dans le champ CA1, et une réduction de l'arborisation des dendrites distales des cellules granulaires et des cellules pyramidales de CA1 et CA3 qui est compensée par une augmentation de l'arborisation des dendrites proximales. Dans une étude ultérieure, reposant sur l'administration par pompe osmotique de nicotine à la femelle gestante, une atrophie des cellules granulaires du GD et des cellules pyramidales du champ CA3 (contrebalancée par une augmentation des densités cellulaires) a été décrite (Roy et coll., 2002) ; il est à noter que dans ces conditions expérimentales, les cellules du champ CA1 sont moins affectées par l'exposition prénatale à la nicotine. Dans le cortex somato-sensoriel, la proportion de cellules pyramidales « épineuses » de taille moyenne (certainement des cellules glutamatergiques) et celle de petites cellules non pyramidales (probablement les interneurones GABAergiques) sont respectivement diminuées et augmentées (Roy et coll., 2002). Des changements structuraux plus importants ont été décrits dans cette structure après injections de nicotine à des femelles gestantes (Roy et Sabherwal, 1994), données ayant été interprétées comme résultant de l'ischémie et/ou hypoxie induites spécifiquement par ce mode d'administration (Slotkin, 1998). Dans l'ensemble des régions étudiées, le nombre de cellules gliales est augmenté (Roy et coll., 2002). Enfin, une altération des processus de neurotransmission chez les sujets exposés à la nicotine *in utero* a été documentée. Ainsi, sont rapportées une hypoactivité du système cholinergique septo-hippocampique, une hypo-noradrénergie, une hypo-dopaminergie (voir pour revue Slotkin, 1998) et une hypo-sérotoninergie (Xu et coll., 2001).

En résumé, des effets durables de l'imprégnation prénatale de nicotine sur l'organisation cérébrale sont systématiquement décrits. Il a été proposé que ces remodelages des réseaux neuronaux seraient à l'origine des déficits cognitifs observés chez les sujets adultes ayant été exposés *in utero* à la nicotine (Slotkin, 1998).

Plasticité synaptique

La plasticité synaptique, ou modification durable de l'efficacité de la transmission synaptique, est considérée comme un processus de stockage de l'information (Bliss et Lomo, 1973 ; Martin et Morris, 2002). Il a été proposé qu'elle jouerait un rôle majeur dans l'établissement de mémoires liées à la pharmacodépendance à la nicotine en particulier (Dani et coll., 2001). De plus, les modifications à long terme des réseaux par l'activité neuronale sont pertinentes pour expliquer les phénomènes de rechute.

Les effets de la nicotine ont essentiellement été étudiés sur les modifications des intensités des liaisons synaptiques perdurant sur de relativement longues périodes et qui constituent le phénomène de potentialisation à long terme (PLT). L'administration aiguë ou chronique de nicotine augmente la PLT dans les champs CA3 (Gray et coll., 1996) et CA1 (Fujii et coll., 1999) de la corne d'Ammon et dans le GD (Hamid et coll., 1997). L'induction de cette plasticité de la transmission glutamatergique (pour revue de l'importance des acides aminés excitateurs dans la dépendance, voir Pulvirenti et Diana, 2001) peut être prévenue par application d'un antagoniste des récepteurs nicotiniques (mécamylamine) ou d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques (propranolol) ; ces traitements sont cependant inefficaces une fois la potentialisation établie (Hamid et coll., 1997). La nicotine influencerait, en fait, différentes formes de plasticité synaptique en fonction de la localisation et de l'activité des récepteurs cholinergiques cibles (Ji et coll., 2001). Ainsi, outre la désinhibition des cellules pyramidales glutamatergiques, l'inhibition des interneurones GABAergiques participerait à la facilitation de la PLT (Fujii et coll., 2000 ; Ji et coll., 2001).

La nicotine est aussi capable d'influencer la plasticité synaptique au sein du système dopaminergique mésolimbique. Dans l'aire tegmentale ventrale – une structure impliquée dans l'initiation des phénomènes de sensibilisation et de dépendance – l'activation des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité α7 et situés sur les afférences glutamatergiques présynaptiques (provenant du cortex frontal, de la FH, de l'amygdale ou du bed nucleus de la stria terminalis) initie la PLT en augmentant la libération de glutamate. Ce phénomène, couplé à une dépolarisation post-synaptique, lève l'inhibition des récepteurs glutamatergiques de type NMDA exercée par le magnésium, entraînant une PLT des afférences glutamatergiques sur les neurones dopaminergiques (Mansvelder et McGehee, 2000). Cette PLT rendrait compte de la libération prolongée de dopamine en dépit d'une désensibilisation rapide des récepteurs nicotiniques localisés sur les corps cellulaires dopaminergiques. Dans le striatum, une structure impliquée dans « l'apprentissage d'habitude » (*habit learning*), la nicotine contribue à l'induction d'une autre forme de plasticité synaptique, la dépression à long terme (Partridge et coll., 2002).

Ainsi, la nicotine, tout comme d'autres drogues d'abus (Grover et Frye, 1996 ; Thomas et coll., 2001 ; Harrison et coll., 2002 ; Pu et coll., 2002 ; Robbe et coll., 2002 ; Thompson et coll., 2002), modifie la plasticité synaptique à long terme. La participation de ces altérations aux phénomènes d'addiction reste à élucider.

En conclusion, la dépendance à la nicotine modifie la neurogénèse et la potentialisation à long terme au sein de la formaion hippocampique, une structure impliquée dans les processus mnésiques, ainsi que la PLT et l'arborisation dendritique au sein de régions cérébrales classiquement impliquées

dans la pharmacodépendance. Il est vraisemblable que des expériences stressantes (d'autant plus délétères qu'elles interviennent précocement dans la vie de l'individu) qui sont à l'origine de constitutions psychobiologiques particulières (sujets HR, stress prénatal) se rapprochant d'un type d'individu visant la « recherche de sensation », déterminent des phénotypes vulnérables à l'appétence pour la nicotine. La recherche de périodes critiques (notamment l'adolescence) nous apparaît donc importante dans ce contexte. Une dérégulation de l'axe corticotrope serait un élément important (bien que les données doivent être étoffées) de la relation existant entre, d'une part, toxicomanie et plaisir (système dopaminergique) et, d'autre part, toxicomanie et apprentissage pathologique (formation hippocampique). La relation entre dépendance à la nicotine et dépression apparaît également intéressante au vu des effets des antidépresseurs quand ils sont employés pour un sevrage de la nicotine et de l'implication fréquemment invoquée de la plasticité hippocampique (notamment la neurogénèse) dans cette pathologie (Duman, 2002).

BIBLIOGRAPHIE

ABROUS DN, ADRIANI W, MONTARON MF, AUROUSSEAU C, ROUGON G et coll. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *J Neurosci* 2002, **22** : 3656-3662

AGARTZ I, MOMENAN R, RAWLINGS RR, KERICH MJ, HOMMER DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 356-363

ALTMAN J. Are new neurones formed in the brains of adult mammals ? *Science* 1962, **135** : 1127-1128

ANDERSSON K, SIEGEL R, FUXE K, ENEROTH P. Intravenous injections of nicotine induce very rapid and discrete reductions of hypothalamic catecholamine levels associated with increases of ACTH, vasopressin and prolactin secretion. *Acta Physiol Scand* 1983, **118** : 35-40

BALFOUR DJ, KHULLAR AK, LONGDEN A. Effects of nicotine on plasma corticosterone and brain amines in stressed and unstressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1975, **3** : 179-184

BALFOUR DJ, BENWELL ME, GRAHAM CA, VALE AL. Behavioural and adrenocortical responses to nicotine measured in rats with selective lesions of the 5-hydroxytryptaminergic fibres innervating the hippocampus. *Br J Pharmacol* 1986, **89** : 341-347

BALFOUR DJ, RIDLEY DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression : a factor in nicotine addiction ? *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **66** : 79-85

BANASR M, HERY M, BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001, **14** : 1417-1424

BARTZOKIS G, BECKSON M, LU PH, EDWARDS N, RAPOPORT R et coll. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls : implications for addiction research. *Psychiatry Res* 2000, **98** : 93-102

BELLUARDO N, BLUM M, MUDO G, ANDBJER B, FUXE K. Acute intermittent nicotine treatment produces regional increases of basic fibroblast growth factor messenger RNA and protein in the tel- and diencephalon of the rat. *Neuroscience* 1998, **83** : 723-740

BELLUARDO N, MUDO G, BLUM M, CHENG Q, CANIGLIA G et coll. The nicotinic acetylcholine receptor agonist (+ /-)-epibatidine increases FGF-2 mRNA and protein levels in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, **74** : 98-110

BELLUARDO N, MUDO G, BLUM M, FUXE K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 21-34

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology (Berl)* 1979, **63** : 7-11

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of chronic nicotine administration on the response and adaptation to stress. *Psychopharmacology (Berl)* 1982a, **76** : 160-162

BENWELL ME, BALFOUR DJ. The effects of nicotine administration on 5-HT uptake and biosynthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1982b, **84** : 71-77

BENWELL ME, BALFOUR DJ, ANDERSON JM. Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1990, **102** : 68-72

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1997, **325** : 13-20

BERGER F, GAGE FH, VIJAYARAGHAVAN S. Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J Neurosci* 1998, **18** : 6871-6881

BERKE JD, HYMAN SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000, **25** : 515-532

BLAHA CD, YANG CR, FLORESCO SB, BARR AM, HILLIPS AG. Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 902-911

BLISS TV, LOMO T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973, **232** : 331-356

BREZUN JM, DASZUTA A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999, **89** : 999-1002

BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonergic reinnervation reverses lesion-induced decreases in PSA-NCAM labeling and proliferation of hippocampal cells in adult rats. *Hippocampus* 2000a, **10** : 37-46

BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci* 2000b, **12** : 391-396

BROWN RW, KOLB B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res* 2001, **899** : 94-100

CAGGIULA AR, EPSTEIN LH, ANTELMAN SM, SAYLOR S, KNOPF S et coll. Acute stress or corticosterone administration reduces responsiveness to nicotine : implications for a mechanism of conditioned tolerance. *Psychopharmacology (Berl)* 1993, **111** : 499-507

CAGGIULA AR, DONNY EC, EPSTEIN LH, SVED AF, KNOPF S et coll. The role of corticosteroids in nicotine's physiological and behavioral effects. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 143-159

CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S et coll. Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 515-530

CAGGIULA AR, DONNY EC, CHAUDHRI N, PERKINS KA, EVANS-MARTIN FF, SVED AF. Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiol Behav* 2002a, **77** : 683-687

CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S et coll. Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002b, **163** : 230-237

CAM GR, BASSETT JR, CAIRNCROSS KD. The action of nicotine on the pituitary-adrenal cortical axis. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979, **237** : 49-66

CASTANE A, VALJENT E, LEDENT C, PARMENTIER M, MALDONADO R, VALVERDE O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002, **43** : 857-867

COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463

COSSU G, LEDENT C, FATTORE L, IMPERATO A, BOHME GA et coll. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behav Brain Res* 2001, **118** : 61-65

DANI JA, JI D, ZHOU FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 2001, **31** : 349-352

DAVIES SN, PERTWEE RG, RIEDEL G. Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 993-1007

DE BELLIS MD, CLARK DB, BEERS SR, SOLOFF PH, BORING AM et coll. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 737-744

DEMINIÈRE JM, PIAZZA PV, GUEGAN G, ABROUS N, MACCARI S et coll. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992, **586** : 135-139

DUMAN RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002, **4** : 183-194

EISCH AJ, BARROT M, SCHAD CA, SELF DW, NESTLER EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 7579-7584

ERIKSSON PS, PERFILIEVA E, BJORK-ERIKSSON T, ALBORN AM, NORDBORG C et coll. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998, **4** : 1313-1317

EVERITT BJ, WOLFE ME. Psychomotor stimulant addiction : a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002, **22** : 3312-3320

FRENCH SJ, HUMBY T, HORNER CH, SOFRONIEW MV, RATTRAY M. Hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, **67** : 124-136

FUJII S, JI Z, MORITA N, SUMIKAWA K. Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain Res* 1999, **846** : 137-143

FUJII S, JIA Y, YANG A, SUMIKAWA K. Nicotine reverses GABAergic inhibition of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *Brain Res* 2000, **863** : 259-265

FUXE K, ANDERSSON K, ENEROTH P, HARFSTRAND A, AGNATI LF. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke : medical implications. *Psychoneuroendocrinology* 1989, **14** : 19-41

GONZALEZ S, CASCIO MG, FERNANDEZ-RUIZ J, FEZZA F, DI MV, RAMOS JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002, **954** : 73-81

GOTO Y, O'DONNELL P. Synchronous activity in the hippocampus and nucleus accumbens in vivo. *J Neurosci* 2001, **21** : RC131

GOULD E, CAMERON HA, DANIELS DC, WOOLLEY CS, MCEWEN BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992, **12** : 3642-3650

GOULD E, BEYLIN A, TANAPAT P, REEVES A, SHORS TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999, **2** : 260-265

GRAY R, RAJAN AS, RADCLIFFE KA, YAKEHIRO M, DANI JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature* 1996, **383** : 713-716

GROSS CG. Neurogenesis in the adult brain : death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 2000, **1** : 67-73

GROVER CA, FRYE GD. Ethanol effects on synaptic neurotransmission and tetanus-induced synaptic plasticity in hippocampal slices of chronic in vivo lead-exposed adult rats. *Brain Res* 1996, **734** : 61-71

HAMID S, DAWE GS, GRAY JA, STEPHENSON JD. Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res* 1997, **29** : 81-85

HARRISON JM, ALLEN RG, PELLEGRINO MJ, WILLIAMS JT, MANZONI OJ. Chronic morphine treatment alters endogenous opioid control of hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurophysiol* 2002, **87** : 2464-2470

HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAULD E, ARSAUT J et coll. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995, **685** : 179-186

JACOBS I, ANDERSON DJ, SUROWY CS, PUTTFARCKEN PS. Differential regulation of nicotinic receptor-mediated neurotransmitter release following chronic (-)-nicotine administration. *Neuropharmacology* 2002, **43** : 847-856

JANG MH, SHIN MC, JUNG SB, LEE TH, BAHN GH et coll. Alcohol and nicotine reduce cell proliferation and enhance apoptosis in dentate gyrus. *Neuroreport* 2002a, **13** : 1509-1513

JANG MH, SHIN MC, LEE TH, KIM YP, JUNG SB et coll. Alcohol and nicotine administration inhibits serotonin synthesis and tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of young rats. *Neurosci Lett* 2002b, **329** : 141-144

JI D, LAPE R, DANI JA. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 2001, **31** : 131-141

JOHNSON DH, SVENSSON AI, ENGEL JA, SODERPALM B. Induction but not expression of behavioural sensitization to nicotine in the rat is dependent on glucocorticoids. *Eur J Pharmacol* 1995, **276** : 155-164

JONNALA RR, TERRY AV Jr, BUCCAFUSCO JJ. Nicotine increases the expression of high affinity nerve growth factor receptors in both in vitro and in vivo. *Life Sci* 2000, **70** : 1543-1554

KEMPERMANN G, KUHN HG, GAGE FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997, **386** : 493-495

KENNY PJ, FILE SE, RATTRAY M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 2000, **85** : 234-238

KENNY PJ, FILE SE, RATTRAY M. Nicotine regulates 5-HT(1A) receptor gene expression in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1267-1271

KIRSCHBAUM C, WUST S, STRASBURGER CJ. « Normal » cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci* 1992, **50** : 435-442

KIRSCHBAUM C, STRASBURGER CJ, LANGKRAR J. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 527-531

KISS JZ, ROUGON G. Cell biology of polysialic acid. *Curr Opin Neurobiol* 1997, **7** : 640-646

KITA T, OKAMOTO M, KUBO K, TANAKA T, NAKASHIMA T. Enhancement of sensitization to nicotine-induced ambulatory stimulation by psychological stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999, **23** : 893-903

KOEHL M, BJIJOU Y, LE MOAL M, CADOR M. Nicotine-induced locomotor activity is increased by preexposure of rats to prenatal stress. *Brain Res* 2000, **882** : 196-200

KOEHL M, LEMAIRE V, MAYO W, ABROUS DN, MACCARI S et coll. Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders : role of early environmental influences. *Neurotoxicity Res* 2002, **4** : 281-296

KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997, **278** : 52-58

KOOB GF, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm* 2001, **24** : 97-129

KROUS HF, CAMPBELL GA, FOWLER MW, CATRON AC, FARBER JP. Maternal nicotine administration and fetal brain stem damage : a rat model with implications for sudden infant death syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **140** : 743-746

LEGAULT M, ROMPRE PP, WISE RA. Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2000, **20** : 1635-1642

LEMAIRE V, AUROUSSEAU C, LE MOAL M, ABROUS DN. Behavioural trait of reactivity to novelty is related to hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 4006-4014

LEMAIRE V, KOEHL M, LE MOAL M, ABROUS DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 11032-11037

LESCAUDRON L, JAFFARD R, VERNA A. Modifications in number and morphology of dendritic spines resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal : a golgi study in the mouse anterior and posterior hippocampus. *Exp Neurol* 1989, **106** : 156-163

LU L, ZENG S, LIU D, CENG X. Inhibition of the amygdala and hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II attenuates the dependence and relapse to morphine differently in rats. *Neurosci Lett* 2000, **291** : 191-195

MALBERG JE, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 9104-9110

MALDONADO R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 2002, **95** : 153-164

MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, **27** : 349-357

MARINELLI M, PIAZZA PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 387-394

MARTIN SJ, MORRIS RG. New life in an old idea : the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 2002, **12** : 609-636

MATTA SG, FU Y, VALENTINE JD, SHARP BM. Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 103-113

MCLARDY T, PATH FRC. Hippocampal zinc and structural deficit in brains from chronic alcoholics and some schizophrenics. *J Orthomolecular Psychiatry* 1975, **4** : 32-36

MITCHELL SN, BRAZELL MP, JOSEPH MH, ALAVIJEH MS, GRAY JA. Regionally specific effects of acute and chronic nicotine on rates of catecholamine and 5-hydroxytryptamine synthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1989, **167** : 311-322

MORSE DE. Neuroendocrine responses to nicotine and stress : enhancement of peripheral stress responses by the administration of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, **98** : 539-543

NAVARRO HA, SEIDLER FJ, SCHWARTZ RD, BAKER FE, DOBBINS SS, SLOTKIN TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Res Bull* 1989, **23** : 187-192

NESTLER EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict* 2001, **10** : 201-217

NESTLER EJ, AGHAJANIAN GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997, **278** : 58-63

O'DONNELL P, GRACE AA. Synaptic interactions ammong excitatory afferents to nucleus accumbens neurons : hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neurosci* 1995, **15** : 3622-3639

PARTRIDGE JG, APPARSUNDARAM S, GERHARDT GA, RONESI J, LOVINGER DM. Nicotinic acetylcholine receptors interact with dopamine in induction of striatal long-term depression. *J Neurosci* 2002, **22** : 2541-2549

PAULA-BARBOSA MM, BRANDAO F, MADEIRA MD, CADETE-LEITE A. Structural changes in the hippocampal formation after long-term alcohol consumption and withdrawal in the rat. *Addiction* 1993, **88** : 237-247

PAULY JR, GRUN EU, COLLINS AC. Tolerance to nicotine following chronic treatment by injections : a potential role for corticosterone. *Psychopharmacology (berl)* 1992, **108** : 33-39

PAWLAK R, TAKADA Y, TAKAHASHI H, URANO T, IHARA H et coll. Differential effects of nicotine against stress-induced changes in dopaminergic system in rat striatum and hippocampus. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 171-177

PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989, **245** : 1511-1513

PIAZZA PV, MACCARI S, DEMINIERE JM, LE MOAL M, MORMEDE P, SIMON H. Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 2088-2092

PIAZZA PV, DEROCHE-GAMMONENT V, ROUGE-PONT F, LE MOAL M. Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci* 2000, **20** : 4226-4232

PICKWORTH WB, FANT RV. Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 131-141

POMERLEAU OF, ROSECRANS J. Neuroregulatory effects of nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1989, **14** : 407-423

PU L, BAO GB, XU NJ, MA L, PEI G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci* 2002, **22** : 1914-1921

PULVIRENTI L, DIANA M. Drug dependence as a disorder of neural plasticity : focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci* 2001, **12** : 141-158

RASMUSSEN DD. Effects of chronic nicotine treatment and withdrawal on hypothalamic proopiomelanocortin gene expression and neuroendocrine regulation. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 245-259

RILEY JN, WALKER DW. Morphological alterations in hippocampus after long-term alcohol consumption in mice. *Science* 1978, **201** : 646-648

ROBBE D, BOCKAERT J, MANZONI OJ. Metabotropic glutamate receptor 2/3-dependent long-term depression in the nucleus accumbens is blocked in morphine withdrawn mice. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 2231-2235

ROBBINS TW, EVERITT BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Memory* 2002, **78** : 625-636

ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993, **18** : 247-291

ROBINSON TE, KOLB B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* 1997, **17** : 8491-8497

ROBINSON TE, KOLB B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci* 1999a, **11** : 1598-1604

ROBINSON TE, KOLB B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse* 1999b, **33** : 160-162

ROBINSON TE, BERRIDGE KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001, **96** : 103-114

ROBINSON TE, GORNY G, SAVAGE VR, KOLB B. Widespread but regionally specific effects of experimenter- versus self-administered morphine on dendritic spines in the nucleus accumbens, hippocampus, and neocortex of adult rats. *Synapse* 2002, **46** : 271-279

ROY TS, SABHERWAL U. Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16** : 411-421

ROY TS, SABHERWAL U. Effects of gestational nicotine exposure on hippocampal morphology. *Neurotoxicol Teratol* 1998, **20** : 465-473

ROY TS, ANDREWS JE, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 1136-1144

ROY TS, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **300** : 124-133

RUEDA D, NAVARROS B, MARTINEZ-SERRANO A, GUZMAN M, GAVE-ROPERH I. The endocannabinoid anandamide inhibits neuronal progenitor cell differentiation through attenuation of the Rap1/B-Raf/ERK pathway. *J Biol Chem* 2002, **277** : 46645-46650

SARNYAI Z, SHAHAM Y, HEINRICHS SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001, **53** : 209-243

SETH P, CHEETA S, TUCCI S, FILE SE. Nicotinic--serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 795-805

SHOAIB M, SHIPPENBERG TS. Adrenalectomy attenuates nicotine-induced dopamine release and locomotor activity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **128** : 343-350

SHORS TJ, MIESEGAES G, BEYLIN A, ZHAO M, RYDEL T, GOULD E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001, **410** : 372-376

SLOTKIN TA. Fetal nicotine or cocaine exposure : which one is worse ? *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 931-945

SLOTKIN TA, GREER N, FAUST J, CHO H, SEIDLER FJ. Effects of maternal nicotine injections on brain development in the rat : ornithine decarboxylase activity, nucleic acids and proteins in discrete brain regions. *Brain Res Bull* 1986, **17** : 41-50

SLOTKIN TA, ORBAND-MILLER L, QUEEN KL, WHITMORE WL, SEIDLER FJ. Effects of prenatal nicotine exposure on biochemical development of rat brain regions : maternal drug infusions via osmotic minipumps. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, **240** : 602-611

SMITH KM, MITCHELL SN, JOSEPH MH. Effects of chronic and subchronic nicotine on tyrosine hydroxylase activity in noradrenergic and dopaminergic neurones in the rat brain. *J Neurochem* 1991, **57** : 1750-1756

SNYDER FR, HENNINGFIELD JE. Effects of nicotine administration following 12 h of tobacco deprivation : assessment on computerized performance tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **97** : 17-22

SNYDER FR, DAVIS FC, HENNINGFIELD JE. The tobacco withdrawal syndrome : performance decrements assessed on a computerized test battery. *Drug Alcohol Depend* 1989, **23** : 259-266

SULLIVAN EV, MARSH L, MATHALON DH, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 110-122

SUTO N, AUSTIN JD, VEZINA P. Locomotor response to novelty predicts a rat's propensity to self-administer nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **158** : 175-180

TAKADA Y, URANO T, IHARA H, TAKADA A. Changes in the central and peripheral serotonergic system in rats exposed to water-immersion restrained stress and nicotine administration. *Neurosci Res* 1995, **23** : 305-311

TAN SE. Impairing the amphetamine conditioning in rats through the inhibition of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity. *Neuropharmacol* 2002, **42** : 540-547

THOMAS MJ, BEURRIER C, BONCI A, MALENKA RC. Long-term depression in the nucleus accumbens : a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 1217-1223

THOMPSON AM, GOSNELL BA, WAGNER JJ. Enhancement of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine exposure. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 1039-1042

VALJENT E, MITCHELL JM, BESSON MJ, CABOCHE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002, **135** : 564-578

VOREL SR, LIU X, HAYES RJ, SPECTOR JA, GARDNER EL. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science* 2001, **292** : 1175-1178

WALKER DW, BARNES DE, ZORNETZER SF, HUNTER BE, KUBANIS P. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. *Science* 1980, **209** : 711-713

WHITE NM. Addictive drugs as reinforcers : multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996, **91** : 921-949

XU Z, SEIDLER FJ, ALI SF, SLIKKER WJr, SLOTKIN TA. Fetal and adolescent nicotine administration : effects on CNS serotonergic systems. *Brain Res* 2001, **914** : 166-178

7

Effets comportementaux de la nicotine chez l'animal

L'administration répétée de nicotine, d'amphétamine, de cocaïne ou d'héroïne provoque une augmentation progressive des effets psychostimulants de ces substances. C'est le phénomène de sensibilisation comportementale. Par ailleurs, lorsqu'un animal est sensibilisé aux effets de la nicotine, il l'est également vis-à-vis des autres drogues. Un autre aspect important de la sensibilisation comportementale est qu'elle se manifeste de façon préférentielle dans l'environnement qui a été associé à l'administration du toxique (sensibilisation conditionnée au contexte). Ces effets conditionnés sont des facteurs essentiels qui conduisent à la rechute.

La capacité de la nicotine à agir comme un renforçateur positif et à maintenir un comportement de prise de drogue a été démontrée dans de nombreuses espèces animales. Mais, comme nous le verrons, la difficulté pour mettre en évidence chez l'animal les effets renforçateurs de la nicotine contraste avec la puissance addictive du tabac. Par ailleurs, la nicotine ne déclenche que très partiellement les phénomènes comportementaux et neurochimiques induits chez l'animal par les autres substances toxicomanogènes comme les psychostimulants (cocaïne, amphétamine) ou les opiacés (héroïne, morphine). Il est peu probable que la nicotine soit la seule substance impliquée dans la dépendance au tabac.

Les domaines de recherche qui sont abordés par les différentes approches neurobiologiques sont les suivants :
- détermination des substrats neurobiologiques qui conduisent aux effets appétitifs des drogues ;
- mise en évidence de différences interindividuelles intrinsèques ou engendrées par des facteurs externes comme le stress ou l'exposition préalable à des drogues ;
- analyse des effets à long terme des premières expériences avec la drogue (phénomène de sensibilisation) ou consécutifs à sa prise compulsive (état de dépendance) ;
- analyse des conséquences du sevrage chez le sujet dépendant ;
- analyse des effets conditionnés des drogues.

Nous savons maintenant que certaines situations environnementales sont capables de déclencher, par leur seule présence, un besoin impérieux de

drogue (*craving*) qui va entraîner la rechute du sujet, même si celui-ci est abstinent depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il s'agit de situations contextuelles qui ont été dans le passé associées aux effets agréables de la drogue ou au contraire aux effets aversifs de l'état de manque.

Effets aigus de la nicotine

Nous distinguerons ici les effets de l'administration aiguë de nicotine (injection unique) des effets observés après un traitement chronique. En effet, comme nous le verrons, l'administration répétée de nicotine va induire des processus neuro-adaptatifs qui vont modifier les effets de l'administration ultérieure de nicotine.

Effets psychostimulants

Comme l'amphétamine, la cocaïne et l'héroïne, la nicotine est un psychostimulant qui produit chez le rat des modifications mesurables du comportement. L'effet psychostimulant peut être détecté très facilement en plaçant l'animal dans une cage munie de cellules photoélectriques. Le nombre de coupures des faisceaux permet de quantifier les effets de la drogue.

Alors que chez le rat l'administration d'amphétamine ou de cocaïne modifie considérablement l'activité exploratoire ainsi que l'activité des neurones dopaminergiques, une injection de nicotine a des effets relativement faibles dont l'intensité dépend de la dose (Vézina et coll., 1992 ; Olausson et coll., 2001a). Les effets psychomoteurs de la nicotine sont inhibés par la mécamylamine, un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiniques (Ericson et coll., 2000b). De plus, contrairement à ce qui est observé avec les autres drogues, la fourchette de doses efficaces de nicotine est relativement restreinte. Cela est dû à l'apparition, pour des doses plus élevées, d'effets qui sont vécus comme désagréables par l'animal. Par ailleurs, les effets locomoteurs de la nicotine sont plus importants chez le rat adolescent que chez le rat adulte (Slawecki et Ehlers, 2002).

Effets anxiolytiques

Le test classiquement utilisé pour la mesure des effets anxiolytiques d'une substance est celui du labyrinthe en croix surélevé, qui se compose de deux bras opposés protégés par des parois latérales verticales (bras fermés) et de deux bras ouverts qui ne sont composés que d'un plancher (Cheeta et coll., 2001 ; Irvine et coll., 2001).

Introduits dans ce labyrinthe, les rats témoins vont éviter les bras ouverts et passer la majorité du temps dans les bras fermés qui constituent une zone de sécurité. Comme le ferait l'administration de n'importe quel anxiolytique

(une benzodiazépine par exemple), l'injection aiguë ou sub-chronique de nicotine augmente le temps passé par le rat dans les bras ouverts. Pour certains auteurs, les effets anxiolytiques de la nicotine sont d'origine périphérique (Ericson et coll., 2000b). Pour d'autres, les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé sont essentiels, puisque l'effet anxiolytique de la nicotine est inhibé par des antagonistes sérotoninergiques et que l'injection intracérébrale de nicotine au niveau des neurones sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal produit un effet anxiolytique semblable à celui obtenu par l'injection périphérique de nicotine (Cheeta et coll., 2001).

Administration répétée de nicotine et sensibilisation comportementale

Des modifications du milieu extérieur, survenant de façon répétée, peuvent être à l'origine de neuro-adaptations et de modifications à long terme du fonctionnement du système nerveux. Ce phénomène de plasticité neuronale joue un rôle essentiel dans l'adaptation comportementale puisqu'il permet à l'organisme de modifier son comportement en fonction des expériences passées. Néanmoins, dans certains cas où les capacités d'ajustement de l'organisme sont dépassées (stress, prise de drogue), il peut être la source de désadaptations.

La sensibilisation comportementale induite par la nicotine est un bon exemple de ces phénomènes de désadaptation. Une dizaine d'injections de nicotine suffisent pour modifier à long terme le comportement des rats. Cette sensibilisation comportementale dépend de l'activation des récepteurs nicotiniques $\alpha 2\beta 4$. Elle se traduit par l'augmentation des effets psychostimulants et des effets désinhibiteurs (anxiolytiques) de la nicotine (Ericson et coll., 2000b ; Kempsill et Pratt, 2000). Pour certains, la sensibilisation serait la conséquence d'une tolérance aux effets dépresseurs de la nicotine (Domino, 2001). La sensibilisation comportementale serait associée à des modifications morphologiques et à l'altération à long terme de l'activité de différentes voies dopaminergiques innervant à la fois le cœur (*core*) et l'écorce (*shell*) du noyau accumbens et certains territoires corticaux, comme le cortex préfrontal et le cortex cingulaire (Vézina et coll., 1992 ; Cadoni et Di Chiara, 2000 ; Brown et Kolb, 2001 ; Shim et coll., 2001). Des mécanismes glutamatergiques et sérotoninergiques seraient responsables de l'altération de l'activité des neurones dopaminergiques (Shoaib et coll., 1994 ; Trujillo et Akil, 1995 ; Olausson et coll., 2001b ; Kelsey et coll., 2002).

L'intensité de la sensibilisation comportementale dépend de facteurs intrinsèques, comme la souche (Iyaniwura et coll., 2001) ou le sexe (les rates sont plus sensibles que les mâles) (Booze et coll., 1999), et de facteurs environnementaux comme le stress (Kita et coll., 1999). Enfin, l'inactivation des récepteurs nicotiniques $\alpha 2\beta 4$ empêche les effets comportementaux de la nicotine,

mais aussi la sensibilisation comportementale induite par la cocaïne ou l'amphétamine (Zachariou et coll., 2001 ; Schoffelmeer et coll., 2002).

Un autre aspect essentiel de ces études est que les effets de la nicotine sont conditionnés au contexte. La sensibilisation comportementale ne s'exprimera que dans le contexte où l'animal a l'habitude de recevoir la nicotine. Ces résultats montrent que les animaux sont conditionnés aux signaux associés à la procédure d'injection. En effet, la seule injection de solvant produit une activation comportementale chez des rats placés dans un contexte où ils ont préalablement reçu la nicotine de façon répétée (effet placebo).

En ce qui concerne l'augmentation des effets anxiolytiques, il semble qu'elle dépende de l'activité des neurones sérotoninergiques puisqu'un antagoniste sérotoninergique inhibe spécifiquement cette augmentation (Cheeta et coll., 2001 ; Olausson et coll., 2001a). Enfin, l'administration chronique de fortes doses de nicotine semble être anxiogène (Irvine et coll., 2001 ; Picciotto et coll., 2002).

Interactions entre nicotine, alcool et cannabis

Chez le rat, l'administration aiguë ou intermittente de nicotine augmente les effets renforçants et l'activation des neurones dopaminergiques induits par l'alcool (Söderpalm et coll., 2000 ; Clark et coll., 2001 ; Tizabi et coll., 2002). Les effets désinhibiteurs de la nicotine seraient responsables de l'augmentation de la consommation d'alcool (Olausson et coll., 2001b). L'augmentation de l'appétence pour l'alcool serait due à des effets périphériques de la nicotine (Ericson et coll., 2000a). Chez la souris, un traitement post-natal par la nicotine augmente les effets psychostimulants de l'alcool à l'âge adulte (Fredriksson et coll., 2000). Par ailleurs, l'exposition chronique à l'alcool facilite chez la souris la sensibilisation comportementale induite par l'administration répétée de nicotine, mais cet effet n'est observé que si l'animal est placé dans l'environnement où il a consommé l'alcool, soulignant ainsi l'importance des effets conditionnés à l'environnement (Watson et Little, 1999).

Chez la souris, la nicotine potentialise de nombreux effets du delta 9-tétrahydrocannabinol (cannabis), comme l'analgésie, l'hypothermie, ainsi que les effets anxiolytiques et renforçants (Valjent et coll., 2002). À l'inverse, l'administration d'un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes chez le rat et la délétion des récepteurs CB1 cannabinoïdes chez la souris, font disparaître les effets renforçants et l'activation dopaminergique induite par la nicotine, sans modifier le syndrome de sevrage à la nicotine (Castane et coll., 2002 ; Cohen et coll., 2002).

Effets subjectifs de la nicotine et propriétés discriminatives

Les effets subjectifs d'une substance sont de nature sensorielle et donnent accès à la perception consciente. Les effets subjectifs d'une drogue jouent un rôle essentiel dans l'addiction.

La méthode utilisée en pharmacologie clinique pour déterminer les effets subjectifs d'une substance consiste à associer dans un premier temps deux réponses comportementales aux effets subjectifs d'une substance de référence (réponse A) et de son placebo (réponse B), puis dans un deuxième temps, à exposer le sujet à la substance à tester. Si l'effet subjectif s'apparente à celui de la substance de référence, le sujet répondra A ; s'il est différent il répondra B. Le contexte peut jouer un rôle déterminant (effets conditionnés). En effet, des doses faibles de nicotine produisent des effets subjectifs analogues à la dose de nicotine d'entraînement à condition que le test se fasse en présence de la musique utilisée pendant la phase d'entraînement (Duka et coll., 2002).

Chez l'animal, le protocole généralement utilisé est le suivant : le rat est introduit dans une cage munie de deux leviers (A et B) qu'il peut actionner pour obtenir de la nourriture, de l'eau ou une solution sucrée. Quand la substance de référence est injectée avant la séance, seul le levier A est actif. Quand le solvant est injecté, c'est le levier B qui est actif. Le rat apprend peu à peu à associer son état interne (drogue ou placebo) à la réponse appropriée (A ou B). Au cours de la phase d'entraînement, on va augmenter le travail demandé à l'animal en passant graduellement d'un FR1 (*fixed ratio*, 1 appui = 1 récompense) à un FR10 (10 appuis = 1 récompense). Quand le comportement du rat est stabilisé, on procède à la séance test.

Le test est très court. Les deux leviers inactivés, l'animal reçoit le produit à tester ; il est introduit dans la cage et on attend qu'il ait appuyé 10 fois sur l'un des deux leviers. Si sa préférence va vers le levier A, cela indiquera que la substance à tester a des effets subjectifs analogues à ceux de la drogue de référence (on dit alors que l'animal a généralisé par rapport à la substance d'entraînement). Si sa préférence va vers le levier B, il sera conclu que les effets sont semblables à ceux produits par le placebo. Enfin, s'ils sont autres, l'animal répondra au hasard. Les jours suivants, l'animal sera à nouveau entraîné et sera prêt pour un nouveau test (autre molécule ou autre dose).

Il a été montré que quand on compare les effets subjectifs d'une dose d'entraînement de nicotine (0,6 mg/kg) à ceux produits par d'autres doses, l'identité des effets subjectifs n'est atteinte que pour la dose équivalente à celle d'entraînement. Des doses de nicotine supérieures ou inférieures provoquent une généralisation partielle (Shoaib et coll., 2002). Chez des souris, l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotiniques ou la délétion des récepteurs nicotiniques de type β2 fait disparaître les effets subjectifs de la nicotine (Stolerman et coll. 1999 et 2002 ; Shoaib et coll., 2002). Les effets subjectifs de l'amphétamine sont différents de ceux produits par la nicotine et la nornicotine (Bardo et coll., 1997 ; Cohen et coll., 2002). L'injection intracérébrale

de nicotine dans le cortex frontal et le noyau accumbens (sites de projection des neurones dopaminergiques) produit des effets subjectifs semblables à ceux de l'injection périphérique de nicotine (Miyata et coll., 2002). Par ailleurs, le bupropion (utilisé dans le sevrage tabagique) a les mêmes effets subjectifs que la nicotine (Young et Glennon, 2002). Les effets subjectifs de la nicotine sont différents de ceux des autres psychostimulants. Les stimuli de l'environnement préalablement associés à la prise de nicotine sont capables d'augmenter les effets de la nicotine.

Effets renforçants de la nicotine

L'un des paradoxes de l'addiction au tabac est l'intensité de la dépendance au regard du faible effet addictif de la nicotine. Deux approches expérimentales permettent d'évaluer ces effets. D'une part, la préférence de place conditionnée et, d'autre part, l'auto-administration intraveineuse.

Préférence de place conditionnée

Parmi les diverses approches utilisées pour évaluer les effets appétitifs d'une drogue, la procédure de conditionnement ou de préférence de place est l'une des plus intéressantes. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un modèle de toxicomanie car il n'est pas donné à l'animal la possibilité de s'auto-administrer une drogue, mais il permet d'évaluer l'intensité de la valeur hédonique, du souvenir que les effets d'une substance laissent à l'animal.

Dans ces expériences, le rat est placé dans une cage qui comporte plusieurs compartiments qu'il peut distinguer par la couleur des parois, la texture du sol et par différentes odeurs. Au cours d'une première séance, l'animal va explorer ces divers compartiments de façon équivalente. Dans une deuxième étape, l'animal sera confiné dans un compartiment après l'administration de la drogue et le lendemain dans un autre compartiment après administration du solvant. Le but de cette phase de conditionnement est d'associer les effets intéroceptifs de la drogue à un contexte particulier. Par la suite, au cours de la troisième phase, l'animal sera ré-introduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Au cours de cette phase dite de test, l'animal ne recevra aucune injection. La modification de sa préférence pour les divers compartiments révélera la valeur renforçante (hédonique) de la substance testée. Si l'animal préfère le compartiment associé à l'injection de la drogue, celle-ci sera qualifiée de renforçante. C'est le cas en particulier de l'amphétamine, la cocaïne, l'héroïne, l'ecstasy et du cannabis. En revanche, si un rat est confiné dans un compartiment quand il est en manque de drogue, par la suite il évitera cet environnement. Ce protocole expérimental permet en outre de tester un animal longtemps après la phase de conditionnement. C'est ainsi qu'un rat reviendra de façon préférentielle dans le compartiment où il a reçu

une drogue (psychostimulant ou opiacé) plusieurs mois après son administration, révélant l'intensité des effets et du souvenir laissé par la drogue (Koob, 1995).

Avec la nicotine, les résultats semblent dépendre de l'âge du sujet (Horan et coll., 2001 ; Faraday et coll., 2001). C'est ainsi que chez le rat jeune (adolescent), on observe une préférence importante pour le compartiment qui a été associé à l'injection de nicotine, des effets psychomoteurs robustes lors de l'administration aiguë de nicotine et une sensibilisation intense lors de son application intermittente. Au contraire, chez le rat âgé (post-adolescent), la préférence de place n'est pas observée et l'injection de nicotine a tendance à engendrer des effets dépressifs et pas de sensibilisation comportementale lors de l'administration répétée. Une seconde étude portant sur des rats jeunes et âgés des deux sexes traités en chronique avec la nicotine démontre une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire chez les rats adultes des deux sexes et chez les jeunes mâles, les jeunes femelles n'étant pas affectées, et une sensibilité accrue aux effets psychostimulants chez les jeunes mâles par rapport aux adultes des deux sexes et aux jeunes femelles (Faraday et coll., 2001). Ces résultats indiqueraient une vulnérabilité accrue chez les jeunes, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, l'entrée précoce dans la dépendance au tabac (Colby et coll., 2000). Mais la conclusion de ces études est que les effets renforçants de la nicotine sont faibles.

Auto-administration intraveineuse (AAIV) de nicotine

La capacité de la nicotine à agir comme un renforçateur positif et à maintenir un comportement de prise de drogue a été démontrée dans de nombreuses espèces telles que le primate non-humain (Goldberg et coll., 1981 ; Wakasa et coll., 1995), le rat (Corrigall et Coen, 1989 ; Corrigall et coll., 1992 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Tessari et coll., 1995 ; Shoaib et coll., 1997) et la souris (Martellotta et coll., 1995).

Le modèle expérimental d'auto-administration intraveineuse (AAIV) de drogues prend en considération une variable mesurable qui s'apparente à la prise compulsive de drogue chez le toxicomane. Ces études concernent les propriétés renforçantes des drogues qui se manifestent par un comportement actif de l'animal en vue de se procurer la drogue. En général, les drogues sont introduites par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter intracardiaque qui est implanté à demeure et introduit par la veine jugulaire externe. Après rétablissement post-opératoire, l'animal est placé dans une cage d'expérience et relié à un système d'injection qu'il déclenchera à volonté par l'appui sur un levier. Dans chaque cage, deux leviers sont accessibles ; l'appui sur le levier actif déclenchera l'injection de la drogue (réponse renforcée), l'appui sur l'autre levier sera sans effet (réponse non renforcée). Toute injection de drogue est suivie d'une période réfractaire (20 à 60 secondes) au cours de laquelle le levier actif est neutralisé pour éviter tout surdosage. Au cours des premières séances, l'animal activera fortuitement le levier actif et recevra une

injection de drogue. Si l'effet de la drogue est agréable, le rat va augmenter ses réponses sur le levier actif afin de s'injecter de plus en plus de drogue et négligera le second levier (réponse non renforcée) (Koob, 1995).

En général, la réponse qui déclenche l'injection de la drogue est associée à la présentation d'un stimulus spécifique (lumière pendant 20 secondes). Ainsi ce stimulus, initialement neutre, va acquérir une valeur prédictive de l'injection de la drogue. Il sera utilisé ultérieurement pour étudier les processus de rechute. Après extinction du comportement d'AAIV (introduction répétée des animaux dans les cages en absence de drogue et du stimulus prédictif), la seule présentation de la lumière va déclencher un comportement compulsif d'appui sur le levier, signant ainsi le besoin impérieux de drogue (*craving*) et donc la rechute.

L'AAIV permet également de mesurer la valeur hédonique de la drogue. Dans cette situation expérimentale particulière, le nombre d'appuis sur le levier nécessaire pour déclencher l'injection de la drogue va augmenter au cours de la séance (1, 2, 4, 8, 15, 30, 60, 90, 120...). Un rat est capable d'appuyer plusieurs centaines de fois pour obtenir certaines drogues comme la cocaïne, l'amphétamine ou l'héroïne. Des différences inter-individuelles considérables sont observées (Caine et coll., 1993).

Le modèle animal d'AAIV permet de rechercher les supports neuro-anatomiques et les systèmes de neurotransmission impliqués dans les effets renforçants des drogues et d'étudier la vulnérabilité aux drogues. Comme chez l'homme, il existe d'importantes différences inter-individuelles quant à l'établissement de la dépendance. L'étude de l'acquisition du comportement d'auto-administration a permis de faire ressortir chez l'animal des variations de vulnérabilité à la drogue. Ce modèle tente de dégager des caractéristiques neurobiologiques propres aux animaux potentiellement toxicomanes, et d'en déduire d'éventuels facteurs prédictifs (Deminière et coll., 1989 ; Piazza et coll., 1989 et 1990).

L'AAIV de nicotine a été démontrée chez de nombreuses espèces (Stolerman, 1999) : chez le rat (Corrigal et Cohen, 1989 ; Corrigall et coll. 1992 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Tessari et coll. 1995 ; Donny et coll., 1995 ; Shoaib et coll., 1997 ; Valentine et coll., 1997 ; Shoaib et Stolerman, 1999 ; Green et coll., 2000 ; Caggiula et coll., 2001 ; Malin, 2001 ; Suto et coll., 2001 ; Brower et coll., 2002 ; Cagguila et coll., 2002 ; Lesage et coll., 2002), chez la souris (Martellotta et coll., 1995 ; Picciotto et coll. 1998 ; Rasmussen et Swedberg, 1998 ; Stolerman et coll., 1999) et chez le singe (Goldberg et coll., 1981 ; Spealman et Goldberg, 1982 ; Wakasa et coll., 1995). Quand un rat a le choix entre une réponse renforcée et une réponse non renforcée, le rapport de discrimination est de l'ordre de 70 %, ce qui indique une prise volontaire et contrôlée de nicotine.

Comme pour l'obtention des effets psychostimulants, la fourchette de doses efficaces est relativement restreinte. Chez le rat, la dose communément

utilisée est de 30 µg/kg par injection (5 à 10 injections par heure), correspondant à celles mesurées chez le fumeur (Valentine et coll., 1997 ; Shoaib et Stolerman, 1999).

Les protocoles expérimentaux utilisés sont très variables. Toutefois, l'analyse de la littérature permet de dégager certains facteurs extrinsèques qui facilitent la prise de nicotine par l'animal : la vitesse d'injection doit être rapide (1 à 3 secondes), mimant ainsi l'arrivée rapide de la nicotine dans le cerveau lors de l'inhalation de la fumée (Wakasa et coll., 1995). Chez les rongeurs (rat, souris), la phase d'activité nocturne est plus favorable à l'AAIV de nicotine (Corrigal et Cohen, 1989 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Suto et coll., 2001 ; Caggiula et coll., 2002). Une alimentation restreinte, par exemple en donnant au rat sa ration journalière 1 à 2 heures après chaque séance, facilite l'AAIV. Il est souhaitable d'utiliser une réponse comportementale proche du répertoire naturel de l'animal. Ainsi, l'acquisition de l'AAIV de nicotine est facilitée si la réponse opérante demandée au rat est d'introduire son museau dans un trou percé dans la paroi de la cage (activation d'une cellule photoélectrique) au lieu d'appuyer sur un levier (Shoaib et coll., 1997). La présence de stimuli associés à l'injection de nicotine facilite énormément l'acquisition et le maintien de l'AAIV de nicotine. Après extinction du comportement d'AAIV, la seule présence des stimuli préalablement associés à l'injection de nicotine déclenche des réponses compulsives sur le levier qui délivrait la nicotine (Caggiula et coll., 2001 et 2002).

Certaines souches de rats consomment plus la nicotine que d'autres (Shoaib et coll., 1997 ; Stolerman, 1999). Mais il existe des différences individuelles importantes. Les animaux qui présentent un comportement exploratoire élevé sont ceux qui consomment le plus de nicotine (Suto et coll., 2001). Ainsi, la mesure de l'activité locomotrice de rats placés dans un contexte nouveau serait un bon moyen pour sélectionner des rats consommateurs de nicotine. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'amphétamine (Deminière et coll., 1989 ; Piazza et coll., 1989). Par ailleurs, cette augmentation de la vulnérabilité à la drogue serait associée à l'hyperactivité de l'axe corticotrope et à celle des neurones dopaminergiques. Cette vulnérabilité accrue peut être aussi induite de façon expérimentale par des stress *in utero* ou appliqués à l'animal adulte (Piazza et coll., 1990 ; Deminière et coll., 1992 ; Ahmed et coll., 1993 et 1995 ; Henry et coll., 1995 ; Piazza et coll., 1996 ; Deroche et coll., 1997).

Toutefois, comme le montre le test de la préférence de place conditionnée, les effets renforçants de la nicotine sont relativement faibles. L'AAIV de nicotine n'est pas un comportement très intense et reste relativement fragile au regard des effets des autres drogues. Quand il a le choix, le rat préfère la cocaïne à la nicotine (Manzardo et coll., 2002).

Si l'animal est placé en situation d'AAIV où l'effort demandé pour obtenir la drogue augmente, le rat s'arrêtera de travailler pour l'obtention de nicotine quand l'effort à fournir sera supérieur à 15 réponses pour une injection (Suto

et coll., 2001). Lorsqu'il s'agit de cocaïne, le rat peut aller jusqu'à plusieurs centaines de réponses pour obtenir une dose et dans le cas de l'héroïne, le singe peut réaliser plusieurs milliers de réponses (Caine et coll., 1993).

Nicotine et modification du seuil d'excitabilité des circuits de récompense

Chez tous les mammifères, homme inclus, la stimulation de certaines structures cérébrales (*reward system* ou système de récompense), produit un plaisir intense. Elles correspondent en grande partie à l'anatomie des neurones dopaminergiques DA-A10. Le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense peut être facilement déterminé. Une diminution du seuil d'excitabilité (réponse plus précoce) indiquera une sensibilité accrue aux stimulations positives de l'environnement (euphorie). Au contraire, une augmentation du seuil d'excitabilité indiquera un état dysphorique, dépressif, qui est observé en particulier lors de l'état de manque de drogue.

Alors que les substances comme l'amphétamine et la cocaïne diminuent intensément le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense (euphorie importante), des effets très discrets sont obtenus avec la nicotine et la caféine. Contrairement aux effets psychomoteurs et désinhibiteurs, cet effet n'est pas amplifié lors de l'administration intermittente de nicotine (Bozarth et coll., 1998).

Pouvoir addictif du tabac

Comme cela a été évoqué précédemment, le faible pouvoir addictif de la nicotine contraste avec les propriétés addictives élevées du tabac.

Conséquences de la nicotine ou effets synergiques avec d'autres composés ?

Il est vraisemblable que la nicotine n'est pas la seule substance mise en jeu dans les processus addictifs du tabac. Des substances accompagnantes, qu'elles soient présentes dans le tabac ou produites par pyrosynthèse, pourraient amplifier les effets propres de la nicotine. Par exemple, la fumée de cigarette contient des inhibiteurs des monoamine oxydases de type A (IMAO-A) et B (IMAO-B). Il a été montré que les fumeurs réguliers présentent une forte réduction de l'activité des MAO qui peut atteindre 40 % (Berlin et coll., 1995 ; Fowler et coll., 1996a et b, 1998a et b, 1999 ; Berlin et coll., 2000 ; Berlin et Anthenelli, 2001 ; Rose et coll., 2001). Il est donc vraisemblable que cette activité IMAO, susceptible d'augmenter les taux

extracellulaires de dopamine, noradrénaline et sérotonine, intervienne dans les processus de dépendance. Cette hypothèse reste à vérifier expérimentalement.

Tabac : un mode de consommation particulier ?

La spécificité de la consommation de tabac pourrait, au moins en partie, expliquer le paradoxe entre l'effet renforçant faible de la nicotine et l'intensité de l'addiction au tabac. L'utilité d'un modèle animal dépend de sa capacité à prendre en compte les caractéristiques essentielles des comportements humains qui seront modélisés de façon à permettre l'investigation systématique de ces caractéristiques. En effet, la dépendance au tabac est liée non seulement à la valeur renforçante de la nicotine, mais aussi à la fréquence des prises. Aucune drogue toxicomanogène n'est consommée à la fréquence du tabac. Chez le fumeur qui consomme un paquet de cigarettes par jour, la fréquence journalière d'inhalation est d'environ 400 (soit 11 200 inhalations par mois). Il convient donc de développer un modèle expérimental de dépendance à la nicotine mimant la consommation de tabac d'un fumeur dépendant, par exemple en donnant accès à la nicotine au cours de séances d'AAIV de 10 heures pendant lesquelles l'animal pourra se nourrir et boire.

Syndrome de sevrage de la nicotine

Le syndrome de sevrage à la nicotine peut être évalué par différentes approches comportementales, neurochimiques et électrophysiologiques, en mesurant les symptômes somatiques, les modifications de l'excitabilité des systèmes de récompense ou de la libération de dopamine dans divers territoires cérébraux.

Induction de la dépendance et sevrage nicotinique

Chez le rat, la dépendance de la nicotine peut être induite soit par l'injection de nicotine plusieurs fois par jour, pendant 14 jours, soit par implantation sous-cutanée de mini-pompes remplies d'une solution de tartrate de nicotine délivrant en continu la solution pendant 14 jours au rythme de 3 mg/kg/jour de nicotine base. L'état de manque peut être induit soit par l'interruption des injections ou le retrait des mini-pompes, soit par l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotiniques (mécamylamine).

Dans tous les cas, on observe un syndrome de manque physique dont l'intensité dépend de la dose d'antagoniste nicotinique administrée (mécamylamine). Il se caractérise par de nombreux symptômes spécifiques, comportementaux et somatiques, dont la comptabilisation permet d'établir un score global de sevrage (Watkins et coll., 2000). Le syndrome somatique

de manque de la nicotine est dû en partie à des effets périphériques et en partie à des effets d'origine centrale (Watkins et coll., 2000). Le syndrome de sevrage de la nicotine s'accompagne également d'une longue période d'hyperesthésie (Schmidt et coll., 2001).

Excitabilité des systèmes de récompense au cours du sevrage

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense est considérablement réduit (état euphorique) lors de l'administration de cocaïne ou d'héroïne (Markou et Koob, 1991), alors que ces effets sont très faibles après l'administration de nicotine. Lors du sevrage, on observe au contraire une élévation très marquée de ce seuil d'excitabilité, indiquant un état dysphorique (anhédonie). Ceci est obtenu avec la même intensité quelle que soit la substance toxicomanogène considérée, nicotine incluse (Epping-Jordan et coll., 1998 ; Watkins et coll., 2000 ; Kenny et Markou, 2001). Cet état dysphorique persiste pendant les quatre jours qui suivent le retrait des pompes à nicotine (Epping-Jordan et coll., 1998). L'état motivationnel négatif induit par l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotinique (mécamylamine) est également révélé par l'aversion de place qui apparaît quand on associe l'état de manque de nicotine à un contexte particulier (Watkins et coll., 2000). L'anhédonie qui accompagne l'état de manque de nicotine est uniquement d'origine centrale (Watkins et coll., 2000 ; Kenny et Markou, 2001). Un traitement par un agoniste sérotoninergique est capable de réverser l'anhédonie induite par le sevrage nicotinique (Harrison et coll., 2001).

Anxiété et sevrage nicotinique

Le syndrome de sevrage de nicotine s'accompagne également de l'augmentation de la concentration de la corticostérone plasmatique et d'un état d'anxiété (Benwell et Balfour, 1979). Les effets anxiolytiques de l'administration aiguë de nicotine, la tolérance aux effets observés lors de l'administration répétée de nicotine et l'anxiété induite par le sevrage nicotinique seraient sous la dépendance de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal (Cheeta et coll., 2001).

Dépression de l'activité des neurones dopaminergiques au cours du sevrage nicotinique

L'activité de l'ensemble des systèmes monoaminergiques du cerveau semble affectée par l'état de manque de nicotine (Gaddnas et coll., 2000).

Parallèlement à ces effets motivationnels négatifs et somatiques, on observe une dépression de la libération de dopamine dans le noyau accumbens au cours du sevrage de nicotine (Hildebrand et coll., 1999 ; Nomikos et coll., 1999 ; Gaddnas et coll., 2002). Ces résultats ont été validés par des approches d'anatomie fonctionnelle (expression de c-Fos) (Salminen et coll., 1999). La

réduction de la libération de dopamine également enregistrée dans le noyau central de l'amygdale pourrait participer à l'anxiété et à l'angoisse engendrées par l'état de manque de nicotine (Panagis et coll., 2000). On pense actuellement que cette dépression de l'activité dopaminergique est responsable de l'état dysphorique associé à l'état de manque, et qu'elle serait suffisante pour provoquer la rechute chez le sujet abstinent.

En conclusion, la toxicomanie est la conséquence d'interactions réciproques entre au moins trois facteurs essentiels : l'individu, la substance et le contexte. Comme nous venons de le voir, certaines de ces interactions peuvent être modélisées et étudiées chez l'animal. Les effets renforçants de la nicotine sont de faible intensité par rapport à ceux produits par les autres substances addictives. Cette observation contraste avec l'intensité de la dépendance tabagique. Cela pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs :

- la fréquence de la consommation de tabac est considérable par rapport à celle des autres drogues. Les modèles animaux actuels ne prennent pas en compte ce facteur ;
- il est vraisemblable que d'autres substances addictives ou potentialisant les effets de la nicotine sont présentes dans la fumée de tabac (IMAO...). Seules quelques rares études explorent ce domaine ;
- les contextes associés à l'usage du tabac facilitent et entretiennent la consommation compulsive de tabac ;
- les sujets jeunes sont plus vulnérables ;
- de nombreux facteurs affectifs, relationnels et psychologiques poussent l'individu à la consommation de tabac, mais ces facteurs sont difficilement modélisables chez l'animal.

Bien que des traitements pharmacologiques ne puissent pas à eux seuls permettre le sevrage tabagique et le maintien de l'état d'abstinence, ils peuvent cependant aider le sujet à rester abstinent. Des modèles animaux appropriés permettraient de tester l'efficacité de ces traitements.

L'utilité d'un modèle animal dépend de sa capacité à prendre en compte les caractéristiques essentielles des comportements humains qui seront modélisés de façon à permettre l'investigation systématique de ces caractéristiques. Si l'auto-administration intraveineuse de nicotine est un bon modèle pour démontrer le caractère addictif de la nicotine, beaucoup reste à faire pour trouver chez l'animal un mode de consommation de la nicotine qui s'apparente à la fréquence de l'usage du tabac chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

AHMED S, STINUS L, LE MOAL M, CADOR M. Controlling interindividual differences in the unconditioned response to amphetamine in the study of environmental-specific sensitization. *Behav Pharmacol* 1993, **4** : 355-360

AHMED S, STINUS L, LE MOAL M, CADOR M. Social deprivation enhances the vulnerability of male wistar rats to stressor- and amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology* 1995, **117** : 116-124

BARDO MT, BEVINS RA, KLEBAUR JE, CROOKS PA, DWOSKIN LP. (-)-Nornicotine partially substitutes for (+)-amphetamine in a drug discrimination paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1083-1087

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology (berl)* 1979, **63** : 7-11

BERLIN I, SAID S, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY JM, OLIVARES R, et coll. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995, **58** : 444-452

BERLIN I, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY JM. Platelet monoamine oxidase B activity is inversely associated with plasma cotinine concentration. *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 243-246

BERLIN I, ANTHENELLI RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, **4** : 33-42

BOOZE RM, WELCH MA, WOOD ML, BILLINGS KA, APPLE SR, MACTUTUS CF. Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration : gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 827-839

BOZARTH MA, PUDIAK CM, KUOLEE R. Effect of chronic nicotine on brain stimulation reward. I. Effect of daily injections. *Behav Brain Res* 1998, **96** : 185-194

BROWER VG, FU Y, MATTA SG, SHARP BM. Rat strain differences in nicotine self-administration using an unlimited access paradigm. *Brain Res* 2002, **930** : 12-20

BROWN RW, KOLB B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res* 2001, **899** : 94-100

CADONI C, DI CHIARA G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : R23-R25

CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S, et coll. Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 515-530

CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S, et coll. Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2002, **163** : 230-237

CAINE K, LINTZ R, KOOB GF. Intraveinous drug self-administration technics in animals. *In* : Behavioural neuroscience : a practical approach. Vol II. SAHGAL A ed, Oxford University Press, Oxford 1993 : 117-143

CASTANE A, VALJENT E, LEDENT C, PARMENTIER M, MALDONADO R, VALVERDE O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002, **43** : 857

CHEETA S, IRVINE EE, KENNY PJ, FILE SE. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **155** : 78-85

CLARK A, LINDGREN S, BROOKS SP, WATSON WP, LITTLE HJ. Chronic infusion of nicotine can increase operant self-administration of alcohol. *Neuropharmacology* 2001, **41** : 108-117

COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463

COLBY SM, TIFFANY ST, SHIFFMAN S, NIAURA RS. Are adolescent smokers dependent on nicotine ? A review of the evidence. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** (Suppl. 1) : S83-95

CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology (berl)* 1989, **99** : 473-478

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1992, **107** : 285-289

DEMINIERE JM, PIAZZA PV, GUEGAN G, ABROUS N, MACCARI S, et coll. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992, **586** : 135-139

DEMINIERE JM, PIAZZA PV, LE MOAL M, SIMON H. Experimental approach to individual vulnerability to psychostimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 1989, **13** : 141-147

DEROCHE V, MARINELLI M, LE MOAL M, PIAZZA PV. Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants II : cocaïne intraveinous self-administration and einstatement depend on glucocorticoid levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 1401-1407

DOMINO EF. Tobacco smoking and nicotine neuropsychopharmacology : some future research directions. *Neuropsychopharmacology* 1998, **18** : 456-468

DOMINO EF. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, **25** : 59-71

DONNY EC, CAGGIULA AR, KNOPF S, BROWN C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1995, **122** : 390-394

DONNY EC, CAGGIULA AR, MIELKE MM, JACOBS KS, ROSE C, SVED AF. Acquisition of nicotine self-administration in rats : the effects of dose, feeding schedule, and drug contingency. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **136** : 83-90

DUKA T, SEISS E, TASKER R. The effects of extrinsic context on nicotine discrimination. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 39-47

EPPING-JORDAN MP, WATKINS SS, KOOB GF, MARKOU A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998, **393** : 76-79

ERICSON M, ENGEL JA, SODERPALM B. Peripheral involvement in nicotine-induced enhancement of ethanol intake. *Alcohol* 2000a, **21** : 37-47

ERICSON M, OLAUSSON P, ENGEL JA, SODERPALM B. Nicotine induces disinhibitory behavior in the rat after subchronic peripheral nicotinic acetylcholine receptor blockade. *Eur J Pharmacol* 2000b, **397** : 103-111

FARADAY MM, ELLIOTT BM, GRUNBERG NE. Adult vs adolescent rats differ in biobehavioral responses to chronic nicotine administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 475-489

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996a, **379** : 733-736

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996b, **93** : 14065-14069

FOWLER JS, VOLKOW ND, LOGAN J, PAPPAS N, KING P, et coll. An acute dose of nicotine does not inhibit MAO B in baboon brain in vivo. *Life Sci* 1998a, **63** : PL19-PL23

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Neuropharmacological actions of cigarette smoke : brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition. *J Addict Dis* 1998b, **17** : 23-34

FOWLER JS, WANG GJ, VOLKOW ND, FRANCESCHI D, LOGAN J, et coll. Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 325-329

FREDRIKSSON A, ERIKSSON P, ANKARBERG E, PALOMO T, ARCHER T. Neonatal nicotine administration influences ethanol-induced behaviors. *Alcohol* 2000, **21** : 107-115

GADDNAS H, PIETILA K, AHTEE L. Effects of chronic oral nicotine treatment and its withdrawal on locomotor activity and brain monoamines in mice. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 65-72

GADDNAS H, PIEPPONEN T, AHTEE L. Mecamylamine decreases accumbal dopamine output in mice treated chronically with nicotine. *Neurosci Lett* 2002, **330** : 219

GOLDBERG SR, SPEALMAN RD, GOLDBERG DM. Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science* 1981, **214** : 573-575

GREEN TA, PHILLIPS SB, CROOKS PA, DWOSKIN LP, BARDO MT. Nornicotine pretreatment decreases intravenous nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **152** : 289-294

HARRISON AA, LIEM YT, MARKOU A. Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology* 2001, **25** : 55-71

HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAUD E, ARSAULT E, et coll. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995, **685** : 179-186

HILDEBRAND BE, PANAGIS G, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Behavioral and biochemical manifestations of mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal in the rat : role of nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 560-574

HORAN B, GARDNER EL, DEWEY SL, BRODIE JD, ASHBY CRJr. The selective sigma(1) receptor agonist, 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(phenylpropyl)piperazine (SA4503), blocks the acquisition of the conditioned place preference response to (-)-nicotine in rats. *Eur J Pharmacol* 2001, **426** : R1-R2

IRVINE EE, BAGNALASTA M, MARCON C, MOTTA C, TESSARI M, et coll. Nicotine self-administration and withdrawal : modulation of anxiety in the social interaction test in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **153** : 315-320

IYANIWURA TT, WRIGHT AE, BALFOUR DJ. Evidence that mesoaccumbens dopamine and locomotor responses to nicotine in the rat are influenced by pretreatment dose and strain. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **158** : 73-79

KELSEY JE, BEER T, LEE E, WAGNER A. Low doses of dizocilpine block the development and subsequent expression of locomotor sensitization to nicotine in rats. *Psychopharmacol (Berl)* 2002, **161** : 370-378

KEMPSILL FE, PRATT JA. Mecamylamine but not the alpha7 receptor antagonist alpha-bungarotoxin blocks sensitization to the locomotor stimulant effects of nicotine. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 997-1003

KENNY PJ, MARKOU A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 531-549

KITA T, OKAMOTO M, KUBO K, TANAKA T, NAKASHIMA T. Enhancement of sensitization to nicotine-induced ambulatory stimulation by psychological stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999, **23** : 893-903

KOOB GF. Drug of abuse : anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992a, **13** : 177-184

KOOB GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992b, **654** : 171-191

KOOB GF. Animal model of drug addiction. *In* : Psychopharmacology : The fourth generation in progress. BLOOM FE, KUPFER DJ eds, Raven Press, New York 1995 : 759-772

LESAGE MG, KEYLER DE, SHOEMAN D, RAPHAEL D, COLLINS G, PENTEL PR. Continuous nicotine infusion reduces nicotine self-administration in rats with 23-h/day access to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **72** : 279-289

MALIN DH. Nicotine dependence : studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 551-559

MANZARDO AM, STEIN L, BELLUZZI JD. Rats prefer cocaine over nicotine in a two-lever self-administration choice test. *Brain Res* 2002, **924** : 10-19

MARKOU A, KOOG GF. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacol* 1991, **4** : 17-26

MARTELLOTTA MC, KUZMIN A, ZVARTAU E, COSSU G, GESSA GL, FRATTA W. Isradipine inhibits nicotine intravenous self-administration in drug-naive mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52** : 271-274

MIYATA H, ANDO K, YANAGITA T. Brain regions mediating the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2002, **965** : 354-363

NOMIKOS GG, HILDEBRAND BE, PANAGIS G, SVENSSON TH. Nicotine withdrawal in the rat : role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *NeuroReport* 1999, **10** : 697-702

OLAUSSON P, AKESSON P, PETERSSON A, ENGEL JA, SODERPALM B. Behavioral and neurochemical consequences of repeated nicotine treatment in the serotonin-depleted rat. *Psychopharmacology (berl)* 2001a, **155** : 348-361

OLAUSSON P, ERICSON M, LOF E, ENGEL JA, SODERPALM B. Nicotine-induced behavioral disinhibition and ethanol preference correlate after repeated nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* 2001b, **417** : 117-123

PANAGIS G, HILDEBRAND BE, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Elective c-fos induction and decreased dopamine release in the central nucleus of amygdala in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Synapse* 2000, **35** : 15-25

PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989, **145** : 1511-1513

PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Res* 1990, **514** : 22-26

PIAZZA PV, MARINELLI M, ROUGE-PONT F, DEROCHE V, MACCARI S, et coll. Stress, glucocorticoids and mesencephalic dopaminergic neurons : a pathophysiological chain determining vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* 1996, **163** : 277-299

PICCIOTTO MR, ZOLI M, RIMONDINI R, LENA C, MARUBIO LM, et coll. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998, **391** : 173-177

PICCIOTTO MR, BRUNZELL DH, CALDARONE BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002, **13** : 1097-1106

RASMUSSEN T, SWEDBERG MD. Reinforcing effects of nicotinic compounds : intravenous self-administration in drug-naive mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 567-573

ROSE JE, BEHM FM, RAMSEY C, RITCHIE JCJr. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 383-390

SALMINEN O, SEPPA T, GADDNAS H, AHTEE L. The effects of acute nicotine on the metabolism of dopamine and the expression of Fos protein in striatal and limbic brain areas of rats during chronic nicotine infusion and its withdrawal. *J Neurosci* 1999, **19** : 8145-8151

SCHMIDT BL, TAMBELI CH, GEAR RW, LEVINE JD. Nicotine withdrawal hyperalgesia and opioid-mediated analgesia depend on nicotine receptors in nucleus accumbens. *Neuroscience* 2001, **106** : 129-136

SCHOFFELMEER AN, DE VRIES TJ, WARDEH G, VAN DE VEN HW, VANDERSCHUREN LJ. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. *J Neurosci* 2002, **22** : 3269-3276

SHIM I, JAVAID JI, WIRTSHAFTER D, JANG SY, SHIN KH, et coll. Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res* 2001, **121** : 137-147

SHOAIB M, BENWELL ME, AKBAR MT, STOLERMAN IP, BALFOUR DJ. Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rat : influence of NMDA antagonists. *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 1073-1080

SHOAIB M, SCHINDLER CW, GOLDBERG SR. Nicotine self-administration in rats : strain and nicotine pre-exposure effects on acquisition. *Psychopharmacology (berl)* 1997, **129** : 35-43

SHOAIB M, STOLERMAN IP. Plasma nicotine and cotinine levels following intravenous nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **143** : 318-321

SHOAIB M, GOMMANS J, MORLEY A, STOLERMAN IP, GRAILHE R, CHANGEUX JP. The role of nicotinic receptor beta-2 subunits in nicotine discrimination and conditioned taste aversion. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 530-539

SLAWECKI CJ, EHLERS CL. Lasting effects of adolescent nicotine exposure on the electroencephalogram, event related potentials, and locomotor activity in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2002, **138** : 15-25

SODERPALM B, ERICSON M, OLAUSSON P, BLOMQVIST O, ENGEL JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 85-96

SPEALMAN RD, GOLDBERG SR. Maintenance of schedule-controlled behavior by intravenous injections of nicotine in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **223** : 402-408

STOLERMAN IP. Inter-species consistency in the behavioural pharmacology of nicotine dependence. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 559-580

STOLERMAN IP, NAYLOR C, ELMER GI, GOLDBERG SR. Discrimination and self-administration of nicotine by inbred strains of mice. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **141** : 297-306

STOLERMAN IP, CHILDS E, HAHN B, MORLEY A. Drug trace discrimination with nicotine and morphine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 49-58

SUTO N, AUSTIN JD, VEZINA P. Locomotor response to novelty predicts a rat's propensity to self-administer nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **158** : 175-180

TESSARI M, VALERIO E, CHIAMULERA C, BEARDSLEY PM. Nicotine reinforcement in rats with histories of cocaine self-administration. *Psychopharmacology (berl)* 1995, **121** : 282-283

TIZABI Y, COPELAND RLJr, LOUIS VA, TAYLOR RE. Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 2002, **26** : 394-399

TRUJILLO KA, AKIL H. Excitatory amino acids and drugs of abuse : a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 139-154

VALENTINE JD, HOKANSON JS, MATTA SG, SHARP BM. Self-administration in rats allowed unlimited access to nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1997, **133** : 300-304

VALJENT E, MITCHELL JM, BESSON MJ, CABOCHE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002, **135** : 564-578

VEZINA P, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine in prefrontocortical and subcortical terminal fields : effects of acute and repeated injections. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 484-490

WAKASA Y, TAKADA K, YANAGITA T. Reinforcing effect as a function of infusion speed in intravenous self-administration of nicotine in rhesus monkeys. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1995, **15** : 53-59

WATKINS SS, STINUS L, KOOB GF, MARKOU A. Reward and somatic changes during precipitated nicotine withdrawal in rats : centrally and peripherally mediated effects. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **292** : 1053-1064

WATSON WP, LITTLE HJ. Prolonged effects of chronic ethanol treatment on responses to repeated nicotine administration : interactions with environmental cues. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 587-595

YOUNG R, GLENNON RA. Nicotine and bupropion share a similar discriminative stimulus effect. *Eur J Pharmacol* 2002, **443** : 113-118

ZACHARIOU V, CALDARONE BJ, WEATHERS-LOWIN A, GEORGE TP, ELSWORTH JD, et coll. Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2001, **24** : 576-589

8

Effets sensoriels de la cigarette

Il est largement accepté que la principale substance responsable de la dépendance tabagique est la nicotine. Or, si la nicotine est administrée sous ses formes pharmaceutiques ou par voie intraveineuse, ses effets sont moins renforçants que ceux du tabac. La nicotine, administrée comme traitement substitutif nicotinique (TSN : gomme à mâcher, dispositif transdermique, inhaleur, comprimé sublingual ou comprimé à sucer), facilite l'arrêt de la consommation du tabac (des cigarettes) mais son efficacité est limitée. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer cette limitation dans l'efficacité du traitement substitutif :

- la dose de nicotine est insuffisante ;
- les intervalles d'administration sont mal adaptés aux intervalles d'utilisation des cigarettes ;
- la biodisponibilité des TSN est inférieure à celle des cigarettes ;
- la pharmacocinétique des TSN imite mal la pharmacocinétique de la nicotine délivrée par les cigarettes ;
- la consommation des cigarettes est associée à des comportements spécifiques (automatismes, gestuelle, situations déclenchant la consommation) qui ne sont pas reproduits par les TSN ;
- les cigarettes produisent des effets sensoriels non reproduits par les TSN : sensation de chaleur, goûts, odeurs, sensations particulières dans les voies respiratoires hautes qui peuvent être de type irritatif, le plaisir que procure l'inhalation de la fumée...

Ce chapitre a pour objectif de faire le point sur les données existant sur le rôle des effets sensoriels du tabac dans la dépendance tabagique. Cette analyse concerne les résultats sur les effets sensoriels périphériques de la cigarette puisqu'il n'y a pas d'études sur d'autres types de tabac.

Les effets sensoriels de la cigarette peuvent être dus à la nicotine, à la fumée de la cigarette et au menthol pour les cigarettes mentholées. Il n'est pas exclu que d'autres substances présentes dans la fumée du tabac, pour l'instant inconnues ou non étudiées, puissent également avoir des effets sensoriels.

Effets sensoriels de la nicotine

La nicotine possède des propriétés sensorielles. Aux concentrations faibles, elle déclenche la sensation d'odeurs ; aux concentrations élevées, son administration nasale entraîne des sensations de brûlure et de picotement. Cet effet irritant est probablement médié par des récepteurs cholinergiques nicotiniques périphériques exprimés sur les fibres afférentes du trijumeau. La perception de l'effet irritant de la nicotine est dose-dépendante et liée au stéréoisomère S(-)-nicotine (Thuerauf et coll., 1999), isomère principal de la nicotine dans la fumée du tabac.

Une étude récente visait à déterminer si les fumeurs et les non-fumeurs étaient capables de discriminer les énantiomères R(+) et S(-)-nicotine et si l'évaluation hédonique de la nicotine était similaire ou non dans les deux catégories de sujets (Thuerauf et coll., 2000). Des concentrations croissantes de R(+) et S(-)-nicotine ont été administrées sur la muqueuse nasale de 15 fumeurs et 15 non-fumeurs selon un plan expérimental équilibré et croisé. Les non-fumeurs comme les fumeurs ont été capables de différencier les deux énantiomères au niveau de l'odeur et des sensations d'irritation locale. Les fumeurs ont trouvé les deux énantiomères de nicotine plus plaisants que les non-fumeurs. Les concentrations irritantes ont été considérées par les fumeurs comme moins désagréables, par comparaison aux non-fumeurs, mais seulement avec la S(-)-nicotine, ce qui suggère le développement d'une tolérance chez les fumeurs vis-à-vis des concentrations relativement élevées de S(-)-nicotine.

En accord avec ces dernières conclusions, il a été montré que les fumeurs, en état tabagique, avaient un seuil d'olfaction pour la nicotine plus élevé que les non-fumeurs. Cette différence de seuil était indépendante de la mentholation des cigarettes ; le seuil olfactif diminuait après une vingtaine d'heures d'abstinence pour s'approcher de celui des non-fumeurs (Rosenblatt et coll., 1998). Ces observations suggèrent que les récepteurs olfactifs pour la nicotine subissent une désensibilisation à l'origine d'une tolérance réversible.

Effets sensoriels de la cigarette non attribuables à la nicotine

Rose et coll. (1993) ont évalué les effets de l'inhalation de différents types de fumée, à savoir :

- des bouffées « riches en nicotine, effets sensoriels forts » contenant 7/8^{e} des substances de la fumée tirée d'une cigarette Winston 85 mm ;
- des bouffées « faibles en nicotine, effets sensoriels faibles » pour lesquelles l'appareillage utilisé ne laissait passer que 1/8^{e} des substances contenues dans la fumée d'une cigarette Winston 85 mm ;

• des bouffées de cigarette Winston 85 mm « faibles en nicotine, effets sensoriels forts » contenant seulement 0,006 mg de nicotine (1/5e de la dose de nicotine contenue dans une bouffée habituelle) dans un volume moyen des bouffées de 40 ml, avec des concentrations de la fumée en gaz et en CO similaires aux bouffées « riches en nicotine, effets sensoriels fort ».

Les sujets inhalaient plus de bouffées dans la condition « faible en nicotine, effets sensoriels faibles » mais inhalaient la fumée de la même manière dans la condition « faible en nicotine, effets sensoriels forts » que dans la condition « riche en nicotine, effets sensoriels forts ». Ces résultats suggèrent fortement que les fumeurs régulent leur consommation tabagique en fonction des sensations périphériques plutôt que du contenu des bouffées en nicotine. Les conditions « riche en nicotine, effets sensoriels forts » et « faible en nicotine, effets sensoriels forts » réduisaient davantage, et de manière significative, l'envie de fumer que la solution de fumée pauvre en gaz propulseurs et faible en nicotine.

L'importance, pour les fumeurs, des sensations périphériques est démontrée par les études suivantes. Après une nuit d'abstinence, des fumeurs dépendants recevaient, selon un plan expérimental croisé, une perfusion i.v. continue de nicotine ou une perfusion i.v. de nicotine en bolus ; ces perfusions étaient associées ou non à l'inhalation d'une cigarette dépourvue de nicotine (cigarette dénicotinisée). Les conditions expérimentales contrôles étaient la perfusion de sérum physiologique et la cigarette habituelle des fumeurs. (Westman et coll., 1996).

Les perfusions de nicotine, en continu ou en bolus, assurant une concentration plasmatique similaire à ce que les fumeurs obtiennent avec les cigarettes, n'entraînaient pas de satisfaction et diminuaient moins l'envie de fumer ou l'irritabilité que les cigarettes, avec ou sans nicotine. En revanche, le fait d'avoir fumé une cigarette sans nicotine, associé ou non à l'administration i.v. de l'alcaloïde, augmentait la satisfaction et réduisait autant l'envie de fumer et l'irritabilité que la cigarette habituelle. La nicotine i.v. n'entraînait aucune sensation périphérique, contrairement aux cigarettes – avec ou sans nicotine. Cette étude préliminaire a été reproduite avec des effectifs plus élevés et en utilisant le même plan et les mêmes conditions expérimentales (Rose et coll., 2000) (figure 8.1). Les résultats ont confirmé ce qui avait été observé dans l'étude précédente (Westman et coll., 1996), à savoir :
• la combinaison de nicotine i.v. et de cigarettes dénicotinisées produisait les mêmes effets que les cigarettes habituelles ;
• les cigarettes sans nicotine associées à une perfusion de sérum physiologique diminuaient l'envie de fumer dans les mêmes proportions que les cigarettes habituelles et étaient considérées comme aussi satisfaisantes que celles-ci ;
• les perfusions de nicotine sans cigarette associée diminuaient modestement l'envie de fumer, et les fumeurs demeuraient insatisfaits.

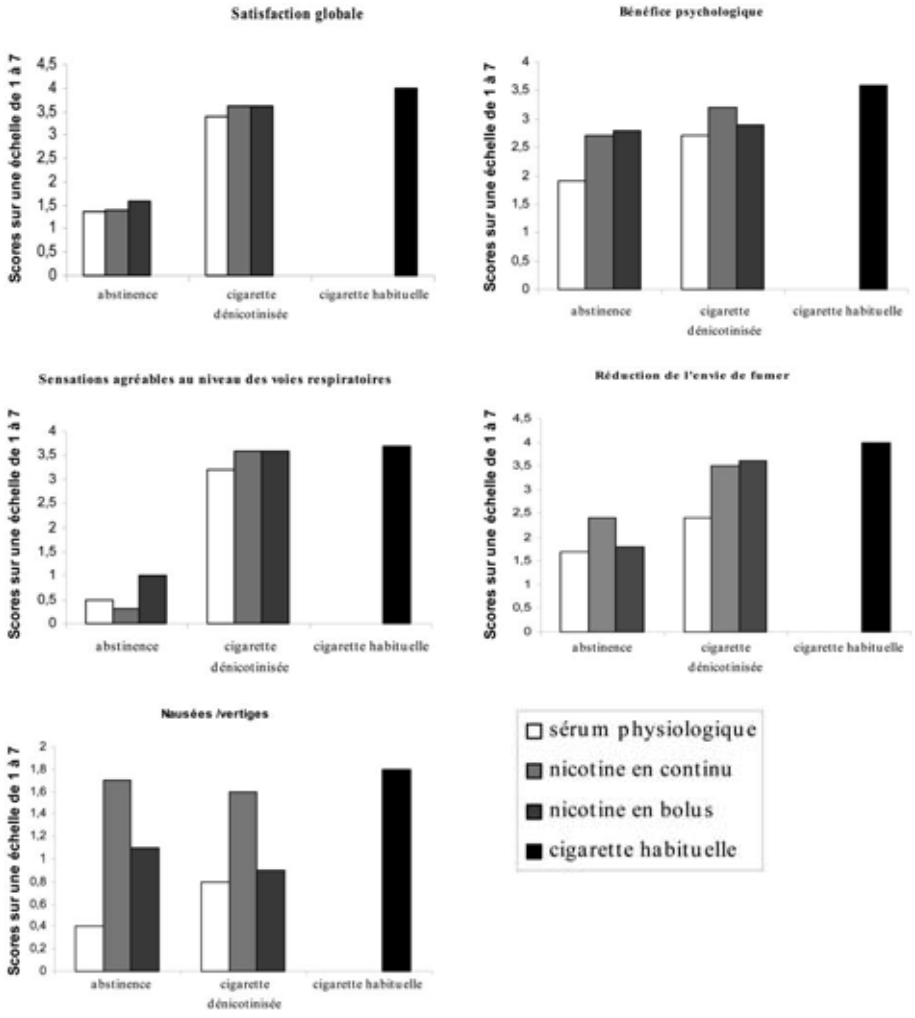


Figure 8.1 : Scores moyens d'évaluation pour les trois types de perfusion et les différents types de cigarette (d'après Rose et coll., 2000)

Soixante fumeurs ont reçu, selon un plan expérimental en groupe parallèle (n = 20/groupe) et en double aveugle, une perfusion de sérum physiologique (placebo) ou de nicotine (0,01 %) administrée d'une façon continue ou en bolus, résultant en des concentrations plasmatiques de nicotine similaires à celles observées après avoir fumé des cigarettes. Pendant les perfusions, les sujets fumaient une cigarette sans nicotine (nicotine < 0,1 mg, goudron < 9 mg) ou ne fumaient pas. La situation contrôle consistait en la perfusion de sérum physiologique, associée à la consommation par les sujets de leur cigarette habituelle. Le degré de satisfaction procuré par la consommation de cigarette, la réduction de l'envie de fumer qui s'ensuivait et le plaisir des sensations au niveau des voies respiratoires étaient significativement plus élevés avec la cigarette habituelle et la cigarette sans nicotine, indépendamment de l'administration i.v. de nicotine ou de sérum physiologique.

Il est intéressant de remarquer que l'administration i.v. de nicotine en bolus entraînait des sensations plus fortes au niveau des voies respiratoires que la perfusion continue ou le sérum physiologique, confirmant ainsi que la nicotine elle-même possède des effets sensoriels, nécessitant vraisemblablement une oscillation des concentrations plasmatiques de nicotine.

Ces résultats montrent l'importance des sensations induites par les cigarettes dans les voies aériennes. Par ailleurs, ils n'excluent pas la possibilité que les effets sensoriels des cigarettes soient dus à des substances autres que la nicotine dont l'effet central est associé aux effets périphériques sensoriels, comme le suggère l'impact positif chez le fumeur des cigarettes dénicotinisées.

Si les effets sensoriels périphériques des cigarettes jouent un rôle dans la dépendance tabagique, ils sont susceptibles d'être au moins partiellement reproduits par un agent irritant. La capsaïcine, substance irritante du poivre chilien, a été ajoutée à raison de 2 g de solution de capsaïcine à 0,01 % pour 1 g de tabac à des cigarettes faibles en goudron (1 mg) et en nicotine (0,1 mg). L'effet de ces cigarettes a été comparé à celui des cigarettes faibles en goudron et en nicotine mais ne contenant pas de capsaïcine, ainsi qu'à celui des cigarettes commerciales à contenu habituel en nicotine (1,1 mg) et en goudron (17 mg).

Au cours des 4 heures que durait l'étude, les fumeurs inhalaient significativement moins de bouffées de cigarettes contenant de la capsaïcine ou de cigarettes commerciales que de cigarettes faibles en goudron et en nicotine. Les cigarettes à capsaïcine diminuaient autant l'envie de fumer que les cigarettes commerciales, mais l'affect négatif était plus élevé avec ces cigarettes à capsaïcine faibles en nicotine et goudron en comparaison avec les cigarettes à contenu habituel en nicotine et en goudron (Behm et Rose, 1994). Il semble donc que les effets périphériques sensoriels participent à la suppression de l'envie de fumer, mais les effets centraux de la cigarette (comme les effets sur l'humeur) apparaissent liés à la nicotine.

Une autre manière d'étudier les effets sensoriels périphériques des cigarettes est d'évaluer si la réduction de l'envie de fumer engendrée par l'inhalation d'une cigarette est affectée par une anesthésie locale des voies aériennes. Pour cela, huit fumeurs ont reçu par voie inhalée de la lidocaïne (4 %) ou un placebo (sérum physiologique). Les sujets ont d'abord fumé via un appareil qui délivrait la fumée d'une cigarette de façon contrôlée concernant le nombre et le volume des bouffées, puis ils ont eu la possibilité de fumer *ad libitum* pendant 15 minutes. La diminution de l'envie de fumer sous anesthésie locale était significativement plus faible qu'en absence d'anesthésie pendant la période de tabagisme contrôlé. Pendant la période *ad libitum*, il n'y avait plus de différence significative entre l'anesthésie et le placebo, vraisemblablement parce que l'effet anesthésiant de la lidocaïne s'était dissipé (Rose et coll., 1985).

Perkins et coll. (2001) ont cherché à savoir si l'effet renforçateur des stimuli visuels et olfactifs des cigarettes est identique chez les fumeurs des deux sexes.

Dans une première étude, les auteurs ont évalué les conséquences d'un blocage sensoriel : les individus fumaient deux cigarettes en portant des lunettes de natation très foncées et un pince-nez fermant les narines. Dans les conditions contrôles, ils portaient des lunettes de natation transparentes et un pince-nez qui n'obstruait pas les narines. Dans le cas du blocage visuel et olfactif, les cigarettes étaient jugées significativement moins satisfaisantes que dans les conditions contrôles. De plus, le nombre de bouffées inhalées était significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes.

Dans une seconde étude, le travail a été enrichi par un plan expérimental croisé qui incluait une session de blocage visuel et olfactif, de blocage uniquement visuel ou olfactif ainsi qu'une session en absence de tout blocage sensoriel. Les résultats ont montré que le degré de satisfaction associé à la cigarette était plus faible chez les femmes que chez les hommes lorsque les stimuli olfactifs étaient exclus, cette différence entre les hommes et les femmes n'étant pas observée lorsque les seuls stimuli visuels étaient bannis.

Ce travail souligne l'importance des stimuli visuels et olfactifs dans l'appréciation de la cigarette et le fait que les femmes sont probablement plus sensibles aux effets sensoriels de la cigarette que les hommes.

Effets sensoriels de la mentholation

L'étude des effets sensoriels de la mentholation des cigarettes est pertinente parce que 70-80 % des fumeurs noirs américains d'origine africaine consomment de préférence des cigarettes mentholées (Cummings et coll.1987).

Il est bien établi que, pour le même niveau de dépendance tabagique, les Américains d'origine africaine fument moins de cigarettes par jour que les Américains d'origine européenne (Pérez-Stable et coll., 1998). Entre autres hypothèses, il a été évoqué que la mentholation contribuerait à la dépendance tabagique par son effet sur le métabolisme hépatique de la nicotine et de la cotinine (Sellers, 1998) et/ou par ses effets sensoriels (Pickworth et coll., 2002).

Pickworth et coll. (2002) ont examiné, dans une étude croisée et en double aveugle, les effets des cigarettes mentholées comparés à ceux des cigarettes non mentholées. La teneur en nicotine des deux types de cigarette était soit faible (0,2 mg), soit forte (2,5 mg).

Les cigarettes à dose élevée de nicotine, comme attendu, augmentaient la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique en comparaison des cigarettes à dose faible en nicotine. La mentholation n'avait pas d'impact sur les variables cardiovasculaires. Le nombre de bouffées par cigarette ainsi que

les effets sensoriels de la cigarette (voir annexe 1 : Échelle de l'évaluation des effets de la cigarette) ou l'appréciation de la cigarette (voir annexe 2 : Échelle d'évaluation sensorielle des bouffées de cigarette) n'étaient pas non plus influencés par la mentholation. En revanche, les participants étaient davantage satisfaits avec les cigarettes à dose de nicotine élevée qu'avec celles à dose faible, et préféraient les premières. De même, les sensations périphériques étaient plus intenses avec les cigarettes à dose élevée de nicotine, indépendamment de la mentholation.

La mentholation des cigarettes n'influence probablement pas le seuil olfactif (Rosenblatt et coll., 1998).

En conclusion, les effets sensoriels périphériques de la cigarette semblent jouer un rôle renforçateur positif non négligeable dans la dépendance au tabac. Cette propriété est due en grande partie, et de manière dose-dépendante, à la nicotine présente dans la fumée du tabac. Cependant, la nicotine administrée par voie générale ne possède pas, ou peu, cet effet périphérique, ce qui suggère que les effets sensoriels propres de la nicotine sont liés à la stimulation des récepteurs nicotiniques périphériques directement activés par la nicotine contenue dans la fumée du tabac.

L'ensemble des stimuli sensoriels peut faire partie du renforcement conditionné du fumeur et, associé à un comportement répétitif et compulsif, peut établir des circuits renforçateurs positifs et contribuer au maintien de la dépendance tabagique.

Il semble par ailleurs que la mentholation n'ait pas d'effet sensoriel périphérique.

Enfin, il convient de noter que les différentes études citées ont toutes été réalisées en aigu et ne répondent pas à un certain nombre de questions :

- Les effets sensoriels périphériques perpétuent-ils la consommation de tabac ?
- Existe-t-il des variations d'amplitude des effets périphériques sensoriels des cigarettes en fonction du temps ? Autrement dit, existe-t-il des variations de sensibilisation et de tolérance au niveau sensoriel et quel est le rôle de ces variations dans le maintien de la dépendance au tabac ?
- Quelle est la participation des substances, autres que la nicotine et le menthol, et également contenues dans la fumée du tabac, dans les effets sensoriels périphériques de la fumée du tabac ?
- Quelle est la part des effets sensoriels périphériques dans le besoin de fumer après l'arrêt des cigarettes ?
- Le tabac sans fumée a-t-il des propriétés sensorielles ?
- Les traitements substitutifs nicotiniques, et en particulier ceux administrés par voie buccale (gommes, comprimés à sucer, comprimés sublinguaux), ont-ils des effets sensoriels périphériques et, le cas échéant, ces effets contribuent-ils à leur efficacité thérapeutique ?

BIBLIOGRAPHIE

BEHM FM, ROSE JE. Reducing craving for cigarettes while decreasing smoke intake using capsaicin-enhanced low tar cigarettes. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 143-153

CUMMINGS KM, GIOVINO G, MENDICINO AJ. Cigarette advertising and black-white differences in brand preference. *Public Health Rep* 1987, **102 :** 698-701

PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB PI, BENOWITZ NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998, **208** : 152-156

PERKINS KA, GERLACH D, VENDER J, GROBE J, MEEKER J, HUTCHINSON S. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 141-150

PICKWORTH WB, MOOLCHAN ET, BERLIN I, MURTY R. Sensory and physiologic effects of menthol and nonmenthol cigarettes with differing nicotine delivery. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 55-61

ROSE JE, TASHKIN DP, ERTLE A, ZINSER MC, LAFER R. Sensory blockade of smoking satisfaction. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **23** : 289-293

ROSE JD, BEHM FM, LEVIN ED. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 891-900

ROSE JD, BEHM FM, WESTMAN EC, JOHNSON M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **67** : 71-81

ROSENBLATT MR, OLSMSTEAD RE, IWAMOTO-SCHAAP PN, JARVIK ME. Olfactory thresholds for nicotine and menthol in smokers (abstinent and nonabstinent) and nonsmokers. *Physiol Behav* 1998, **65** : 575-579

SELLERS EM. Pharmacogenetics and ethnoracial differences in smoking. *JAMA* 1998, **280** : 179-180

THUERAUF N, KAEGLER M, DIETZ R, BAROCKA A, KOBAL G. Dose-dependent stereoselective activation of the trigemina sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 236-243

THUERAUF N, KAEGLER M, RENNER B, BAROCKA A, KOBAL G. Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and nonsmokers : are there limitations in replacing the sensory components of nicotine ? *J Clin Psychopharmacol* 2000, **20** : 472-478

WESTMAN EC, BEHM FM, ROSE JD. Dissociating the nicotine and airway sensory effects of smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 309-315

9

Effets de la nicotine ou du tabac sur les processus cognitifs

Les fumeurs ont différentes motivations pour fumer, mais la plupart d'entre eux prétendent que cela produit à la fois une stimulation intellectuelle, principalement avec les premières cigarettes de la journée, et un effet relaxant, particulièrement dans les situations stressantes (McKennell, 1970 ; Russell et coll., 1974 ; Gilbert, 1979). Depuis près de trente ans, la majorité des études se sont focalisées sur les effets de la nicotine car elle représente l'alcaloïde principal du tabac et ses effets physiologiques sont connus depuis longtemps (Langley, 1905). C'est d'ailleurs à partir de ses travaux sur la nicotine que Langley proposa le premier le concept de récepteur pharmacologique (Langley, 1907). Il est néanmoins réducteur d'assimiler les effets du tabac à ceux de la nicotine, mais les études sur les autres composés de la fumée de tabac sont quasi inexistantes. Cependant, il semble clair que la nicotine joue un rôle majeur dans la dépendance au tabac. Les cigarettes dénicotinisées, mises sur le marché à plusieurs reprises, n'ont jamais remporté de réel succès auprès des fumeurs. D'autre part, la substitution nicotinique est reconnue comme efficace dans le cadre du sevrage tabagique, même si l'efficacité à long terme peut sembler modeste. Les méta-analyses montrent que le traitement substitutif nicotinique permet de doubler les chances d'arrêt par rapport à un placebo (Silagy et coll., 2003).

Les effets de la nicotine sur les processus cognitifs sont particulièrement intéressants, car ils sont probablement renforçateurs du comportement tabagique (Le Houezec et Benowitz, 1991 ; Le Houezec, 1998). La dépendance au tabac pourrait être entretenue par une association d'effets positifs sur les fonctions cognitives (Wesnes et Warburton, 1984 ; Warburton, 1987) et d'un évitement des effets négatifs du sevrage (Henningfield et coll., 1990 ; Hughes et coll., 1990). Les effets positifs de la nicotine sur la cognition ont souvent été expliqués à partir de la courbe classique de vigilance en « U inversé ». Sur cette courbe, les extrêmes (hypo- et hypervigilance) sont associés à une faible performance, alors qu'un niveau « optimal » entre ces extrêmes permet une bonne performance. Des effets différentiels peuvent être observés en fonction de la difficulté de la tâche. Les études sur les performances humaines ont montré que la performance dans des tâches simples est améliorée par un haut niveau d'éveil (*arousal*), mais que la performance dans des tâches complexes

est altérée par un haut niveau d'éveil. Le niveau d'éveil semble résulter d'un équilibre dynamique entre deux systèmes (Routtenberg, 1968) : le système réticulé activateur ascendant, qui active de façon tonique le cortex, et le système limbique, qui focalise l'attention sur les stimulations pertinentes. Une efficacité comportementale maximale, quelles que soient les circonstances, nécessite un équilibre optimal de l'activité de ces deux systèmes. De plus, il semble que l'obtention d'un niveau optimal d'éveil soit renforçateur comme peuvent l'être d'autres comportements de recherche (Ashton et Golding, 1989). Les substances psychoactives ou les comportements qui facilitent l'obtention d'un niveau d'éveil optimal pourraient donc stimuler le système de récompense. Il semble que la nicotine soit capable de moduler ainsi le niveau d'éveil, et que l'acte de fumer puisse être considéré comme un moyen efficace de faire varier son niveau d'éveil de façon à obtenir un fonctionnement mental optimal et comme une aide pour faire face aux besoins changeants de la vie quotidienne.

Malgré les critiques portant sur l'interprétation de la notion d'éveil dans le domaine de la vigilance, certains chercheurs suggèrent que les variations d'éveil cortical induites par la nicotine sont à l'origine des effets bénéfiques de la consommation de cigarettes dans des tâches d'attention soutenue. Cependant, la pertinence de cette interprétation a été remise en question en soulignant qu'il était difficile de concevoir que les effets du tabac, ou de la nicotine, sur la performance ne puissent être expliqués qu'avec un concept aussi simple que l'éveil cortical ou la vigilance (Vanderwolf et Robinson, 1981 ; Church, 1989 ; Knott, 1989 ; Kassel, 1997). On ne peut pas expliquer ces effets de la nicotine par l'activation d'un processus unique, car les signes électroencéphalographiques d'activation ne sont qu'un indice de l'éveil cortical. De plus, les études cognitives utilisant l'électroencéphalographie (EEG) conduisent souvent leurs investigateurs vers des hypothèses qui nécessiteraient d'être testées dans le cadre de tâches cognitives. Il est cependant souvent difficile de traduire des concepts physiologiques en hypothèses cognitives testables (Le Houezec et coll., 1994).

Il reste une question en suspens concernant les effets de la nicotine sur les performances cognitives, qui est cruciale pour comprendre pourquoi les individus fument. Il s'agit de savoir si l'amélioration des performances cognitives observée après consommation de cigarette est principalement due au soulagement de la détérioration de performance causée par l'abstinence ou à une facilitation directe des performances (USDHHS, 1988 ; Pritchard et Robinson, 2000). Il est clair que le sevrage de nicotine provoque des changements pénibles de l'humeur et du comportement, qui peuvent décourager les fumeurs de tenter un sevrage ou provoquer une rechute chez un fumeur abstinent (Gilbert, 1979 ; Hughes et coll., 1990). Nombre d'études ont montré que la nicotine améliore les performances dans un large éventail de tâches testant l'attention sélective ou soutenue, la distraction, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que le contrôle moteur (USDHHS, 1988). Cependant,

l'utilité des résultats de ces études est limitée par des problèmes méthodologiques (Le Houezec et Benowitz, 1991 ; Heishman et coll. 1994).

Heishman et coll. (1994) ont passé en revue 101 études et ont conclu que la plupart des travaux publiés n'ont pas permis de mettre en évidence un effet d'amélioration des performances cognitives, et que la majorité de ceux qui ont montré un tel effet ont testé seulement des fumeurs abstinents. En effet, peu d'études ont inclus des fumeurs non abstinents ou des non-fumeurs comme groupe contrôle. Qu'un fumeur qui fume soit plus performant qu'un fumeur abstinent ne permet pas de savoir si fumer améliore les performances au-delà d'une ligne de base, soulage les effets délétères de l'abstinence sur la performance, ou si les deux phénomènes coexistent. Cette revue a aussi mis en évidence d'autres problèmes méthodologiques et a dressé une liste de recommandations pour les études futures. Parmi celles-ci, citons : l'administration de nicotine et de placebo en conditions de double aveugle, l'utilisation d'une forme d'administration permettant un contrôle de la dose, le contrôle de celle-ci par la mesure de nicotinémie, l'utilisation d'un groupe contrôle de non-fumeurs et la mise en œuvre d'une variété de tests cognitifs qui évaluent un large éventail de capacités intellectuelles. Ainsi, alors que le rôle de la nicotine est toujours mis en avant, il a rarement fait l'objet d'une investigation directe. La plupart des études de laboratoire ont manipulé expérimentalement le type de cigarettes fumées (tenant compte des taux de nicotine et de goudron déterminés par une machine à fumer), ou leur nombre, mesures qui ne prennent pas en compte la très grande variabilité interindividuelle du comportement tabagique et de l'absorption de nicotine. Dans la plupart des études cherchant à évaluer les effets de la consommation de cigarettes sur la performance, ni la quantité de nicotine effectivement absorbée, ni la nicotinémie (reflétant cette dernière) ne sont mesurées ou contrôlées. Souvent même, la consommation récente des sujets, reflétant la durée d'abstinence, n'est pas standardisée ni/ou indépendamment contrôlée.

Enfin, la psychologie cognitive a montré que la performance, quelle que soit la tâche, peut être décomposée en un certain nombre d'étapes sous-jacentes de traitements spécialisés. Même en supposant que les effets de la nicotine soient directs, il n'est pas possible de savoir si l'amélioration de la performance associée à la prise de nicotine est due à des changements intervenant sur des étapes spécifiques du traitement de l'information ou à un effet plus global sur l'ensemble des processus mentaux. Comme Church (1989) le suggère dans sa revue sur les effets du tabac sur l'EEG, il est important d'étudier ces effets dans des situations réalistes où les sujets doivent réaliser une tâche. Les paramètres comportementaux (temps de réaction, nombre d'erreurs...) ou électrophysiologiques (EEG, réponse électrodermale) sont limités car ils ne représentent que l'aboutissement d'un grand nombre de processus sous-jacents et de leurs interactions. Par exemple, il a été montré que les potentiels évoqués cognitifs (*event-related potentials* ou ERP), extraits et moyennés à partir d'une fenêtre temporelle d'EEG liée à l'apparition d'un

stimulus ou d'une réponse, représentent un outil beaucoup plus puissant pour l'analyse des processus perceptivo-cognitifs (Donchin, 1979 ; Donchin et coll., 1986). Les ERP reflètent des événements neuronaux qui sont liés dans le temps à des événements transitoires sensoriels, cognitifs et/ou moteurs liés à la réalisation d'une tâche. Ils donnent une information sur différents aspects de la cognition, comme l'attention, l'évaluation du stimulus, ou encore la préparation et l'exécution de la réponse, et peuvent aider à comprendre les effets de substances pharmacologiques ou de pathologies sur les performances cognitives. La latence de l'onde P3 (= P300) des ERP, qui apparaît entre 300 et 600 millisecondes (ms) post-stimulus et qui est maximale au niveau des électrodes pariétales (Pz), varie avec la manipulation de facteurs affectant le stimulus, mais pas ceux affectant la réponse. Ainsi, cette composante des ERP permet de différencier les effets de la nicotine soit sur le stimulus (en faisant varier les paramètres de celui-ci), soit sur la réponse mesurée par le temps de réaction (en faisant varier la difficulté de la réponse, par exemple par un choix simple entre deux boutons ou un choix complexe entre un plus grand nombre de boutons de réponse) (McCarthy et Donchin, 1981).

Bilan des études réalisées entre 1970 et 1993

Dans leur revue, Heishman et coll. (1994) ont sélectionné 101 études (faisant état de 129 expériences) et analysé les résultats en fonction du domaine comportemental testé : performances sensorielles, motrices, attentionnelles et cognitives. Compte tenu des problèmes méthodologiques évoqués ci-dessus, une seconde analyse, ne tenant compte que des études considérées comme rigoureuses, a été réalisée sur un sous-groupe de 25 études (31 expériences). Toutes ces études étaient contrôlées contre placebo, et toutes sauf deux dans des conditions de simple insu (le sujet ne sait pas s'il reçoit le produit actif ou un placebo) ou de double insu (l'expérimentateur et le sujet ne sont pas informés de la nature du traitement). Elles ont aussi inclus des non-fumeurs ou des fumeurs non abstinents (18 expériences), et administré la nicotine sous une autre forme que la cigarette (spray nasal, gomme ou comprimé à la nicotine) (24 expériences).

Cette seconde analyse conclu que chez les fumeurs non abstinents ou chez les non-fumeurs, la nicotine semble indiscutablement améliorer les effets moteurs (*finger-tapping*, et réponse motrice dans les tests d'attention focalisée ou divisée). De façon moins probante, elle permet une réponse motrice plus rapide dans la tâche de mémoire de Sternberg, et elle permet l'inversion de la perte de vigilance dans un test d'attention soutenue. Cependant, aucune étude n'a montré d'effet positif absolu sur les performances sensorielles, le contrôle du tremblement *(hand-steadiness)*, l'attention sélective ou soutenue, l'apprentissage ou les autres performances cognitives. En conclusion, la prise

de nicotine ou la consommation de cigarettes n'améliore que les performances motrices, en particulier celles en réponse à des stimuli visuels dans les tests d'attention courts. Selon les auteurs, ces effets ne semblent pas être suffisamment généralisables ou d'une magnitude suffisante pour expliquer pourquoi les effets des cigarettes sont perçus comme hautement renforçateurs pendant la phase d'initiation au tabagisme.

Chez les fumeurs abstinents, la distinction entre effets positifs absolus et soulagement des effets délétères induits par l'abstinence sur les performances se heurte à un problème méthodologique. Une seule étude rigoureuse peut être retenue par type de performance testée (sensoriel, moteur, attention et autres performances cognitives). Environ la moitié des études testant l'attention soutenue et la mémoire ont rapporté des effets positifs de la nicotine. Cependant, les effets étaient limités à seulement certains sujets ou à un aspect de la performance.

Toujours selon Heishman et ses collaborateurs (1994), ces données suggèrent que l'abstinence est une condition qui contrôle le maintien du comportement tabagique chez les fumeurs dépendants, et que l'un des mécanismes de ce contrôle est dû au fait que la nicotine restaure les déficits induits par l'abstinence.

Résumé des études postérieures à 1993

Dans le cadre de ces travaux, nous distinguerons les effets de la consommation de cigarettes de ceux d'un traitement par la nicotine.

Effets de la consommation de cigarettes

Sur les 13 études recensées dans le tableau 9.I, 2 seulement ont été conduites en double aveugle. Houlihan et coll. (2001) ont testé des fumeurs non abstinents dans une tâche de mémoire à court terme de Sternberg modifiée, associée à l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs. Dans cette tâche, on présente au sujet pendant 250 ms une liste de 2, 3 ou 4 consonnes, appelée le *memory set*. Après 1 s, on propose une consonne au sujet (pendant 250 ms) qui doit répondre le plus rapidement possible si elle fait partie *(positive probe)* ou non *(negative probe)* du *memory set*. Ceci constitue un essai ; les essais sont répétés toutes les 5 s, et au total deux blocs de 150 essais sont présentés. Les fumeurs fumaient d'abord une de leurs cigarettes *ad libitum* (sans mesure de performance), puis toujours *ad libitum* (sans contrôle expérimental), une cigarette délivrant 1,1 mg de nicotine (selon la machine à fumer) et une autre délivrant 0,05 mg de nicotine (cigarette dénicotinisée), dans un ordre contrebalancé, à 70 min d'intervalle. La tâche était réalisée avant et après chacune des 2 cigarettes expérimentales. La cigarette à 1,1 mg de nicotine a diminué le temps de réponse (TR) de 63 ms, soit de façon

Tableau 9.I : Études des effets de la consommation de cigarettes

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Anokhin et coll. (2000)	905 fumeurs, 463 ex-fumeurs et 979 non-fumeurs	Ouvert, simple enregistrement électroencéphalographique	Onde P300 des potentiels évoqués cognitifs (tâche de *oddball*)	Les fumeurs ont une amplitude de P300 inférieure à celle des ex-fumeurs qui ont eux-mêmes une amplitude inférieure aux non-fumeurs (données ajustées à l'âge et au sexe). Conclusions : montre un effet significatif du tabagisme sur l'amplitude de l'onde P300 (indexe le traitement cognitif des stimuli), qui peut indiquer un effet réversible chronique sur les fonctions cognitives ou être un marqueur reflétant un risque de dépendance.
Baldinger et coll. (1995)	20 femmes fumeuses abstinentes (12 h)	Ouvert, 2 séances (cigarette habituelle ou NEXT dénicotinisée) avec 2 tests ; l'un avant consommation, l'autre après consommation + consommation pendant le test, pas de groupe contrôle	RVIP, 2 sous-groupes (n = 10) : soit version classique (inter-stimulus fixe), soit version modifiée (inter-stimulus dépendant de la performance)	Dans la version classique de la RVIP, la cigarette normale produit une diminution significative du TR par rapport à la cigarette NEXT. Dans la version modifiée, c'est le nombre de réponses correctes qui est amélioré avec la cigarette normale par rapport à la cigarette NEXT. Conclusions : les deux versions de la tâche évaluent des aspects différents du traitement de l'information, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle la nicotine pourrait améliorer les fonctions cognitives dans un grand nombre de tâches.
Bates et coll. (1995)	19 fumeurs (13 F/6 H), abstinence de 2 h	Ouvert, 2 séances après consommation de 5 bouffées d'une cigarette normale (0,8 mg de nicotine) ou d'une cigarette dénicotinisée, pas de groupe contrôle	Tâche de TR de choix (parmi 2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés). Mesure du temps de décision (TD) et du temps moteur (TM)	La cigarette normale réduit le TD de façon constante par rapport à la cigarette dénicotinisée, quelles que soient les autres conditions expérimentales (2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés). Conclusions : la nicotine accélère le traitement de l'information de façon similaire quelles que soient les conditions expérimentales, ce qui semble compatible avec l'hypothèse selon laquelle le système cholinergique nicotinique agit sur l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire.

Tableau 9.I : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Friedman et coll. (1998)	14 fumeurs (4 F/10 H)	Ouvert, 2 fois 3 jours consécutifs en condition de non-abstinence ou d'abstinence (12 h, 36 h ou 60 h)	Feedback auditif retardé (sujet parle dans un microphone et entend sa voix avec ou sans délai de 220 ms dans un casque). 2 tâches, liste de mots ou histoire	Effet significatif du délai, mais pas d'effet significatif de l'abstinence Conclusions : bien que le sevrage tabagique perturbe la performance dans des tâches cognitives, le traitement de l'information linguistique, tel que testé par cette tâche, n'est pas affecté. Remarque : l'abstinence montre une différence qui n'est pas significative, mais il y a une tendance ($p < 0,1$) qui aurait peut-être été significative avec un échantillon plus important.
Houlihan et coll. (2001)*	20 fumeurs (8 F/12 H), non abstinents	Double aveugle ; consommation d'une cigarette habituelle (sans mesures pour standardiser l'abstinence) puis de deux cigarettes standard (à 1,1 mg et 0,05 mg de nicotine). Intervalle de 70 min entre chaque cigarette, pas de groupe contrôle	Tâche de Sternberg (*memory scanning*) + ERP	Seule la cigarette à 1,1 mg de nicotine réduit le TR, mais pas d'effet sur la vitesse de scanning de la mémoire. La cigarette à 1,1 mg de nicotine réduit la latence de N200 (*memory set + negative probe*), augmente l'amplitude de la N200 aux *negative probes*, et de la P300 aux deux types de stimulus. Conclusions : les effets réduits sur les ERP, comparés à ceux sur le TR, indiquent une stimulation préférentielle par la nicotine des processus de réponse. Remarque : la cigarette dénicotinisée n'a aucun effet sur le rythme cardiaque, contrairement à d'autres études.
Ilan et Polich (1999)	24 fumeurs (12 F/ 12 H) entre 18 et 35 ans, abstinents depuis la veille au soir (9 h minimum)	Ouvert, comparaison de 2 groupes, l'un fumant 2 cigarettes (en 15 min) au cours de l'expérience (durée 2,5 h) et un groupe contrôle ne fumant pas (avec un temps de repos de 15 min), pas de groupe contrôle (fumeurs non abstinents ou non-fumeurs)	Tâche de Sternberg (*memory scanning*) + ERP. Mesures séparées du TR (temps de réponse) et du TM (temps de mouvement)	Augmentations du TR et du TM entre avant et après consommation de cigarettes (ou repos pour groupe contrôle), identiques dans les deux groupes. L'amplitude de l'onde P300 diminue en post-test dans les deux groupes de façon similaire. Conclusions : effets faibles sur la performance et sur les variables électrophysiologiques dans une tâche de mémoire, en comparaison avec les simples variations individuelles.

Tableau 9.I : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
McDonough et Warren (2001)	19 fumeurs (8 F/11 H) abstinents (12 h), 17 fumeurs (7 F/10 H) non abstinents, 19 non-fumeurs	Ouvert, comparaison des trois groupes (les fumeurs non abstinents ayant fumé leur dernière cigarette 1,5 h avant le test)	Enregistrement des ERP à des stimuli visuels associés (*smoking cues*) ou non (*neutral*) à l'acte de fumer	L'amplitude de l'onde N300 (index de réactivité aux stimuli) était plus grande pour les stimuli neutres chez les fumeurs, reflétant l'effet de réactivité aux stimuli liés à l'acte de fumer. Cet effet était plus important chez les fumeurs abstinents (effet absent chez les non-fumeurs). L'amplitude de l'onde P300 était plus grande pour les stimuli liés à l'acte de fumer dans les 3 groupes. Conclusions : ces résultats confirment la sensibilité des ERP pour mesurer les effets de réactivité aux stimuli liés à l'acte de fumer (*smoking-related cues*) et que cette réactivité est modulée par l'abstinence. Remarque : les fumeurs non abstinents étaient en fait modérément abstinents (1,5 h). Un second enregistrement après cigarette ou nicotine aurait été nécessaire.
Parkin et coll. (1998)	15 fumeurs et 15 non-fumeurs de 24 à 40 ans, appariés par âge et sexe	Ouvert, analyses en aveugle. Fumeurs autorisés à fumer *ad libitum*. Tests réalisés la nuit (entre 20 h et 8 h), après une journée normale de travail, sans possibilité de dormir	Test de seuil de fusion critique (CFF) ; TR de choix avec mesure du TR de reconnaissance (TRR), du TR moteur (TRM) et du TR total (TRT) ; tâche de mémoire à court terme (d'après Stemberg) ; *Compensatory tracking test* (CTT) ; effets subjectifs	Les performances (CFF, TRT, CTT, TRR) des non-fumeurs se sont dégradées régulièrement au cours de la nuit, alors que celles des fumeurs se sont maintenues, au moins jusqu'à 4 h du matin. Pas d'effet sur le test de mémoire à court terme. Conclusions : les fumeurs peuvent maintenir une performance normale en condition de privation de sommeil, au contraire des non-fumeurs.

Tableau 9.I : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Pineda et coll. (1998)	12 fumeurs (5 F/7 H) et 12 non-fumeurs (6 F/6 H) entre 18 et 22 ans	Ouvert, fumeurs testés deux fois après abstinence de 12 h, lors de l'une des séances ils fumaient une cigarette (0,9 mg de nicotine), pas de groupe contrôle de fumeurs non abstinents avant le test	ERP au cours d'une tâche de TR de reconnaissance de mots (après présentation d'une liste de 5 mots initiale)	Les non-fumeurs ont une meilleure performance en termes de nombre de réponses correctes, mais lorsque les erreurs sont prises en compte (mesure de sensibilité), ce sont les fumeurs non abstinents, puis les fumeurs abstinents, qui ont de meilleures performances que les non-fumeurs. Leurs TR sont aussi plus courts que ceux des non-fumeurs. La position des mots dans la liste a aussi un effet chez les fumeurs ; le premier et le dernier mots de la liste sont traités plus rapidement (phénomène absent chez les non-fumeurs). L'amplitude de l'onde P300 est significativement plus grande pour les mots de la liste à la fois chez les fumeurs fumant et les non-fumeurs ; ce n'est pas le cas chez les fumeurs abstinents. Les fumeurs fumant ont des latences d'onde P300 significativement plus courtes que celles des fumeurs abstinents, celles des non-fumeurs sont intermédiaires. Conclusions : ces résultats montrent un effet positif de la consommation de cigarette sur la mémoire et l'attention, bien que l'effet sur la mémoire puisse être dû simplement à l'amélioration de l'attention. Ils montrent aussi un effet différentiel entre processus perceptuels (indexés par la P300 et améliorés) et processus moteurs (TR).
Sakurai et Kanazawa (2002)	20 fumeurs (20 H) et 20 non-fumeurs (3 F/17 H) de 23 à 41 ans, fumeurs non abstinents (dernière cigarette 1 h avant tests)	Ouvert, tests réalisés avant de fumer, puis après avoir fumé 1 cig., puis après avoir fumé 2 cig. Tests réalisés entre 14 h et 17 h, tests passés par expérimentateurs, pas informatisés	Trois types de tâches : mémoire (verbale), calcul (mental) et association (fluence verbale), choisis pour représenter les fonctions temporale, pariétale et frontale. Durée totale des tâches = 10 min. 50 min entre les 3 sessions (pre-, post 1 et post 2). Mesures de la nicotinémie avant et après chaque session	Pas de différences entre fumeurs et non-fumeurs Les nicotinémies confirment l'effet de la consommation des cigarettes (+ 10 ng/ml après 1 cigarette, et + 16 ng/ml après 2 cigarettes). Conclusions : la nicotine aux doses habituelles a peu d'effet sur les performances liées à la mémoire, au calcul et à l'association mentale chez les fumeurs.

Tableau 9.I : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Stough et coll. (1995)*	Exp.1 : 35 fumeurs (19 F/16 H) de 18 à 35 ans, abstinence de 2 h Exp.2 : 23 fumeurs (17 F/6 H) de 18 à 37 ans, abstinence de 2 h	Exp. 1 : Ouvert, effet de la consommation d'une cigarette (0,8 mg de nicotine) fumée dans des conditions standards, comparé à une condition *sham* (tirer sur une cigarette non allumée) et une condition sans cigarette Exp. 2 : Ouvert, mêmes conditions mais pas de *sham*	Exp. 1 : Mesure du temps d'inspection (TI) dans une tâche de TR de choix (durée du stimulus variant de 16 à 160 ms). TI estimé comme la durée du stimulus permettant 75 % de bonnes réponses. Mesure du QI Exp. 2 : Même mesure, mais soutenue pour durer 30 min. TI considéré comme un indice d'intelligence psychométrique et corrélé au QI	Exp. 1 : La cigarette réduit le TI comparée aux deux autres situations. L'effet sur le TI est corrélé aux différentes mesures de QI (verbal et non verbal). Exp. 2 : L'effet de la cigarette est maintenu dans le temps (3 séries de tests). Conclusions : La nicotine améliore la vitesse de perception, et donc le traitement du stimulus. Remarque : les auteurs passent sans explication de cigarette à nicotine, ce que ne permet pas cette étude réalisée uniquement avec une cigarette (fumée totale).
Tait et coll. (2000)	24 non-fumeurs, 22 fumeurs légers (6,5 cig./j) et 19 gros fumeurs (23 cig./j). 50 F/20 H, de 17 à 47 ans	Ouvert, 2 sessions, une avec abstinence de 12 h et une avec abstinence de 30 min, non fumeurs randomisés à l'identique. Les sujets sont testés en pré-post (avant et après cigarette pour les fumeurs).	Tâche de Sternberg (*scanning* de la mémoire) avec trois tailles de liste de chiffres (2, 4 et 6). Temps de décision (TD) et Temps de mouvement (TM) ajoutés pour produire le TR	Les fumeurs abstinents ont des TR et des TM plus lents que les non-fumeurs. Ces effets disparaissent après consommation d'une cigarette. Aucun effet du statut fumeur ou non-fumeur. Conclusions : ne plaide pas pour une amélioration directe par effet de la nicotine, mais pour un simple retour à une performance dégradée par l'abstinence
Warburton et coll. (2001)	40 fumeurs (24 F/16 H) de plus de 10 cig./j, abstinence d'une heure. 20 non-fumeurs	Double aveugle ; fumeurs testés dans l'après-midi, répartis en 4 groupes, en fonction de la tâche (sémantique ou phonologique) et de l'administration (cigarette normale ou dénicotinisée). Les non-fumeurs servent de groupe de comparaison.	Test de TR de choix puis test de rappel. Mots présentés devant être classifiés comme correspondant à des êtres vivants ou à des choses (sémantique) ou étant à 1 ou 2 syllabes (phonologique)	Effet positif de la nicotine sur la mémoire sémantique mais pas phonologique. Rappel de mots après la tâche supérieur après nicotine seulement dans la tâche sémantique. Conclusions : le traitement de l'information nécessitant des efforts (*effortful processing*) est modulé par le système cholinergique nicotinique. Il eut être utilisé pour l'attention, y compris pour le traitement associatif nécessaire à l'encodage mnésique.

F : femmes ; H : hommes ; RVIP : *Rapid visual information processing ;* TR : temps de réponse ; ERP : potentiels évoqués cognitifs
* Étude en partie financée par l'industrie du tabac.

significative par rapport à la cigarette dénicotinisée (– 13 ms), mais la vitesse de scanning de la mémoire n'a pas été affectée (en fonction de la taille du *memory set*, le TR était modifié de la même façon par les 2 cigarettes), ni le nombre d'erreurs. La cigarette à 1,1 mg de nicotine a réduit la latence de l'onde N200 des potentiels évoqués cognitifs *(memory set + negative probe)*, a augmenté l'amplitude de la N200 aux *negative probes*, et de la P300 aux *negative* et *positive probes*. Mais les effets sur les ERP ont été moindres, comparés à ceux sur le TR, indiquant une stimulation préférentielle des processus de réponse par la nicotine.

Warburton et coll. (2001) ont utilisé une tâche de mémoire testant soit les processus sémantiques (différencier des noms d'êtres vivants ou de choses), soit les processus phonologiques (différencier les mots en fonction du nombre de syllabes, 1 ou 2). Après chaque présentation de mot (en blanc sur fond noir), un autre mot (associé ou non sémantiquement au mot précédent et coloré en rouge, vert, jaune ou bleu) était présenté et le sujet devait dire de quelle couleur il était écrit. À la fin de la tâche un rappel libre, non attendu, était réalisé. Les fumeurs (après abstinence d'une heure) étaient répartis en 4 groupes en fonction de la tâche (sémantique ou phonologique) et du type de cigarette fumée (normale ou dénicotinisée). Un groupe de non-fumeurs servait de comparaison. La cigarette normale a produit des TR plus courts, à la fois pour la tâche de décision (sémantique et phonologique) et pour la reconnaissance de la couleur. Elle a aussi augmenté le nombre de mots rappelés lors du rappel libre, mais seulement dans la tâche sémantique. La cigarette dénicotinisée a produit des TR similaires à ceux des non-fumeurs. Les auteurs concluent que le traitement de l'information dans les tâches demandant un effort *(effortful)* nécessite la médiation du système cholinergique nicotinique, et que ce dernier est utilisé dans les performances attentionnelles comme le traitement associatif nécessaire à l'encodage mnésique.

Plusieurs expériences en ouvert (c'est-à-dire en absence de simple – ou double – aveugle) ont testé les effets d'une cigarette normale par rapport à une non consommation ou à une consommation de cigarette dénicotinisée. Baldinger et coll. (1995) ont utilisé une tâche de traitement rapide de l'information visuelle (RVIP ou *Rapid visual information processing*) souvent utilisée dans le passé pour montrer les effets de la nicotine. Des séries de chiffres (1 à 8) sont présentés aux sujets à la vitesse de 100 par minute. Les sujets doivent répondre en appuyant sur un bouton lorsqu'ils détectent des séquences cibles de 3 chiffres pairs ou de 3 chiffres impairs consécutifs. La performance est mesurée par le temps de réaction, la sensibilité au stimulus et les erreurs. Ils ont testé deux versions de RVIP, l'une dans laquelle l'intervalle inter-stimulus est fixe et une autre dans laquelle l'intervalle inter-stimulus est dépendant de la performance du sujet. Dans la version classique de la RVIP, la cigarette normale a produit une diminution significative du TR par rapport à la cigarette dénicotinisée, alors que dans la version modifiée, c'est le nombre de réponses correctes qui a été amélioré avec la cigarette normale par rapport à

la cigarette dénicotinisée. Ces deux versions de la tâche évaluent donc des aspects différents du traitement de l'information, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle la nicotine pourrait améliorer les fonctions cognitives dans un grand nombre de tâches. Bates et coll. (1995) ont utilisé une tâche de temps de réaction de choix, en faisant varier la difficulté (2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés), et en mesurant le temps de décision (TD) et le temps moteur (TM). Les fumeurs étaient faiblement abstinents (2 heures) et ont fumé 5 bouffées d'une cigarette normale ou d'une cigarette dénicotinisée. Quelle que soit la condition expérimentale, la consommation de la cigarette normale a réduit significativement le TD, mais pas le TM, par rapport à la consommation d'une cigarette dénicotinisée, ce qui semble compatible avec l'hypothèse selon laquelle le système cholinergique nicotinique agit sur l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire.

Pineda et coll. (1998) ont utilisé une tâche de temps de réaction de choix, impliquant une reconnaissance de mots appris auparavant, en mesurant le temps de réaction (TR) et l'onde P300 des potentiels évoqués cognitifs. Les fumeurs étaient abstinents depuis 12 heures et étaient testés deux fois, dont une après consommation d'une cigarette (0,9 mg de nicotine), et ils étaient comparés à un groupe de non-fumeurs. Les non-fumeurs avaient une meilleure performance en termes de nombre de bonnes réponses, mais lorsque les erreurs étaient prises en compte (mesure de sensibilité), c'était les fumeurs non abstinents, puis les fumeurs abstinents qui avaient de meilleures performances que les non-fumeurs. Leurs TR étaient aussi plus courts que ceux des non-fumeurs. L'amplitude de l'onde P300 était significativement plus grande pour les mots de la liste à la fois chez les fumeurs non abstinents et les non-fumeurs ; ce n'était pas le cas chez les fumeurs abstinents. Les fumeurs présentaient des latences d'onde P300 significativement plus courtes que celles des fumeurs abstinents, celles des non-fumeurs étaient intermédiaires. Ces résultats montrent un effet positif de la consommation de cigarette sur la mémoire et l'attention, bien que l'effet sur la mémoire puisse être simplement dû à l'amélioration de l'attention. Ils montrent aussi un effet différentiel entre processus perceptuels (indexés par la P300 et améliorés) et processus moteurs (TR). Les autres études sont résumées dans le tableau 9.I.

Ainsi, certaines de ces études confirment que l'abstinence altère la performance dans un grand nombre de tâches (Parkin et coll., 1998 ; Tait et coll. 2000). Des résultats contradictoires subsistent dans cette littérature sur l'effet de la consommation de cigarette(s) (Sakurai et Kanazawa, 2002). L'article de Pineda et coll. (1998) montre que les fumeurs (abstinents ou non) présentent des temps de réponse plus courts que les non-fumeurs, ce qui est contredit par les résultats de l'étude de Tait et coll. (2000). Il faut retenir que seules deux études ont été faites en conditions de double aveugle, et que les reproches méthodologiques mentionnés en introduction n'ont pas été suffisamment pris en compte dans ce domaine de recherche. Cependant, il semble, au vu des études les mieux conduites, que la consommation de cigarettes a réellement

un retentissement sur les fonctions cognitives. La question de savoir s'il s'agit d'un effet direct, d'un effet indirect dû au comblement du déficit introduit par l'abstinence, ou à un mélange des deux, n'est pas encore résolue.

Effets de la nicotine

Sur les 16 études recensées dans le tableau 9.II, 11 ont été conduites en double aveugle, et 2 en simple aveugle. Plusieurs études ont utilisé le système transdermique – ou patch – (5 mg, 7 mg ou 21 mg) pour administrer la nicotine et ont rapporté des effets assez faibles (Warburton et Mancuso, 1998 ; Mancuso et coll., 1999 ; Min et coll., 2001 ; Davranche et Audiffren, 2002 ; Lawrence et coll., 2002 ; Thompson et coll., 2002). La plupart des études ont testé les effets après quelques heures d'application correspondant au pic de nicotinémie attendu avec le système transdermique. Il est nécessaire de signaler que ce mode d'administration n'est sans doute pas le plus adapté, compte tenu de la faible vitesse d'absorption (il est utilisé dans le sevrage tabagique pour obtenir une nicotinémie relativement constante au cours du traitement, lors d'applications répétées quotidiennement).

Activation cérébrale

L'électroencéphalogramme (EEG) est un signal complexe composé de différentes ondes. L'analyse de puissance spectrale est souvent utilisée chez l'homme pour quantifier l'EEG en fonction de la distribution et de l'amplitude des ondes cérébrales de différentes fréquences. Trois rythmes principaux sont modifiés par la nicotine : les rythmes alpha (8-13 Hz), bêta (13-20 Hz) et thêta (4-7 Hz). La nicotine produit une activation corticale avec désynchronisation de l'EEG, habituellement associée à l'éveil (Knott et Venables, 1977 ; Kumar et coll., 1977). La nicotine diminue l'amplitude (ou puissance) des rythmes alpha et thêta, et augmente la fréquence des rythmes alpha et bêta. Ces effets ressemblent à ceux produits par une stimulation électrique du système réticulé activateur ascendant mésencéphalique (Hobson et Brasier, 1980), induisant une activation néocorticale et hippocampique (Domino, 2001). Une libération d'acétylcholine induite par la nicotine pourrait être responsable de la désynchronisation de l'EEG observée (Armitage et coll., 1969). Bien que les fumeurs prétendent fumer à la fois pour se stimuler et pour se relaxer (McKennell, 1970 ; Russell et coll., 1974), il n'y a jamais eu de mise en évidence d'un effet sédatif sur l'EEG dans les conditions normales. Cependant, dans la plupart des études sur l'EEG, l'enregistrement s'est fait dans des conditions d'éveil faible (yeux fermés), conduisant à la conclusion que fumer augmente, plutôt que diminue, l'éveil cortical. Il est hautement probable que dans de telles conditions réduites d'éveil, n'importe quelle activité mentale ou physique puisse avoir des effets similaires sur l'EEG (Church, 1989), mettant en évidence l'importance du contexte comportemental (sujet impliqué ou non dans une tâche).

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Davranche et Audiffren (2002)	16 fumeurs peu dépendants (score de Fagerström entre 0 et 1, fumant 8 cig./j en moyenne), abstinence de 10 h	Double aveugle, patch 7 mg de nicotine *vs* placebo. Test à 6 h, 7 h et 8 h après application	Tâche de TR de choix et test de seuil de fusion critique (CFF)	La nicotine s'oppose à une diminution de performance observée avec le patch placebo dans la tâche de TR de choix. Pas d'effet significatif de la nicotine sur le CFF Conclusions : un effet de la nicotine est observé, mais ces résultats ne permettent pas de déterminer les processus impliqués. Remarque : dose de nicotine probablement insuffisante pour montrer un effet dans ce faible échantillon, par ailleurs très peu dépendant
Domino et coll. (2000)	11 hommes fumeurs, abstinence de 10 h	Double aveugle, spray nasal de nicotine (1-2 mg) ou spray placebo	Évaluation du métabolisme cérébral du glucose (^{18}F) par TEP (normalisation anatomique)	Faible réduction du métabolisme global, mais après normalisation des données quelques structures présentaient une augmentation de l'activité (gyrus frontal inférieur, gyrus cingulaire postérieur gauche, thalamus droit, cortex visuel), d'autres montraient une réduction (insula gauche, gyrus occipital inférieur). Conclusion : la nicotine affecte le système visuel de façon importante. Remarque : dose moyenne de nicotine, nécessité de comparer avec des sujets activement impliqués dans une tâche (visuelle)
Ernst et coll. (2001a)	14 fumeurs (8 F/6 H) (abstinence 12 h), 15 ex-fumeurs (5 F/10 H), 9 non-fumeurs (6 F/3 H)	Double aveugle, gomme nicotine (4 mg) ou placebo	*2-letter search* (attention visuelle), raisonnement logique (traitement de l'information verbale), *2-back* et *3-back memory tasks* (mémoire de travail)	Effet positif de l'administration de nicotine sur le TR dans la tâche d'attention visuelle. Pas d'effet sur la tâche de raisonnement logique. Les tâches de mémoire montrent une performance moindre chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Conclusions : les résultats montrent que la nicotine peut augmenter l'attention focalisée chez les fumeurs et les non-fumeurs. Les différences dans la tâche de mémoire pourraient représenter la signature d'effets du tabagisme chronique. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Ernst et coll. (2001b)	11 fumeurs (6 F/5 H) (abstinence 12 h), 11 ex-fumeurs (6 F/5 H)	Double aveugle, gomme nicotine (4 mg) ou placebo	*2-back memory task* pendant un enregistrement TEP (mesure du flux sanguin cérébral local par l'^{15}O), mesure des nicotinémies	Les fumeurs abstinents ont montré une amélioration de performance après nicotine, au contraire des ex-fumeurs. L'absence d'effet chez les ex-fumeurs pourrait être due à un effet plafond de la performance suite à l'entraînement à la tâche. Dans la condition placebo, l'activation prédomine chez les ex-fumeurs dans l'hémisphère gauche, alors que c'est dans l'hémisphère droit chez les fumeurs. Après nicotine, l'activation a été réduite chez les fumeurs, mais augmentée chez les ex-fumeurs. Les nicotinémies atteintes ont été de 6,2 ng/ml chez les ex-fumeurs et de 8,9 ng/ml chez les fumeurs. Conclusions : la nicotine chronique ou l'abstinence affecte les stratégies cognitives utilisées dans une tâche de mémoire. La nicotine chronique pourrait aussi affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail. L'absence d'activation chez les fumeurs après nicotine suggère une tolérance. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents et un groupe de non-fumeurs.
Foulds et coll. (1996)	18 fumeurs (9 F/9 H), abstinence 24 h, 18 non-fumeurs (9 F/9 H)	Double aveugle, 3 séances, 2 injections s.c. de saline, 0,3 mg ou 0,6 mg de nicotine à 40 min d'intervalle, il manque un groupe de fumeurs non abstinents	Rappel immédiat et différé, tâche de mémoire de Sternberg, *finger-tapping*, raisonnement logique, RVIP, reconnaissance de mots différée (24 min), rappel de chiffres, tâche de Stroop, seuil de fusion critique (CFF)	Pas d'effets sur le rappel ni sur la tâche de Sternberg. Très faible effet sur le *finger-tapping*, uniquement chez les fumeurs à la dose de 0,3 mg ($p < 0,10$). Très peu d'erreurs de raisonnement logique (90 % de réponses correctes), amélioration significative chez les fumeurs de 7 % et 9 % aux doses de 0,3 et 0,6 mg. Très faible effet non significatif chez les non-fumeurs à la dose de 0,6 mg. Dans la tâche RVIP, plus de réponses correctes, des TR plus courts et une sensibilité meilleure dans les deux groupes, particulièrement sur les TR les plus courts (sous-analyse des TR < 450 ms). Plus de réponses correctes et une meilleure sensibilité chez les fumeurs seulement, à la dose de 0,6 mg. Pour le rappel de chiffres, pas d'effet chez les fumeurs. Chez les non-fumeurs, la nicotine a produit des TR plus courts, mais au prix de plus d'erreurs.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
				Aucun effet dans la tâche de Stroop ni sur le CFF Conclusions : Les résultats similaires des effets de la nicotine dans les deux groupes sur certaines tâches semblent indiquer un effet direct de la nicotine. Cependant, les fumeurs abstinents avaient une moins bonne performance que les non-fumeurs avant nicotine, ce qui plaide en faveur d'une perturbation due à l'abstinence. Ces résultats semblent indiquer que les fumeurs ne développent pas de tolérance aux effets de la nicotine (amélioration du même ordre de grandeur dans les deux groupes).
Ghatan et coll. (1998)*	12 fumeurs abstinents (24 h) et 6 non-fumeurs	Ouvert, injection i.v. de nicotine (fumeurs 2,0 µg/kg pendant 30 min puis 0,5 µg/kg pendant 80 min ; non-fumeurs 0,3 µg/kg pendant la moitié de la tâche, puis saline)	Tâche d'attention soutenue (test du labyrinthe perceptuel) et enregistrement TEP (flux sanguin cérébral local)	Pas d'effets sur les performances, mais tâche peut-être pas adaptée (pourcentage d'erreurs très faible). L'activation par la nicotine a été similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs (diminution du flux sanguin dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet, et augmentation concomitante dans le cortex occipital). Pas d'augmentation globale du flux sanguin cérébral Conclusions : les effets observés sur le flux sanguin cérébral correspondent à des régions impliquées dans la régulation de l'humeur et de l'attention, et dans des structures visuelles supérieures, tant chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents.
Heishman et Henningfield (2000)	12 hommes non fumeurs	Ouvert, 8 jours consécutifs, administration cumulée de gommes à 0, 2, 4 puis 8 mg de nicotine chaque jour, il manque 2 groupes de fumeurs (abstinents et non abstinents)	*2-letter search*, raisonnement logique, rappel de chiffres, calcul mental (addition/soustraction), réponse motrice (lumières circulaires)	La nicotine augmente la vitesse de réponse et diminue le temps total dans la tâche de mémoire (rappel de chiffres), mais au détriment de l'exactitude. Diminution de l'exactitude dans la tâche de recherche de lettres, et la dose de 8 mg affecte la réponse motrice. La tolérance ne s'est pas installée au cours du temps (ni pour la performance, ni pour la réponse cardiaque). Conclusions : bien qu'une tolérance soit apparue envers certains effets aversifs de la nicotine, il n'y a pas eu d'amélioration de la performance. Ces résultats n'étayent pas l'hypothèse selon laquelle l'amélioration de performance par la nicotine pourrait renforcer l'usage du tabac au cours de l'initiation au tabagisme.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Lawrence et coll. (2002)	15 fumeurs (7 F/8 H) et 14 non-fumeurs (7 F/7 H) de 18 à 35 ans, fumeurs non abstinents (dernière cigarette 15 minutes avant tests)	Simple aveugle, croisé, chez les fumeurs, recevant un patch à 21 mg de nicotine puis un patch placebo, ou l'inverse. Comparaison avec un groupe de non-fumeurs testés une seule fois sans traitement	Tâche RVIP + IRM fonctionnelle	La nicotine a eu un effet positif sur le nombre de réponses, seulement dans le sous-groupe de fumeurs ayant reçu la nicotine lors du second test (PN) (pas d'effet chez ceux ayant reçu la nicotine lors du premier test (NP). Les TR du groupe PN étaient globalement plus rapides que ceux du groupe NP. Pas de différences entre non-fumeurs et fumeurs ayant reçu le patch placebo en premier (PN) (abstinence de 2,5 h). Pas d'effets observés dans la tâche contrôle (tâche de détection simple). L'administration d'un patch de nicotine a augmenté l'activation de façon bilatérale dans les régions liées à l'attention (cortex pariétal et occipital, thalamus, noyau caudé). Parallèlement, elle a augmenté la désactivation de certaines régions normalement désactivées par la tâche RVIP, suggérant que la nicotine facilite la focalisation des ressources attentionnelles dans les tâches difficiles. Elle a aussi diminué les changements d'humeur observés chez les fumeurs recevant le placebo (abstinence de 2,5 h). Conclusions : ces résultats suggèrent que la nicotine améliore l'attention chez les fumeurs en augmentant l'activation dans des régions associées à l'attention visuelle, l'éveil et l'activation motrice. Remarque : le patch n'est pas le meilleur mode d'administration pour observer les effets de la nicotine (absorption lente).
Le Houezec et coll. (1994)	12 non-fumeurs de 21 à 33 ans	Double aveugle, croisé, les sujets ont été testés à 3 occasions : avant et après (15 et 45 mn) injection s.c. de 0,8 mg de nicotine ou de saline et lors d'une séance de contrôle (pas d'injection). Il manque 2 groupes de fumeurs (abstinents et non abstinents)	Tâche de TR manipulant le traitement du stimulus (simple ou complexe) ou de la réponse (simple ou complexe), associée à l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs. Mesures de la nicotinémie, de la réponse cardiovasculaire et des effets subjectifs	Les effets de la nicotine n'ont été observables que lors du test à 15 min (plus d'effet à 45 min). La nicotine a réduit le TR, mais de façon significative seulement par rapport à la condition contrôle. Seul le sous-groupe ayant reçu le placebo en premier, puis la nicotine, a montré un effet significatif de la nicotine sur le TR par rapport au placebo. La nicotine a cependant augmenté le nombre de TR courts et réduit le nombre de TR longs par rapport au placebo, sans modifier le nombre d'erreurs. La nicotine n'a réduit la latence de l'onde P300 que dans les conditions de tâche complexes (augmentée dans les conditions simples). Pas d'effets sur l'onde N100. La nicotine a significativement accéléré le rythme cardiaque. Les nicotinémies observées ont été plus faibles que prévu (2-3 ng/ml au lieu de 5 ng/ml attendus), ce qui relativise les effets relativement modestes observés sur le TR.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
				Conclusions : ces résultats suggèrent que même une faible dose de nicotine améliore l'attention ou le traitement du stimulus chez les non-fumeurs.
Lindgren et coll. (1999)	14 fumeurs abstinent depuis au moins 12 h	Simple aveugle, croisé, injections de nicotine sur 10 minutes aux doses de 0, 3,5, 7, 14 et 28 µg/kg pas de groupe contrôle	EEG spontanné, P300 auditive, fréquence cardiaque et nicotinémies mesurées avant, pendant et après administration de nicotine	Diminution dose-dépendante des puissances des rythmes delta et thêta, et augmentation de la puissance du rythme alpha2 et du pic de fréquence alpha dominante, par rapport à la condition placebo. Les rythmes alpha1 et bêta et l'onde P300 auditive n'ont pas été affectés. Conclusions : ces résultats confirment une augmentation de l'éveil cortical par la nicotine.
Mancuso et coll. (1999)	24 fumeurs de 18 à 25 ans, abstinents depuis au moins 10 h (vérifié par CO)	Double aveugle, croisé ; la moitié des sujets ont reçu un patch nicotine à 21 mg ou un placebo pendant 3 h, l'autre moitié pendant 6 h (pic plasmatique de nicotine) pas de groupe contrôle	Tâche de génération de lettres au hasard (tâche vocale), tâche de Stroop et tâche de flexibilité de l'attention (inversion de la consigne de réponse à un signal donné)	Pas d'effets dans le groupe traité pendant seulement 3 h. Effets positifs de la nicotine sur la redondance dans la tâche de génération de lettres (augmentation des capacités attentionnelles), mais pas pour la stéréotypie (inhibition) ou les diagrammes (flexibilité), ce qui est confirmé par l'absence d'effet dans la tâche de flexibilité de l'attention. Effets positifs de la nicotine sur la vitesse d'exécution de la tâche de Stroop, mais pas sur l'effet Stroop lui-même Conclusions : les effets de la nicotine sur l'attention sont plutôt dans le domaine de l'intensité que de la sélectivité.
Min et coll. (2001)	62 non-fumeurs (31 F/4 H) ou ex-fumeurs (> 1 an) (10 F/17 H) entre 60 et 69 ans, sans déficits cognitifs	Double aveugle, 33 sujets ont reçu un patch à 5 mg de nicotine et 30 ont reçu un placebo. Tests avant administration et 5,5 h après (pic plasmatique de nicotine)	*Short blessed test* (SBT) pour orientation, concentration et mémoire (6-items) ; test de mémoire auditive (Rey-Kim) (rappel libre, rappel différé et reconnaissance différée) ; *Digit span* (K-WAIS). Mesure nicotinémie en fin de séance	La nicotinémie moyenne était de 6,7 ng/ml (2,9-21,1). Pas de différences sur le SBT. Pas d'effets dans la tâche *Digit span*. Effets significatifs de la nicotine sur l'apprentissage verbal dans la tâche de Rey-Kim. Effet corrélé à la nicotinémie (plus important chez les sujets à forte nicotinémie) Conclusions : de faibles nicotinémies sont susceptibles d'améliorer la mémoire verbale à court-terme chez des gens âgées non fumeurs ou ex-fumeurs Remarque : faible dose de nicotine, administrée par système transdermique (absorption lente)

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Pickworth et coll. (1997)	6 fumeurs (22-44 ans) non abstinents et 6 non-fumeurs (22-42 ans).	Double aveugle, 3 doses (0, 5 et 10 mg) de mécamylamine (antagoniste nicotinique), une dose supplémentaire (20 mg) testée chez seulement 8 sujets (5 fumeurs et 3 non-fumeurs). Les fumeurs devaient fumer une cigarette avant et à 90 et 150 minutes après l'administration de mécamylamine.	EEG de repos, réponse pupillaire, pression artérielle, température cutanée, effets subjectifs, apprentissage associatif de mots (Wechsler) (rappel immédiat avec apprentissage et rappel différé), tâche de vigilance (Gordon)	Effets similaires dans les deux groupes, pas d'effet des antécédents de tabagisme. Diminution dose-dépendante de la fréquence alpha et augmentation de la fréquence delta. Diminution de la fréquence bêta sauf aux doses de 5 et 10 mg, où une augmentation est observée. Les paramètres physiologiques différaient entre les fumeurs et les non-fumeurs, mais pas d'effets différentiels de la mécamylamine. TR ralenti dans les tâches de vigilance et de distractibilité et le rappel différé Conclusions : Effets ressemblant à ceux de l'abstinence, à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs
Stein et coll. (1998)	16 fumeurs (7 F/9 H) de 18 à 39 ans non abstinents	Ouvert, 3 doses croissantes cumulées de nicotine i.v. (0,75, 1,5 et 2,25 mg/70 kg) à 30 min d'intervalle pas de groupe contrôle	IRM fonctionnelle, ECG et effets subjectifs (2,5 et 15 min après injection)	La nicotine a produit des effets subjectifs dose-dépendants (*rush, high* et *drug liking) ;* Effets dose-dépendants aussi sur la stimulation de régions cérébrales (accumbens, amygdale, cortex cingulaire et lobes frontaux) Conclusions : ces résultats étayent l'idée que la nicotine stimule des régions qui sont en relation avec les effets renforçateurs, cognitifs et sur l'humeur associés au tabagisme.
Thompson et coll. (2002)	10 fumeurs (7 F/3 H) modérés (10 cig./j), âge moyen 23,3 ans, abstinence de 12 h	Double aveugle, croisé, testés avant, puis 1 h, 3 h et 6 h après application d'un patch à 21 mg de nicotine ou placebo, effectif faible pas de groupe contrôle	Mesure du temps d'inspection (TI) dans une tâche de TR de choix (similaire à Stough et coll., 1995 – tableau 7.I –)	Comparé à la mesure de ligne de base (abstinence), la nicotine a significativement amélioré le TI seulement à 3 h d'administration (pas à 1 h ni à 6 h). Conclusions : La nicotine transdermale reproduit les effets de la cigarette, mais effets possiblement soumis à une tolérance (absence d'effets positifs à 6 h).
Warburton et Mancuso (1998)	20 fumeurs (20 H) de plus de 15 cig./j, de 18 à 25 ans, abstinence de 12 h (vérifiée par CO)	Double aveugle, croisé, testés avant et 6 h après application d'un patch à 21 mg de nicotine ou un placebo pas de groupe contrôle	Test d'attention (RVIP), test de mémoire (rappel immédiat et différé d'une liste de mots, mémoire non verbale), résolution de problèmes et évaluation de l'humeur	Amélioration de 11 % dans le nombre de réponses correctes et de 4 % pour le TR de la tâche RVIP. Amélioration seulement pour le rappel immédiat (pas chez tous les sujets) Conclusions : la nicotine administrée par système transdermique améliore les processus attentionnels et la mémoire. Pas de tolérance des effets observés après 6 h

F : femmes ; H : hommes ; TR : temps de réponse ; TEP : tomographie par émission de positons ; RVIP : *Rapid visual information processing ;* IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électroencéphalogramme, ECG : électrocardiogramme

Deux études récentes ont testé l'effet de la nicotine (Lindgren et coll., 1999) et d'un antagoniste nicotinique, la mécamylamine (Pickworth et coll., 1997). La première est une étude en simple aveugle testant l'effet d'injections i.v. (injections sur 10 minutes) de 4 doses de nicotine et d'un placebo (solution saline) chez des fumeurs abstinents depuis 12 heures. Les auteurs ont constaté une diminution dose-dépendante des puissances des rythmes delta et thêta, et une augmentation de la puissance du rythme alpha2 et du pic de fréquence alpha dominante, par rapport à la condition placebo. Les rythmes alpha1 et bêta n'ont pas été affectés. Ces résultats confirment une augmentation de l'éveil cortical par la nicotine. La seconde étude (Pickworth et coll., 1997) est une étude en double aveugle testant l'effet de 3 doses de mécamylamine et d'une dose placebo chez des fumeurs non abstinents et des non-fumeurs. Elle montre une diminution dose-dépendante de la fréquence alpha et une augmentation de la fréquence delta. Une diminution de la fréquence bêta est observée à la dose de 20 mg, mais pas aux doses de 5 et 10 mg, où une augmentation est au contraire observée. Les effets similaires chez les sujets fumeurs et non fumeurs suggèrent une action pharmacologique directe plutôt qu'un effet dû à l'abstinence.

Il semble en revanche que les études récentes confirment l'absence d'effet de la nicotine sur le seuil de fusion critique (*critical flicker fusion* ou CFF), reflétant l'activation corticale (Foulds et coll., 1996 ; Davranche et Audiffren, 2002).

Deux études en double aveugle ont testé l'activation cérébrale par la nicotine (Domino et coll., 2000 ; Ernst et coll., 2001b). Domino et coll. ont mesuré le métabolisme du glucose par TEP (tomographie par émission de positrons) chez des fumeurs abstinents depuis 10 heures, après administration de nicotine par spray nasal. Ils ont observé une faible réduction du métabolisme global, mais après normalisation des données, certaines structures présentaient une augmentation de l'activité (gyrus frontal inférieur, gyrus cingulaire postérieur gauche, thalamus droit, cortex visuel), d'autres montrant une réduction (insula gauche, gyrus occipital inférieur). Ils ont conclu que la nicotine affecte le système visuel de façon importante. Cependant, il n'y a, dans cette étude, aucun groupe contrôle. Ernst et coll. (2001b) ont mesuré le flux sanguin cérébral par TEP au cours d'une tâche de mémoire à court terme chez des fumeurs abstinents depuis 12 heures et des ex-fumeurs, après absorption de gomme à 4 mg de nicotine ou de placebo. Dans la condition placebo, l'activation prédomine dans l'hémisphère gauche chez les ex-fumeurs, alors que c'est dans l'hémisphère droit que les effets se manifestent chez les fumeurs. Après absorption de nicotine, l'activation a été réduite chez les fumeurs, mais augmentée chez les ex-fumeurs. Les auteurs en concluent que la nicotine chronique pourrait affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail, et que l'absence d'activation chez les fumeurs après absorption de nicotine suggère une tolérance. Les nicotinémies atteintes ont été de 6,2 ng/ml chez les ex-fumeurs et de

8,9 ng/ml chez les fumeurs. Ici encore, il manque un groupe de fumeurs non abstinents et un groupe de non-fumeurs, comme contrôles.

Dans une étude en simple aveugle, Lawrence et coll. (2002) ont testé l'effet d'un patch à 21 mg de nicotine ou d'un patch placebo chez des fumeurs non abstinents sur l'activation cérébrale par IRM fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique) au cours d'une tâche de traitement rapide de l'information visuelle (RVIP), et les résultats ont été comparés avec un groupe de non fumeurs non traités. L'administration de nicotine chez les fumeurs a augmenté l'activation de façon bilatérale dans les régions liées à l'attention (cortex pariétal et occipital, thalamus, noyau caudé). Parallèlement, elle a augmenté la désactivation de certaines régions normalement désactivées par la tâche RVIP, suggérant que la nicotine facilite la focalisation des ressources attentionnelles dans les tâches difficiles. Elle a aussi diminué les changements d'humeur observés chez les fumeurs recevant le placebo (abstinence de 2 h 30). Les auteurs concluent que la nicotine améliore l'attention chez les fumeurs en augmentant l'activation dans des régions associées à l'attention visuelle, l'éveil et l'activation motrice.

Deux autres études en ouvert suggèrent aussi des effets positifs de la nicotine. Ghatan et coll. (1998) ont observé des effets de la nicotine (administrée par injection i.v.) sur le flux sanguin cérébral dans des régions impliquées dans la régulation de l'humeur et de l'attention, et dans des structures visuelles supérieures, tant chez des fumeurs abstinents (24 h) que chez des non-fumeurs. Stein et coll. (1998), chez des fumeurs non abstinents, ont montré un effet dose-dépendant sur la stimulation de régions cérébrales (noyau accumbens, amygdale, cortex cingulaire et lobes frontaux) en relation avec les effets renforçateurs, cognitifs et sur l'humeur associés au tabagisme.

Performance et attention

L'une des meilleures études testant les effets de la nicotine sur les fonctions cognitives est celle de Foulds et coll. (1996) ; il y manque malheureusement un groupe contrôle de fumeurs non abstinents. La nicotine a été administrée en double aveugle à 2 doses (0,3 et 0,6 mg par voie sous-cutanée) et une solution saline a été utilisée comme placebo. Deux tâches, le raisonnement logique et la tâche RVIP, ont permis de montrer des effets positifs de la nicotine, à la fois chez les fumeurs et chez les non-fumeurs, ce qui tendrait à indiquer un effet direct de la nicotine. Cependant, les fumeurs (abstinents) avaient une moins bonne performance que les non-fumeurs avant nicotine, ce qui plaide en faveur d'une perturbation liée à l'abstinence. Ces résultats semblent indiquer en outre que les fumeurs ne développent pas de tolérance aux effets de la nicotine, l'amélioration observée étant du même ordre de grandeur dans les deux groupes.

Ernst et coll. (2001a) n'ont pas observé d'effets positifs sur le raisonnement logique (gomme à 4 mg chez des fumeurs abstinents, des ex-fumeurs et des

non-fumeurs), mais ont trouvé un effet positif de la nicotine dans une tâche d'attention visuelle dans les trois groupes.

Heishman et Henningfield (2000) n'ont pas mis en évidence d'effets positifs chez des non-fumeurs testés pendant 8 jours consécutifs à des doses croissantes et cumulées quotidiennes (0, 2, 4 puis 8 mg par gomme de nicotine, dans cet ordre et répété tous les jours), et n'ont pas constaté l'installation d'une tolérance. Cependant, les doses utilisées (et cumulées) ont pu avoir une influence néfaste chez des non-fumeurs (surtout l'après-midi, où les doses de 4 mg et 8 mg étaient séparées de 90 minutes seulement), les 8 jours n'étant probablement pas suffisants pour l'installation d'une tolérance aux effets négatifs.

L'étude de Lawrence et coll. (2002) a testé l'effet de la nicotine (patch à 21 mg et placebo) dans la tâche RVIP, chez des fumeurs non abstinents et comparé leurs performances à celles de non-fumeurs non traités. Ils ont observé un effet différentiel, selon que les fumeurs avaient reçu le patch nicotine lors de la première séance ou lors de la seconde, l'effet significatif sur la performance n'étant apparu que dans le groupe ayant reçu la nicotine lors de la seconde séance (première séance sous placebo). Une telle réponse différentielle aux effets de la nicotine sur la performance (TR) a aussi été observée dans l'étude de Le Houezec et coll. (1994), réalisée chez des non-fumeurs (0,8 mg de nicotine, s.c.). Le même effet d'ordre d'administration de la nicotine a été observé sur le TR, seuls les sujets ayant reçu la nicotine lors de la seconde séance ont eu des TR significativement plus courts que ceux sous placebo. Cependant dans cette étude, l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs (onde P300), au cours d'une tâche de TR de choix, a permis de montrer que l'effet d'une faible dose de nicotine améliore l'attention ou le traitement du stimulus chez des non-fumeurs, particulièrement lorsque la tâche devient difficile. Ces deux études manquent malheureusement de groupes témoins.

L'étude de Lindgren et coll. (1999) confirme que seules les tâches visuelles semblent être améliorées par la nicotine. Ils n'ont pas trouvé d'effet sur l'onde P300 dans une tâche auditive.

Apprentissage et mémoire

Les deux études de Ernst et coll. (2001a et b) montrent qu'il est important de tester plus avant les effets chroniques de la nicotine. Selon ces auteurs, la nicotine chronique pourrait affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail, et l'absence d'activation chez les fumeurs après absorption de nicotine suggère une tolérance. Cela montre aussi l'importance de tester, dans une même étude, à la fois des fumeurs abstinents et non abstinents, ainsi que des non-fumeurs et des ex-fumeurs (ou des fumeurs occasionnels, non dépendants).

L'étude de Foulds et coll. (1996) n'a pas démontré d'effet sur les tâches de mémoire (rappel immédiat et différé, et tâche de Sternberg). Ernst et coll.

(2001a) ont trouvé une moindre performance chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (*2-back* et *3-back memory task)*. Les nicotinémies atteintes (environ 8 ng/ml) sont sensiblement les mêmes dans les deux études malgré la différence de mode d'administration (voie sous-cutanée dans l'étude de Foulds et coll. et gomme de nicotine à 4 mg dans celle de Ernst et coll.), mais sont plus faibles qu'avec la consommation d'une cigarette (environ 15 ng/ml) et d'absorption plus lente (avec une cigarette, le pic de nicotinémie est atteint environ 10 min après le début de consommation, alors qu'il est atteint 20 min après la prise d'une gomme de nicotine), ce qui pourrait expliquer les différences observées entre les études utilisant la cigarette comme mode d'administration et celles utilisant une forme de nicotine pure. De ce point de vue, l'étude de Heishman et Henningfield (2000) montre aussi la difficulté d'utiliser des doses de nicotine optimales chez les non-fumeurs. Si les doses sont trop élevées (gomme 4 mg puis 8 mg, à 90 minutes d'intervalle dans cette étude), les modifications subjectives et les effets indésirables (nausées) peuvent facilement influer sur les performances cognitives. Ainsi, dans l'étude de Min et coll. (2001), chez des non-fumeurs et ex-fumeurs âgés de 60 à 69 ans, une faible dose de nicotine (patch à 5 mg, avec test 5 h 30 après l'application révélant une nicotinémie moyenne de 6,7 ng/ml) a produit un effet significatif sur l'apprentissage verbal dans une tâche de mémoire auditive (Rey-Kim), qui était corrélé à la nicotinémie (amélioration plus importante chez les sujets ayant une nicotinémie élevée). À l'inverse, la mécamylamine (antagoniste nicotinique) a produit un ralentissement des TR lors du rappel différé dans une tâche d'apprentissage associatif de mots à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs (Pickworth et coll., 1997). Warburton et Mancuso (1998) ont trouvé des effets mitigés après administration d'un patch à 21 mg chez des fumeurs abstinents (12 h). Dans une tâche d'apprentissage d'une liste de mots, seul le rappel immédiat (pas différé) était amélioré, mais pas chez tous les sujets. Il manque malheureusement un groupe contrôle de fumeurs non abstinents, car les sujets ont été testés 6 h après l'application du patch (pic de nicotinémie entre 6 et 8 h) et pouvaient encore être perturbés par l'abstinence.

Cette partie de la littérature a mieux pris en compte les problèmes méthodologiques évoqués plus haut, ce qui est attesté par le nombre d'études réalisées en double aveugle. Il reste cependant à trouver le mode et la dose optimale de nicotine à utiliser, ainsi que les tâches cognitives adaptées, afin de clarifier les effets de la nicotine sur les fonctions cognitives. Ces contraintes imposent des études coûteuses, car il faudrait tester dans la même expérience les différents groupes (fumeurs abstinents et non abstinents, non-fumeurs, ex-fumeurs, fumeurs occasionnels) et les différents modes d'administration (cigarettes et nicotine pure chez les fumeurs, forme et dose optimale de nicotine chez les non-fumeurs et ex-fumeurs). Le manque d'intérêt des sources de subventions pour ce type d'études est aussi probablement une cause de cet état de la littérature dans ce domaine.

Effets de la nicotine dans des populations particulières

Sur les 11 études recensées dans le tableau 9.III, 8 ont été conduites en double aveugle et 2 en simple aveugle. Bernert et coll. (2001) ont testé l'effet d'un patch de nicotine (5 mg) porté seulement pendant 2 h (pic de nicotinémie atteint en 6-8 h) chez 8 patients non fumeurs atteints de trisomie 21 (syndrome de Down). Malgré une dose très faible, ils ont pu mettre en évidence des effets positifs chez certains sujets (P300 et attention). Une autre étude dans une population semblable, mais avec un groupe contrôle (Seidl et coll., 2000) a montré des résultats similaires. Cependant, là encore, la dose (5 mg) et surtout la durée de traitement (2 h) n'étaient probablement pas optimales. Georges et coll. (2002) ont testé l'effet du sevrage tabagique chez des patients schizophrènes (comparés à des patients non fumeurs et des fumeurs et non fumeurs sains). Dans une tâche de mémoire de travail visuo-spatiale, ils ont constaté que le sevrage provoque un plus grand déficit de performance chez les schizophrènes – au contraire des contrôles qui s'améliorent au cours du sevrage – et ont conclu que le fait de fumer améliore la mémoire visuo-spatiale, seulement chez les schizophrènes. Cependant, un certain nombre de facteurs confondants n'ont pas été bien pris en compte (voir tableau 9.III).

Howe et Price (2001) ont testé 102 non-fumeurs (âge moyen 63 ans), parents de patients atteints de maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou de trisomie 21. Un traitement par patch de nicotine (7 et 14 mg et placebo) pendant 6 semaines a produit des effets significatifs sur l'apprentissage et la mémoire. Les auteurs concluent que les résultats offrent un support partiel à l'hypothèse que des modifications sub-cliniques des performances cognitives induites par une perte d'efficacité des récepteurs nicotiniques peuvent être améliorées par un apport de nicotine. Malheureusement cette étude a été réalisée en ouvert. Knott et coll. (2002) ont testé l'effet de la prise d'une gomme nicotine à 2 mg chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer dans des tâches visuelles et auditives (RVIP et RAIP) en enregistrant les potentiels évoqués cognitifs. Les résultats sont modestes, mais suggèrent une augmentation de l'attention visuelle, sans effet dans la tâche auditive. Levin et coll. (1996) ont traité par patch de nicotine (7 mg, 14 mg et 21 mg) ou placebo des fumeurs schizophrènes abstinents depuis 12 h. L'analyse des résultats s'est faite en fonction de la dose d'halopéridol utilisée en traitement (faible, moyenne ou forte). Dans une batterie de tests, ils ont montré que l'halopéridol avait des effets délétères (dose-dépendants) sur certaines performances (moins de bonnes réponses, TR plus longs), et que la nicotine supprimait cet effet délétère de façon dose-dépendante. Potter et coll. (1999) ont testé un nouvel agoniste nicotinique (ABT-418) administré par patch (6 mg, 12 mg et 23 mg et placebo) pendant 6 heures, chez 6 patients « Alzheimer » non fumeurs. À l'aide d'une batterie de tests cognitifs, ils ont pu montrer une amélioration significative du rappel (total du nombre de mots rappelés), et une diminution des échecs

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Bernert et coll. (2001)	8 patients (2 F/6 H) non fumeurs avec syndrome de Down (non institutionnalisés)	Simple aveugle, patch 5 mg de nicotine *vs* placebo, porté pendant 2 h	Potentiels évoqués cognitifs, *Digit symbol subtest*, *Frankfurt attention inventory*	Réduction de la latence de l'onde P300 chez 7 sujets. Augmentation de l'amplitude de l'onde P300 chez 6 sujets. Pour le *Digit symbol*, performance améliorée chez 4 sujets, réduite chez 3 et similaire chez 1. Pour l'attention, performance améliorée chez 7 sujets Conclusions : ces résultats suggèrent que la stimulation des récepteurs nicotiniques centraux puisse avoir un effet cognitif positif chez de jeunes patients atteints de trisomie 21. Remarque : dose faible (patch retiré avant le pic de nicotinémie), effectifs faibles, étude pilote
George et coll. (2002)	23 schizophrènes fumeurs (11 F/12 H), 8 schizophrènes non fumeurs (2 F/6 H), 29 fumeurs sains (21 F/8 H), 16 non-fumeurs sains (10 F/6 H)	Double aveugle, recrutement par étude de sevrage (bupropion *vs* placebo chez schizophrènes ; sélégiline *vs* placebo chez contrôles). Non fumeurs recrutés séparément par annonce. Test avant arrêt du tabac et à mi-traitement (4 sem.) et en fin de traitement (8 sem. pour contrôles et 10 sem. pour schizophrènes)	Test de mémoire de travail visuo-spatiale (VSWM) et test de Stroop	Les fumeurs schizophrènes ou contrôles sont moins performants que les non-fumeurs contrôles dans la tâche VSWM (après ajustement de l'âge, du niveau d'éducation et des symptômes dépressifs). Le sevrage provoque un plus grand déficit de performance chez les schizophrènes, alors que les contrôles s'améliorent au cours du sevrage. Pas d'effets sur le test de Stroop Conclusions : le fait de fumer améliore la mémoire visuo-spatiale, seulement chez les schizophrènes. Remarque : facteurs confondants possibles par influence des traitements pour l'arrêt du tabac. Faible effectif dans le groupe placebo (2 sch. et 3 contrôles). Abstinence totale non maintenue par l'ensemble des sujets
Howe et Price (2001)	102 non-fumeurs (50 % d'ex-fumeurs) parents de patients « Alzheimer », « Parkinson » ou « Down » (trisomie 21)	Ouvert, comparaison de trois groupes, patch 7 mg, patch 14 mg, et contrôle (pas de patch) portés pendant 6 semaines. Pas de différences de résultats entre 7 et 14 mg, les données ont été regroupées pour l'analyse, étude en ouvert	Test de Stroop, reconnaissance d'objet (par le toucher), fluence verbale, mémoire différée des objets, apprentissage d'une liste de mots, WAIS (*Digit symbol test*), mémoire différée (Buschke) des mots appris	Effets significatifs sur l'apprentissage verbal, l'apprentissage d'objets, le rappel différé et le rappel de mots. Pas d'effet de la nicotine sur la concentration ou la vitesse motrice. Effets plus intenses chez ceux ayant un plus grand déficit mesuré lors du niveau de base Conclusions : les résultats offrent un support partiel à l'hypothèse que des modifications sub-cliniques des performances cognitives induites par une perte d'efficacité des récepteurs nicotiniques peuvent être améliorés par un apport de nicotine.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Knott et coll. (2002)	13 patients (5 F/8 H) « Alzheimer » (6 traités par la tacrine et 7 sans traitement depuis au moins 1 mois), tous non fumeurs	Double aveugle, croisé, administration d'une gomme nicotine à 2 mg ou d'une gomme placebo (2 à 5 jours d'intervalle entre les séances)	Tâches d'attention soutenue RIP auditive et visuelle avec TR et potentiels évoqués cognitifs	Avant intervention, les patients traités par la tacrine présentaient des latences de P300 auditives plus courtes. Pas d'effets de la nicotine sur la tâche auditive. La nicotine augmente l'amplitude de la P300 visuelle dans les deux groupes. Pas d'effets de la nicotine ni de la tacrine sur les TR Conclusions : ces résultats suggèrent une augmentation de l'attention visuelle. Remarque : étude pilote, nécessiterait une répétition des doses
Levin et coll. (1996)	15 fumeurs (3 F/12 H) schizophrènes de 20 à 58 ans abstinents depuis la veille au soir	Double aveugle, traités par patch nicotine à 0, 7, 14 ou 21 mg (jours consécutifs, randomisation de l'ordre des doses). Traités par doses d'halopéridol faibles (n = 6), moyenne (n = 6) ou forte (n = 3), pas de groupe contrôle non abstinent	Tests cognitifs automatisés (TR simple, TR complexe = rotation spatiale), *Delayed matching to sample* (DMS), tâche de Sternberg (mémoire) et tâche de performance continue (Conners). Analyses en fonction de la dose d'halopéridol	Sous placebo, un effet délétère de l'halopéridol (dose-dépendant) a été observé pour la tâche DMS (réponses correctes diminuées) et le TR complexe (TR augmenté). La nicotine a produit un effet positif dose-dépendant sur la performance mnésique et le TR complexe. Dans la tâche de Conners, la nicotine a réduit la variabilité dans les réponses associée au déficit attentionnel. Conclusions : ces résultats démontrent la suppression par la nicotine de l'effet délétère de l'halopéridol sur les performances et son effet positif sur les fonctions cognitives chez les schizophrènes.
Potter et coll. (1999)	6 non-fumeurs (4 F/2 H), patients « Alzheimer » (MMS = 21,4)	Double aveugle, 4 doses (0,6, 12 et 23 mg) d'agoniste nicotinique (ABT-418) administré par patch pendant 6 h	Batterie de test cognitifs administrés à T0, T2, T6 et T8. Apprentissage verbal et mémoire (mémoire sélective, reconnaissance), apprentissage non verbal et mémoire (acquisition répétée, mémoire spatiale), performance psychomotrice et attention (tâche d'attention soutenue similaire à RVIP). Mesures subjectives	Amélioration significative du rappel (total du nombre de mots rappelés), et des échecs (mots non rappelés) dans la tâche d'apprentissage verbal. Amélioration similaire dans la tâche d'apprentissage non verbal. Pas d'effets significatifs comportementaux, physiologiques ou indésirables Conclusions : ces résultats suggèrent que des agents cholinergiques nicotiniques sélectifs pourraient avoir un rôle dans le traitement des démences. Remarque : le développement de ce produit a été abandonné.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Seidl et coll. (2000)	5 patients « Down » (trisomie 21) non fumeurs de 20 à 34 ans et 5 contrôles (pas de données démographiques)	Simple aveugle, croisé, patch de 5 mg de nicotine ou placebo, pendant 2 h, administrés à 1 semaine d'intervalle	Mesure des potentiels évoqués cognitifs (P300, tâche de *oddball* auditif) après retrait du patch. *Digit symbol* (WAIS-R) *sub-test*	Pas d'effet chez les contrôles. Effets positifs sur la latence et l'amplitude de l'onde P300 seulement en Cz (pas d'effet en Fz ou Pz). La performance (nombre de réponses correctes) dans la tâche DS a été améliorée chez les patients. Conclusions : ces résultats suggèrent une amélioration de l'attention et du traitement de l'information chez ces patients. Remarque : dose très faible, car patch à 5 mg porté seulement pendant 2 h (alors que le pic plasmatique arrive au bout de 6-8 h). Faible effectif
Silver et coll. (2001)	70 patients « Tourette » non fumeurs (âge moyen 11 ans)	Double aveugle, traitement par patch de nicotine à 7 mg/24 h ou placebo pendant 19 jours. Dose d'halopéridol optimale pendant les 5 premiers jours, puis réduction de 50 % de la dose du jour 6 au jour 33	Echelle d'amélioration clinique (CGI) par clinicien et parents, échelle de sévérité des tics de Yale (YGTSS), effets indésirables, symptômes de sevrage (après arrêt nicotine), nicotinémie	Amélioration de la CGI par la nicotine à J5 et J33 pour l'évaluation par le clinicien, et à J19 pour l'évaluation parentale. L'échelle YGTSS a permis de montrer une amélioration significative des tics moteurs à J5 (tendance à J33, $p = 0,07$). Le score de perturbation globale était amélioré à J33. Le score de tics vocaux n'a pas été affecté. Les seuls effets indésirables significativement différents ont été les nausées et les vomissements. Aucun symptôme de sevrage n'a été significatif. La nicotinémie était de 3,5 ng/ml à J5 et de 6,2 ng/ml à J19. Conclusions : la nicotine a permis d'améliorer les symptômes comportementaux à la fois lors de l'utilisation de la dose optimale d'halopéridol, mais aussi lors d'une réduction de la dose de 50 %, et lors de l'arrêt du patch (après 2 semaines). Remarque : confirme plusieurs études pilotes réalisées en ouvert.
Smith et coll. (2002)	31 patients schizophrènes fumeurs (âge moyen 41 ans) abstinents (10-12 h). Traitements maintenus pendant l'expérience	Double aveugle, croisé, cigarette normale ou dénicotinisée et spray nasal de nicotine (1 mg) et spray placebo. Un sous-groupe de 10 sujets a aussi reçu une dose de spray nasal de 2 mg	Mesure des symptômes positifs et négatifs (PANSS + SANS), batterie de tests neurocognitifs. Mesures de la nicotinémie avant et après administration	La cigarette normale a produit une diminution des symptômes négatifs par rapport à la cigarette dénicotinisée. Pas d'effet sur les symptômes positifs. Pas d'effet du spray nasal de nicotine sur les symptômes négatifs (mais faibles nicotinémies comparées aux cigarettes : spray 4 ng/ml ; cigarette 32 ng/ml ; cigarette dénicotinisée 3,5 ng/ml). Amélioration des performances après spray de nicotine (tâche d'organisation spatiale, certaines mesures de mémoire verbale et tâche de TR de choix), surtout dans le sous-groupe utilisant la dose à 2 mg. Les deux types de cigarettes ont provoqué une amélioration des performances dans la tâche d'organisation spatiale. Conclusions : ces résultats suggèrent que la consommation d'une cigarette permet de réduire les symptômes négatifs de façon transitoire, mais il est difficile de dire si cet effet est dû à la nicotine. La nicotine administrée par spray nasal améliore certains aspects des fonctions cognitives chez les schizophrènes.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
				Remarque : difficile de conclure, car la cigarette dénicotinisée a produit une nicotinémie du même ordre que le spray (mais différence possible au niveau artériel et cérébral), mais n'a pas les mêmes effets que la cigarette normale. La dose plus forte de spray de nicotine n'a été utilisée que chez certains sujets.
White et Levin (1999)	8 patients Alzheimer (5 F/3 H) (MMSE = 19), non fumeurs.	Double aveugle, croisé ; les sujets ont reçu un patch à 5 mg/16 h de nicotine pendant 1 semaine, puis 2 semaines à la dose de 10 mg/16 h, puis à nouveau 1 semaine à la dose de 5 mg/16 h. Après 2 semaines sans traitement, le même protocole était répété avec un patch placebo (ordre inversé pour la moitié des sujets)	Échelles permettant d'évaluer l'impact clinique (ADAS, IDL, PDS, CGI). Batterie de tests neuropsychologiques (ANAM) (TR simple et de choix, traitement cognitif spatial, DMS, test de Stroop et tâche de Sternberg modifiée). Test de performance continue de Conners	Pas d'effets de la nicotine sur l'impact clinique. Pas d'effets de la nicotine sur les tests ANAM (TR et mémoire). Réduction du nombre d'erreurs d'omission dans la tâche de Conners. Effet maintenu dans le temps sur les 4 semaines de traitement nicotine (comparé au placebo). Réduction de la variabilité du TR pour les réponses correctes, maintenue aussi dans le temps. La mesure composite d'attention (prenant en compte à la fois la justesse des réponses et la variabilité du TR) a été améliorée par la nicotine. Conclusions : l'amélioration soutenue de l'attention par la nicotine est encourageante. Le manque d'effets positifs sur les autres tâches peut être dû à une dose trop faible. Remarque : effectifs faibles, dose relativement faible
Wilson et coll. (1995)	6 patients Alzheimer (1 F/5 H) (MMSE = 19,5), non fumeurs depuis au moins 8 ans	Double aveugle, 7 jours sous patch placebo (baseline), 8 jours sous patch à 22 mg/24 h et 7 jours de *washout* (placebo)	Tests quotidiens évaluant l'apprentissage, la mémoire et le comportement	Amélioration de l'apprentissage pendant la phase nicotine, persistant durant la phase de *washout*. La mémoire, le comportement et la cognition globale n'ont pas été affectés. Perturbation du sommeil Conclusions : l'utilisation de patch de nicotine fournit une piste pour initier une étude plus approfondie de l'implication du système cholinergique nicotinique dans la maladie d'Alzheimer, et pourrait apporter une certaine amélioration symptomatique chez ces patients. La tolérance est relativement bonne (excepté les troubles du sommeil). Remarque : faible effectif. L'administration limitée au cours de la journée (patch sur 16 h) pourrait réduire les effets perturbateurs du sommeil.

F : femmes ; H : hommes ; TR : temps de réponse ; RVIP : *Rapid visual information processing ;* RIP : *Rapid information processing* ; MMS(E) : *Mini mental state* (examination)

(mots non rappelés) dans une tâche d'apprentissage verbal, et une amélioration similaire dans une tâche d'apprentissage non verbal. Ils n'ont pas noté d'effets significatifs comportementaux, physiologiques ou indésirables. Ces résultats suggèrent que des agents cholinergiques nicotiniques sélectifs pourraient avoir un rôle dans le traitement des démences. Cependant, le développement de ce produit a été abandonné.

Silver et coll. (2001) ont testé l'effet d'un traitement par patch de nicotine (7 mg pendant 19 jours) dans une population de jeunes patients (âge moyen 11 ans) atteints de la maladie de Gilles de la Tourette. La dose d'halopéridol utilisée pour le traitement de leurs symptômes a été réduite de moitié après 5 jours de patch. La nicotine a permis d'améliorer les symptômes comportementaux à la fois lors de l'utilisation de la dose optimale d'halopéridol, mais aussi lors d'une réduction de la dose de 50 %, et lors de l'arrêt du patch (après 2 semaines). Ces résultats confirment plusieurs études antérieures réalisées en ouvert (dont une montrant une amélioration cliniquement significative pendant 4 semaines après seulement 2 jours de traitement par patch) (Dursun et coll., 1994). Smith et coll. (2002) ont testé les effets d'une cigarette normale (1,9 mg de nicotine), d'une cigarette dénicotinisée (0,1 mg de nicotine) et d'un spray nasal de nicotine (1 mg chez l'ensemble des sujets, et 2 mg dans un sous-groupe) chez des patients schizophrènes abstinents (10-12 h). Leurs résultats sont difficiles à interpréter (voir ci-dessous), mais il semble que seule la cigarette normale agisse sur les symptômes négatifs et que seul le spray nasal de nicotine (en particuliers à forte dose) améliore certains aspects des fonctions cognitives.

White et Levin (1999) ont testé l'effet d'un traitement par patch de nicotine (5 mg pendant 1 semaine, puis 10 mg pendant 2 semaines, et 5 mg pendant 1 semaine) ou placebo chez 8 patients « Alzheimer » non fumeurs. Ils ont observé une amélioration soutenue (pendant les 4 semaines de traitement) de l'attention, mais pas d'effet sur des échelles permettant d'évaluer l'impact clinique ni dans les tâches de temps de réaction ou de mémoire. Les auteurs concluent que la dose de nicotine n'était peut-être pas suffisante. Dans une autre étude chez des patients « Alzheimer » (Wilson et coll., 1995), une dose plus forte de nicotine a été utilisée (22 mg), mais seulement pendant 8 jours. Une amélioration des performances d'apprentissage a été observée pendant la phase de traitement, mais aussi pendant la phase post-traitement (*washout*). Cependant, la mémoire, le comportement et la cognition globale n'ont pas été affectés, et des perturbations du sommeil ont été observées. Les auteurs concluent que l'utilisation de patch de nicotine fournit une piste pour initier une étude plus approfondie de l'implication du système cholinergique nicotinique dans la maladie d'Alzheimer, et pourrait apporter une certaine amélioration symptomatique chez ces patients car la tolérance est relativement bonne (exceptés les troubles du sommeil). Sur ce point, l'administration de patch seulement au cours de la journée (sur 16 h), comme dans l'étude de White et Levin (1999), devrait réduire ces effets indésirables.

Bien qu'il soit trop tôt pour envisager la nicotine comme un agent thérapeutique dans les maladies neurologiques ou psychiatriques, elle peut être considérée comme un outil de choix pour étudier ces maladies (Newhouse et coll., 1997 ; Levin et Rezvani, 2000). Les effets rapportés dans les études citées ci-dessus, bien qu'aucune étude ne permette de conclure définitivement, semblent confirmer que la nicotine joue un rôle dans les fonctions cognitives car elles ont en majorité été réalisées chez des non-fumeurs. De plus, la maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte importante de neurones cholinergiques nicotiniques (Whitehouse et coll., 1986), ce qui suggère que les récepteurs nicotiniques pourraient avoir un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif de l'individu sain (Levin, 2002).

Par ailleurs, la plupart des enquêtes épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la consommation de cigarettes et le risque de développer une maladie de Parkinson. Des études chez l'animal ont montré que la nicotine induisait une augmentation de la libération de dopamine dans les structures striatales et la substance noire, et augmentait la stimulation motrice (du moins après exposition prolongée). De tels effets pourraient être bénéfiques pour des parkinsoniens, chez qui il y a une déficience de libération de dopamine. Il reste cependant à déterminer la concentration de nicotine

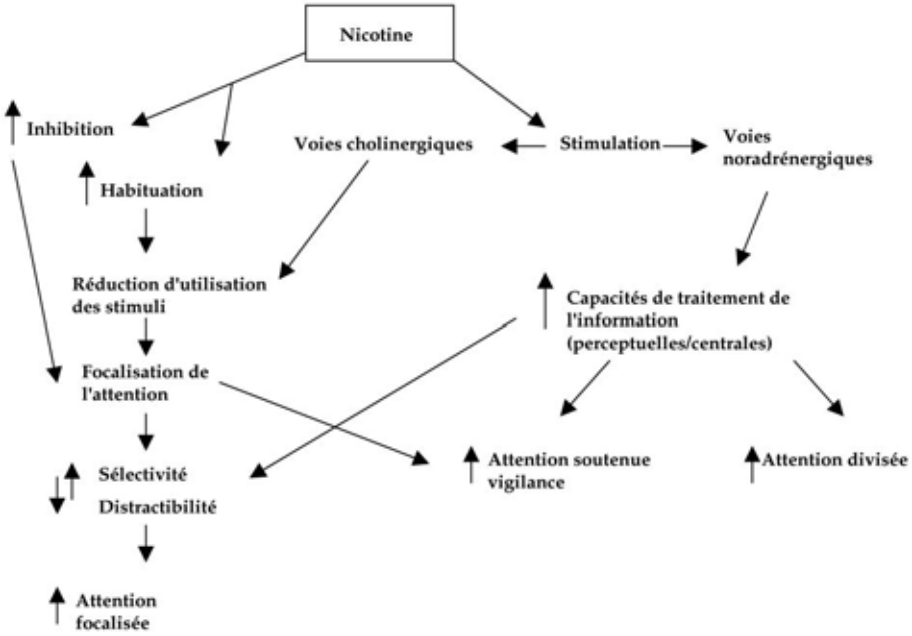


Figure 9.1. Modèle d'allocation de l'attention du rôle renforçateur de la nicotine, indiquant les mécanismes hypothétiques par lesquels la nicotine améliore de façon différentielle l'attention focalisée, soutenue et divisée (d'après Kassel, 1997)

nécessaire pour moduler les mécanismes dopaminergiques, car la plupart des études ont montré des effets à des concentrations très au-dessus de ce qui est observé dans le tabagisme. Un résultat intéressant est que la nicotine semble protéger les neurones dopaminergiques de la dégénérescence induite par des lésions expérimentales dans le cerveau du rat (Janson et coll., 1986 et 1988).

En ce qui concerne l'interprétation des études publiées, l'étude de Smith et coll. (2002) est une bonne illustration de la difficulté de réaliser des études de bonne qualité. Malgré de nombreuses précautions (double aveugle, comparaison d'une cigarette normale, d'une cigarette dénicotinisée et d'un spray nasal de nicotine), il est difficile de tirer des conclusions claires de cette étude. Par exemple, la cigarette dénicotinisée (à 0,1 mg de nicotine et non pas 0,05 mg comme habituellement utilisée dans les autres études), a produit des nicotinémies similaires à la dose de spray utilisée chez tous les sujets. Dans les tâches cognitives, le spray nasal a produit des effets supérieurs à la cigarette, ce qui semble surprenant, et dans une tâche de TR de choix, la faible dose de spray nasal a eu des effets supérieurs à la forte dose, alors que le contraire est observé dans la tâche d'orientation spatiale. Les auteurs mettent en garde aussi sur l'interprétation des résultats, car les effets significatifs ne le sont plus lorsqu'ils prennent des critères statistiques plus rigoureux.

En conclusion, au vu de la littérature, il semble bien que la nicotine ait des effets positifs sur les fonctions cognitives, l'attention et la mémoire, même si aucune étude ne permet de clore le débat. Les problèmes méthodologiques inhérents à ces études sont considérables, en particulier en ce qui concerne le mode d'administration de la nicotine afin de reproduire au mieux les paramètres pharmacocinétiques de la cigarette (absorption pulmonaire permettant une arrivée très rapide de la nicotine au niveau cérébral). Il faut de plus souligner que l'on ne peut pas réduire le tabagisme à la seule nicotine, et que d'autres composés de la fumée de tabac pourraient être impliqués. Ceci justifierait que l'on étudie de façon très détaillée le comportement tabagique lui-même, ce qui a été fait de façon imparfaite dans la littérature scientifique. L'utilisation de cigarettes dénicotinisées, ou de cigarettes dont on pourrait faire varier le rendement de certains composés, devrait être fortement recommandée. Malheureusement, en dehors de l'industrie du tabac, qui ne peut collaborer à ce type de recherches, nous ne disposons pas en France de ressources pour développer et obtenir ces outils.

La revue de cette littérature suggère que le niveau de difficulté des tâches cognitives évaluées est un facteur important pour révéler les effets de la cigarette ou de la nicotine. En effet, les études les plus concluantes ont utilisé des tâches d'une complexité plus élevée. L'amélioration rapportée chez des patients déficitaires (maladie d'Alzheimer, de Parkinson...) semble aller dans ce sens.

Le débat sur les effets directs de la nicotine, par rapport aux effets indirects de recouvrement des déficits induits par l'abstinence, reste quant à lui toujours

ouvert. Il est fort probable que les deux coexistent. Si les effets de l'abstinence sont clairement impliqués dans le maintien de la dépendance au tabac (sans oublier les autres facteurs psychologiques, sociaux ou culturels), il reste à déterminer si des effets positifs directs sont susceptibles d'avoir un rôle majeur dans l'initiation au tabagisme et le développement de la dépendance.

Beaucoup d'études semblent indiquer que l'amélioration de l'attention par la nicotine puisse avoir un rôle clé dans son pouvoir renforçateur. Cet effet est souvent lié à un possible effet de filtration de l'information lié à la nicotine, celle-ci permettant au fumeur de focaliser son attention sur les seuls stimuli pertinents, et de négliger les stimuli non pertinents. Une revue de la question par Kassel (1997) propose une hypothèse alternative au simple modèle de filtration de l'information : le modèle d'allocation de l'attention. Ce modèle propose une piste de recherche qui implique non seulement le système cholinergique, mais aussi le système noradrénergique, et qui prend aussi en compte l'augmentation des capacités de traitement de l'information et non pas seulement la focalisation de l'attention (figure 7.1). Cette hypothèse nécessiterait d'être testée dans les futurs axes de recherche sur la dépendance au tabac.

Les études chez l'homme sont complexes et certaines questions ne peuvent être abordées que par des études animales (par exemple les problèmes liés à l'initiation au tabagisme). S'il est difficile de trouver des réponses définitives dans la littérature sur le comportement humain, un grand nombre d'études animales semblent confirmer les résultats positifs partiels (Stevens et Wear, 1997 ; Levin et Simon, 1998 ; Prendergast et coll., 1998 ; Buccafusco et coll., 1999 ; Rezvani et Levin, 2001 ; Hahn et Stolerman, 2002 ; Levin, 2002), en particulier en ce qui concerne l'implication de la dopamine (Hahn et coll., 2002 ; Laviolette et van der Kooy, 2003) ou d'autres neurotransmetteurs, comme la noradrénaline (Fu et coll., 2001).

Les effets pharmacodynamiques de la nicotine devraient être pris en compte dans les projets d'étude de son influence sur les performances humaines, car on ne sait pas encore si les effets aigus observés sont ou non soumis à tolérance. La facilitation de la performance, perçue comme un renforcement, pourrait s'émousser au cours de la journée comme d'autres effets de la nicotine. Des études de la tolérance chronique sur les effets comportementaux de la nicotine sont nécessaires, et pour cela la comparaison de fumeurs réguliers et occasionnels pourrait être utile (Perkins et coll., 1997, 1999, 2001a et b), de même que des études sur le rôle possible de la désensibilisation des récepteurs nicotiniques dans les mécanismes de tolérance (Buisson et Bertrand, 2002).

Finalement, il faut considérer que les effets prédominants de la nicotine chez les individus peuvent être différents, car les fumeurs ne fument pas tous pour les mêmes raisons, et que les motivations (récompenses) à fumer peuvent varier en fonction des situations.

BIBLIOGRAPHIE

ANOKHIN AP, VEDENIAPIN AB, SIREVAAG EJ, BAUER LO, O'CONNOR SJ et coll. The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, **149** : 409-413

ARMITAGE AK, HALL GH, SELLERS CM. Effects of nicotine on electrocortical activity and acetylcholine release from the cat cerebral cortex. *Br J Pharm* 1969, **35** : 152-160

ASHTON H, GOLDING JF. Smoking : motivation and models. *In* : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 21-56

BALDINGER B, HASENFRATZ M, BATTIG K. Comparison of the effects of nicotine on a fixed rate and a subject-paced version of the rapid information processing task. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **121** : 396-400

BATES T, MANGAN G, STOUGH C, CORBALLIS P. Smoking, processing speed and attention in a choice reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **120** : 209-212

BERNERT G, SUSTROVA M, SOVCIKOVA E, SEIDL R, LUBEC G. Effects of a single transdermal nicotine dose on cognitive performance in adults with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 2001, **61** : 237-245

BUCCAFUSCO JJ, JACKSON WJ, JONNALA RR, TERRY AV Jr. Differential improvement in memory-related task performance with nicotine by aged male and female rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 681-690

BUISSON B, BERTRAND D. Nicotine addiction : the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 130-136

CHURCH RE. Smoking and the human EEG. *In* : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 115-140

DAVRANCHE K, AUDIFFREN M. Effects of a low dose of transdermal nicotine on information processing. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 275-285

DOMINO EF, MINOSHIMA S, GUTHRIE SK, OHL L, NI L et coll. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 2000, **101** : 277-282

DOMINO EF. Nicotine and tobacco dependence : normalization or stimulation ? *Alcohol* 2001, **24** : 83-86

DONCHIN E. Event-related brain potentials : a tool in the study of human information processing. *In* : Evoked potentials and behavior. BEGLEITER H ed, Plenum, New York 1979 : 13-75

DONCHIN E, KARIS D, BASHORE T, COLES M, GRATTON G. Cognitive psychophysiology and human information processing. *In* : Psychophysiology : Systems, processes and applications. COLES M, DONCHIN E, PORGES S eds, Guilford, New York 1986 : 244-267

DURSUN SM, REVELEY MA, BIRD R, STIRTON F. Long lasting improvement of Tourette's syndrome with transdermal nicotine. *Lancet* 1994, **344** : 1577

ERNST M, HEISHMAN SJ, SPURGEON L, LONDON ED. Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001a, **25** : 313-319

ERNST M, MATOCHIK JA, HEISHMAN SJ, VAN HORN JD, JONS PH et coll. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001b, **98** : 4728-4733

FOULDS J, STAPLETON J, SWETTENHAM J, BELL N, MCSORLEY K, RUSSELL MA. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **127** : 31-38

FRIEDMAN A, STANTON JP, GNJIDIC M, FANT RV, PICKWORTH WB. Delayed auditory feedback during smoking cessation. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998, **20** : 147-153

FU Y, MATTA SG, BROWER VG, SHARP BM. Norepinephrine secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats during unlimited access to self-administered nicotine : an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 2001, **21** : 8979-8989

GEORGE TP, VESSICCHIO JC, TERMINE A, SAHADY DM, HEAD CA et coll. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002, **26** : 75-85

GHATAN PH, INGVAR M, ERIKSSON L, STONE-ELANDER S, SERRANDER M et coll. Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 179-189

GILBERT DG. Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull* 1979, **86** : 643-661

HAHN B, SHOAIB M, STOLERMAN IP. Nicotine-induced enhancement of attention in the five-choice serial reaction time task : the influence of task demands. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **162** : 129-137

HAHN B, STOLERMAN IP. Nicotine-induced attentional enhancement in rats - effects of chronic exposure to nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27** : 712-722

HEISHMAN SJ, TAYLOR RC, HENNINGFIELD JE. Nicotine and smoking : A review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 345-395

HEISHMAN SJ, HENNINGFIELD JE. Tolerance to repeated nicotine administration on performance, subjective, and physiological responses in nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, **152** : 321-333

HENNINGFIELD JE, LONDON E, BENOWITZ NL. Arterial-venous differences in plasma concentrations of nicotine after cigarette smoking. *JAMA* 1990, **263** : 2049-2050

HOBSON J, BRASIER M. The reticular formation revisited. Raven Press, New York 1980.

HOULIHAN ME, PRITCHARD WS, ROBINSON JH. Effects of smoking/nicotine on performance and event-related potentials during a short-term memory scanning task. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **156** : 388-396

HOWE MN, PRICE IR. Effects of transdermal nicotine on learning, memory, verbal fluency, concentration, and general health in a healthy sample at risk for dementia. *Int Psychogeriatr* 2001, **13** : 465-475

HUGHES JR, HIGGINS ST, HATSUKAMI D. Effects of abstinence from tobacco : a critical review. *In* : Research advances in alcohol and drug problems, Vol. 10. KOZLOWSKI LT, ANNIS HM, CAPPELL HD, GLASER FB, GOODSTADT MS et coll. eds, Plenum Publishing Corporation, New York 1990 : 317-398

ILAN AB, POLICH J. Tobacco smoking and memory scanning : behavioral and event-related potential effects. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 233-240

JANSON AM, FUXE K, KITAYAMA I, HARFSTRAND A, AGNATI LF. Morphometric studies on the protective action of nicotine on the substantia nigra dopamine nerve cells after partial hemitransection in the male rat. *Neurosci Lett* 1986, Suppl **26** : S88

JANSON AM, FUXE K, AGNATI LF, KITAYAMA I, HARFSTRAND A, ANDERSON K, GOLDSTEIN M. Chronic nicotine treatment counteracts the disappearance of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies, dendrites and terminals in the mesostriatal dopamine system of the male rat after partial hemitransection. *Brain Res* 1988, **455** : 332-345

KASSEL JD. Smoking and attention : a review and reformulation of the stimulus-filter hypothesis. *Clin Psychol Rev* 1997, **17** : 451-478

KNOTT VJ. Brain event-related potentials (ERPs) in smoking performance research. *In* : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 93-114

KNOTT VJ, VENABLES PH. EEG alpha correlates of non-smokers smoking, and smoking deprivation. *Psychophysiology* 1977, **14** : 150-156

KNOTT V, MOHR E, MAHONEY C, ENGELAND C, ILIVITSKY V. Effects of acute nicotine administration on cognitive event-related potentials in tacrine-treated and non-treated patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002, **45** : 156-160

KUMAR R, COOKE EC, LADER MH, RUSSELL MAH. Is nicotine important in tobacco smoking ? *Clin Pharmacol Ther* 1977, **21** : 520-529

LANGLEY JN. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *J Physiol* 1905, **33** : 374-413

LANGLEY JN. On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of "receptive" substances. *J Physiol* 1907, **36** : 347-384

LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 50-59

LAWRENCE NS, ROSS TJ, STEIN EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 2002, **36** : 539-548

LE HOUEZEC J. Nicotine : abused substance and therapeutic agent. *J Psychiatry Neurosci* 1998, **23** : 95-108

LE HOUEZEC J, BENOWITZ NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991, **12** : 681-699

LE HOUEZEC J, HALLIDAY R, BENOWITZ NL, CALLAWAY E, NAYLOR H, HERZIG K. A low dose of subcutaneous nicotine improves information processing in non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1994, **114** : 628-634

LEVIN ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002, **53** : 633-640

LEVIN ED, WILSON W, ROSE JE, MCEVOY J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996, **15** : 429-436

LEVIN ED, SIMON BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **138** : 217-230

LEVIN ED, REZVANI AH. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 141-146

LINDGREN M, MOLANDER L, VERBAAN C, LUNELL E, ROSEN I. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine-a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **145** : 342-350

MANCUSO G, WARBURTON DM, MELEN M, SHERWOOD N, TIRELLI E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **146** : 199-204

MCCARTHY G, DONCHIN E. A metric for thought : a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981, **211** : 77-80

MCDONOUGH BE, WARREN CA. Effects of 12-h tobacco deprivation on event-related potentials elicited by visual smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **154** : 282-291

MCKENNELL AC. Smoking motivation factors. *Br J Soc Clin Psychol* 1970, **9** : 8-22

MIN SK, MOON IW, KO RW, SHIN HS. Effects of transdermal nicotine on attention and memory in healthy elderly non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **159** : 83-88

NEWHOUSE PA, POTTER A, LEVIN ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997, **11** : 206-228

PARKIN C, FAIRWEATHER DB, SHAMSI Z, STANLEY N, HINDMARCH I. The effects of cigarette smoking on overnight performance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 172-178

PERKINS KA, SANDERS M, D'AMICO D, WILSON A. Nicotine discrimination and self-administration as a function of smoking status. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, **131** : 361-370

PERKINS KA, SANDERS M, FONTE C, WILSON AS, WHITE W et coll. Effects of central and peripheral nicotinic blockade on human nicotine discrimination. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 158-164

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, GROBE JE, SANDERS M et coll. Dissociation of nicotine tolerance from tobacco dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001a, **296** : 849-856

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, SANDERS M, GROBE J et coll. Quitting cigarette smoking produces minimal loss of chronic tolerance to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001b, **158** : 7-17

PICKWORTH WB, FANT RV, BUTSCHKY MF, HENNINGFIELD JE. Effects of mecamylamine on spontaneous EEG and performance in smokers and non-smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 181-187

PINEDA JA, HERRERA C, KANG C, SANDLER A. Effects of cigarette smoking and 12-h abstention on working memory during a serial-probe recognition task. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **139** : 311-321

POTTER A, CORWIN J, LANG J, PIASECKI M, LENOX R, NEWHOUSE PA. Acute effects of the selective cholinergic channel activator (nicotinic agonist) ABT-418 in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 334-342

PRENDERGAST MA, JACKSON WJ, TERRY AV Jr, DECKER MW, ARNERIC SP, BUCCAFUSCO JJ. Central nicotinic receptor agonists ABT-418, ABT-089, and (-)-nicotine reduce distractibility in adult monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 50-58

PRITCHARD WS, ROBINSON JH. Distinguishing withdrawal relief from absolute facilitation : commentary on Bell et al. *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 217-222

REZVANI AH, LEVIN ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 258-267

ROUTTENBERG A. The two-arousal hypothesis : reticular formation and limbic system. *Psychol Rev* 1968, **75** : 51-80

RUSSELL MAH, PETO J, PATEL UA. The classification of smoking by factorial structure of motives. *J R Stat Soc [Ser A]* 1974, **137** : 313-346

SAKURAI Y, KANAZAWA I. Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Hum Psychopharmacol* 2002, **17** : 369-373

SEIDL R, TIEFENTHALER M, HAUSER E, LUBEC G. Effects of transdermal nicotine on cognitive performance in Down's syndrome. *Lancet* 2000, **356** : 1409-1410

SILAGY C, LANCASTER T, STEAD L, MANT D, FOWLER G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford : Update Software (http ://www.update-software.com/cochrane/)

SILVER AA, SHYTLE RD, PHILIPP MK, WILKINSON BJ, MCCONVILLE B, SANBERG PR. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder : a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001, **62** : 707-714

SMITH RC, SINGH A, INFANTE M, KHANDAT A, KLOOS A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27** : 479-497

STEIN EA, PANKIEWICZ J, HARSCH HH, CHO JK, FULLER SA et coll. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain : a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1009-1015

STEVENS KE, WEAR KD. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 869-874

STOUGH C, MANGAN G, BATES T, FRANK N, KERKIN B, PELLETT O. Effects of nicotine on perceptual speed. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 305-310

TAIT R, MARTIN-IVERSON M, MICHIE PT, DUSCI L. The effects of cigarette consumption on the Sternberg visual memory search paradigm. *Addiction* 2000, **95** : 437-446

THOMPSON JC, WILBY G, STOUGH C. The effects of transdermal nicotine on inspection time. *Hum Psychopharmacol* 2002, **17** : 157-161

USDHHS (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No(CDC) 88-8406, 1988 : 643p

VANDERWOLF CH, ROBINSON TE. Reticulo-cortical activity and behavior : A new critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behav Brain Sci* 1981, **4** : 459-514

WARBURTON DM. The functions of smoking. *In :* Tobacco smoke and nicotine. MARTIN WR, VAN LOON GR, IWAMOTO ET, DAVIS L eds, Plenum Press, New York 1987 : 51-61

WARBURTON DM, MANCUSO G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **135** : 305-310

WARBURTON DM, SKINNER A, MARTIN CD. Improved incidental memory with nicotine after semantic processing, but not after phonological processing. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **153** : 258-263

WESNES K, WARBURTON DM. Smoking, nicotine and human performance. *In* : Nicotine and the tobacco smoking habit. BALFOUR DJK ed, Pergamon Press, Oxford 1984 : 133-152

WHITE HK, LEVIN ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **143** : 158-165

WHITEHOUSE PJ, MARTINO AM, ANTUONO PG, LOWENSTEIN PR, COYLE JT et coll. Nicotinic acetylcholine binding in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986, **371** : 146-151

WILSON AL, LANGLEY LK, MONLEY J, BAUER T, ROTTUNDA S et coll. Nicotine patches in Alzheimer's disease : pilot study on learning, memory, and safety. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 509-514

10

Contribution des facteurs génétiques

L'addiction aux substances psychoactives est un processus complexe impliquant des effets combinés liés à la pharmacologie des produits concernés, aux influences de la famille et des pairs, à la personnalité, à l'existence de troubles psychiatriques, au coût et à la disponibilité des produits, à l'influence des médias (publicité...), ainsi qu'à d'autres facteurs. L'intervention de facteurs génétiques est documentée de façon variée selon le type de substance.

Comme pour les autres produits toxicomanogènes, les individus ne sont pas égaux face aux dangers du tabagisme. À ce titre, la sensibilité aux effets aversifs de la nicotine varie d'un sujet à l'autre ; lors de la première exposition, certains sujets peuvent être moins réactifs aux effets néfastes de la nicotine et/ou peuvent être plus sensibles aux effets renforçants et devenir plus rapidement tolérants. Certains sujets arrivent à gérer une consommation ponctuelle, alors que d'autres deviennent rapidement des fumeurs réguliers. De plus, certains individus dépendants au tabac peuvent s'arrêter et maintenir une abstinence, alors qu'il s'agit d'une tâche insurmontable pour d'autres.

Les articles de Fisher parus en 1958 dans la revue *Nature* qui montraient, par la comparaison de la concordance entre jumeaux monozygotes et entre jumeaux dizygotes, que la propension à fumer était en partie héritée, suggéraient également que certains gènes pouvaient être liés à la fois à cette propension à fumer et au risque de cancer. Ainsi, l'idée que le tabagisme ne provoquait pas le cancer mais était une simple « corrélation » fut très controversée à l'époque et jeta probablement un certain discrédit sur les approches génétiques. Mais elle a tout de même eu le mérite de susciter de nombreuses études en Scandinavie, aux États-Unis puis en Australie.

Quarante trois études et revues comprenant des études de jumeaux, des études familiales et des études d'adoption ont abordé le risque de dépendance, en fonction du genre et de l'âge des sujets. Des méta-analyses récentes de plusieurs études de jumeaux et d'adoption ont fait le bilan, pour la dépendance au tabac, des rôles respectifs des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques qui se dégagent des différentes études (Heath et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Ces travaux ont examiné différents aspects de la dépendance et montré que la part, et la nature, des facteurs génétiques n'étaient pas nécessairement les mêmes selon que l'on s'adressait à l'initiation, à la persistance et à la capacité de s'arrêter, à l'âge des sujets lors de ces différents stades, à leur genre, et à l'âge des cohortes puisqu'il existe des différences importantes selon la génération à laquelle les sujets appartiennent. Chez les femmes, depuis 1940, l'impact des facteurs génétiques a augmenté dans les cohortes les plus récentes, suggérant que les influences génétiques ont pris de plus en plus d'importance au fur et à mesure que les freins sociaux disparaissaient et qu'à côté de variables sociodémographiques, les terrains génétiques favorisant certaines dimensions de la personnalité doivent être pris en compte. Il ressort de ces études que, globalement, le risque d'être un fumeur régulier dépend, en moyenne, pour les hommes, de facteurs génétiques à hauteur de 61 %, et de facteurs environnementaux à hauteur de 39 %. Ces données sont très proches pour les femmes, avec 63 % et 37 %, respectivement.

Dans une optique de prévention, il faut également retenir le rôle très important des facteurs environnementaux (qui participent pour environ 40 %), et ceci est particulièrement vrai dans le cas des adolescents garçons pour qui le poids des facteurs environnementaux dans l'initiation est beaucoup plus important (environ 70 %) que dans le cas des adolescentes. Ces données nous renseignent donc bien sur ce qui doit être ciblé en matière de prévention selon que l'on s'adresse à l'initiation chez l'adolescent (facteurs environnementaux surtout) ou aux tentatives d'arrêt de l'adulte (facteurs génétiques plutôt). Des études sur les co-dépendances montrent indéniablement des mécanismes communs avec la dépendance à l'alcool, au cannabis..., avec des facteurs génétiques partagés par les addictions aux différentes substances mais aussi des facteurs génétiques différents (mais non encore identifiés).

Ces études épidémiologiques n'apportent cependant aucune indication quant à la nature des facteurs génétiques impliqués. Il est clair que les différentes composantes du tabagisme et de ses comorbidités reposent sur des assortiments de gènes à la fois communs et différents. Pourtant, le nombre de gènes impliqués dans chaque assortiment et leur poids relatif n'est pas connu, mais il est raisonnable de penser que des polymorphismes (variants) de plusieurs dizaines de gènes contribuent à la variance.

Si la contribution polygénique des facteurs génétiques, bien que très variable selon les situations, l'âge, le genre et le pays, ne fait plus aucun doute, l'identification de gènes impliqués dans les différents processus est beaucoup plus récente et encore parcellaire.

Il faut aussi désormais tenir compte des nouvelles connaissances sur le génome, de sa séquence et de son organisation, et des quelques études récentes qui commencent à exploiter les nouvelles données concernant les haplotypes (distribution des différents allèles de différents SNP – *single nucleotide polymorphism* – sur un même chromosome pour un gène ou une

région chromosomique). Il est maintenant reconnu que le génome est organisé en blocs de faible diversité haplotypique séparés par des blocs de forte diversité haplotypique, mais l'utilité de tels blocs pour identifier les gènes influençant des traits génétiques complexes n'est pas encore connue et doit être testée par l'analyse de véritables données.

Trois grandes classes de facteurs génétiques de vulnérabilité sont maintenant reconnues. Ces classes sont partiellement chevauchantes, regroupent des facteurs communs ou différents pour les différents stades, en fonction de différents traits de personnalité et à différents âges de la vie, en relation avec d'autres addictions (comorbidité) ou certains troubles neuropsychiatriques (comorbidité), et y contribuent avec un poids variable.

Il en est ainsi des gènes impliqués dans le métabolisme et la biodisponibilité des substances addictives du tabac (nicotine et surtout d'autres substances à identifier) ; sur le plan pharmacocinétique et pharmacogénétique, différentes études ont principalement porté sur la recherche et l'étude des gènes du métabolisme de la nicotine et de ses métabolites pouvant expliquer la variabilité interindividuelle et interethnique de la rapidité à métaboliser la nicotine et la cotinine. Il est maintenant reconnu que le cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) est la voie principale (80 %) d'oxydation de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites, avec CYP2E1, et UGT (UDP-glucuronosyl tranférase) pour une part beaucoup plus faible. Les sujets métaboliseurs lents pour cette enzyme fument moins, développent moins de cancer du poumon, et s'arrêtent plus facilement de fumer. Cependant, malgré plus de 50 articles et en raison d'importantes différences ethniques dans la fréquence des allèles délétères ou dupliqués, le rôle protecteur du déficit en CYP2A6 reste controversé.

Les gènes impliqués dans le mécanisme d'action des substances addictives du tabac comprennent des récepteurs de neurotransmetteurs (cholinergiques nicotiniques), ainsi que les réseaux de gènes impliqués dans le système de récompense cérébrale (voie dopaminergique) ou ceux qui la modulent (voies sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, adrénergique et récepteurs aux opiacés, aux cannabinoïdes...), de même que les gènes qui sous-tendent les différents traits de personnalité (recherche de la nouveauté, évitement de la douleur, dépendance à la récompense...). Certaines recherches ont abordé la génétique du tabagisme par le biais de l'étude des cofacteurs psychiatriques (Kendler et coll., 1993 ; Lerman et coll., 1998a ; Hu et coll., 2000), alors que d'autres se sont intéressées à la régulation de la voie dopaminergique du système de récompense (Spitz et coll., 1998 ; Lerman et coll., 1999 ; Sabol et coll., 1999).

De très nombreux autres réseaux de gènes peuvent être impliqués de manière directe ou indirecte. Ces réseaux comprennent des axes très diversifiés comme celui de la variabilité de la réponse au stress : CRH1 (alcool), CRH2 (dépression), ou aux goûts, aux odeurs, ou celui de la susceptibilité à l'obésité : CCK (dépendance)...

Une meilleure connaissance des aspects du tabagisme, plus particulièrement de ceux liés à l'influence de facteurs génétiques, pourrait permettre d'identifier les enfants à risque lorsque les parents sont eux-mêmes fumeurs. Des messages préventifs pourraient être mieux adaptés à ces individus. Une meilleure connaissance des facteurs environnementaux aggravants mais aussi protecteurs qui interagissent avec les facteurs génétiques en fonction du genre est nécessaire. La possibilité de reconnaître différents sous-types de fumeurs (génétiques, sociaux) pourrait aussi permettre de concevoir des stratégies de communication et des interventions thérapeutiques mieux ciblées, et donc plus efficaces pour aider les fumeurs à s'arrêter (Walton et coll., 2001).

Poids respectifs des facteurs génétiques et environnementaux

Les facteurs environnementaux interviennent en interagissant avec les facteurs génétiques liés à la vulnérabilité au risque de devenir fumeur et de le rester.

Interactions gènes-environnement

À côté d'autres facteurs tels que l'accès au produit, son coût, la tolérance de la population..., les facteurs environnementaux participent à la capacité à maintenir un sevrage prolongé chez le sujet dépendant à la nicotine. Le tabagisme est tout au long de la vie associé à de multiples situations (repas, travail, détente...). Le fumeur associe involontairement des situations, des lieux, voire des objets initialement neutres au fait de fumer. Par la suite, l'exposition à ces stimuli environnementaux *(cues)* déclenche des pulsions à fumer, qui persistent malgré l'utilisation d'une substitution nicotinique à dose adaptée, et représentent une cause majeure de rechute (O'Brien et coll., 1992).

La variabilité de la réponse entre individus est la résultante :
- de l'exposition à l'environnement (xénobiotiques, médicaments, polluants et aliments)
- des comportements (exercice physique...) propres aux individus ;
- de la variabilité de réponse liée aux pratiques (tabac, alcool, type d'alimentation) ;
- de la variabilité de réponse en fonction du terrain génétique ;
- de la variabilité liée à l'âge, au genre, au chromosome X (MAO A et B – monoamine oxydases A et B –), au statut hormonal et au statut physiopathologique.

Au niveau du gène (figure 10.1), l'environnement et les comportements peuvent en moduler l'expression en jouant sur l'induction ou l'inhibition de la transcription, la stabilité de l'ARN, ou l'épissage, (*CYP – 2B, 2C, 3A –, UGT, ALDH*). Au niveau de la protéine, l'environnement et les comportements peuvent aboutir à une activation, une inhibition, une influence sur la stabilité, ou des modifications post-traductionnelles. Enfin, au niveau chromosomique, certaines substances peuvent former des adduits avec l'ADN, entraîner des modifications épigénétiques capables de générer des cassures, des translocations, se traduisant par une instabilité, une perte ou un gain d'allèles.

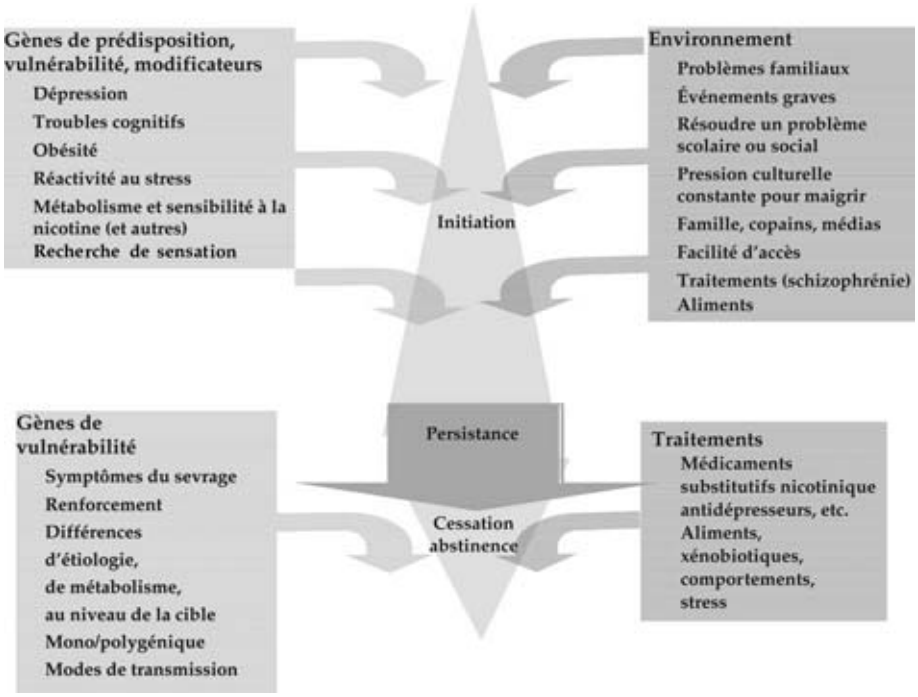


Figure 10.1 : Interactions gènes-environnement (d'après Sullivan et Kendler, 1999 ; Swan, 1999)

Toujours en interaction avec l'environnement et les comportements, des polymorphismes de la séquence des gènes peuvent entraîner, outre des modifications du niveau d'expression liées à une variation de l'inductibilité (*CYP1A1*, *AhR – arylhydrocarbon receptor –*) ou à une variation du nombre de copies des gènes (*CYP2A6*), des variations qualitatives de Km altérant la fonction (affinité pour les différents ligands, par exemple nicotine et coumarine), ou des variations de Vmax (CYP2A6, 2E1). Enfin, des variables liées à

l'individu (âge, genre, hormones, statut physiopathologique) peuvent interférer avec l'ensemble.

Les gènes capables de conférer une vulnérabilité à l'initiation, la persistance, l'incapacité à s'arrêter ou la rechute, ou de favoriser l'abstinence sont probablement très nombreux et agissent vraisemblablement de manière très diversifiée, directe ou indirecte. Les mécanismes moléculaires impliqués pourraient être les mêmes ou complètement différents de ceux empruntés par la nicotine ou d'autres substances addictives du tabac.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées chez l'adulte ont montré une association entre le tabagisme et certains troubles psychiatriques tels que schizophrénie, maladie de Gilles de la Tourette, syndrome d'hyperactivité, dépression, anxiété et abus d'autres substances. Par conséquent, il ne serait pas étonnant que les gènes majeurs ou mineurs de prédisposition ou de susceptibilité ou des gènes modificateurs impliqués dans ces affections ou dans la réponse à leurs traitements soient également impliqués dans le tabagisme ou participent aux mêmes voies de neurotransmission.

Par ailleurs, la nicotine renforce la satiété, bien qu'il semble qu'elle soit néanmoins associée à une plus grande consommation de graisses et de sucre. Il n'est donc pas impossible que les diktats de la mode et la crainte de prendre du poids contribuent à dissuader de s'arrêter de fumer certaines femmes montrant certains comportements alimentaires et une propension à prendre du poids, voire à développer une obésité. Les gènes impliqués dans ces processus physiopathologiques pourraient concourir à renforcer la dépendance sans toutefois être directement liés aux processus biologiques des mécanismes d'action des substances addictives. De la même façon, certains facteurs de l'environnement comme des problèmes familiaux, des événements graves de la vie, la difficulté à résoudre un problème scolaire ou social pourraient interagir avec des variants de gènes conférant une certaine réactivité au stress, ou bien liés à des troubles cognitifs, ou participant au métabolisme et à la sensibilité à la nicotine (et à d'autres substances du tabac) ou bien encore à certaines des dimensions de la personnalité (recherche de sensations), et pourraient ainsi contribuer de manière directe ou indirecte à certains aspects de la vulnérabilité à la dépendance.

Dans le cas du tabagisme, il est peu probable que l'on ait affaire, sauf dans de rares cas, à des gènes majeurs comme dans les formes monogéniques de certaines maladies héréditaires. Les différents types de terrains génétiques capables de conférer une vulnérabilité de manière directe ou indirecte et aussi de manière variable au cours de la vie entière d'un individu répondent beaucoup plus vraisemblablement à des modèles polygéniques. Dans un tel contexte, le « poids » respectif de chaque gène sera important à considérer. Il est vraisemblable que la majorité des gènes impliqués ne contribueront que pour une faible part à la totalité de la variance observée et que quelques gènes seulement auront une contribution significative. Si des variants de 25 gènes

expliquent la variance, on peut estimer qu'un individu sera phénotypiquement atteint s'il possède 7 à 8 de ces variants (Comings, 1998).

De plus, il est difficile de parler de l'impact de chaque gène en le considérant comme une entité unique (figure 10.2). Cet impact dépend :
• pour une affection monogénique, de la nature de chaque mutation considérée (ainsi, pour le récepteur aux LDL – *low density lipoproteins* – plus de 800 mutations différentes ont été répertoriées à travers le monde), mais aussi de l'influence de gènes modificateurs, protecteurs ou aggravants, et du caractère dominant ou récessif de la mutation considérée ;
• pour une affection multigénique ou multifactorielle, des variations sur l'ensemble du (des) gène(s) qui constituent des haplotypes aux effets souvent différents de ceux des simples SNP : dans une population donnée, une variation aux conséquences fonctionnelles avérées *in vitro* et *in vivo* ne sera pas dans le même environnement moléculaire (haplotypes) chez tous les individus. La part respective de différents variants protecteurs ou aggravants sera donc différente au sein de familles différentes, mais aussi chez les sujets d'une même famille chez lesquels la susceptibilité dépendra aussi d'assortiments de gènes assez proches (mais tout de même différents), chaque individu ayant hérité d'un lot de gènes paternels et d'un lot de gènes maternels sensiblement différents au sein d'une même fratrie ;
• de l'environnement, c'est-à-dire du mode de vie et des pratiques alimentaires, mais aussi de facteurs psychologiques protecteurs ou aggravants qui interagissent entre eux et avec le terrain génétique de l'individu.

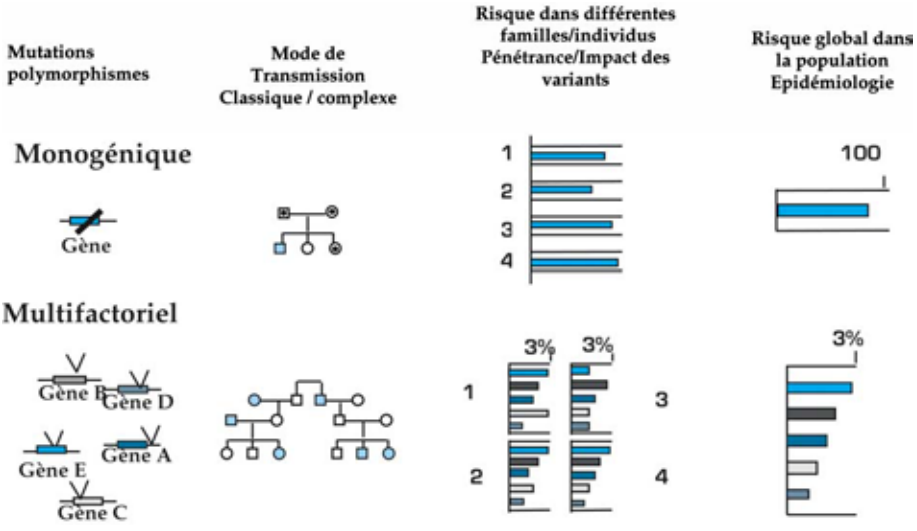


Figure 10.2 : Poids respectif de chaque gène

Études familiales

Déjà en 1958, Fisher, recherchant des facteurs génétiques impliqués dans le tabagisme, notait que la concordance entre des jumeaux monozygotes (MZ) était significativement supérieure à celle des jumeaux dizygotes (DZ). Comme certains de ces jumeaux n'avaient pas été élevés ensemble, la ressemblance entre les jumeaux ne pouvait pas être attribuée uniquement à l'influence de facteurs environnementaux (Fisher, 1958a et b). Ces observations ont été largement répliquées par la suite. Il existe ainsi une vulnérabilité génétique vis-à-vis du tabagisme, qui a été mise en évidence à de multiples reprises par des études familiales, de jumeaux et d'adoption (Hughes, 1986 ; Carmelli et coll., 1992 ; Swan et coll., 1994).

Une étude génétique du comportement fumeur a été réalisée à partir de 493 familles comportant trois générations (*Western collaborative group study*). Les proposants étaient des hommes d'âge moyen de 71,6 ans en 1986-1988. La démonstration de la transmission génétique a été obtenue par rejet des modèles à la fois environnementaux et sporadiques, en faveur d'un modèle génétique mendélien avec des effets résiduels familiaux provenant des épouses et des deux parents. Le modèle le plus adapté était celui d'un gène dominant majeur avec une fréquence estimée faible et des corrélations familiales résiduelles. Cette étude est la première, et demeure l'unique à ce jour, qui permette de modéliser la transmission familiale du comportement fumeur dans des familles sur trois générations (Cheng et coll., 2000).

Par des études de ségrégation dans des familles, il a été montré que la dépendance à l'alcool, à la marijuana, à la cocaïne et le tabagisme sont tous familiaux et qu'il existe des facteurs addictifs à la fois communs et spécifiques transmis dans les familles (Bierut et coll., 1998).

La comparaison de la concordance pour un trait donné entre des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes permet la quantification de la hauteur des effets génétiques et des effets environnementaux. La variance de la propension à fumer peut être divisée en trois composantes :
- les effets génétiques additifs (A) ou héritabilité ;
- les effets environnementaux partagés par les deux membres d'une paire de jumeaux (C) ;
- les effets environnementaux spécifiques à un individu (E).

L'importance du rôle des facteurs génétiques par rapport aux facteurs environnementaux dans la dépendance tabagique est confirmée par l'étude des jumeaux selon laquelle la concordance chez les monozygotes est le double de celle observée chez les dizygotes (Maes et coll., 1999).

Études d'adoption et de jumeaux élevés séparément

L'interprétation des études de jumeaux reste limitée du fait même que les facteurs environnementaux sont supposés identiques chez les MZ et les DZ.

Ainsi, si les jumeaux MZ interagissent davantage et s'influencent mutuellement plus que les jumeaux DZ, les estimations de l'héritabilité (A) peuvent être surestimées. Les études d'adoption représentent donc une expérience « naturelle » au cours de laquelle un enfant est séparé assez tôt et élevé par d'autres parents (non apparentés) que ses parents biologiques qui continuent d'élever les autres germains ou jumeaux du proposant. Les effets génétiques sont révélés par le degré de ressemblance entre les adoptés et leurs parents biologiques, alors que les effets environnementaux sont révélés par la ressemblance entre les adoptés et leurs parents adoptifs.

Une première étude réalisée en 1980 a montré que la ressemblance entre les adoptés et leurs parents biologiques (r = + 0,21) était supérieure à la ressemblance (r = + 0,02) entre les adoptés et leurs parents adoptifs. De plus, les apparentés biologiques étaient positivement corrélés (r = + 0,30 pour les DZ et r = + 0,11 pour les non jumeaux) (Eaves et Eysenck, 1980 ; Kendler et coll., 2000). Pour la même génération, on observait une plus grande ressemblance entre les frères biologiques (Osler et coll., 2001). L'étude menée en Suède et en Finlande, bien qu'ayant un effectif relativement petit, montre des chiffres équivalents pour des jumeaux élevés ensemble et des jumeaux élevés séparément, révélant qu'il n'existe pas d'impact particulier de la vie en commun sur la propension au tabagisme (Kaprio et coll., 1982). Une revue récente de la littérature fait état de quatre étude de jumeaux élevés séparément (une étude au Danemark, une en Finlande et deux en Angleterre) totalisant 147 paires de jumeaux MZ et 95 paires de jumeaux DZ (Sullivan et Kendler, 1999).

Études de jumeaux adultes

En 1986, Hughes identifiait 18 études de jumeaux dans lesquelles les taux de concordance étaient systématiquement plus grands pour les jumeaux MZ que pour les jumeaux DZ, avec une estimation moyenne de l'héritabilité pour l'usage du tabac de 53 % (comprise entre 28 % et 84 %) (Hughes, 1986). D'autres études portant sur des jumeaux adultes ont montré que des facteurs génétiques contribuent non seulement à l'initiation (Eaves et Eysenck 1980 ; Hannah et coll., 1985), mais influencent également l'âge auquel le sujet devient fumeur régulier et le nombre de cigarettes fumées par jour (Heath et Martin, 1993), de même que la persistance et son intensité, avec une contribution génétique statistiquement significative pour les gros et les petits fumeurs mais non significative pour les fumeurs intermédiaires (Carmelli et coll., 1992 ; Heath et Martin, 1993). Il existe également une plus grande concordance significative pour les jumeaux MZ pour le fait d'être non-fumeur ou ex-fumeur et pour la capacité à s'arrêter de fumer (Carmelli et coll., 1992).

Dans une étude sur des jumeaux australiens, il a été montré que les effets génétiques sur la vulnérabilité à la persistance étaient différents de ceux sur l'initiation (Heath et Martin, 1993). Dans une étude de 434 paires de jumelles du *Kaiser permanent women twins study*, Edwards et coll. ont montré

l'influence de facteurs génétiques à la fois chez les ex-fumeurs et les fumeurs actuels, aussi bien au début de l'étude que lors du suivi après 10 ans. L'augmentation de la concordance restait significative après ajustement pour l'âge, l'éducation et la fréquence des contacts entre les jumeaux (Edwards et coll., 1995).

Une autre étude a permis l'analyse conjointe de 14 cohortes (12 études) pour mesurer la concordance chez les DZ et les MZ. Elle a estimé globalement la part de l'héritabilité à 56 %, celle des facteurs environnementaux communs à 24 % et celle des facteurs environnementaux non partagés à 20 % pour l'initiation. L'analyse de 9 cohortes (9 études) a mesuré la concordance chez les DZ et les MZ : globalement, pour la dépendance à la nicotine, la part de l'héritabilité a été estimée à 67 %, celle des facteurs environnementaux communs à 2 % et celle des facteurs environnementaux non partagés à 31 % (Sullivan et Kendler 1999).

Heath et coll. ont récemment réanalysé les données de différentes études (Heath et Madden, 1995 ; Kendler et coll., 1999 ; Madden et coll., 1999 ; Heath et coll., 2002). Des facteurs génétiques interviennent aussi bien dans l'initiation au tabagisme que dans le risque de devenir fumeur persistant une fois devenu fumeur régulier (« persistance ») (Bergen et Caporaso, 1999). Plusieurs études de grande ampleur ont estimé l'héritabilité de l'initiation au tabagisme entre 46 % et 84 %, alors que la contribution génétique à la persistance du tabagisme (passage à l'addiction) se situe entre 58 % et 74 % (Carmelli et coll., 1992 ; Heath et Madden, 1995 ; True et coll., 1999).

Dans une cohorte australienne, une part substantielle de l'héritabilité pour la persistance (42 %) montre un léger chevauchement avec les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation, qui décroît avec l'âge (Madden et coll., 1999 ; Heath et coll., 2002). L'héritabilité de la persistance varie entre 27 % et 70 %. Les fumeurs réguliers ne montrant pas de dépendance à la nicotine, mais ayant un terrain familial de persistance moyen ou élevé, avaient un risque accru de persistance (respectivement, *odds ratio* – OR – = 4,2 et 7,0). La dépendance à la nicotine ne semble pas être directement impliquée dans la susceptibilité familiale à fumer mais interviendrait au cours du passage de l'initiation à la persistance. Le niveau d'éducation modifierait aussi cette vulnérabilité. Enfin, la quantité de cigarettes fumées est imputable pour une large part (86 %) à des facteurs génétiques (Heath et coll., 1999 ; Koopmans et coll., 1999 ; Sullivan et Kendler 1999 ; Swan, 1999 ; Johnson et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Différences selon le genre

Des différences importantes selon le genre ont été rapportées dans des cohortes australiennes et américaines (Heath et coll., 1993), mais n'ont pas été retrouvées dans des cohortes finlandaises et suédoises (Kaprio et coll., 1982). Chez les femmes (Suède), l'impact des facteurs génétiques a augmenté dans les cohortes les plus récentes, suggérant que les influences génétiques

ont pris de plus en plus d'importance au fur et à mesure que les freins sociaux disparaissaient (Kendler et coll., 2000). Une influence génétique sur l'initiation beaucoup plus accentuée, avec une part plus faible pour les facteurs environnementaux partagés, a été mise en évidence pour les femmes par rapport aux hommes, alors que l'influence génétique pour la persistance était du même ordre de grandeur pour les deux genres (Heath et coll., 2002).

Une méta-analyse récente a étudié les données concernant l'initiation (SI = *smoking initiation*), provenant de 6 articles, et la persistance (SP = *smoking persistence*), provenant de 10 articles (Li et coll., 2003). Concernant l'initiation pour les hommes adultes, les paramètres A, C et E sont respectivement de 0,37 ± 0,04, 0,49 ± 0,04 et 0,17 ± 0,03, et pour les femmes adultes de 0,55 ± 0,04, 0,24 ± 0,06 et 0,16 ± 0,01. Concernant la persistance, pour les hommes adultes les paramètres A, C et E sont respectivement de 0,59 ± 0,02, 0,08 ± 0,04, et de 0,37 ± 0,03 et pour les femmes adultes de 0,46 ± 0,12, 0,28 ± 0,08, et de 0,24 ± 0,07. Ces données indiquent que les facteurs génétiques jouent un rôle plus important pour l'initiation que pour la persistance chez les femmes adultes par rapport aux hommes adultes. Il existe également des différences importantes pour les facteurs environnementaux partagés, aussi bien pour l'initiation que pour la persistance. Ces données obtenues à partir de 17 cohortes (8 M + 9 F), et confirmées par des études sur l'homme et l'animal, soulignent l'importance de mener des études permettant de déterminer des différences de genre au cours des différents stades de l'acquisition du tabagisme (Perkins, 1999b ; Perkins et coll., 2001a ; Perkins et coll., 2002). Si les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation ne chevauchent que partiellement les facteurs génétiques impliqués dans la persistance, il est également possible que des différences qualitatives entre les genres existent et que les mêmes gènes ne soient pas impliqués de la même façon dans les deux genres (Perkins et coll., 1999).

Différences en fonction de l'âge

Les études de jumeaux adultes ont montré que l'héritabilité était généralement plus forte chez les hommes que chez les femmes. Cependant, ces résultats ne semblent pas superposables lorsqu'il s'agit d'adolescents. Ce qui détermine qui est à risque de devenir fumeur est différent de ce qui détermine l'âge auquel ceux qui sont à risque vont commencer à fumer. Parmi des adolescents hollandais, 59 % de la variance pour l'initiation étaient attribuables à des facteurs environnementaux partagés (C) et 31 % à des facteurs génétiques (Boomsma et coll., 1994). Une autre étude pratiquée sur des adolescents australiens a montré un *odds ratio* supérieur chez des jumeaux DZ par rapport à des jumeaux MZ (Hopper et coll., 1992). Une étude portant sur 327 paires de jumeaux MZ (américains d'origine caucasienne du Minnesota) et 174 paires de jumeaux DZ de même sexe a permis de montrer que les facteurs environnementaux partagés (C) exerçaient une forte influence à l'adolescence, et plus particulièrement chez les filles (Han C., 1999).

De plus, ce rôle prédominant des facteurs environnementaux changeait au cours de l'adolescence (Han C. et coll., 1999). Dans l'étude menée récemment sur un échantillon de 626 paires de jumeaux filles et garçons (américains caucasiens, Virginie), il a été montré que l'héritabilité de l'usage et de l'abus de substances illicites (marijuana, amphétamines) était modeste (25 % ou moins) alors que l'héritabilité de l'usage du tabac et de la dépendance à la nicotine était importante (40 % à 60 %). Ces résultats sont en accord avec les études précédentes (Maes et coll., 1999 ; McGue et coll., 2000), mais contrastent avec les résultats d'une étude chez l'adulte qui montrait une plus forte héritabilité (Kendler et coll., 1999). Ces données indiquent donc une évolution au cours du temps. La comparaison des différentes données montre qu'il existe des disparités entre les études concernant l'âge, le genre et le pays. Dans certaines études, le rôle de l'héritabilité dans la dépendance n'était pas évident avant l'âge de 17 ans chez les garçons et de 15 ans chez les filles (Koopmans et coll., 1997).

La sensibilité particulière des adolescents pourrait trouver une explication dans l'hyperdéveloppement du cortex pendant la préadolescence, favorisant l'apposition d'une empreinte qui persisterait au cours de la vie adulte. L'âge de la puberté pour les filles semble également jouer un rôle primordial, la précocité de la puberté pouvant être associée à des troubles psychologiques, dépression et anxiété, et à des comportements sociaux particuliers pouvant accompagner ou contribuer à un risque plus grand de commencer à fumer plus jeune (Dick et coll., 2000).

Facteurs communs au tabagisme et à l'abus d'autres substances

L'existence de facteurs génétiques communs au tabagisme et à des désordres psychopathologiques ou à d'autres conduites addictives, comme l'alcoolisme, a été bien documentée. Par une étude de 1 566 jumelles, une association a été mise en évidence entre le fait de fumer et le développement d'une dépression majeure, suggérant l'existence de facteurs communs (Kendler et coll., 1993). Du fait de l'usage conjoint d'alcool et de café, Carmelli, Swan et leurs collaborateurs ont recalculé l'héritabilité du tabagisme en prenant en considération ces comportements. Avant ajustement, la part de la contribution génétique à la variance pour l'usage de tabac, d'alcool et de café était respectivement de 53 %, 36 % et 45 % ; après ajustement, les valeurs correspondantes n'étaient plus que de 35 %, 29 % et 36 %, mais demeuraient hautement significatives (Carmelli et coll., 1990 ; Swan et coll., 1994).

Une autre étude a porté sur 1 212 sujets et 2 755 apparentés qui remplissaient les critères de dépendance à l'alcool et d'alcoolisme de la *Collaborative study on the genetics of alcoholism*. Les taux de consommation d'alcool, marijuana, cocaïne et tabac étaient augmentés chez les frères (49,3 % à 50,1 %) et les sœurs (22,4 % à 25 %) des proposants alcoolodépendants. Les apparentés des sujets dépendants à la marijuana avaient un risque relatif (RR) de 1,78 d'être également dépendants à la marijuana ; les apparentés des sujets dépendants à

la cocaïne avaient un RR de 1,71 d'être également dépendants vis-à-vis de cette substance, et les apparentés des sujets fumeurs réguliers avaient un RR de 1,77 d'être également dépendants au tabac (Bierut et coll., 1998). Les dépendances à l'alcool, à la marijuana, à la cocaïne et au tabac sont toutes familiales et il existe des facteurs addictifs communs et d'autres spécifiques transmis dans les familles (Swan et coll., 1996). Cette spécificité suggère aussi des facteurs causals indépendants pour le développement de la dépendance à chaque type de substance. Pour les substances illicites, les frères avaient peut-être en commun d'avoir un accès plus facile à ces produits. Les groupes les plus jeunes avaient un risque nettement supérieur de développer une dépendance à l'alcool, à la marijuana et à la cocaïne : ces drogues sont de plus en plus disponibles et acceptées. Inversement, les plus jeunes avaient un risque plus faible de devenir dépendants au tabac. Les hommes avaient un risque plus grand que les femmes pour la dépendance à la fois à l'alcool et à la marijuana, mais il n'y avait pas de différence pour la dépendance à la cocaïne. Ces données suggèrent que des facteurs indépendants peuvent être impliqués dans l'apparition d'une dépendance à ces différentes substances. La taille de l'échantillon et le mode de recrutement n'ont pas permis d'étudier un nombre suffisant de sujets dépendants à des drogues sans codépendance à l'alcool ni d'étudier des alcooliques non traités. Dans une cohorte hollandaise, les mêmes facteurs génétiques (pour les 12-16 ans) et environnementaux (pour les 17-25 ans) influençant l'usage du tabac et de l'alcool se chevauchaient quel que soit l'âge (Koopmans et coll., 1997).

Une autre étude réalisée à partir de 1 412 jumeaux DZ et MZ, filles et garçons âgés de 8 à 16 ans (américains caucasiens de Virginie), fait état d'une héritabilité de 84 et 82 % pour la propension à fumer au cours de sa vie. La contribution des facteurs génétiques augmentait et celle des facteurs environnementaux diminuait avec la sévérité de l'alcoolisme (Kaprio et coll., 1982 ; Koopmans et coll., 1997 ; Maes et coll., 1999 ; Stallings et coll., 1999 ; True et coll., 1999 ; Hopfer et coll., 2001 ; Taylor et coll., 2002).

Bien que les études de jumeaux apportent de multiples arguments en faveur du rôle de gènes dans le tabagisme, aucune n'indique quels sont les gènes spécifiques qui pourraient être impliqués. De plus, les études de jumeaux comportent des lacunes. Aucune d'entre elles ne mentionne si les jumeaux étudiés étaient mono- ou dichorioniques, si leur poids de naissance était différent et si l'âge de la puberté était différent. En effet, pour les filles, ce dernier point peut jouer un rôle primordial, la précocité de la puberté étant associée à un risque plus élevé de commencer à fumer plus jeune (Dick et coll., 2000). Selon les études, il existe une certaine disparité quant à la mention de l'âge de survenue de la dépendance, l'âge de séparation des jumeaux, les critères pour définir de manière homogène la quantité de cigarettes fumées (taux de nicotine absorbé/nombre de cigarettes, mesure du CO, de la cotinine urinaire), les pratiques différentes (comme l'usage des cigarettes mentholées chez les Afro-Américains). De plus, les termes *ever/never*

ne sont pas toujours explicitement définis. On sait que les jumeaux MZ ont généralement plus d'amis communs. Un point très important doit être souligné : chez les jumeaux discordants, la recherche de facteurs environnementaux pouvant expliquer cette discordance n'a pas été menée. La validité des déclarations des sujets (dires des sujets uniquement, dans un cadre familial ou non) n'est pas toujours comparable d'une étude à l'autre. La taille de l'échantillon est souvent trop faible dans la plupart des études. Enfin, l'ensemble des études était pratiqué sur des populations d'origine caucasienne (Rossing, 1998 ; Koopmans et coll., 1999 ; Sullivan et Kendler, 1999 ; Swan, 1999 ; Dick et coll., 2000 ; Johnson et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Gènes et régions chromosomiques candidats : études d'association

L'identification de gènes impliqués dans les formes communes complexes que sont les affections polygéniques et surtout multifactorielles demeure difficile. En effet, les règles que l'on a pu appliquer aux affections monogéniques ont rapidement trouvé leurs limites dans le cas des affections polygéniques du fait de différences fondamentales entre les deux types de transmission :

- le nombre de gènes impliqués (de 5 à plusieurs dizaines) ;
- la fréquence des individus porteurs de formes variantes ;
- la fréquence de l'affection ;
- la nature et l'effet souvent mineur de la mutation ;
- le mode d'identification par analyse de liaison (affections monogéniques) ou par études d'association (affections polygéniques) ;
- le type de sujets étudiés, de grandes familles (affections monogéniques) de cas et de témoins (affections polygéniques) ;
- la proportion de la variance expliquée : 1 à 5 % (affections polygéniques), ou 100 % (affections monogéniques) ;
- la spécificité stricte (affections monogéniques) ou s'étendant à un large spectre d'affections (affections polygéniques).

Si chaque gène impliqué dans une forme polygénique n'explique que 1 à 5 % de la variance et si 50 % des comportements sont liés à des facteurs génétiques, environ 25 gènes différents pourraient être impliqués dans une affection multifactorielle. Or il est maintenant clairement admis qu'une analyse de liaison, par manque de puissance, peut aboutir à des résultats négatifs si plus de 6 gènes sont en cause.

Des études rapportent des analyses du génome par analyse familiale. Une première relate, au travers d'un résumé, la recherche de loci qui prédisposent au tabagisme (Wang et coll., 1997). Dans une deuxième, un tour du génome (*genome scan)* a été réalisé sur 200 paires de germains néo-zélandais affectés, puis répliqué indépendamment sur un autre échantillon de Virginie. Ces études suggèrent, sans preuves formelles, l'existence de loci de susceptibilité

sur plusieurs régions chromosomiques (Straub et coll., 1999). Cependant, les techniques d'analyse familiale (*LOD Score* ou analyse de paires de germains) n'ont généralement pas la puissance nécessaire pour appréhender le rôle de gènes ne participant que pour une faible part au phénotype étudié dans un contexte multigénique.

Les études d'association peuvent mettre en évidence de tels effets (figure 10.3). C'est pourquoi la description, en cours, de millions de SNP dans le génome et des haplotypes de tous les gènes (projet HapMap) permet d'espérer tester non seulement les gènes candidats mais également d'autres régions chromosomiques contenant d'autres gènes dont l'implication dans l'addiction est encore insoupçonnée. Cependant, la description encore partielle de ces polymorphismes et le coût de ces techniques et de l'étude de millions de SNP les rendent pour le moment inaccessibles. C'est pourquoi la plupart des travaux publiés dans la littérature rapportent des résultats concernant un très petit nombre de gènes. La disparité entre les cohortes et les méthodologies ne permet pas encore d'examiner l'effet cumulé de plusieurs gènes.

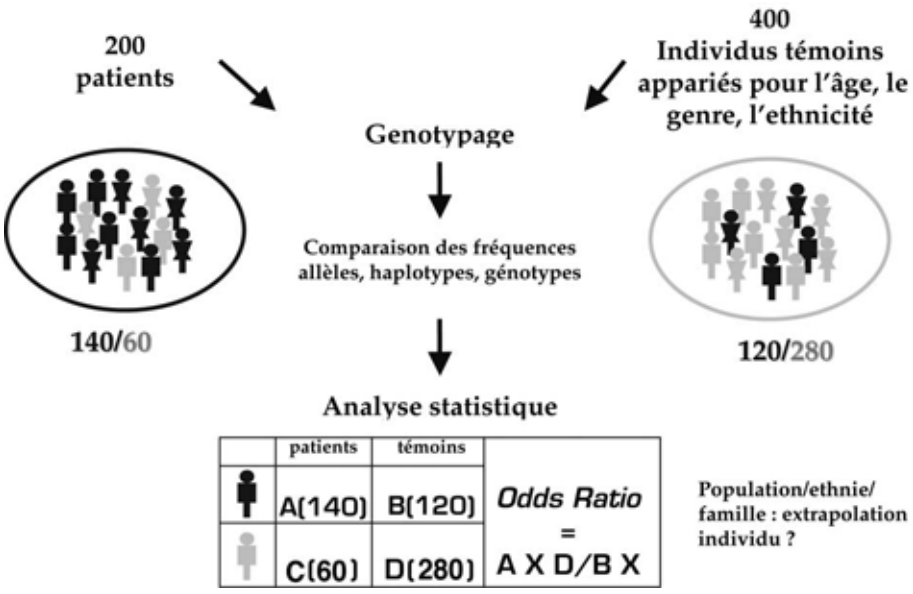


Figure 10.3 : Études d'association réalisées pour des gènes candidats

Alors qu'il existe une importante littérature concernant la génétique de l'addiction à l'alcool, la recherche de facteurs de risque génétique liés à l'addiction au tabac et à d'autres substances psychotropes reste limitée et ne concerne en général qu'un petit nombre de gènes (< 2 ou 3). Une seule étude

(Comings et coll., 2001a) a testé 31 gènes appartenant aux voies de la dopamine, sérotonine, noradrénaline, GABA – acide gamma-aminobutyrique – et autres ; elle a été réalisée dans le cadre du jeu pathologique (figure 10.4). La même équipe a également étudié 59 gènes dans les défauts du système de récompense (Comings et coll., 2000c). Ces études constituent un excellent exemple de ce qui pourrait être réalisé pour la dépendance au tabac. Pour le jeu pathologique, il a été montré que la voie dopaminergique est certes impliquée (9 % de la variance), mais que les autres voies (sérotoninergique et adrénergique) concourent également avec, au total, pour 7 gènes (*DRD2*, *DRD4*, *DAT1*, *TPH*, *ADRA2C*, *NMDA1* et *PS1*), 26 % de la variance.

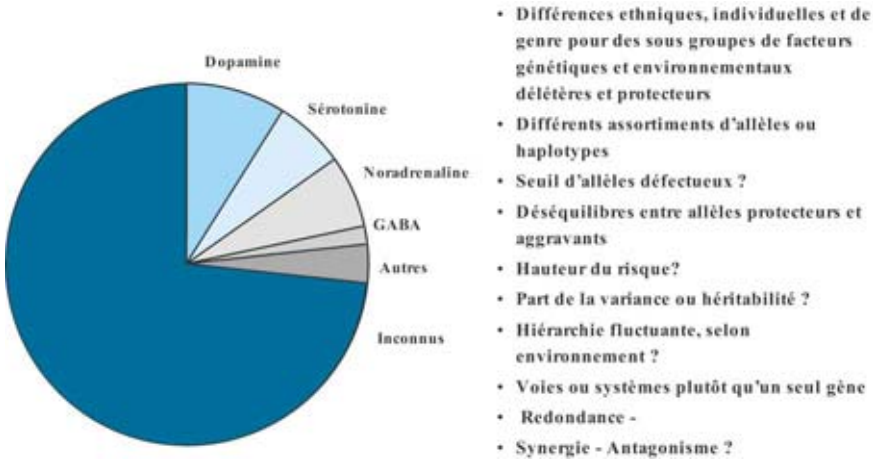


Figure 10.4 : Héritabilité, voies impliquées, jeu pathologique (d'après Comings et coll., 2001a)
Fraction de la variance attribuée aux 5 groupes de gènes testés pour la recherche d'association avec le jeu pathologique : 9 % pour la voie dopaminergique, 6,4 % pour la voie sérotoninergique, 6,5 % pour la voie catécholaminergique, 1,5 % pour la voie GABAergique, 4,4 % pour les autres gènes. Une large part de variance de 74 % (en noir) est due à des variations dans des gènes encore inconnus.

La façon dont les cas (et les témoins) sont définis et les critères choisis est primordiale. Un problème fréquemment rencontré est celui de la taille de l'échantillon. Pour pouvoir détecter un *odds ratio* de 4, un minimum de 200 patients et de 400 témoins est requis. Pour déterminer un OR compris entre 2 et 4, et surtout si la fréquence de l'allèle associé est inférieure à 0,2, 400 cas et 800 témoins sont nécessaires. L'association avec le polymorphisme peut être considérée cliniquement pertinente au-delà du seuil de 2.

Des résultats positifs peuvent être dus à un effet direct du SNP en question, à un déséquilibre de liaison avec un allèle fonctionnel proche, mais aussi à une stratification de la population, avec une association fortuite due à des différences de fréquences alléliques entre des cas et des témoins mal appariés, et

éventuellement à des différences ethniques. Un critère supplémentaire est la vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg pour les marqueurs étudiés dans le groupe témoins. Enfin, la réplication des études est indispensable. Cependant, compte tenu des différences de fréquences alléliques/haplotypiques entre populations différentes, l'association n'est pas nécessairement retrouvée, sans pour autant exclure l'implication du gène.

Une étude portant sur 1 004 sujets et 1 494 SNP a permis de repérer des marqueurs permettant de distinguer des individus dépendants des sujets contrôles. Des marqueurs positifs ont identifié le gène *ADH* (gène de l'alcool déshydrogénase), ou étaient proches du gène *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor*), ou marquaient plusieurs régions déjà impliquées dans la vulnérabilité au tabagisme ou à l'alcoolisme (Uhl et coll., 2001).

Classiquement, on peut distinguer deux catégories de gènes impliqués dans l'addiction à une substance. D'une part, les gènes intervenant dans le métabolisme de la substance en question, et, d'autre part, selon l'hypothèse dopaminergique de la dépendance qui repose sur la découverte que toutes les drogues interagissent sur un « système cérébral de récompense », les gènes impliqués directement ou indirectement dans ces processus (Koob, 1992).

Dans le cas de l'addiction à l'alcool, l'étude de gènes impliqués dans le métabolisme (gènes de l'aldéhyde déshydrogénase, de l'alcool déshydrogénase et du cytochrome P450 2E1) a permis de mettre en évidence certains polymorphismes, plus ou moins fréquents selon l'origine ethnique des sujets, associés à une résistance à l'alcoolisme. Cette résistance est en grande partie liée à l'accumulation d'acétaldéhyde, responsable des effets désagréables et toxiques de l'alcool, d'où un effet dissuasif. Inversement, il existe un syndrome associé à une forme d'alcoolisme (alcoolisme de type II) survenant chez les hommes avant 25 ans et associé à une tolérance à l'alcool et à des symptômes sévères en cas de sevrage.

Gènes impliqués dans le métabolisme de la nicotine

Le rôle des gènes impliqués dans le métabolisme de la nicotine a été exploré afin de rechercher une corrélation entre certains polymorphismes, la variabilité interindividuelle de l'excrétion urinaire de la cotinine, principal métabolite de la nicotine, et le nombre de cigarettes fumées.

Les principales enzymes du métabolisme de la nicotine sont des cytochromes P450 agissant principalement au niveau hépatique (figure 10.5). Cependant, le métabolisme des substances actives (nicotine et autres substances addictives et cancérigènes) devrait être également exploré dans d'autres tissus (cerveau, épithélium bronchique/pulmonaire, parois vasculaires...).

Environ 70 à 80 % de la nicotine sont métabolisés en cotinine dans un processus à deux étapes. La première étape consiste en la conversion de la nicotine via les cytochromes P450, en particulier CYP2A6 (Benowitz et

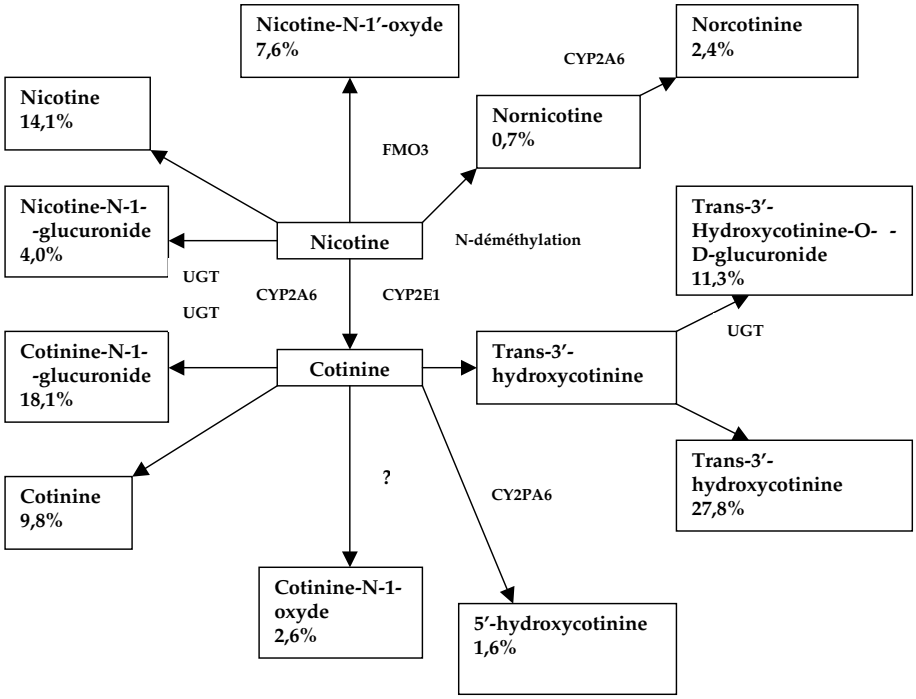


Figure 10.5 : Métabolisme de la nicotine (d'après Tricker, 2003)

coll., 1996 ; Benowitz, 1996). Il existe une forte variabilité interindividuelle vis-à-vis de la métabolisation de la nicotine : une différence de formation de cotinine pouvant être 30 fois plus élevée a été rapportée dans des microsomes de foie humain (Messina et coll., 1997). Une absence de CYP2A6 réduit la formation de cotinine mais ne réduit pas entièrement celle de trans-3'-hydroxycotinine. Il existe donc une autre activité encore inconnue de 3'-hydroxylation, distincte de CYP2A6, chez l'homme (Zhang et coll., 2002). Des résultats discordants d'études portant sur le seul gène *CYP2A6* ont été rapportés (Pianezza et coll., 1998).

D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450, telles que CYP2E1, CYP1A1 et CYP2D6, pourraient être également impliquées. De nombreuses études sur différents groupes ethniques ont tenté de démontrer une association du tabagisme avec les gènes *CYP1A1*, *CYP1B1*, *CYP2A6*, *CYP2D6*, *ALDH2* et *CYP2E1*. Une étude récente, réalisée chez des fumeurs japonais, a montré l'implication des polymorphismes des gènes *CYP2A6* et *CYP2E1*, alors que les polymorphismes de *CYP1A1* ou de *ALDH2* et la consommation d'alcool, de café ou de thé n'étaient pas associés au taux de cotinine urinaire (Yang et coll., 2001).

La relation entre les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (médicaments) et la personnalité a été suggérée par une étude de Bertilsson

(Bertilsson et coll., 1989). Ces auteurs ont montré que les métaboliseurs lents de la débrisoquine (déficients en cytochrome P45O 2D6, CYP2D6) avaient une plus forte tendance à montrer certains traits spécifiques de personnalité que les métaboliseurs rapides. Ces résultats semblent cohérents dans la mesure où il a été montré que les enzymes CYP sont capables de métaboliser non seulement de nombreux xénobiotiques de l'environnement comme la nicotine et d'autres substances du tabac, comme les inhibiteurs de MAO, mais aussi des composés endogènes comme les neurostéroïdes (Baulieu et coll., 2001), des amines (tyramine) ou des précurseurs d'amines (methoxytryptamine par exemple) (Guengerich et coll., 2002 ; Miller coll., 2001 ; Yu et coll., 2003). Il a également été démontré que les CYP et d'autres enzymes du métabolisme des xénobiotiques comme les UGT et les GST étaient présents dans le cerveau et que leur expression pouvait varier (Myksis et Tyndale, 2002 ; Martinasevic et coll., 1998 ; Sawicki et coll., 2001). CYP2C18 et CYP2C8 inductible par le phenobarbital sont aussi exprimés dans le cerveau (Klose et coll., 1999). CYP2C9 est impliqué dans le métabolisme des médicaments psychoactifs et le fait que les composés endogènes comme les indoleamines, la sérotonine (5-HT) et l'adrénaline, modulent l'activité de CYP2C9, suggère qu'une activité cérébrale hypothétique de CYP2C9 pourrait faire l'objet de mécanismes régulatoires (Gervasini et coll., 2001). CYP2E1 a également été observée dans différentes régions du cerveau. De plus, une induction différentielle a été observée dans différentes régions du cerveau de rat soumis à un traitement chronique par l'alcool (Upadhya et coll., 2000). CYP3A5 est exprimé dans la glande hypophyse humaine et a été localisé par immunohistochimie dans les cellules de l'hypophyse antérieure qui contiennent de l'hormone de croissance pouvant ainsi jouer un rôle dans la régulation du processus de sécrétion de l'hormone (Murray et coll., 1995). L'expression de l'ARNm de CYP1A1 est retrouvée dans toutes les régions du cerveau, de nombreux neurones et astrocytes, mEH et CYP1A1 ainsi que d'autres CYPs. L'expression de CYP2E1 et CYP1A2 était similaire (Farin et coll., 1993).

Le système nerveux central est donc une importante cible potentielle pour certaines protoxines environnementales, mais on connaît relativement peu de chose à propos de l'expression cerveau-spécifique des enzymes des systèmes de biotransformation. La détection de l'expression de ces gènes dans différentes régions du SNC suggère que des événements de biotransformation localisés pourraient rendre compte de toxicités générées par exposition à certains toxiques environnementaux chimiques. Il est donc justifié d'étudier les variations génétiques et leurs conséquences sur les traits de personnalité.

Gène du cytochrome P450 2A6 (CYP2A6)

Depuis dix ans, plus de 80 articles sur le gène *CYP2A6* et ses variants ont été publiés. Ils décrivent des polymorphismes (plus de 12 variants à ce jour) et leurs relations avec le comportement vis-à-vis du tabac (initiation, maintenance, arrêt, abstinence, rechute). Si, du fait d'un métabolisme défaillant lié

à des défauts dans le gène *CYP2A6*, les effets aversifs du tabac duraient plus longtemps et étaient plus accentués que chez les sujets à métabolisme normal, on pouvait s'attendre à trouver certaines relations entre certains polymorphismes et les caractéristiques des fumeurs. Les caractéristiques étudiées étaient la dépendance à la nicotine, le nombre de cigarettes fumées, la capacité à s'arrêter, le risque associé de cancer du poumon et les effets de l'administration d'un inhibiteur de la nicotine (Sellers, 1998 ; Nakajima et coll., 2002a).

La variabilité de l'activité du CYP2A6 a été étudiée dans une population chinoise composée de 120 sujets volontaires en bonne santé (63 hommes et 57 femmes). L'activité du CYP2A6 a été mesurée en utilisant le rapport de l'excrétion urinaire de 7-hydroxycoumarine (7-OHC) 8 h après administration d'une dose de coumarine. Dans cette population, une variabilité interindividuelle de 300 fois a été observée. Le coefficient de variation de l'activité CYP2A6 était de 27,2 %. On observe une distribution non normale bimodale de l'activité CYP2A6 ($p < 0,001$). Le pourcentage de métaboliseurs lents (PMs) était de 13,3 % (Xu et coll., 2002c).

À ce jour, on dénombre 12 variants dans le gène *CYP2A6*. Les premiers travaux portant sur la variabilité génétique de ce gène ont montré que l'excrétion de cotinine était réduite à 1/7 de sa valeur chez les sujets homozygotes pour l'allèle délété. Le variant *CYP2A6*1* est caractérisé par le changement d'un T en A impliquant le changement d'une leucine en histidine en position 160. Le variant *CYP2A6*2* est caractérisé par le changement d'un C en A situé dans l'exon 3 du gène, diminuant l'activité de l'enzyme (Fernandez-Salguero et coll., 1995). Les individus porteurs des allèles délétères sont résistants à la dépendance au tabac. Ces sujets fument moins de cigarettes et arrêtent plus facilement de fumer. Les fréquences alléliques de ces deux polymorphismes varient considérablement d'un groupe ethnique à l'autre, l'un d'entre eux étant beaucoup plus fréquent chez les Asiatiques (15-20 %) que chez les Caucasiens, chez lesquels la faible fréquence de l'allèle déficient limite la portée de ces études (5 %). Cependant, il est à noter que de nombreux résultats contradictoires ont été rapportés (Pianezza et coll., 1998 ; London et coll., 1999).

Par la suite, une mutation a été mise en évidence dans le promoteur du gène. La fréquence de ce nouveau variant, *CYP2A6*9*, qui se traduit par une activité de l'enzyme diminuée de moitié, est de 5-7 % chez les Caucasiens (Pitarque et coll., 2001).

Une étude plus récente a génotypé des sujets japonais pour les variants suivants : *CYP2A6*1A*, *CYP2A6*1B*, (allèles sauvages) *CYP2A6*2*, *CYP2A6*3*, *CYP2A6*4A*, *CYP2A6*4B* (Ariyoshi et coll., 2002a), *CYP2A6*5*, *CYP2A6*6* (R128Q) (Kitagawa et coll., 2001), *CYP2A6*7* (I471T), et *CYP2A6*8* (R485L). Les cinq métaboliseurs lents identifiés présentaient les allèles *CYP2A6*7*/*CYP2A6*4*, suggérant que le SNP I471T

diminue le métabolisme de la nicotine *in vivo*. Les sujets présentant simultanément les allèles *CYP2A6*7* et CYP2A6*8 montraient une activité très diminuée, alors que, seul, l'allèle *CYP2A6*8* n'avait aucun effet sur l'activité de l'enzyme (Xu et coll., 2002b). Le nouvel allèle correspondant à l'haplotype 7-8 est l'allèle *CYP2A6*10*. L'allèle *CYP2A6*1x2* n'a été trouvé que chez un seul Coréen (0,5 %) dont la capacité métabolique de la nicotine n'était pas très élevée (Yoshida et coll., 2002). Dans une autre population japonaise, il n'y avait pas d'association (Zhang et coll., 2001).

Un autre nouveau mutant (*CYP2A6*11*) associé à un changement en position T670C Ser224Pro présentait une activité diminuée de moitié, bien que la valeur du Km ne soit pas modifiée (Daigo et coll., 2002). Un nouvel allèle (*CYP2A6*12*) hybride *CYP2A7/CYP2A6* responsable d'une diminution de l'activité enzymatique est retrouvé avec une fréquence allélique de 2,2 % chez les Espagnols, mais pas chez les Chinois (Oscarson et coll., 2002). *CYP2A6*12* résulte d'un *crossing-over* inégal entre les gènes *CYP2A6* et *CYP2A7* dans l'intron 2. Ceci aboutit à un allèle hybride dans lequel la région régulatrice en 5' et les exons 1-2 proviennent de *CYP2A7* et les exons 3-9 de *CYP2A6*, avec 10 substitutions d'acides aminés comparés à l'allèle *CYP2A6(*)1*.

La fumée de cigarette contient plusieurs nitrosamines cancérigènes spécifiques du tabac : *N*-nitrosodiéthylamine, 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), et *N'*-nitrosonornicotine (NNN). Ces composés correspondent à des pré- ou procancérigènes puisqu'ils sont transformés en cancérigènes par l'organisme. CYP2A6 active spécifiquement le NNN et le NNK via une étape d'hydroxylation (Crespi et coll., 1990 ; Yamazaki et coll., 1992 ; Patten et coll., 1997) ; ainsi, les individus porteurs d'allèles nuls de CYP2A6 doivent activer moins efficacement les procarcinogènes alors que les sujets avec duplication du gène devraient être plus efficaces. Ceci est particulièrement important du fait des variations ethniques des fréquences des allèles des variants de CYP2A6 (Fernandez-Salguero et coll., 1995 ; Nowak et coll., 1998 ; Yokoi et Kamataki, 1998), ce qui pourrait expliquer les différences d'incidence et d'histologie du cancer du poumon dans les différentes ethnies (Groeger et coll., 1997).

Les études conduites chez les sujets japonais suggèrent que les individus présentant le génotype métaboliseur lent *CYP2A6* ont une cinétique du métabolisme de la nicotine altérée, ce qui pourrait diminuer les quantités nécessaires de cigarettes fumées pour qu'apparaisse un cancer du poumon, alors que des études similaires dans des populations caucasiennes n'ont pas mis en évidence d'association entre les génotypes variants de *CYP2A6* et les comportements vis-à-vis du tabac ou la prédisposition au cancer du poumon (Tricker et coll., 2003 ; Su et coll., 2000 ; Kwon et coll., 2001 ; Messina et coll., 1997 ; Xu et coll., 2002a). Dans une étude pratiquée sur des Japonais, un *odds ratio* de 0,23 ajusté pour le risque de cancer du poumon a été trouvé pour le groupe de sujets présentant la délétion à l'état homozygote (*4/*4), le

groupe présentant le génotype sauvage (*1A/*1A) étant défini par l'*odds ratio* de 1,00 par régression logistique. Une consommation journalière de tabac significativement plus faible a été enregistrée chez les fumeurs présentant le génotype *4/*4, suggérant que l'absence complète de *CYP2A6* affecte le comportement vis-à-vis de la cigarette. Ces données indiquent que les hommes présentant le génotype *1A/*1A ont un risque plus grand de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes (Ariyoshi et coll., 2002b). La fréquence de l'allèle délété *CYP2A6*4C* était significativement plus faible chez des sujets japonais avec cancer du poumon que chez les volontaires sains, suggérant que les sujets porteurs de l'allèle *CYP2A6*4C* sont résistants à la carcinogenèse provoquée par les N-nitrosamines du fait de la plus faible capacité d'activation du procarcinogène (Kamataki et coll., 2002).

Inversement, dans une étude chinoise, une augmentation (x 2) du risque de cancer du poumon a été associée aux allèles délétés (Tan et coll., 2001). Dans une population du Sri Lanka, la délétion du gène *CYP2A6* réduit le risque de cancer buccal chez 286 consommateurs de noix de bétel et 135 témoins. La fréquence des homozygotes *CYP2A6*4C* était significativement plus basse chez ces consommateurs que chez les témoins. L'*odds ratio* du groupe homozygote pour la délétion était de 0,14 (IC 95 % [0,03-0,72]) (Topcu et coll., 2002).

L'examen des articles portant sur l'étude des polymorphismes du gène *CYP2A6* montre que les discordances apparentes entre les différentes études sont dues à des problèmes techniques, à des différences importantes de fréquences alléliques selon les ethnies et à un défaut d'évaluation réelle du métabolisme. Par ailleurs, la définition de la dépendance ou des catégories de fumeurs étudiées varie d'une étude à l'autre (Tricker, 2003).

La fréquence des différents allèles variait considérablement d'une population à l'autre, l'allèle délété étant nettement plus fréquent chez les Asiatiques (atteignant 20 %). La fréquence des mutations ponctuelles était faible dans toutes les populations étudiées (< 3 %). Des fréquences alléliques de 0,003 (2/610) pour *CYP2A6*2* et de 0 (0/610) pour *CYP2A6*3* ont été trouvées dans une population de 305 Afro-Américains, par comparaison à des fréquences alléliques de respectivement 0,014 (4/290) et 0 (0/290) obtenues chez 145 Caucasiens (Zabetian et coll., 2000 ; Paschke et coll., 2001). Les différences ethniques dans la capacité de formation de la cotinine pourraient être dues aussi bien à des facteurs environnementaux différents, comme le régime alimentaire, qu'à des facteurs génétiques. Les études pharmacogénétiques sur le gène *CYP2A6* sont le reflet typique des lacunes en matière de génotypage : il n'existe pas d'étude de déséquilibre de liaison dans le gène et dans le cluster, ni d'étude du caractère fonctionnel des haplotypes, ni d'étude de plusieurs autres gènes chez les mêmes sujets. Les mêmes remarques s'appliquent pour les gènes concernant la susceptibilité (autre que le métabolisme).

Gène du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)

Le polymorphisme de la région 5'-flanquante du gène *CYP2E1* est significativement associé aux niveaux de cotinine urinaire chez des sujets *CYP2A6*1*, mais uniquement chez les fumeurs intermédiaires (fumant 11-20 cigarettes/jour ; $p < 0,01$) (Yang et coll., 2001).

Gène du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)

Le gène *CYP2D6* a été associé aux traits de personnalité et il pourrait affecter les processus de neurotransmission par son effet sur le métabolisme des amines ; le CYP2D6 convertit la tyramine en dopamine. Le gène est connu pour être particulièrement polymorphe. Il est inactif dans 5 à 10 % de la population caucasienne (Sachse et coll., 1997). Les individus sont classés selon leur génotype en métaboliseurs lents ou rapides.

Il a été suggéré que ce gène pourrait être impliqué dans le métabolisme de la nicotine (Cholerton et coll., 1994 ; Benowitz et coll., 1996). Une étude pratiquée sur 261 sujets qui suivaient un traitement pour arrêter de fumer a montré qu'il n'y avait pas de relation entre les quantités fumées et les taux de métabolites de la nicotine. En revanche, les ultramétaboliseurs montraient une diminution du rapport nicotine/(cotinine + trans-hydroxycotinine). Ces données semblent montrer que CYP2D6 ne contribue pas de façon significative au métabolisme de la nicotine, sauf chez les rares sujets ultramétaboliseurs (Caporaso et coll., 2001).

Gène du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)

Les données associant le tabagisme et d'autres enzymes à cytochromes P450 sont très limitées. Cependant, une relation a été mise en évidence avec le génotype *CYP1A1 (MspI)* en association avec *GSTM1 nul* pour le risque de cancer du poumon, multiplié par 2 (Garcia-Closas et coll., 1997).

Gènes de la N-glucuronidation et de la O-glucuronidation

De façon générale, les tentatives d'arrêts sont plus fréquentes dans la population noire, mais avec un taux de succès inférieur, tandis que les taux de cancer du poumon sont plus élevés (Caraballo et coll., 1998). Chez ces individus, la demi-vie de la cotinine est plus longue et pourrait s'expliquer, au moins en partie, par une glucuronidation plus lente, les Noirs excrétant moins de cotinine N-glucuronidée, alors que les taux de nicotine O-glucuronidée sont inchangés (Pérez-Stable et coll., 1998 ; Benowitz et coll., 1999 ; Ghosheh et Hawes 2002 ; Nakajima et coll., 2002b). Ainsi, pour un même nombre de cigarettes fumées, le taux de cotinine sérique est plus élevé chez les Noirs américains que chez les Blancs et les Mexicains. Il a été montré par la mesure du thiocyanate que la quantité de fumée absorbée était la même. S'agit-il du reflet de comportements spécifiques aux groupes ? La quasi-totalité des Noirs américains fument des cigarettes mentholées, mais il n'a pas été clairement démontré que cela puisse interférer avec la quantité de

nicotine inhalée par bouffée (30 % supérieure), ou avec la pharmacocinétique de la nicotine. Il existe également une relation entre la demi-vie de la cotinine et la masse maigre (Ahijevych et coll., 2002).

Plusieurs UDP-glucuronosyl transférases (UGT) humaines recombinantes exprimées dans un système de cellules infectées par baculovirus ou dans des lignées lymphoblastoïdes humaines ont été testées. Parmi les isoformes testées (UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15), aucune ne montrait la formation de dérivés N-glucuronides. Cependant, en mettant à profit l'inhibition compétitive vis-à-vis de substrats de UGT1A1, A9 et A4, les résultats obtenus suggèrent que ces gènes pourraient être impliqués. Bien que plusieurs enzymes soient utilisées, la même isoforme est utilisée pour la N-glucuronidation de la nicotine et de la cotinine (Nakajima et coll., 2002b). Il existe d'importantes différences en fonction de l'origine ethnique (13-17 fois) et du genre.

Glutathion S-transférase A1 (GSTA1)

Le gène de la glutathion *S*-transférase A1 (GSTA1) catalyse la réduction de dérivés cancérigènes N-acétoxy en dérivés aminés. Un polymorphisme au niveau du promoteur du gène GSTA1 a été décrit ; l'allèle (*GSTA1*B*) diminue significativement l'expression du gène. Dans une étude cas-témoins, le génotype *GSTA1*B/*B* était associé à un risque accru de cancer colorectal, particulièrement chez les sujets mangeurs de viande bien cuite (Sweeney et coll., 2002).

Gènes impliqués dans les mécanismes d'action de la nicotine

Qu'ils concernent les récepteurs nicotiniques ou les différents partenaires du système cérébral de récompense, de nombreux gènes sont susceptibles d'influencer le comportement tabagique de certaines populations.

Des différences génétiques dans l'activité des récepteurs nicotiniques (CHRNB2-4, CHRNA2-7, CHRND, CHRNE) et muscariniques (CHRM2) présents dans le système nerveux central pourraient participer à la dépendance. Au moins dix types de récepteurs nicotiniques sont exprimés dans le cerveau. Ces récepteurs nicotiniques sont composés de sous-unités α et β. Les sous-unités α2-α7, α9 et β2-β4 s'assemblent pour former des complexes pentamériques hétéromériques comme α4β4 2(2α4,3β2) ou des pentamères homomériques (comme α7) qui régulent les flux de Na+, Ca2+ et K+ quand ils sont activés par la fixation d'un ligand. Les sous-unités les plus abondantes sont les sous-unités α4 et β2 (Picciotto et coll., 1998).

Chez la souris, des polymorphismes ont été mis en évidence dans les différents gènes α. Un polymorphisme α4 expliquerait la différence de comportement électrophysiologique des récepteurs correspondants chez les souris *Long sleep* et *Short sleep* (Stitzel et coll., 2001).

Le gène codant la sous-unité CHRNA2 est localisé en 8p21, celui de CHRNA4 en 20q13.2, celui de CHRNA6 en 15q24, celui de CHRNA7 en 15q14, celui de CHRNB2 en 1q21 et celui de CHRNB3 en 8p11.2. Les gènes *CHRNA5*, *CHRNA3* et *CHRNB4* sont localisés en 15q24 et des polymorphismes intragéniques ont été identifiés dans le cluster (Duga et coll., 2001).

Récepteur nicotinique CHRNA4

Des études chez le rat et le singe suggèrent que la nicotine pourrait être impliquée dans les systèmes d'attention et l'activité locomotrice. La nicotine stimule la sécrétion de dopamine et permet d'améliorer l'attention chez les hommes adultes présentant un ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*), chez les fumeurs et les non-fumeurs. L'ADHD est un facteur de risque pour l'initiation du tabagisme chez les enfants et le fait que la mère fume est un facteur de risque pour l'ADHD chez les enfants. Enfin, un agoniste nicotinique central, l'ABT-418, améliore l'attention à la fois chez les singes et chez les adultes ADHD (Kent et coll., 2001). Le récepteur codé par CHRNA4 est un des sites d'action de l'ABT-418. Des polymorphismes du gène codant la sous-unité α4 ont été décrits chez la souris et chez l'homme. Chez la souris, le polymorphisme Ala529Thr influence la sensibilité initiale à l'alcool (Butt et coll., 2003).

Le polymorphisme Cfo1 a été testé chez 70 trios parents-enfant où l'enfant présente un ADHD. Le TDT (*transmission disequilibrium test* ou test de transmission biaisée) n'a pas permis de démontrer une association. La petite taille de l'échantillon ne permet néanmoins pas d'exclure une implication de ce gène, en interaction avec d'autres gènes à tester (Kent et coll., 2001). Plus récemment, une étude réalisée chez des individus présentant deux sous-types d'ADHD a montré par TDT une association significative entre le polymorphisme de l'intron 2 et de sévères problèmes d'inattention. La taille de l'effet, 4,95 %, est importante (Todd et coll., 2003). Une association entre la maladie d'Alzheimer (AD) et des polymorphismes silencieux ou introniques des gènes CHRNA3 et CHRNA4 a été montrée. Deux nouvelles mutations ponctuelles faux-sens, Ser413Leu dans le gène CHRNA4 et Gln397Pro dans le gène CHRNB2, ont été identifiées chez deux patients mais n'ont pas été retrouvées dans d'autres cas, ni chez les témoins (Kawamata et Shimohama, 2002).

Des troubles anxieux ont été associés au LVEEG (*low-voltage EEG*). Un tiers des cas montre une liaison génétique avec la région 20q13.2q13.3 qui comprend CHRNA4. Il n'a pas été retrouvé d'association entre trois polymorphismes et les attaques de panique (*panic disorder*) (Steinlein et coll., 1997).

Des polymorphismes aboutissant à une diminution de la liaison de la nicotine, cruciale dans le dysfonctionnement cognitif de l'AD, ont été recherchés. Des polymorphismes de CHRNA4, dont aucun n'aboutissait à un changement d'acide aminé dans la séquence, ont été trouvés chez trois

patients AD. Bien que d'autres récepteurs doivent être explorés, la réduction des sites de fixation pour la nicotine n'est pas due à des altérations génomiques (Steinlein et coll., 1999). Des récepteurs nicotiniques dont CHRNA4 sont associés aux formes communes d'épilepsie idiopathiques IGE *(idiopathic generalized epilepsies)* (Steinlein et coll., 1997).

Récepteur nicotinique CHRNA6

D'autres sous-unités composant les récepteurs nicotiniques, comme notamment la sous-unité α6, pourraient être impliquées dans la dépendance au tabac et représenter des cibles futures à explorer, comme le montrent des études chez la souris (Tritto et coll., 2002).

Récepteur nicotinique CHRNA7

La sous-unité α7 est fortement exprimée dans l'hippocampe. Cependant, l'étude des souris *knock-out* (KO : à gène *CHRNA7* inactivé) a montré que α7 n'était pas impliquée dans les mécanismes de mémorisation et d'apprentissage dépendants de l'hippocampe (Mohammed, 2000). Ces récepteurs nicotiniques pourraient être impliqués dans la schizophrénie en relation avec la forte réduction de CHRNA7 dans l'hippocampe des schizophrènes. La liaison de la nicotine-[^{3}H] est également diminuée et n'augmente pas en réponse à la consommation de tabac, contrairement aux témoins (Leonard et coll., 1998). Il a été montré que la nicotine est capable de normaliser un déficit de potentiel évoqué caractéristique de la schizophrénie. Des antagonistes ou des agonistes du récepteur CHRNA7 sont capables de réguler le filtrage de l'information auditive à la fois chez l'homme et chez l'animal Un polymorphisme de répétition d'un dinucléotide a été utilisé par l'équipe de R. Freedman qui a trouvé par analyse de liaison un locus associé à la schizophrénie lié au gène *CHRNA7* (Freedman et coll., 1997). En revanche, une étude d'association avec le polymorphisme dans l'exon 6 (– 2 pb) n'a pas montré d'association avec la schizophrénie (Lai et coll., 2001). Plus récemment, une recombinaison chez un sujet schizophrène n'a pas permis d'exclure *CHRNA7* en 15q14, et l'étude de variants (dans le promoteur) associés à une diminution de l'expression a permis de montrer une association entre les allèles de *CHRNA7* et un déficit d'inhibition de P50 dans la schizophrénie dans 166 familles de schizophrènes et 165 témoins (Leonard et coll., 2002 ; Leonard et Freedman, 2003).

Récepteur nicotinique CHRNB2

Les souris KO pour la sous-unité β2 du récepteur α4β2 ne montrent pas de comportement dépendant de la nicotine, ni de réponses cellulaires provoquées par la nicotine. Les polymorphismes du gène codant la sous-unité β2 pourraient également être impliqués dans la dépendance au tabac, bien que les premières études portant sur l'initiation et la dépendance à la nicotine ne montrent pas de résultat significatif avec 4 polymorphismes et les haplotypes correspondants (Silverman et coll., 2000). Ce gène représente cependant

une piste très intéressante vis-à-vis de la consommation tabagique, compte tenu de l'implication de cette sous-unité dans le phénomène addictif et dans la tolérance à la nicotine. Une mutation V287M du gène CHRNB2 a été trouvée dans l'ADNFLE (*Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)* dans une famille écossaise (Lueders et coll., 2002).

Récepteur muscarinique CHRM2

Le polymorphisme A1890T est significativement associé à la dépression majeure chez les femmes uniquement (Comings et coll., 2002).

Récepteurs et transporteurs dopaminergiques

La nicotine induit, entre autres, la libération de la dopamine qui agit sur le comportement et sur le phénomène de la dépendance. La nicotine stimule la sécrétion de dopamine, permettant ainsi d'augmenter les taux synaptiques de dopamine et d'activer le mécanisme de récompense. La figure 10.6 présente le circuit cérébral de la récompense et les gènes candidats.

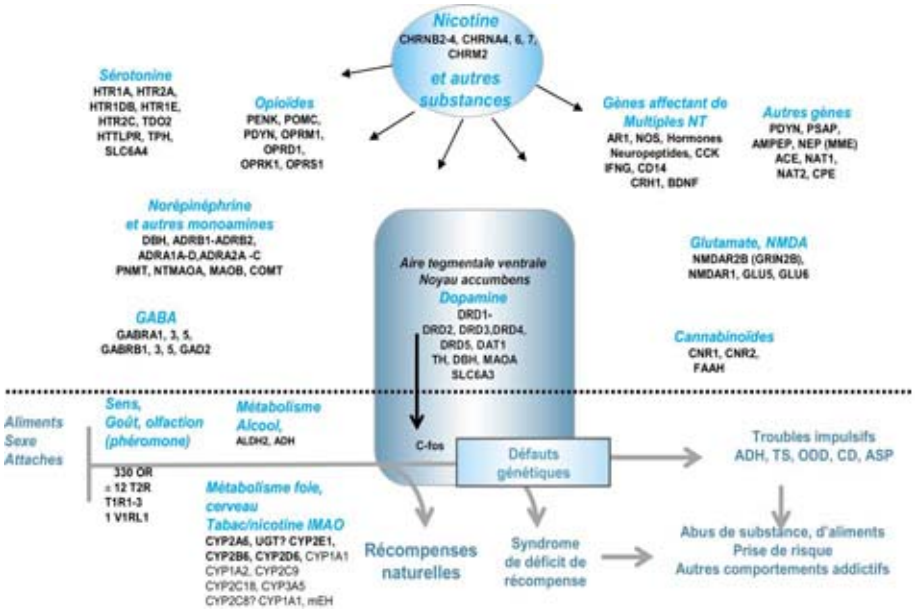


Figure 10.6 : Circuit cérébral de la récompense et gènes candidats (d'après Comings et Blum, 2000)

Des études de liaison ont montré que plusieurs loci de gènes liés à la neurotransmission étaient associés au tabagisme. Parmi eux figurent les gènes des récepteurs à la dopamine D1, D2, et D4, des transporteurs de la dopamine et des transporteurs de la sérotonine (Arinami et coll., 2000).

Récepteur D1 de la dopamine (DRD1)

Quatre sites polymorphes du gène *DRD1* ont été initialement identifiés. Deux sites sont dans la région 5', un autre au niveau du codon 421 et un dernier dans la région 3' (Cichon et coll., 1994). Une étude d'association a retrouvé un lien entre l'homozygotie pour l'allèle *48G* ou l'allèle *48A* du polymorphisme DdeI (– 48A/G) et le tabagisme et le nombre de cigarettes consommées chez des sujets recrutés dans un centre de tabacologie. Un effet additif a été trouvé pour les gènes *DRD1* et *DRD2* (Comings et coll., 1997a). Une étude de liaison (LOD Score = 3,2) a révélé que la région 5qter qui comprend le gène *DRD1* était associée au tabagisme (Duggirala et coll., 1999).

Récepteur D2 de la dopamine (DRD2)

Les souris invalidées pour le gène du récepteur D2 (DRD2) montrent une réponse de type récompense à la morphine qui est diminuée (Maldonado et coll., 1997). Le gène *DRD2* humain présente plusieurs sites polymorphes TaqIA dans le dernier exon (*A1* et *A2*) et TaqIB dans le deuxième exon (*B1* et *B2*). Le polymorphisme TaqI C32806T a été le plus étudié. Les rôles d'autres polymorphismes, comme les polymorphismes Ser311Cys (Itokawa et coll., 1993 ; Cravchik et coll., 1996), – 141C Ins/Del (Arinami et coll., 1997), Val96Ala et Pro310Ser, demeurent à étudier dans le cadre du tabagisme. Un polymorphisme de délétion de 1pb dans le promoteur est associé à une diminution de l'expression du récepteur (Gejman et coll., 1994 ; Cravchik et coll., 1996). Bien qu'il ne semble pas fonctionnel par lui-même, l'allèle *DRD2 TaqIA1* est associé à une diminution de la densité des récepteurs D2 de la dopamine dans le striatum (Jonsson et coll., 1999). Cet allèle est également associé à des comportements addictifs et compulsifs.

L'allèle *DRD2-A1* est retrouvé deux fois plus souvent chez les fumeurs ou ex-fumeurs que chez les témoins (OR = 2,15) (Brodkin et coll., 1998). Une association significative et inverse a été obtenue entre la prévalence de cet allèle et l'âge du début du tabagisme et la période maximale de temps que peuvent tenir les fumeurs sans fumer (Comings et coll., 1996). À l'inverse, c'est l'allèle *A2* qui est retrouvé plus fréquemment associé au tabagisme (OR = 2,32) chez les hommes japonais, mais pas chez les femmes (Hamajima et coll., 2002).

L'allèle *DRD2-B1* est également retrouvé plus fréquemment chez les fumeurs (Pastorelli et coll., 2001). Il a été observé que les individus avec les allèles *DRD2-A1* et *DRD2-B1* avaient le plus souvent commencé à fumer plus tôt, plus de 100 cigarettes dans leur vie, et qu'ils avaient eu plus de difficultés à arrêter que ceux ne portant pas ces allèles (Spitz et coll., 1998).

Une association entre l'allèle *DRD2-A1*, qui est fortement associé à l'alcoolisme sévère, et le trait de personnalité de recherche de nouveauté a été décrite (Noble et coll., 1998). Les fumeurs présentent des scores de recherche de nouveauté plus élevés que la population générale. Le tabagisme et l'allèle

DRD2-A1 ont un effet synergique et réduisent l'amplitude du potentiel évoqué P300 *(Brain event-related potentials)*. L'amplitude de P300 est également diminuée dans l'alcoolisme. L'effet du tabagisme n'apparaît qu'en présence de l'allèle *A1* de *DRD2*. L'allèle *A2* est en effet associé négativement au tabagisme, suggérant un effet protecteur vis-à-vis de l'initiation. La variation neurocognitive P300 pourrait modérer l'association entre *DRD2* et le tabagisme. Le génotype *DRD2* pourrait moduler l'impact à long terme de la nicotine sur le fonctionnement neurocognitif (Anokhin et coll., 1999).

L'attitude vis-à-vis du tabac de 167 Coréens schizophrènes a été étudiée par rapport à leurs génotypes. Les hommes hétérozygotes fumaient beaucoup plus fréquemment que les sujets *A1A1* et *A2A2*. La situation inverse était observée pour les femmes : il y avait plus d'hétérozygotes chez les femmes non fumeuses. La déviation par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg montrait des profils radicalement opposés chez les hommes et chez les femmes, et la différence était hautement significative pour la fréquence des hétérozygotes ($p = 0{,}00003$). La relation en sens inverse selon le genre n'a pas encore pu être expliquée (Lee et coll., 2002).

Toutefois, le rôle de ce polymorphisme *DRD2-A* a été remis en cause par des études sur des familles par utilisation de la transmission biaisée (TDT) qui permet de s'affranchir des biais liés à une stratification de populations, en étudiant les parents (Bierut et coll., 2000). Chez les Japonais, contrairement à ce qui a été trouvé chez des sujets américains, le génotype *A2A2* était significativement associé au fait d'être fumeur (OR = 3,68). En revanche, cette association n'était pas retrouvée avec le polymorphisme – 141C Ins/Del (Yoshida et coll., 2001). L'étude des haplotypes permettrait peut-être de résoudre les apparentes incohérences puisque d'importantes différences raciales (Noirs/Caucasiens) ont été décrites (O'Hara et coll., 1993).

Deux revues sur les associations entre les polymorphismes de *DRD2*, l'addiction et le processus de récompense rassemblent les données de la littérature et discutent le rôle de l'allèle *A1* responsable d'une inefficacité du système dopaminergique et à l'origine d'un abus de substances psychotropes qui permet d'augmenter les niveaux de dopamine dans le cerveau afin d'activer le système de récompense (Noble, 2000 et 2003).

Récepteur D3 de la dopamine (DRD3)

Le gène *DRD3* est sélectivement exprimé dans les régions du système mésolimbique qui semblent jouer un rôle crucial dans les effets des drogues et notamment dans le noyau accumbens, à la fois chez l'animal (Diaz et coll., 1995) et chez l'homme (Hall et coll., 1996). Il est impliqué dans la réactivité aux stimulations environnementales associées à la drogue. L'homozygotie pour l'allèle *Bal I 1-1* est associée à l'abus de substances psychoactives, à la dépendance aux opiacés (Duaux et coll., 1998) et à l'abus de drogue chez les sujets schizophrènes (Dubertret et coll., 1998 ; Krebs et coll., 1998), mais pas à l'alcoolisme (Gorwood et coll., 1995), ni à l'ADHD (Muglia et coll., 2002).

À ce jour, aucune étude n'a porté sur le gène *DRD3* et la dépendance à la nicotine.

Récepteur D4 de la dopamine (DRD4)

Ce gène présente de nombreux polymorphismes. Le plus étudié est un polymorphisme VNTR *(variable number of tandem repeats)* de 48 pb dans le troisième exon. Il s'agit d'une répétition d'un fragment codant pour 16 acides aminés formant un domaine riche en proline. Les variants des récepteurs clonés présentent des propriétés qui diffèrent selon la forme longue (7 répétitions, allèle *L*) et les formes courtes (2 et 4 répétitions, allèle *S*) (Van Tol et coll., 1992). L'allèle *L* pourrait réduire l'affinité pour la dopamine, bien que cela ne soit pas clair. Une interaction significative entre le polymorphisme des allèles courts du VNTR de l'exon 3, la dépression et le tabagisme a également été décrite (Lerman et coll., 1998a).

Une association entre le tabagisme et l'allèle *L* a été rapportée dans une population afro-américaine. Après une recommandation d'arrêt du tabac, aucun des sujets porteurs de l'allèle *L* n'était abstinent à deux mois, comparativement à 35 % des sujets homozygotes pour l'allèle *S* (Shields et coll., 1998). Cette association n'a pas été retrouvée dans une population caucasienne. Une association entre le génotype *LL* et une plus grande réactivité aux stimuli environnementaux et au besoin de tabac *(craving)* a été démontrée (Hutchinson et coll., 2002).

Une association a été décrite entre l'allèle *L* et le trait de personnalité de « recherche de nouveauté » *(novelty seeking)* (Ebstein et coll., 1996). Une transmission biaisée (TDT) de l'allèle à 7 répétitions entre les parents et leurs enfants présentant un ADHD a été observée, confirmant l'implication du gène *DRD4* dans l'ADHD (Sunohara et coll., 2000). Le fait d'être porteur d'allèles comportant 5 à 8 répétitions était significativement associé au jeu pathologique, à la maladie de Gilles de la Tourette, à l'ADHD et à l'abus de drogues. De plus, comme pour le gène DRD2, une augmentation significative de la fréquence des hétérozygotes par rapport à la fréquence des homozygotes a été observée pour le jeu pathologique et pour la totalité du groupe (707 sujets). Ces données suggèrent que l'hétérosis pourrait jouer un rôle (Comings et coll., 1999). L'ensemble de ces résultats doit pourtant être interprété avec précautions puisqu'une publication récente montre qu'il n'y a pas de différences pharmacologiques et fonctionnelles entre les allèles les plus courts (2) et les plus longs (7) (Jovanovic et coll., 1999).

Un polymorphisme fonctionnel a été décrit dans la région promotrice du gène *DRD4* chez des sujets japonais et une association est suggérée entre ce polymorphisme et le trait de personnalité de recherche de nouveauté. Une quelconque association entre ce polymorphisme et le tabagisme n'a pas encore été explorée.

Récepteur D5 de la dopamine (DRD5)

Six polymorphismes ont été identifiés dans le gène du récepteur D5 de la dopamine et pourraient avoir une implication fonctionnelle (Sobell et coll., 1995 ; Cravchik et Gejman, 1999). Une association a été décrite entre un marqueur microsatellite de ce gène et l'abus de substance (Vanyukov et coll., 1998). L'association de 4 polymorphismes du gène *DRD5* a été testée chez 900 sujets. Il n'y avait pas d'association significative entre les quatre polymorphismes (en déséquilibre de liaison) et l'initiation ; cependant, un haplotype conférait une protection contre l'initiation. Aucune association n'a pu être mise en évidence pour la progression (Sullivan et coll., 2001).

Enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE)

Un autre modulateur potentiel du signal dopaminergique est la régulation de la transmission de la dopamine par le système rénine-angiotensine (RAS). L'ACE *(angiotensin I converting enzyme)*, retrouvée principalement dans le plasma mais aussi dans le cerveau, joue un rôle clé dans le RAS, mais son rôle dans le plasma n'est pas clair, bien que l'ACE métabolise certains neuropeptides. Le polymorphisme d'insertion-délétion (I/D) se traduit par une augmentation de l'expression du gène (x 2) chez les sujets homozygotes *D/D*.

Ce polymorphisme est impliqué dans le risque cardiovasculaire et la resténose ainsi que dans la maladie d'Alzheimer. Une étude portant sur 302 sujets fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs a permis de rechercher la relation entre ce polymorphisme, le statut de fumeur et le nombre de cigarettes fumées. Alors qu'il n'y avait pas de différence entre les trois groupes, une relation significative a été trouvée pour le nombre de cigarettes. Les homozygotes *I/I* sont génétiquement prédisposés à fumer davantage de cigarettes (147 ± 8 *versus* 123 ± 7 et 106 ± 7) que les sujets porteurs de l'allèle *D* (*I/D* et *D/D*) (Hubacek et coll., 2001).

Transporteur de la dopamine (SLC6A3 ou DAT1)

SLC6A3 régule le taux de dopamine synaptique en codant une protéine de la recapture (DAT1). En relation avec la diminution de la recapture et la plus grande disponibilité de la dopamine synaptique, l'allèle 9 du VNTR 3' à expression diminuée est associé à la paranoïa induite par la cocaïne. Une étude du polymorphisme de longueur de *SLC6A3-9* chez des Caucasiens (444) et des Afro-Américains (78) a permis de montrer que l'allèle *SLC6A3-9* était moins fréquent chez les Afro-Américains et plus fréquent chez les non-fumeurs. Les sujets porteurs de l'allèle *SLCA63-9* avaient un risque de fumer qui était réduit de 50 %, tandis que l'initiation était plus tardive (âge d'initiation OR = 0,58). La durée des arrêts était également plus importante (période d'arrêt OR > 0,48) (Lerman et coll., 1999). L'association a été confirmée par la suite et il a été montré que l'effet de l'allèle était particulièrement important pour la capacité à s'arrêter. Cet allèle a par ailleurs été associé à des scores diminués pour le trait de personnalité

« recherche de nouveauté ». Les individus porteurs de l'allèle *SLCA63-9* présentent une modification de la transmission dopaminergique, ce qui réduit leur besoin de recherche de nouveauté et de récompense par des stimuli extérieurs, y compris par les cigarettes (Lerman et coll., 1999 ; Sabol et coll., 1999). Ces résultats n'ont pas toujours été reproduits (Jorm et coll., 2000).

Interaction gène-gène : récepteur dopaminergique DRD2 et transporteur de la dopamine SLC6A3

Une étude cas-témoins chez 289 fumeurs et 233 témoins non fumeurs a permis de révéler une interaction gène-gène significative entre les génotypes *SLC6A3-9* et *DRD2-A2*. Les individus porteurs de ces allèles avaient un risque diminué d'être fumeurs (Lerman et coll., 1999).

Interaction gène-gène : récepteur dopaminergique DRD2 et monoamine oxydase B (MAO B)

Une étude cas-témoins chez 152 patients atteints de maladie de Parkinson et 231 témoins a permis de montrer une interaction (quoique non significative) entre les génotypes de *DRD2* et le polymorphisme de l'intron 13 de la MAO B chez les fumeurs (Costa-Mallen et coll., 2000a).

Interaction gène-gène : dopamine bêta-hydroxylase (DBH) et monoamine oxydase A (MAO A)

Les fumeurs homozygotes pour l'allèle G du polymorphisme *DBH A1368G* consommaient moins de cigarettes (– 2,9) et cet effet était particulièrement marqué pour les femmes (– 3,8) et pour les Caucasiens (– 3,8) (RR = 3,2). Les fumeurs porteurs de l'allèle *T* du polymorphisme *MAO a C1460T* consommaient plus de cigarettes (+ 2,9) que les sujets CC/CT/CO et cet effet était plus marqué pour les hommes et chez les sujets présentant un indice de masse corporelle plus élevé (IMC = poids – en kg – divisé par le carré de la taille – en m –). Les sujets gros fumeurs portaient moins souvent l'allèle *MAO a 1460C* (RR = 0,3) (McKinney et coll., 2000).

Gènes modulant l'activité du système cérébral de récompense

Le système dopaminergique, et en particulier le récepteur dopaminergique D2, a été impliqué dans les mécanismes de récompense. Quand la dopamine est libérée au niveau de la synapse, elle stimule les récepteurs (D1-D5), ce qui se traduit par une sensation de bien-être et une sensation de réduction du stress. Les gènes impliqués dans cette cascade sont donc d'importants gènes candidats.

Gènes des récepteurs et transporteur sérotoninergiques

Le système sérotoninergique est impliqué dans la régulation de l'humeur et les troubles anxieux. L'administration de nicotine provoque une augmentation des taux de sérotonine cérébrale, alors que le sevrage en nicotine produit

l'effet inverse (Ribeiro et coll., 1993 ; Mihailescu et coll., 1998). Le système sérotoninergique pourrait également participer à des traits de personnalité. Le neuroticisme semble augmenter le risque de tabagisme, notamment par la difficulté accrue à s'arrêter (Hu et coll., 2000).

Gène du récepteur sérotoninergique 5-HT1B

La nicotine module la libération de sérotonine dans l'hippocampe de rat. Dans cette structure cérébrale, le tabagisme diminue la densité des sites de liaison sur les récepteurs sérotoninergiques. Les souris invalidées pour le gène du récepteur 5-HT1B montrent une réponse exacerbée à la cocaïne et à l'alcool, avec une auto-administration accrue par rapport aux souris sauvages (Crabbe et coll., 1996 ; Rocha et coll., 1998). L'étude systématique de la séquence du gène a permis d'identifier 12 polymorphismes et les principaux haplotypes qui pourraient affecter la réponse aux ligands ou l'interaction avec les protéines G, et donc altérer la réponse aux médicaments/aliments (Sanders et coll., 2002).

Dix-huit études ont montré une association entre le polymorphisme G861C et l'alcoolisme antisocial chez les Finlandais, l'alcoolisme en présence d'aldéhyde déshydrogénase-2 inactive chez les Japonais, une tentative de suicide chez des patients américains et européens montrant des troubles de la personnalité, un IMC minimum chez des patientes canadiennes atteintes de boulimie nerveuse, et des troubles obsessionnels compulsifs (Sanders et coll., 2002).

Gènes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT2A

Plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques ont été évalués dans l'alcoolisme sans résultat significatif : le polymorphisme Cys23Ser du gène *5-HT2C* et le polymorphisme fonctionnel His452Tyr du gène *5-HT2A*. Une analyse TDT a révélé une transmission préférentielle de l'allèle *452Tyr* avec l'ADHD (Quist et coll., 2000). Il n'y a pas encore de données concernant le tabagisme.

Gène du transporteur de la sérotonine

Il existe deux polymorphismes VNTR dans le gène *SLC6A4* du transporteur de la sérotonine. Le premier est situé en amont de la région codante dans une région qui contrôle la transcription (*5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region* = 5-HTTLPR) et le second est situé dans le deuxième intron. Les deux allèles du polymorphisme 5-HTTLPR sont une insertion de 44 pb (type L) et une délétion (type S). L'allèle *S* induit une diminution de l'activité de transcription par rapport à l'allèle *L*, ce qui induit une fonction diminuée du génotype *S/S* par rapport aux génotypes *L/S* et *L/L* (Heils et coll., 1996).

Une association entre l'homozygotie (10/10) et une addiction précoce aux opiacés ainsi qu'une protection avec le génotype 12/10 ont été décrites

(Galeeva et coll., 2002). Une association a été rapportée entre le tabagisme et l'allèle *L* du 5-HTTLPR (Ishikawa et coll., 1999) dans une population japonaise, mais cette association n'a pas été retrouvée dans une population caucasienne et afro-américaine. Il existe d'importantes différences de distribution des génotypes 5-HTT entre les groupes raciaux ; les Caucasiens sont plus fréquemment porteurs de l'allèle court (Lerman et coll., 1998b). Le polymorphisme 5-HTTLPR en interaction avec le neuroticisme était statistiquement significatif pour la prise de nicotine, la dépendance à la nicotine, et les motivations à fumer, chez les fumeurs possédant les génotypes *S/S* et *S/L*. Les sujets avec neuroticisme et le génotype *S/S* avaient beaucoup plus de difficultés à s'arrêter (Hu et coll., 2000). Le génotypage de 5-HTTLPR pourrait permettre d'identifier les fumeurs qui répondraient mieux à des médications psychotropes comme les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (SSRI) (Lerman et coll., 2002). Les sujets porteurs d'un ou deux allèles *S* présentaient une activité cérébrale supérieure face à des images inspirant la frayeur. Cette étude montre une association entre un transporteur de la sérotonine moins performant et une augmentation de l'anxiété (Hariri et coll., 2002).

Gènes des enzymes qui interviennent dans la synthèse des neurotransmetteurs

L'expression des deux enzymes limitantes de la voie de la biosynthèse de la L-DOPA et des catécholamines – la tyrosine hydroxylase – et de la voie de biosynthèse de la sérotonine – la tryptophane hydroxylase – est respectivement induite et inhibée par une injection de nicotine. Des polymorphismes dans les gènes de ces enzymes pourraient donc expliquer une part de la variabilité.

Gène de la tyrosine hydroxylase

La tyrosine hydroxylase (TH) est l'enzyme limitante qui permet l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA. Des souris transgéniques qui surexpriment le gène de la TH semblent moins sensibles à la nicotine que des animaux contrôles (Hiremagalur et coll., 1993). Le gène humain de la TH présente plusieurs polymorphismes : deux faux-sens (Ludecke et Bartholome, 1995 ; Ishiguro et coll., 1998), un SNP dans la région 5' (Ishiguro et coll., 1998) et une répétition variable dans le premier intron (TCAT)n (*HUMTH01-VNTR polymorphism*) (Polymeropoulos et coll., 1991). Ce dernier pourrait modifier la concentration de HVA (un métabolite de la dopamine) dans le liquide céphalorachidien (Jonsson et coll., 1996) ; toutefois, il n'a pas été retrouvé d'association avec le tabagisme (Lerman et coll., 1997).

Gène de la tryptophane hydroxylase

La tryptophane hydroxylase (TPH) est l'enzyme limitante de la synthèse de sérotonine. Plusieurs polymorphismes de son gène ont été décrits dans des

régions non codantes (Ishiguro et coll., 1999) et dans le codon 365 (Han L et coll., 1999). Dans une étude réalisée sur des fumeurs caucasiens, il n'y avait pas d'association avec le fait de fumer. En revanche, apparaissait une association avec l'âge du début de la consommation de tabac, soit 15,6 ans pour le génotype AA et 17,3 ans pour les autres génotypes, en accord avec l'association de cet allèle avec les conduites impulsives (Lerman et coll., 2001). Le génotypage des polymorphismes TPH C218A et C779A, en déséquilibre de liaison, a été réalisé chez 780 sujets caucasiens. Les fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques estimées étaient très significativement différentes pour l'initiation (p = 0,0004) mais n'étaient pas différentes pour la progression (Sullivan et coll., 2001).

Gène de la dopamine bêta-hydroxylase

La dopamine bêta-hydroxylase (DBH) catalyse la conversion de la dopamine en noradrénaline dans les cellules noradrénergiques. Des taux diminués de DBH sont associés à la dépendance aux drogues (Gabel et coll., 1995). Une étude a montré que les fumeurs homozygotes pour l'allèle G du polymorphisme DBH A1368G consommaient moins de cigarettes (– 2,9) et cet effet était particulièrement marqué pour les femmes (– 3,8) et pour les Caucasiens (– 3,8) (RR = 3,2) (McKinney et coll., 2000). Un polymorphisme – C1021T a été récemment décrit. Il s'agit d'un marqueur génétique pour la variabilité des taux plasmatiques de l'activité DBH important à évaluer pour un certain nombre d'affections neuropsychiatriques et l'abus de drogues (Zabetian et coll., 2001).

Gène de la phényléthanolamine N-méthyltransférase

L'enzyme terminale de la voie de biosynthèse des catécholamines, la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT), catalyse la conversion de noradrénaline en adrénaline. Son activité est diminuée dans les régions subcorticales qui subissent une neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer. Les polymorphismes G353A et G148A de la PNMT sont associés aux formes précoces de maladie d'Alzheimer (Mann et coll., 2001).

Gènes des enzymes impliquées dans le métabolisme de neurotransmetteurs (noradrénaline et autres monoamines)

Les principales enzymes du métabolisme impliquées dans la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergiques sont la catéchol-O-méthyltransferase (COMT) et les MAO A et B.

Gène de la catéchol-O-méthyltransferase

Un polymorphisme fonctionnel biallélique commun est présent dans le gène de la COMT ayant pour conséquence une différence d'activité enzymatique entre les deux variants. L'activité enzymatique varie de trois à quatre fois en raison de la transition d'un G en A dans l'exon 4 du gène *COMT*, modifiant

un résidu valine en méthionine au codon 158 de la forme membranaire (Lachman et coll., 1996). Il est possible que l'abus de substance soit associé au génotype correspondant à une activité enzymatique élevée de COMT (Uhl et coll., 1997). Concernant le tabagisme, le polymorphisme A1947G n'est pas associé à l'initiation, la persistance ou l'arrêt (David et coll., 2002).

Gènes des monoamine oxydases

Les gènes codant les MAO sont fortement liés et sont localisés sur le chromosome X. Des niveaux anormaux d'activité de ces enzymes ont été associés à diverses conditions, incluant le tabagisme (Fowler et coll., 1996 ; Whitfield et coll., 2000). En 1996, Fowler et coll. ont montré que le tabagisme mène également à l'inhibition efficace (40 %) des deux types (A et B) d'oxydase de monoamine. Ceci suggère que l'inhibition de MAO par des composés présents dans le tabac ou la fumée de tabac peut renforcer les effets de la nicotine. Partant de ce concept, des stratégies plus pertinentes contre le tabagisme peuvent être développées.

Plusieurs polymorphismes des MAO A et B ont été identifiés ; trois polymorphismes du gène de la MAO A sont associés à des variations de son activité enzymatique, bien qu'ils ne s'accompagnent pas d'un changement d'acide aminé (Hotamisligil et Breakefield, 1991). En ce qui concerne l'enzyme MAO B, un changement de base (A ou G) situé dans l'intron 13 de son gène a été associé dans des études cas-témoins à la maladie de Parkinson (PD) et à la schizophrénie (Kurth et coll., 1993). Dans la PD, il existe une forte association chez les hommes fumeurs, par rapport à des hommes qui n'ont jamais fumé, avec le génotype G (OR = 0,27) et le génotype A (OR = 1,26) du polymorphisme G → A de l'intron 13 (MAO B). Cet effet protecteur de l'allèle G n'a pas été retrouvé chez les femmes (Kelada et coll., 2002).

Les fumeurs porteurs de l'allèle *T* du polymorphisme MAO A C1460T consommaient plus de cigarettes (+ 2,9) que les sujets CC/CT/CO et cet effet était plus marqué pour les hommes et chez les sujets présentant un IMC plus élevé. Les sujets gros fumeurs avaient moins souvent l'allèle MAO A 1460C (RR = 0,3) (McKinney et coll., 2000).

Les génotypes *MAO A VNTR* et *MAO B A644G* ont été étudiés chez 504 patients japonais. Parmi les hommes, il n'y avait pas d'association entre l'habitude de fumer et ces polymorphismes. Le score pour le test de Fagerström (FTND) était significativement plus élevé chez les fumeurs porteurs de l'allèle MAO a à 4 répétitions (5,8/4,7). L'OR du FTND = 6 *versus* FTND < 6 était de 2,72 pour les hommes avec l'allèle MAO A à 4 répétitions. Chez les femmes porteuses de l'allèle MAO A à 4 répétitions, le risque d'être fumeur était diminué (OR = 0,49). Ce polymorphisme influence donc le fait d'être fumeur pour les femmes et la dépendance à la nicotine et l'initiation chez les hommes (Ito et coll., 2003).

Gènes des récepteurs adrénergiques

La relation entre divers variants de ces gènes et le fait de fumer a été étudiée en fonction de diverses caractéristiques des sujets : affections cardiovasculaires, indice de masse corporelle (IMC), asthme, et en relation avec l'activité physique et l'alimentation. L'augmentation du risque d'asthme est importante chez les fumeurs *Arg16/Arg16* pour le polymorphisme ADRB2 Gly16Arg, mais pas pour le variant *Gly27Glu* (OR = 7,81), et cette augmentation est liée à la quantité de cigarettes fumées (Wang et coll., 2001). La relation entre le gène *ADRA2C* et le jeu pathologique est hautement significative (Comings et coll., 2001a). Toutefois, à ce jour, la relation avec le tabagisme n'a pas été étudiée.

Au lieu d'examiner un syndrome dans son intégralité, le groupe de D. E. Comings a opté pour une approche « *line item* » qui recherche une association entre un allèle et un symptôme particulier entrant dans la composition d'un syndrome, lui-même constitué d'un ensemble de symptômes. Les allèles *C1291G* du gène *ADRA2A* sont associés à des symptômes différents de différents types d'affection. L'allèle 1 est présent dans des groupes ayant des symptômes d'internalisation avec anxiété, des symptômes affectifs, schizoïdes et de somatisation. L'allèle 2 est présent dans des groupes ayant des symptômes d'externalisation avec un diagnostic d'ADHD et de trouble oppositionnel avec provocation *(oppositional defiant conduct disorder)*. Cette approche a de multiples avantages puisqu'elle permet d'identifier des clusters de symptômes (associés à chaque type d'allèle) à travers les banques de données (Comings et coll., 2003a).

Gène du « human norepinephrine transporter » (hNET)

Le transporteur de la noradrénaline (*norepinephrine*) est un membre de la famille des transporteurs de neurotransmetteurs Na + et Cl – dépendants qui comprend également le transporteur de la dopamine (DAT1 ou SLC643) et le transporteur de la sérotonine (SERT, HTT ou SLC6A4). Le principal rôle de hNET est de capter la noradrénaline libérée au niveau de la synapse et de la circulation pulmonaire. Cinq mutations faux-sens ont été identifiées au niveau de la séquence de *hNET* mais aucune n'était associée avec des troubles psychiatriques et seul un variant, Gly478Ser, montrait un changement d'activité pharmacologique (Runkel et coll., 2000).

Gènes affectant de multiples neurotransmetteurs

D'autres neurotransmetteurs impliqués dans le conditionnement aux drogues, la sensibilisation comportementale, ou la satiété représentent également de bons candidats pour expliquer en partie la dépendance au tabac.

Gènes de la famille des neurotrophines

Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) a été impliqué dans le conditionnement aux drogues et la sensibilisation comportementale. Son implication

dans la dépendance semble reliée au contrôle de l'expression du récepteur D3 de la dopamine dans le noyau accumbens (Guillin et coll., 2001). Les souris invalidées pour les gènes codant certains facteurs de type neurotrophine montrent des réponses anormales à la cocaïne et aux opiacés : les souris ayant de faibles taux de neuropeptide Y (NPY) boivent plus d'alcool, à l'inverse de celles ayant des taux élevés, qui s'abstiennent plutôt (Thiele et coll., 1998 ; Murtra et coll., 2000) ; les souris KO pour *BDNF* ont une réponse diminuée, alors que les souris KO pour *GDNF* (*glial-derived neurotrophic factor*) montrent une réponse augmentée (Horger et coll., 1999 ; Messer et coll., 2000). Un site polymorphe dinucléotidique, situé 1 kb en amont du site d'initiation de la transcription, a été décrit (Proschel et coll., 1992). Ce polymorphisme n'a pas été étudié dans le cadre du tabagisme.

Gènes des récepteurs aux opiacés

Les opiacés sont des substances d'abus qui agissent également sur les neurones dopaminergiques. Un polymorphisme SNP a été identifié dans la région codante du gène *OPRM1* (récepteur opiacé mu) (Bond et coll., 1998). Le polymorphisme A118G semble être un facteur de risque modéré pour la dépendance aux drogues, sans être spécifique d'une substance particulière (Schinka et coll., 2002), et conditionne l'effet constricteur de la pupille par le M6G (morphine-6-glucuronide) (Lötsch et coll., 2002). Le gène codant la proenképhaline (PENK) est associé à la dépendance aux opiacés (Comings et coll., 1999a).

Gènes des récepteurs cannabinoïdes

Le récepteur CB1 médie une grande part des activités pharmacologiques du cannabis, mais il a été récemment impliqué dans la rechute de prise de psychostimulants, des substances qui n'interagissent pourtant pas directement avec ce récepteur (De Vries et coll., 2001). Les souris invalidées pour le gène *CB1* montrent une réponse de type récompense diminuée à la morphine (Ledent et coll., 1999). Un polymorphisme fréquent a été décrit dans un exon codant CB1 (Gadzicki et coll., 1999). Le polymorphisme microsatellite (AAT)n qui comprend 9 allèles a été étudié chez 92 sujets traités pour addiction à diverses substances et 114 témoins. Les génotypes ont été répartis en 2 groupes : = 5 répétitions et < 5 répétitions. Le nombre d'injection i.v. de drogues était significativement plus grand chez les sujets porteurs d'un génotype = 5 répétitions par rapport au sujets porteurs de celui < 5 répétitions ($p = 0{,}005$) (Comings et coll., 1997b). Ainsi, on peut penser qu'un rôle modulateur des récepteurs cannabinoïdes peut également être impliqué dans la rechute au tabac, voire directement dans les effets renforçants du tabac.

Un SNP (Pro129Thr), à l'état homozygote dans le gène codant la *fatty acid amide hydrolase* (FAAT), la principale enzyme de dégradation des endocannabinoïdes, confère à l'enzyme une plus grande sensibilité à la dégradation protéolytique et est associé à de sévères problèmes liés à la consommation de drogues et d'alcool (Sipe et coll., 2002).

Gènes des récepteurs au GABA et au glutamate

L'acide gamma-aminobutyrique et le glutamate sont les neurotransmetteurs les plus exprimés dans le système nerveux central. Ils sont respectivement inhibiteur et excitateur de l'activité neuronale. Les neurones du noyau accumbens sont GABAergiques (Scheel-Kruger, 1986). Ces derniers reçoivent de nombreuses afférences glutamatergiques, notamment en provenance des structures corticales (Cornish et Kalivas, 2000 ; Park et coll., 2002). Ces neurotransmetteurs ont été impliqués dans la dépendance. Ainsi, une substance qui modifie le taux de GABA est active dans un modèle de dépendance à la nicotine (Bevins et coll., 2001). Par ailleurs, le rôle du glutamate est essentiel dans la dépendance aux psychostimulants. Son rôle dans la dépendance à la nicotine a été peu étudié à ce jour. Différents polymorphismes des récepteurs de ces neurotransmetteurs ont été identifiés (Chen et coll., 1996 ; Nishiguchi et coll., 2000 ; Sakurai et coll., 2000 ; Hong et coll., 2001 ; Ohtsuki et coll., 2001 ; Shibata et coll., 2001 ; Begni et coll., 2002 ; Li et coll., 2002 ; Tsai et coll., 2002 ; Williams et coll., 2002).

Gène de la cholécystokinine (CCK)

La CCK est un neuropeptide impliqué dans la satiété. Des études chez l'animal ont montré que l'exposition aiguë ou chronique à la nicotine se traduisait par une perte de poids associée à une augmentation de la CCK dans l'hypothalamus et que les antagonistes de la CCK amélioraient les symptômes du sevrage à la nicotine. L'allèle *T* du polymorphisme C – 45T de la région de fixation de Sp1 du promoteur du gène de la CCK a été trouvé associé au tabagisme dans deux groupes d'individus.

Chez 191 femmes caucasiennes participant à une étude sur l'obésité, l'allèle *T* était présent chez 15 % des non-fumeuses, 20 % des ex-fumeuses et 58 % des fumeuses actuelles (26,8 % des fumeuses). Il n'y avait pas d'association avec l'IMC. Chez 725 parents de jumeaux de l'étude du *Minnesota twin and family study of drug abuse*, la dépendance à la nicotine était associée à l'allèle *T*, au genre (hommes > femmes), mais pas à l'IMC. Les variants de la CCK représentent donc un facteur de risque pour le tabagisme (Comings et coll., 2001b).

Gènes qui régulent les réponses endocrines au stress

Des polymorphismes communs dans les gènes qui régulent le système de réponse comportementale au stress pourraient être impliqués (*corticotropin-releasing factor* et neuropeptide Y). Compte tenu du rôle potentiel du stress et de l'anxiété dans la persistance de l'usage du tabac, des variations dans ces gènes pourraient contribuer aux difficultés à s'arrêter.

Gènes des récepteurs de la corticotropin-releasing hormone (CRH1 et CRH2)

L'inactivation des gènes des récepteurs de la *corticotropin-releasing hormone* est associée à une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, système de

réponse au stress. L'inactivation du gène du récepteur CRH2 chez la souris est associée à un phénotype de sensibilité au stress et d'anxiété. L'inactivation du gène du récepteur CRH1 chez la souris est associée à une augmentation de la prise d'alcool (Sillaber et coll., 2002). La mise en évidence de plusieurs polymorphismes chez l'homme a permis de rechercher une relation chez des patients présentant différents troubles affectifs unipolaires et bipolaires. Une association a été mise en évidence dans une série de patients mais n'a pu être répliquée (Villafuerte et coll., 2002). Le stress est un facteur modulateur de l'association entre DRD2 et l'alcoolisme, les scores des sujets *A1A1* étant considérablement augmentés en cas d'exposition préalable au stress (Madrid et coll., 2001).

Gènes et traits de personnalité, variables sociodémographiques et d'attitude

Il est de plus en plus probable que le comportement fumeur est un phénotype polygénique lié à la personnalité. Dès 1987, Cloninger a proposé trois dimensions de personnalité de base pour le tempérament : une tendance activatrice à rechercher la nouveauté *(novelty seeking)*, une tendance inhibitrice à éviter tout dommage ou désagrément ou frustration, à éviter la douleur *(harm avoidance)*, et une tendance à dépendre des récompenses ou renforcements qui participeraient au maintien du comportement *(reward dependence)*. La recherche de nouveauté de même que l'évitement du danger utilisent principalement les voies dopaminergiques et la dépendance à la récompense s'appuie sur les voies médiées par la noradrénaline. Par la suite, une nouvelle dimension du tempérament, la persistance, puis trois nouvelles dimensions du caractère, ont été ajoutées pour former l'« inventaire du tempérament et du caractère » ou TCI *(Temperament and character inventory)* (Cloninger, 1987).

En accord avec le rôle attribué aux systèmes dopaminergiques dans la dépendance à la nicotine, plusieurs études d'association génétique ont recherché l'implication des gènes codant des récepteurs dopaminergiques et le transporteur de la dopamine. Ainsi le gène DRD4 est associé à la recherche de nouveauté (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et Belmaker 1997 ; Ebstein et coll., 1997 ; Ono et coll., 1997 ; Noble et coll., 1998). Les gènes *DRD2* et *DAT1* ont été associés à la recherche de nouveauté, au comportement schizoïde d'évitement du danger (Blum et coll., 1997) et différents gènes liés à la sérotonine ont été associés à plusieurs traits (Ebstein et coll., 1997 ; Manuck et coll., 1999 ; Mazzanti et coll., 1998). Une analyse de régression multivariée a été utilisée pour étudier le rôle de 59 gènes candidats par rapport aux sept traits du TCI et pour tester l'hypothèse selon laquelle des traits spécifiques de personnalité sont associés à des gènes particuliers. Une association entre le polymorphisme VNTR < 4 ou > 4 de DRD4 et les scores pour la transcendance spirituelle (TCI), avec un effet maximal pour l'attirance spirituelle, a été mise en évidence (Comings et coll., 2000d). Alors qu'une

certaine tendance allant dans le sens de l'hypothèse de Cloninger a été retrouvée, ce qui prédominait était plutôt la tendance à l'implication de différents rapports de groupes de gènes liés sur le plan fonctionnel et de différents génotypes des mêmes gènes pour différents traits (Comings et coll., 2000d).

Cependant, comme on peut le constater le plus souvent pour les traits polygéniques complexes, dans le cas des résultats concernant un seul gène ou un petit nombre de gènes, il existe également un grand nombre de rapports négatifs et apparemment contradictoires. Ceci n'est pas surprenant quand on sait que chaque gène ne rend compte que d'une part limitée, et surtout variable d'un groupe ethnique à l'autre, de la variance totale dans un contexte d'hétérogénéité génétique. Compte tenu de l'hétérogénéité génétique, on peut penser que les variations de gènes liés sur le plan fonctionnel peuvent se substituer les unes aux autres. La méthode la plus efficace est donc d'examiner les effets additifs de plusieurs gènes candidats et surtout de différents groupes de gènes liés sur le plan fonctionnel (Comings et coll., 2000c).

Contrairement aux études sur l'alcoolisme, il existe peu de recherches concernant la relation entre les traits de personnalité et la vulnérabilité au tabagisme. Les réponses aux questionnaires *Tridimensional personality questionnaire* et *Eysenck personality questionnaire* (recherche de nouveauté, évitement de la douleur, besoin de récompense) et des variables sociodémographiques ou d'attitude (conformisme et conservatisme social, religieux, politique, niveau d'éducation, implication religieuse) ont été analysées dans trois cohortes scandinaves et australiennes afin de rechercher d'éventuelles corrélations entre des traits de personnalité et l'initiation, la persistance, et le fait d'être un gros fumeur. Des associations significatives ont été mises en évidence mais étaient trop modestes pour contribuer de façon notable à la variance génétique (Heath et coll., 1995). Trois hypothèses sont actuellement proposées :

- les troubles psychopathologiques ou la vulnérabilité psychologique mèneraient au tabagisme ;
- le tabagisme favoriserait le développement de troubles psychopathologiques ;
- des facteurs de risque communs et corrélés seraient à l'origine des deux.

Autres gènes

D'autres gènes associés à des traits de personnalité ou à des troubles psychopathologiques comme la dépression sont également de bons candidats.

Deux études ont respectivement examiné le rôle de 59 et de 42 gènes candidats, pour sept traits de personnalité, l'ADHD, le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites. Alors que certains gènes étaient effectivement associés à des traits particuliers (*MME* et *ESR1* avec l'anxiété ; *NAT1* lent avec l'abus de substance), la tendance la plus importante était

l'implication de différents rapports de gènes reliés sur le plan fonctionnel et de différents génotypes des mêmes gènes pour différents traits. Alors que la voie noradrénergique joue un rôle plus important que les voies sérotoninergique et dopaminergique dans l'ADHD, les gènes codant des neuropeptides ou modulant l'action des hormones sont plus fortement impliqués dans le trouble oppositionnel avec provocation (gènes *CCK*, CYP19, *ESR1*, *AR* et *INS*) (Comings et coll., 2000a et c ; Comings et Blum, 2000).

Les protéines tyrosine phosphatases sont impliquées dans le régulation des activités sérotoninergiques et dopaminergiques du système nerveux central. L'homozygotie pour l'allèle *ACP1*A* est associée à la dépression majeure chez les hommes. Parmi des sujets atteints de la maladie de Gilles de la Tourette (TS), l'allèle *nonA* était significativement associé à des comorbidités comme l'ADHD et le trouble des conduites mais pas à la TS elle-même (Bottini et coll., 2002b). Par ailleurs, l'allèle *ACP1*A* du gène de la phosphatase acide, associé aux taux de triglycérides chez la femme obèse, confère une protection contre l'hypertriglycéridémie (Bottini et coll., 2002a).

Des études portant sur les effets sensoriels visuels, olfactifs et gustatifs de la nicotine et de la fumée (chaleur) de la cigarette indiquent que les stimuli olfactifs et gustatifs conditionnés de la fumée de cigarette peuvent influencer la classification hédonique et le renforcement liés au fait de fumer. Les femmes y seraient plus sensibles que les hommes (Perkins et coll., 2001a). On commence à décrire les gènes des récepteurs olfactifs et on en dénombre aujourd'hui plus de 330. Les gènes des récepteurs aux goûts sont moins nombreux : on connaît aujourd'hui 12 gènes codant les sous-unités T2R et 3 gènes codant les sous-unités T1R1-3, et chez la souris un gène de récepteur à une phéromone, V1RL1. Des polymorphismes chez l'homme et chez la souris dans un gène T2R confèrent une sensibilité différente au goût sucré et à certains acides aminés (Nelson et coll., 2001).

Le tableau 10.I rassemble les résultats sur les gènes pouvant être impliqués dans les associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation.

Réponse aux traitements

L'étude de la variabilité de la réponse individuelle aux médicaments, ou pharmacogénétique, prend un essor considérable et les données concernant la réponse aux différents types de traitements du tabagisme devraient permettre d'envisager des traitements personnalisés plus efficaces. Quelques exemples illustrant les différentes possibilités sont décrits ci-dessous.

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
Métabolisme de la nicotine			
CYP2A6	Cytochrome P450 2A6	Quantité de cigarettes, capacité à s'arrêter, cancer du poumon. Importantes variations ethniques (13 polymorphismes)	
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1	Taux de cotinine urinaire (fumeurs intermédiaires)	
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6	Arrêt : pas de relation sauf ultramétaboliseurs	Métaboliseurs lents : traits de personnalité
CYP1A1	Cytochrome P450 1A1	Cancer du poumon avec GSTM1 nul	
UGT	N-glucuronidation O-glucuronidation	Polymorphisme du taux de cotinine sérique chez les Noirs	
GSTA1	Glutathion *S*-transférase A	Risque de cancer colorectal	
Récepteurs cholinergiques nicotiniques			
CHRNA4	*Nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit*		Pas d'ADHD (polymorphisme Cfo1), mais problème d'inattention (SNP intron 5'), jeu pathologique, alcool, IGE Alzheimer : avec CHRNA3
CHRNA7	*Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit*		Schizophrénie : analyse de liaison 15q14, analyse d'association, inhibition P50 (variants du promoteur)
CHRNB2	*Nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit*	Pas d'initiation, pas de progression vers la dépendance à la nicotine (4 polymorphismes et haplotypes)	Dépression pas d'IGE ADNFLE (*Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*)
CHRM2	*Cholinergic muscarinic 2 receptor*	Non sensible à la nicotine	Cognition, dépression majeure (femmes) (A1890T 1/1)
Voie dopaminergique			
TH	Tyrosine hydroxylase	Pas de tabagisme	Bipolaire
DRD1	*Dopamine receptor D1*	Quantité de cigarettes (effet additif de DRD1 et DRD2)	TS, alcool, comportement sexuel, polyconsommation, bipolaire (liaison). Jeu pathologique

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
DRD2	*Dopamine receptor D2*	Quantité de cigarettes, âge tabagisme, DRD2-A2 : moins fumeurs DRD2-A1 : amplitude de P300 diminuée chez fumeurs Ethnie ; analyse de liaison négative	SCZD, P300, alcool, polyconsommation, jeu pathologique, ADHD, comportement sexuel, diminution du métabolisme cérébral du glucose (A1), *glucose bingeing*, schizoïde/évitant, comportement antisocial, alcoolisme stress dépendant (A1/A1), récompense, recherche de nouveauté, extravagance. Interaction avec leptine et IMC, troubles psychiatriques (femmes), anovulation, fécondité, obésité, taille
DRD3	*Dopamine receptor D3*		Cocaïne, drogue et schizophrénie (homozygotes pour l'allèle *Bal I*), recherche de sensations
DRD4	*Dopamine receptor D4*	Tabagisme, *cues*, *craving*, sevrage, réponse aux TSN (VNTR > 7 allèles) Tabagisme maternel facteur de risque pour ADHD	Abus de drogues, transcendance spirituelle, jeu pathologique, impulsivité, compulsivité, conduites addictives, TS, AHDH, recherche de nouveauté (VNTR 48 pb > 7 allèles)
DRD5	*Dopamine receptor D5*	Initiation du tabagisme (4 polymorphismes), pas de progression	ADHD
DBH	*Dopamine beta hydroxylase*	Quantité de cigarettes (1368A, plus)	ADHD, TS. Effets additifs et soustractifs : DRD2, DBH, DAT1
SLC6A3/ DAT1	*Dopamine transporter*	VNTR SLC6A3-9 : moins fumeurs, âge tabagisme, longueur des arrêts	ADHD (réponse traitement), comportements schizoïde/évitant, jeu pathologique Recherche de nouveauté, de récompense (VNTR SLC6A3-9)
ACE	*Angiotensin converting enzyme*	Quantité de cigarettes (I/I, plus élevée)	
BDNF	*Brain derived neurotrophic factor*		Tour du génome : réponse thérapeutique SCZD Polyconsommation (172-176 allèles protecteurs)
Voie sérotoninergique			
TPH	Tryptophane hydroxylase	Tabagisme âge (TPH C779A AA plus tôt), initiation, pas de progression	Impulsivité, hostilité, suicide, jeu pathologique
HTR1A	*5 hydroxytryptamine receptor 1A*		ADHD (C1018G), pas de jeu pathologique
HTR1B	*5 hydroxytryptamine receptor* 1B		Agressivité (souris *knock-out*), alcoolisme antisocial. Pas de schizophrénie (14 polymorphismes). Migraine (sumatriptan). Pas de jeu pathologique. Tentatives de suicide, TOC

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
HTR2C	*5 hydroxytryptamine receptor 2C*		Pas d'alcoolisme. Jeu pathologique Cys23Ser
HTR2A	*5 hydroxytryptamine receptor 2Ar*		Pas de jeu pathologique ADHD (allèle His452Tyr)
SLC6A4/ 5-HTTLPR	Transporteur de sérotonine	Tabagisme (*5-HTTLPR L*), âge, initiation, persistance, arrêt (*S/S* plus difficile) addiction précoce (10/10)	Neuroticisme, anxiété, dépendance alcool (allèle *S*), ADHD, opioïdes (hommes), degré d'émotivité (*S*). Jeu pathologique
TDO2	Tryptophane 2,3-dioxygénase		ADHD, TS, polyconsommation
Voie adrénergique			
COMT	Catéchol O-méthyltransférase	Pas de tabagisme 1947A/G	ADHD, héroïne
MAO a	Monoamine oxydase A	Quantité de cigarettes (MAO a 1460C) (moins), tabagisme (femmes), initiation (hommes), FTND (= 6/ < 6) plus élevé avec 4 répétitions	ADHD (voie adrénergique > voies sérotoninergique, dopaminergique) Neuroticisme, TS, polyconsommation, Protection Parkinson (allèle G, hommes)
MAO B	Monoamine oxydase B	Quantité de cigarettes	Parkinson + tabac, genre
ADRA2C	*Adrenergic receptor alpha 2 C*		ADHD Jeu pathologique, lecture (TS), effets additifs : ADRA2A + ADRA2C + DBH
ADRB2	*Adrenergic receptor beta 2*	Quantité de cigarettes	Tabagisme (Arg 16) augmente le risque d'asthme, susceptibilité au gain de poids avec LEPR et interaction avec exercice
ADRA2A	*Adrenergic receptor alpha 2A*		ADHD, TS, irritabilité, hostilité, impulsivité, mémoire, symptômes externalisants (allèle 2), anxiété, affectivité, schizoïde, somatisation, symptômes internalisants (allèle 1)
PNMT	Phényléthanolamine N-méthyltransférase		(G148A) perte de poids, Alzheimer précoce (G148A, G353A)
NET	Transporteur de norépinephrine		ADHD (Ala457Pro)
Récepteurs opioïdes, cannabinoïdes			
OPRM1	*Opioid receptor mu*		Polyconsommation non spécifique (A118)
MME	*Membrane metalloendopeptidase (= neutral endopeptidase, = enkephalinase)*		Anxiété, P300 diminuée (si allèles faible nombre répétitions (GT)n)
PENK	*Proenkephalin*		Dépendance aux opiacés (allèle = 81 pb)

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
CNR1	*Cannabinoid receptor*		P300, polyconsommation plus élevée si (AAT)n = 5
FAAH	*Fatty acid amide hydrolase*		Polyconsommation, alcool (A/A C385A)
Autres			
CRH1	*Corticotropin releasing hormone receptor*		Alcool (souris)
NMDR1	*N-methyl-D-aspartate receptor*		Jeu pathologique
GABAR3	*GABA receptor 3*		ADHD
NAT1	N-acétyltransférase 1		Abus de drogues modéré à sévère (NAT1*10)
PS1	*Presenilin 1*		Jeu pathologique
ACP1	*Acid phosphatase 1, Protein tyrosin phosphatase*		Dépression, ADHD TS (nonA/nonA), Protecteur contre hypertriglycéridémie (ACP1*A)
CYP19	Aromatase Cytochrome P450 19		Troubles du comportement
ESR1	*Estrogen receptor*		Troubles du comportement, anxiété (SS, LS, LL)
AR	*Androgen receptor*		ADHD, agression, impulsivité, sexualité précoce, troubles du comportement
INS	Insuline		Troubles du comportement
CCK	Cholécystokinine	Dépendance nicotine (allèle T C-45T)	Troubles du comportement
LEP	Leptine		Obésité et désordres psychiatriques associés, âge de la puberté, interaction avec DRD2
ALDH2	Aldéhyde déshydrogenase		ALDH2*2 protecteur/alcoolisme
ADH	Alcool déshydrogenase		Tour du génome : polyconsommation

ADHD : *attention deficit hyperactivity disorder ;* IGE : *idiopathic generalized epilepsies* ; ADNFLE : *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy* ; SNP : *single nucleotide polymorphism ;* SCZD : syndrome schizoïde ; IMC : indice de masse corporelle ; TSN : traitement de substitution nicotinique ; TS : maladie de Gilles de la Tourette ; VNTR : *variable number of tandem repeats* ; TOC : troubles obsessionnels compulsifs ; FTND : *Fagerström Test for Nicotine Dependence* ; LEPR : récepteur de la leptine

Traitement par les substituts nicotiniques (DRD4 et CYP2A6)

Les fumeurs déprimés homozygotes pour les allèles courts du gène du récepteur D4 de la dopamine (DRD4) sont meilleurs répondeurs aux traitements substitutifs à la nicotine que ceux possédant les allèles longs (Lerman et coll., 1998a).

L'inhibition de CYP2A6 pourrait être utilisée pour réduire la consommation de tabac et l'apparition des substances cancérigènes dérivées du tabac. En effet, l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs (tranylcypromine, methoxsalen) réduit la consommation de tabac comme cela a été observé chez les sujets porteurs d'allèles défectifs. De plus, les sujets porteurs d'allèles dupliqués pourraient également bénéficier de cet effet inhibiteur (Sellers et Tyndale, 2000 ; Tyndale et coll., 2001).

Vulnérabilité aux symptômes de l'abstinence, bupropion et CYP2B6

Le bupropion est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Le gène *CYP2B6* a été impliqué à la fois dans la pharmacocinétique du bupropion et dans le métabolisme de la nicotine. La nicotine, à fortes concentrations, est métabolisée par CYP2B6 dans le foie, induit CYP2B6 dans le cerveau de rat et est associée à des taux élevés de CYP2B6 dans le cerveau chez l'homme. L'allèle *1459T* du polymorphisme C1459T associé à une activité diminuée est présent chez 30 % des Caucasiens. Il est donc possible que des variations dans ce gène affectent la variabilité de réponse au bupropion. Au cours d'une étude (figure 10.7), 426 sujets fumeurs d'origine caucasienne européenne consultant pour s'arrêter de fumer ont reçu du bupropion ou un placebo. Les fumeurs porteurs de l'allèle déficient présentaient des symptômes de *craving* plus accentués et montraient plus de rechutes (x 1,5 femmes). Ces effets étaient modifiés par une interaction genre x génotype x traitement, le bupropion atténuant les effets du *craving* liés au génotype plus accentués chez les femmes porteuses de l'allèle muté (19 % d'abstinence avec placebo *versus* 54 % d'abstinence avec bupropion). L'effet sur l'arrêt ne semble pas lié aux niveaux plasmatiques de l'hydroxybupropion. Si ces travaux sont confirmés, le génotypage de *CYP2B6* (et d'autres gènes comme *SLC6A4*, *DAP1*, *SLC6A3*) pourrait permettre un traitement plus adapté au terrain génétique de l'individu (Lerman et coll., 2002).

Sevrage alcoolique, traitement par le tiapride, némonapride et DRD2

Le tiapride est un antagoniste des récepteurs DRD2. Le variant *E8AA* du polymorphisme A → G exon 8 du gène *DRD2* est associé à la dépression, l'anxiété, le suicide, la sévérité du sevrage alcoolique et à la diminution de la réponse après apomorphine (sécrétion d'hormone de croissance GH). Les sujets porteurs du variant *E8AA* nécessitaient des doses augmentées de tiapride et montraient des scores d'anxiété et de dépression supérieurs au début du traitement et après 2 semaines de sevrage alcoolique (Lucht et coll., 2001).

De même, l'allèle *DRD2A1* du variant *TaqIA* est associé à la réponse au némonapride, un antagoniste sélectif de la dopamine dans la schizophrénie.

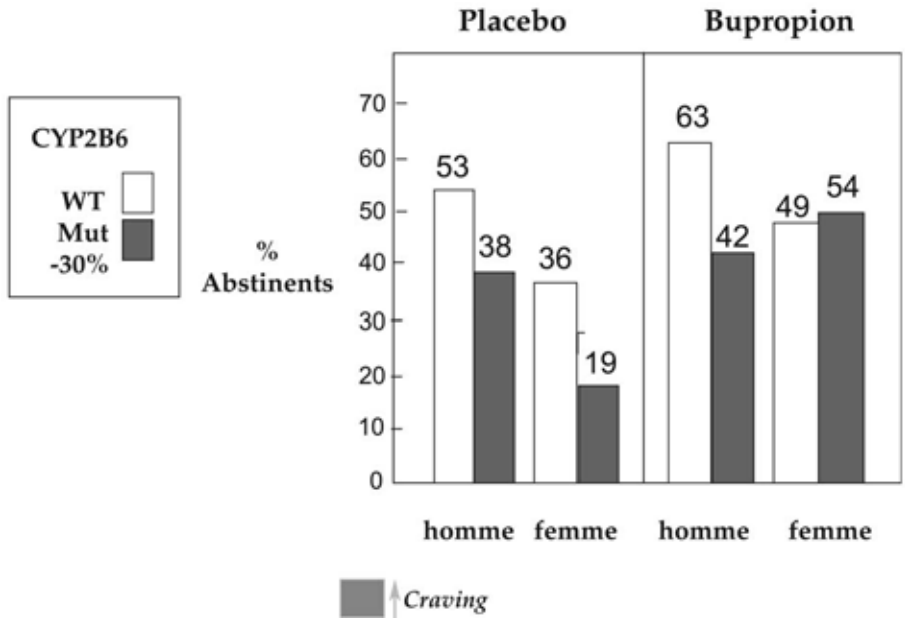


Figure 10.7 : Vulnérabilité aux symptômes de l'abstinence, bupropion, génotype *CYP2B6*, genre (d'après Lerman et coll., 2002)

Les agonistes de la dopamine exagèrent les symptômes de la schizophrénie (Suzuki et coll., 2000).

En conclusion, d'après les études réalisées à ce jour, on peut considérer que les gènes impliqués dans la dépendance au tabac se subdivisent en groupes de gènes participant respectivement à la vulnérabilité à l'initiation, la tolérance, la persistance, l'arrêt et l'abstinence. Les différents aspects de la dépendance montrent de surcroît des différences importantes selon l'ethnie, l'âge et le genre. On commence à identifier les loci de susceptibilité génétique pour la dépendance à la nicotine, sur les chromosomes 2, 4, 5, 10, 16, 17 et 18 par des analyses familiales, avec les limites inhérentes à ces approches dans le cas d'affections polygéniques (Straub et coll., 1999). Mais ce sont surtout les études d'association avec, dans un petit nombre de cas, des tests de type TDT appliqués à des gènes candidats qui révèlent peu à peu l'implication d'un certain nombre de gènes, dix-huit à ce jour.

Les notions d'assortiment de gènes, d'haplotype et de proportion de la variance expliquée n'ont pas encore été abordées dans le cas du tabagisme (Comings, 2003 ; Junien, 2003). Alors que tant de voies comprenant plusieurs gènes peuvent être impliquées simultanément, chacune des études n'a porté que sur un très petit nombre de gènes (1 à 3) et, dans la majorité des cas, la part de la variance ainsi expliquée n'a pas été estimée ou bien reste

modeste (0,4 à 2 %). Les ensembles constitués par ces facteurs de vulnérabilité se chevauchent très vraisemblablement tout en interagissant avec des facteurs environnementaux communs et/ou propres à chaque individu.

Une très petite partie des gènes/voies candidat(e)s possibles a été explorée et seulement trois exemples d'interactions gène-gène ont été décrits ; ils concernent respectivement les interactions entre *DRD2* et *SCL6A3*, *DRD2* et *MAO B*, *DBH* et *MAO A*. Celles-ci pourraient avoir un impact notable dans le cadre de la dépendance au tabac en augmentant considérablement le risque global par rapport au risque lié à chaque facteur pris isolément. Du fait du dialogue permanent entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux variables et des interactions possibles entre différents variants de différents gènes, des études portant sur plusieurs dizaines, voire centaines, de gènes sont indispensables. Les approches devront être pangénomiques.

Puisque plusieurs marqueurs, situés à l'intérieur d'un gène ou de plusieurs gènes appartenant à un même cluster peuvent être en déséquilibre de liaison, il est important d'identifier les haplotypes présents dans la population étudiée et d'utiliser des programmes informatiques appropriés pour déduire la configuration haplotypique la plus probable à partir d'un génotype donné.

S'il existe des études portant sur le rôle des variants de gènes impliqués dans les mécanismes d'action de la nicotine et d'autres substances addictives, elles ne portent en général que sur un seul gène à la fois et ne tiennent aucun compte des haplotypes. Elles montrent une relation positive entre un polymorphisme d'un gène et différents aspects de la dépendance, avec des différences selon l'ethnie, l'âge, et le genre. Il ressort que le gène du cytochrome P450 CYP2A6 est le principal responsable du métabolisme (80 %), (avec *CYP2E1* et *CYP2D6 ultrarapides* pour une part beaucoup plus faible). Des variants de *CYP2A6* ont été identifiés et leur rapport avec la variabilité de la dépendance n'a pu être démontré que dans les populations (asiatiques) dans lesquelles ces variants sont suffisamment fréquents. Compte tenu de l'importance des différences entre populations, l'étude des haplotypes pourrait permettre de résoudre certaines controverses.

Cependant, le gène *CYP2A6* n'est pas le seul à expliquer les différences interethniques et interindividuelles de comportement vis-à-vis du tabac. D'autres gènes sont impliqués dans la variabilité, tels *CYP2E1* et des gènes d'UGT (non encore identifiés) qui semblent expliquer la variabilité chez les Noirs. Ces autres gènes constituent autant de pistes intéressantes pour intervenir au niveau du métabolisme de la nicotine.

L'inhibition de CYP2A6 pourrait être utilisée pour réduire la consommation de tabac et l'apparition de substances cancérigènes dérivées du tabac. En effet, l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs (tranylcypromine, methoxsalen) réduit la consommation de tabac et aide les patients à s'arrêter comme cela a été observé chez les sujets porteurs d'allèles défectifs.

Un polymorphisme au niveau de *CYP2B6*, qui métabolise dans le cerveau la nicotine et le bupropion, permet de discriminer par un test génétique les femmes susceptibles de bénéficier d'un traitement par cet antidépresseur. En effet, un allèle (*C1459T*) associé à une activité diminuée de cette enzyme, et qui est présent chez 30 % des Caucasiens, est associé à des symptômes de sevrage plus sévères chez les hommes et surtout chez les femmes. Or ce sont essentiellement les femmes porteuses de cet allèle qui bénéficient le plus du traitement par le bupropion. Ceci n'est certes qu'un début, mais il est clair qu'avec l'identification d'autres polymorphismes dans d'autres gènes, on devrait être capable d'adapter les traitements au terrain génétique du patient et de traiter plus efficacement.

La quantité de cigarettes fumées, bien qu'elle ne soit pas toujours le reflet de la quantité de substance addictive absorbée et biodisponible, est la variable qui montre la plus forte héritabilité. On estime que 85 % de la variance est attribuable à des facteurs génétiques et cette héritabilité a été, à ce jour, associée à des variants de sept gènes différents.

Il est possible d'espérer que des profils multigéniques (comme par exemple pour le jeu pathologique) expliquant, ensemble, une fraction substantielle de la variance offriront la possibilité de classer les patients en différents sous-types qui dépendront de l'étiologie moléculaire de leur comportement vis-à-vis du tabac. Il sera alors possible, grâce à la définition de jeux appropriés des marqueurs génétiques à étudier, de :

- détecter les enfants à haut risque de devenir dépendants dans le cadre d'un contexte familial suggérant une forte vulnérabilité génétique ;
- mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable ;
- soulager les patients des symptômes du sevrage en proposant des stratégies plus efficaces ;
- prescrire en première intention la meilleure approche médicamenteuse et/ou psychologique pour aider les patients fumeurs présentant une comorbidité ;
- concevoir des stratégies de communication plus personnalisées destinées à améliorer et à mieux cibler les messages sur les dangers du tabac pour des sous-types reconnus de fumeurs (fond génétique, stade, âge, genre, groupe ethnique, traits de personnalité, troubles cognitifs...) et de proposer des stratégies de remplacement adaptées pour compenser un défaut métabolique ou la dépendance à la récompense (sport...).

Les modes de raisonnement pour de tels modèles multigéniques n'ont par conséquent rien à voir avec ceux que l'on a utilisés jusqu'à présent pour les affections rares monogéniques (Comings, 1998). Il est tout à fait vraisemblable qu'au-delà d'un certain seuil (7 à 8) d'allèles délétères de gènes, le risque d'un individu deviendra cohérent. Il est donc hautement souhaitable d'identifier un plus grand nombre de facteurs de vulnérabilité afin d'identifier les individus ayant un risque accru (tabagisme passif, adolescents à haut risque de dépendance...).

En revanche, et quand bien même certains tests génétiques « plutôt favorables » le suggéreraient, il ressort de ces différentes considérations que l'espoir, éthiquement insupportable, de « cigarette sûre » (*safe*) est surtout scientifiquement aberrant.

BIBLIOGRAPHIE

AHIJEVYCH KL, TYNDALE RF, DHATT RK, WEED HG, BROWNING KK. Factors influencing cotinine half-life during smoking abstinence in African American and Caucasian women. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 423-431

ANOKHIN AP, TODOROV AA, MADDEN PA, GRANT JD, HEATH AC. Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking. *Genet Epidemiol* 1999, **17** (Suppl. 1) : S37-S42

ARINAMI T, GAO M, HAMAGUCHI H, TORU M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 577-582

ARINAMI T, ISHIGURO H, ONAIVI ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol* 2000, **410** : 215-226

ARIYOSHI N, SEKINE H, SAITO K, KAMATAKI T. Characterization of a genotype previously designated as CYP2A6 D-type : CYP2A6*4B, another entire gene deletion allele of the CYP2A6 gene in Japanese. *Pharmacogenetics* 2002a, **2** : 501-504

ARIYOSHI N, MIYAMOTO M, UMETSU Y, KUNITOH H, DOSAKA-AKITA H et coll. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 890-894

BAULIEU EE, ROBEL P, SCHUMACHER M. Neurosteroids : beginning of the story. *Int Rev Neurobiol* 2001, **46** : 1-32

BEGNI S, POPOLI M, MORASCHI S, BIGNOTTI S, TURA GB, GENNARELLI M. Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) Ser310Ala polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 416-418

BENJAMIN J, LI L, PATTERSON C, GREENBERG BD, MURPHY DL, HAMER DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 81-84

BENOWITZ NL. Pharmacology of nicotine : addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996, **36** : 597-613

BENOWITZ NL, JACOB P 3rd, PEREZ-STABLE E. CYP2D6 phenotype and the metabolism of nicotine and cotinine. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 239-242

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, FONG I, MODIN G, HERRARA B, JACOB P 3rd. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **291** : 1196-1203

BERGEN AW, CAPORASO N. Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 1365-1375

BERTILSSON L, ALM C, DELAS CARRERAS C, WIDEN J, EDMAN G, SCHALLING D. Debrisoquine polymorphism and personality. *Lancet* 1989 : 555

BEVINS RA, BESHEER J, PICKETT KS. Nicotine-conditioned locomotor activity in rats : dopaminergic and GABAergic influences on conditioned expression. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **68** : 135-145

BIERUT LJ, DINWIDDIE SH, BEGLEITER H, CROWE RR, HESSELBROCK V et coll. Familial transmission of substance dependence : alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking : a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 982-988

BIERUT LJ, RICE JP, EDENBERG HJ, GOATE A, FOROUD T et coll. Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 2000, **90** : 299-302

BLUM K, BRAVERMAN ER, WU S, CULL JG, CHEN TJ et coll. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 239-246

BOND C, LAFORGE KS, TIAN M, MELIA D, ZHANG S et coll. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity : possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 9608-9613

BOOMSMA DI, KOOPMANS JR, VAN DOORNEN LJP, ORLEBEKE JF. Genetic and social influences on starting to smoke : a study of Dutch adolescent twins and their parents. *Addiction* 1994, **89** : 219-226

BOTTINI N, MACMURRAY J, PETERS W, ROSTAMKHANI M, COMINGS DE. Association of the acid phosphatase (ACP1) gene with triglyceride levels in obese women. *Mol Genet Metab* 2002a, **77** : 226-229

BOTTINI N, MACMURRAY J, ROSTAMKANI M, MCGUE M, IACONO WG, COMING DE. Association between the low molecular weight cytosolic acid phosphatase gene ACP1*A and comorbid features of Tourette syndrome. *Neurosci Lett* 2002b, **330** : 198-200

BRODKIN ES, CARLEZON WA Jr, HAILE CN, KOSTEN TA, HENINGER GR, NESTLER EJ. Genetic analysis of behavioral, neuroendocrine, and biochemical parameters in inbred rodents : initial studies in Lewis and Fischer 344 rats and in A/J and C57BL/6J mice. *Brain Res* 1998, **805** : 55-68

BUTT CM, HUTTON SR, STITZEL JA, BALOGH SA, OWENS JC, COLLINS AC. A polymorphism in the alpha4 nicotinic receptor gene (Chrna4) modulates enhancement of nicotinic receptor function by ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2003, **27** : 733-742

CARABALLO RS, GIOVINO GA, PECHACEK TF, MOWERY PD, RICHTER PA et coll. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers : Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *JAMA* 1998, **280** : 135-139

CARMELLI D, SWAN GE, ROBINETTE D, FABSITZ R. Genetic influence on smoking--a study of male twins. *N Engl J Med* 1992, **327** : 829-833

CARMELLI D, SWAN GE, ROBINETTE D, FABSITZ MA. Heritability of substance use in the NAS-NRTC twin registry. *Acta Gen Med Gemellol* 1990, **39** : 91-98

CAPORASO NE, LERMAN C, AUDRAIN J, BOYD NR, MAIN D et coll. Nicotine metabolism and CYP2D6 phenotype in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 261-223

CHEN AC, KALSI G, BRYNJOLFSSON J, SIGMUNDSSON T, CURTIS D et coll. Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1634-1636

CHOLERTON S, ARPANAHI A, MCCRACKEN N, BOUSTEAD C, TABER H et coll. Poor metabolisers of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet* 1994, **343** : 62-63

CHENG LS, SWAN GE, CARMELLI D. A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction* 2000, **95** : 427-435

CICHON S, NOTHEN MM, ERDMANN J, PROPPING P. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 209

CLONINGER C. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416

COLLINS FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nature Genetics* 1995, **9** : 347-350

COMINGS DE. Why different rules are required for polygenic inheritance : lessons from studies of the DRD2 gene. *Alcohol* 1998, **16** : 61-70

COMINGS DE. The real problem in association studies. *Am J Med Genet* 2003, **116B** : 102

COMINGS DE, FERRY L, BRADSHAW-ROBINSON S, BURCHETTE R, CHIU C, MUHLEMAN D. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene : a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 73-79

COMINGS DE, GADE R, WU S, CHIU C, DIETZ G et coll. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997a **2** : 44-56

COMINGS DE, MUHLEMAN D, GADE R, JOHNSON P, VERDE R et coll. Cannabinoid receptor gene (CNR1) : association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997b **2** : 161-168

COMINGS DE, BLAKE H, DIETZ G, GADE-ANDAVOLU R, LEGRO RS et coll. The proenkephalin gene (PENK) and opioid dependence. *Neuroreport* 1999a, **10** : 1133-1135

COMINGS DE, GONZALES N, WU S, GADE R, MUHLEMAN D et coll. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors : Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999b, **88** : 358-368

COMINGS DE, BLUM K. Reward deficiency syndrome : genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000, **126** : 325-341

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder : multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000a, **57** : 178-196

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000b, **58** : 31-40

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits : the temperament and character inventory. *Clin Genet* 2000c, **58** : 375-385

COMINGS DE, GONZALES N, SAUCIER G, JOHNSON JP, MACMURRAY JP. The DRD4 gene and the spiritual transcendence scale of the character temperament index. *Psychiatr Genet* 2000d, **10** : 185-189

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet* 2001a, **60** : 107-116

COMINGS DE, WU S, GONZALEZ N, IACONO WG, MCGUE M et coll. Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking : a replication in two independent samples. *Mol Genet Metab* 2001b, **73** : 349-353

COMINGS DE, WU S, ROSTAMKHANI M, MCGUE M, IACONO WG, MACMURRAY JP. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 527-529

COMINGS DE, GONZALEZ NS, CHENG LI SC, MACMURRAY J. A "line item" approach to the identification of genes involved in polygenic behavioral disorders : the adrenergic alpha2A (ADRA2A) gene. *Am J Med Genet* 2003a, **118B** : 110-114

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, CONE LA, MUHLEMAN D, MACMURRAY JP. A multigene test for the risk of sporadic breast carcinoma. *Cancer* 2003b, **97** : 2160-2170

CORNISH JL, KALIVAS PW. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci* 2000, **20** : RC89

COSTA-MALLEN P, COSTA LG, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, SWANSON PD, CHECKOWAY H. Genetic polymorphism of dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and interactions with cigarette smoking and MAO-B intron 13 polymorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000a, **69** : 535-537

COSTA-MALLEN P, CHECKOWAY H, FISHEL M, COHEN AW, SMITH-WELLER T et coll. The EcoRV genetic polymorphism of human monoamine oxidase type A is not associated with Parkinson's disease and does not modify the effect of smoking on Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000b, **278** : 33-36

CRABBE JC, PHILLIPS TJ, ELLER DJ, HEN R, WENGER CD et coll. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT1B serotonin receptors. *Nat Genet* 1996, **14** : 98-101

CRAVCHIK A, SIBLEY DR, GEJMAN PV. Functional analysis of the human D2 dopamine receptor missense variants. *J Biol Chem* 1996, **271** : 26013-26017

CRAVCHIK A, GEJMAN PV. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants : differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 199-206

CRESPI CL, LANGENBACH R, PENMAN BW. Human cell lines, derived from AHH-1 TK+/- human lymphoblasts, genetically engineered for expression of cytochromes P450. *Toxicology* 1993, **82** : 89-104

DAIGO S, TAKAHASHI Y, FUJIEDA M, ARIYOSHI N, YAMAZAKI H et coll. A novel mutant allele of the CYP2A6 gene (CYP2A6*11) found in a cancer patient who showed poor metabolic phenotype towards tegafur. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 299-306

DAVID SP, JOHNSTONE E, GRIFFITHS SE, MURPHY M, YUDKIN P et coll. No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A > G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 265-268

DE VRIES TJ, SHAHAM Y, HOMBERG JR, CROMBAG H, SCHUURMAN K et coll. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001, **7** : 1151-1154

DIAZ J, LÉVESQUE D, LAMMERS CH, GRIFFON N, MARTRES MP et coll. Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D_3 receptor in the rat brain. *Neuroscience* 1995, **65** : 731-745

DICK DM, ROSE RJ, VIKEN RJ, KAPRIO J. Pubertal timing and substance use : associations between and within families across late adolescence. *Dev Psychol* 2000, **36** : 180-189

DUAUX E, GRIFFON N, GORWOOD P, SAUTEL F, SOKOLOFF P et coll. A polymorphism of the dopamine D_3 receptor gene associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 333-336

DUBERTRET C, GORWOOD P, ADES J, FEINGOLD J, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia : ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 318-322

DUGA S, SOLDA G, ASSELTA R, BONATI MT, DALPRA L et coll. Characterization of the genomic structure of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster and identification of novel intragenic polymorphisms. *J Hum Genet* 2001, **46** : 640-648

DUGGIRALA R, ALMASY L, BLANGERO J. Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet epidemiol* 1999, **17** (Suppl. 1) : S139-S144

EAVES LJ, EYSENCK HJ. New approaches to the analysis of twin data and their application to the smoking behavior. *In* : The causes and effects of smoking. EYSENCK HJ ed, Maurice Temple Smith, London 1980 : 140-314

EBSTEIN RP, NOVICK O, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y et coll. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 78-80

EBSTEIN RP, BELMAKER RH. Saga of an adventure gene : novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 381-384

EBSTEIN RP, SEGMAN R, BENJAMIN J, OSHER Y, NEMANOV L, BELMAKER RH. 5-HT2C (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 65-72

EDWARDS KL, AUSTIN MA, JARVIK GP. Evidence for genetic influence on smoking in adult women twins. *Clin Genet* 1995, **47** : 236-244

FARIN FM, OMIECINSKI CJ. Regionspecific expression of cytochrome P-450s and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *J Toxicol Environ Health* 1993, **40** : 317-335

FERNANDEZ-SALGUERO P, HOFFMAN SM, CHOLERTON S, MOHRENWEISER H, RAUNIO H et coll. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation : sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 651-660

FISHER RA. Lung cancer and cigarettes. *Nature* 1958a, **182** : 108

FISHER RA. Cancer and smoking. *Nature* 1958b, **182** : 596

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J et coll. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 14065-14069

FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592

GABEL S, STADLER J, BJORN J, SHINDLEDECKER R. Homovanillic acid and dopamine-beta-hydroxylase in male youth : relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995, **21** : 363-378

GADZICKI D, MULLER-VAHL K, STUHRMANN M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999, **13** : 321-323

GALEEVA AR, GAREEVA AE, IUR'EV EB, KHUSNUTDINOVA EK. VNTR polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine transporter genes in male opiate addicts. *Mol Biol (Mosk)* 2002, **36** : 593-598

GARCIA-CLOSAS M, KELSEY KT, WIENCKE JK, XU X, WAIN JC, CHRISTIANI DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 544-553

GEJMAN PV, RAM A, GELERNTER J, FRIEDMAN E, CAO Q et coll. No structural mutation in the dopamine D2 receptor gene in alcoholism or schizophrenia. Analysis using denaturing gradient gel electrophoresis. *JAMA* 1994, **271** : 204-208

GERVASINI G, MARTINEZ C, AGUNDEZ JA, GARCIA-GAMITO FJ, BENITEZ Inhibition of cytochrome P450 2C9 activity in vitro by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *J Pharmacogenetics* 2001, **11** : 29-37

GHOSHEH O, HAWES EM. Microsomal N-glucuronidation of nicotine and cotinine : human hepatic interindividual, human intertissue, and interspecies hepatic variation. *Drug Metab Dispos* 2002, **30** : 1478-1483

GUENGERICH FP, MILLER GP, HANNA IH, SATO H, MARTIN MV. Oxidation of methoxyphenethylamines by cytochrome P450 2D6. Analysis of rate-limiting steps. *J Biol Chem* 2002, 277 :33711-33719

GORWOOD P, MARTRES MP, ADES J, SOKOLOFF P, NOBLE EP et coll. Lack of association between alcohol-dependence and D_3 dopamine receptor gene in three independent samples. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 529-531

GROEGER AM, MUELLER MR, ODOCHA O, DEKAN G, SALAT A et coll. Ethnic variations in lung cancer. *Anticancer Res* 1997, **17** : 2849-2857

GUILLIN O, DIAZ J, CARROLL P, GRIFFON N, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001, **411** : 86-89

HALL H, HALLDIN C, DIJKSTRA D, WIKSTROM H, WISE LD et coll. Autoradiographic localisation of D_3-dopamine receptors in the human brain using the selective D_3-dopamine receptor agonist (+)-[3H]PD 128907. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **128** : 240-247

HAMAJIMA N, ITO H, MATSUO K, SAITO T, TAJIMA K et coll. Association between smoking habits and dopamine receptor D2 taqI A A2 allele in Japanese males : a confirmatory study. *J Epidemiol* 2002, **12** : 297-304

HAN C, MCGUE MK, IACONO WG. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins : univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction* 1999, **94** : 981-993

HAN L, NIELSEN DA, ROSENTHAL NE, JEFFERSON K, KAYE W et coll. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 615-619

HANNAH MC, HOPPER JL, MATHEWS JD. Twin concordance for a binary trait. II. Nested analysis of ever-smoking and ex-smoking traits and unnested analysis of a "committed-smoking" trait. *Am J Hum Genet* 1985, **37** : 153-165

HARIRI AR, MATTAY VS, TESSITORE A, KOLACHANA B, FERA F et coll. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. Science 2002, **297** : 400-403

HEATH AC, MARTIN NG. Genetic models for the natural history of smoking : evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav* 1993, **18** : 19-34

HEATH AC, MADDEN PAF. Genetic influences on smoking behavior. Behavior genetic approches. *In* : Behavioral Medicine. TURNER JR, CARDON LR, HEWITT JK eds, Plenum Press, New York 1995 : 45-66

HEATH AC, MADDEN PA, SLUTSKE WS, MARTIN NG. Personality and the inheritance of smoking behavior : a genetic perspective. *Behav Genet* 1995, **25** : 103-117

HEATH AC, KIRK KM, MEYER JM, MARTIN NG. Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behav Genet* 1999, **29** : 395-407

HEATH AC, MARTIN NG, LYNSKEY MT, TODOROV AA, MADDEN PA. Estimating two-stage models for genetic influences on alcohol, tobacco or drug use initiation and dependence vulnerability in twin and family data. *Twin Res* 2002, **5** : 113-124

HEILS A, TEUFEL A, PETRI S, STOBER G, RIEDERER P et coll. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996, **66** : 2621-2624

HIREMAGALUR B, NANKOVA B, NITAHARA J, ZEMAN R, SABBAN EL. Nicotine increases expression of tyrosine hydroxylase gene. Involvement of protein kinase A-mediated pathway. *J Biol Chem* 1993, **268** : 23704-23711

HONG CJ, YU YW, LIN CH, CHENG CY, TSAI SJ. Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 219-222

HOPFER CJ, STALLINGS MC, HEWITT JK. Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *J Stud Alcohol* 2001, **62** : 717-723

HOPPER JL, WHITE VM, MACASKILL GT, HILL DJ, CLIFFORD CA. Alcohol use, smoking habits and the Adult Eysenck Personality Questionnaire in adolescent Australian twins [corrected]. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992, **41** : 311-324. Erratum in : *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1993, **42** : 185

HORGER BA, IYASERE CA, BERHOW MT, MESSER CJ, NESTLER EJ, TAYLOR JR. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1999, *19* : 4110-4122

HOTAMISLIGIL GS, BREAKEFIELD XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet* 1991, **49** : 383-392

HU S, BRODY CL, FISHER C, GUNZERATH L, NELSON ML et coll. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 181-188

HUBACEK JA, PITHA J, SKODOVA Z, POLEDNE R. Angiotensin converting enzyme gene-a candidate gene for addiction to smoking. *Atherosclerosis* 2001, **159** : 237-238

HUGHES JR. Genetics of smoking : a brief review. *Behav Ther* 1986, **17** : 335-345

HUTCHISON KE, LACHANCE H, NIAURA R, BRYAN A, SMOLEN A. The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. *J Abnorm Psychol* 2002, **111** : 134-143

ISHIGURO H, ARINAMI T, SAITO T, AKAZAWA S, ENOMOTO M et coll. Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 388-396

ISHIGURO H, SAITO T, SHIBUYA H, TORU M, ARINAMI T. The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene : mutation search and association study with alcoholism. *J Neural Transm* 1999, **106** : 1017-1025

ISHIKAWA H, OHTSUKI T, ISHIGURO H, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ENDO K et coll. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 831-833

ITO H, HAMAJIMA N, MATSUO K, OKUMA K, SATO S et coll. Monoamine oxidase polymorphism and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics* 2003, **13 :** 73-79

ITOKAWA M, ARINAMI T, FUTAMURA N, HAMAGUCHI H, TORU M. A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2(Ser311-- > Cys). *Biochem Biophys Res Commun* 1993, **196** : 1369-1375

JOHNSON EO, CHASE GA, BRESLAU N. Persistence of cigarette smoking : familial liability and the role of nicotine dependence. *Addiction* 2002, **97** : 1063-1070

JONSSON E, SEDVALL G, BRENE S, GUSTAVSSON JP, GEIJER T et coll. Dopamine-related genes and their relationships to monoamine metabolites in CSF. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1032-1043

JONSSON EG, NOTHEN MM, GRUNHAGE F, FARDE L, NAKASHIMA Y et coll. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 290-296

JORM AF, HENDERSON AS, JACOMB PA, CHRISTENSEN H, KORTEN AE et coll. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene : results from a community survey. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 331-334

JOVANOVIC V, GUAN HC, VAN TOL HH. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 561-568

JUNIEN C. Nutrigénétique du risque cardiovasculaire : terrains génétiques et nutrition. Edition Tec et Doc Lavoisier, Paris 2003

KAMATAKI T, FUJITA K, NAKAYAMA K, YAMAZAKI Y, MIYAMOTO M, ARIYOSHI N. Role of human cytochrome P450 (CYP) in the metabolic activation of nitrosamine derivatives : application of genetically engineered Salmonella expressing human CYP. *Drug Metab Rev* 2002, **34** : 667-676

KAPRIO J, HAMMAR N, KOSKENVUO M, FLODERUS-MYRHED B, LANGINVAINIO H, SARNA S. Cigarette smoking and alcohol use in Finland and Sweden : a cross-national twin study. *Int J Epidemiol* 1982, **11** : 378-386

KAWAMATA J, SHIMOHAMA S. Association of novel and established polymorphisms in neuronal nicotinic acetylcholine receptors with sporadic Alzheimer's disease *J Alzheimers Dis* 2002, **4** : 71-76

KELADA SN, COSTA-MALLEN P, COSTA LG, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM et coll. Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 515-519

KENDLER KS, NEALE MC, MACLEAN CJ, HEATH AC, EAVES LJ, KESSLER RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 36-43

KENDLER KS, NEALE MC, SULLIVAN P, COREY LA, GARDNER CO, PRESCOTT CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999, **29** : 299-308

KENDLER KS, THORNTON LM, PEDERSEN NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 886-892

KENT L, MIDDLE F, HAWI Z, FITZGERALD M, GILL M et coll. Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 37-40

KITAGAWA K, KUNUGITA N, KITAGAWA M, KAWAMOTO T. CYP2A6*6, a novel polymorphism in cytochrome p450 2A6, has a single amino acid substitution (R128Q) that inactivates enzymatic activity. *J Biol Chem* 2001, **276** : 17830-17835

KLOSE TS, BLAISDELL JA, GOLDSTEIN JA. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999, **13 :** 289-295

KOOB GF. Dopamine, addiction and reward. *Semin Neurosci* 1992, **4** : 139-148

KOOPMANS JR, VAN DOORNEN LJ, BOOMSMA DI. Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins : a bivariate genetic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 537-546

KOOPMANS JR, SLUTSKE WS, HEATH AC, NEALE MC, BOOMSMA DI. The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behav Genet* 1999, **29** : 383-393

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D_3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 337-341

KURTH JH, KURTH MC, PODUSLO SE, SCHWANKHAUS JD. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993, **33** : 368-372

KWON JT, NAKAJIMA M, CHAI S, YOM YK, KIM HK et coll. Nicotine metabolism and CYP2A6 allele frequencies in Koreans. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 317-323

LACHMAN HM, PAPOLOS DF, SAITO T, YU YM, SZUMLANSKI CL, WEINSHILBOUM RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics : description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 243-250

LAI IC, HONG CJ, TSAI SJ. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology* 2001, **43** : 15-18

LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, **283** : 401-404

LEE HS, KIM SH, LEE HJ, KIM L, LEE SK et coll. Gender-specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 593-597

LEONARD S, GAULT J, ADAMS C, BREESE CR, ROLLINS Y et coll. Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restor Neurol Neurosci* 1998, **12 :** 195-201

LEONARD S, GAULT J, HOPKINS J, LOGEL J, VIANZON R et coll. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59** : 1085-1096

LEONARD S, FREEDMAN R. Recombination in a schizophrenic proband fails to exclude CHRNA7 at chromosome 15q14. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 145-146

LERMAN C, SHIELDS PG, MAIN D, AUDRAIN J, ROTH J et coll. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 521-524

LERMAN C, CAPORASO N, MAIN D, AUDRAIN J, BOYD NR et coll. Depression and self-medication with nicotine : the modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. *Health Psychol* 1998a, **17** : 56-62

LERMAN C, SHIELDS PG, AUDRAIN J, MAIN D, COBB B et coll. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998b, **7** : 253-255

LERMAN C, CAPORASO NE, AUDRAIN J, MAIN D, BOWMAN ED et coll. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999, **18** : 14-20

LERMAN C, CAPORASO NE, BUSH A, ZHENG YL, AUDRAIN J et coll. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 518-520

LERMAN C, SWAN GE. Non-replication of genetic association studies : is DAT all, folks ? *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 247-249. Comment on : *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 251-252, *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 333-340

LERMAN C, SHIELDS PG, WILEYTO EP, AUDRAIN J, PINTO A et coll. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 627-634

LI T, LIU X, ZHAO J, HU X, BALL DM et coll. Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A)gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 329-335

LI MD, CHENG R, MA JZ, SWAN GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003, **98** : 23-31

LONDON SJ, IDLE JR, DALY AK, COETZEE GA. Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer. *Lancet* 1999, **353** : 898-899

LOTSCH J, SKARKE C, GROSCH S, DARIMONT J, SCHMIDT H, GEISSLINGER G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 3-9

LUCHT MJ, KUEHN KU, SCHROEDER W, ARMBRUSTER J, ABRAHAM G et coll. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 647-653

LUDECKE B, BARTHOLOME K. Frequent sequence variant in the human tyrosine hydroxylase gene. *Hum Genet* 1995, **11** : 647-653

LUEDERS KK, HU S, MCHUGH L, MYAKISHEV MV, SIROTA LA, HAMER DH. Genetic and functional analysis of single nucleotide polymorphisms in the beta2-neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNB2). *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 115-125

MADDEN PA, HEATH AC, PEDERSEN NL, KAPRIO J, KOSKENVUO MJ, MARTIN NG. The genetics of smoking persistence in men and women : a multicultural study. *Behav Genet* 1999, **29** : 423-431

MADRID GA, MACMURRAY J, LEE JW, ANDERSON BA, COMINGS DE. Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol* 2001, **23** : 117-122

MAES HH, WOODARD CE, MURRELLE L, MEYER JM, SILBERG JL et coll. Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins : the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 293-305

MALDONADO R, SAIARDI A, VALVERDE O, SAMAD TA, ROQUES BP, BORRELLI E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997, **388** : 586-589

MANN MB, WU S, ROSTAMKHANI M, TOURTELLOTTE W, MACMURRAY J, COMINGS DE. Phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) gene and early-onset Alzheimer disease. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 312-316

MARTINASEVIC MK, KING CD, RIOS GR, TEPHLY TR. Immunohistochemical localization of UDP-glucuronosyltransferases in rat brain during early development. *Drug Metab Dispos* 1998, **26** : 1039-1041

MANUCK SB, FLORY JD, FERRELL RE, DENT KM, MANN JJ, MULDOON MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 603-614

MAZZANTI C, LAPPALAINEN J, NAUKKARINEN H et coll. Sib-pair linkage and association analysis of the serotonin transporter promoter polymorphism and TPQ personality traits. *Am J Med Genet (Neuropsych Genet)* 1998, **81** : 487-488

MCGUE M, ELKINS I, IACONO WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 671-677

MCKINNEY EF, WALTON RT, YUDKIN P, FULLER A, HALDAR NA et coll. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 483-491

MESSER CJ, EISCH AJ, CARLEZON WA Jr, WHISLER K, SHEN L et coll. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*, 2000, **26** : 247-257

MESSINA ES, TYNDALE RF, SELLERS EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1608-1614

MIHAILESCU S, PALOMERO-RIVERO M, MEADE-HUERTA P, MAZA-FLORES A, DRUCKER-COLIN R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998, **360** : 31-36

MIKSYS SL, TYNDALE RF. Drug-metabolizing cytochrome P450s in the brain. *J Psychiatry Neurosci*. 2002, **27** : 406-415

MILLER GP, HANNA IH, NISHIMURA Y, GUENGERICH FP. Oxidation of phenethylamine derivatives by cytochrome P450 2D6 : the issue of substrate protonation in binding and catalysis. *Biochemistry* 2001, **40** : 14215-14223

MOHAMMED AH. Genetic dissection of nicotine behavior : a review of animal studies. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 35-41

MUGLIA P, JAIN U, KENNEDY JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002, **130** : 91-95

MURRAY GI, PRITCHARD S, MELVIN WT, BURKE MD. Cytochrome P450 CYP3A5 in the human anterior pituitary gland. *FEBS Lett* 1995, **364** : 79-82

MURTRA P, SHEASBY AM, HUNT SP, DE FELIPE C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 2000, **405** : 180-183

NAKAJIMA M, KUROIWA Y, YOKOI T. Interindividual differences in nicotine metabolism and genetic polymorphisms of human CYP2A6. *Drug Metab Rev* 2002a, **34** : 865-877

NAKAJIMA M, TANAKA E, KWON JT, YOKOI T. Characterization of nicotine and cotinine N-glucuronidations in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002b, **30** : 1484-1490

NELSON G, HOON MA, CHANDRASHEKAR J, ZHANG Y, RYBA NJ, ZUKER CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001, **106** : 381-390

NISHIGUCHI N, SHIRAKAWA O, ONO H, HASHIMOTO T, MAEDA K. Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit : analysis of association with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1329-1331

NOBLE EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene : a review. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 79-89

NOBLE EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet* 2003, **116 B** : 103-125

NOBLE EP, OZKARAGOZ TZ, RITCHIE TL, ZHANG X, BELIN TR, SPARKES RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 257-267

NOWAK MP, SELLERS EM, TYNDALE RF. Canadian Native Indians exhibit unique CYP2A6 and CYP2C19 mutant allele frequencies. *Clin Pharmacol Ther* 1998, **64** : 378-383

O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, MCMELLAN AT, EHRMAN RA. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992, **70** : 157-177

O'HARA BF, SMITH SS, BIRD G, PERSICO AM, SUAREZ BK et coll. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in black and Caucasian research volunteers. *Hum Hered* 1993, **43** : 209-218

OHTSUKI T, SAKURAI K, DOU H, TORU M, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ARINAMI T. Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 211-216

ONO Y, MANKI H, YOSHIMURA K, MURAMATSU T, MIZUSHIMA H et coll. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 501-503

OSCARSON M, GULLSTEN H, RAUTIO A, BERNAL ML, SINUES B et coll. Genotyping of human cytochrome P4502A6 (CYPA6), nicotine C-oxidase. *FEBS Letters* 1998, **438** : 201-205

OSCARSON M, MCLELLAN RA, ASP V, LEDESMA, SINUES B et coll. Characterization of a novel CYP2A7/CYP2A6 hybrid allele (CYP2A6*12) that causes reduced CYP2A6 activity. *Hum Mutat* 2002, **20** : 275-283

OSLER M, HOLST C, PRESCOTT E, SORENSEN TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol* 2001, **21** : 193-200

PARK WK, BARI AA, JEY AR, ANDERSON SM, SPEALMAN RD et coll. Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2002, **22** : 2916-2925

PASCHKE T, RIEFLER M, SCHULER-METZ A, WOLZ L, SCHERER G et coll. Comparison of cytochrome P450 2A6 polymorphism frequencies in Caucasians and African-Americans using a new one-step PCR-RFLP genotyping method. *Toxicology* 2001, **168** : 259-268

PASTORELLI R, BARDAZZI G, SAIEVA C, CERRI A, GESTRI D et coll. Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism : a survey in Italy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 221-227

PATTEN CJ, SMITH TJ, FRIESEN MJ, TYNES RE, YANG CS, MURPHY SE. Evidence for cytochrome P450 2A6 and 3A4 as major catalysts for N'-nitrosonornicotine alpha-hydroxylation by human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 1623-1630

PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB P 3rd, BENOWITZ NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998, **280** : 152-156

PERKINS KA. Tobacco smoking is a "dependence", not a "habit". *Nicotine Tob Res* 1999a, **1** : 127-128

PERKINS KA. Nicotine discrimination in men and women. *Pharmacol Biochem Behav* 1999b, **64** : 295-299

PERKINS KA, DONNY E, CAGGIULA AR. Sex differences in nicotine effects and in nicotine and self-administration : review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 301-315

PERKINS KA, GERLACH D, VENDER J, GROBE J, MEEKER J, HUTCHISON S. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine Tob Res* 2001a, **3** : 141-150

PERKINS KA, FONTE C, ASHCOM J, BROGE M, WILSON A. Subjective responses to nicotine in smokers may be associated with responses to caffeine and to alcohol. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001b, **9** : 91-100

PERKINS KA, FONTE C, SANDERS M, MEEKER J, WILSON A. Threshold doses for nicotine discrimination in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001c, **155** : 163-170

PERKINS KA, FONTE C, MEEKER J, WHITE W, WILSON A. The discriminative stimulus and reinforcing effects of nicotine in humans following nicotine pretreatment. *Behav Pharmacol* 2001d, **12** : 35-44

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, SANDERS M, GROBE J et coll. Quitting cigarette smoking produces minimal loss of chronic tolerance to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001e, **158** : 243-250

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, FONTE C, WILSON A. Reinforcing effects of nicotine as a function of smoking status. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001f, **9** : 243-250

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, GROBE JE, SANDERS M et coll. Dissociation of nicotine tolerance from tobacco dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001g, **296** : 849-856

PERKINS KA, JACOBS L, SANDERS M, CAGGIULA AR. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of cigarette nicotine dose. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **63** : 194-201

PETERS WR, MACMURRY JP, WALKER J, GIESE RJ Jr, COMINGS DE. Phenylethanolamine n methyltransferase G-148A genetic variant and weight loss in obese women. *Obes Res* 2003, **11** : 415-419

PETRONIS A. The genes for major psychosis : aberrant sequence or regulation. *Neuropsychopharmacology* 2000, **23** : 1-12

PIANEZZA ML, SELLERS EM, TYNDALE RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998, **393** : 750

PICCIOTTO MR, ZOLI M, RIMONDINI R, LENA C, MARUBIO LM et coll. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998, **391** : 173-177

PITARQUE M, VON RICHTER O, OKE B, BERKKAN H, OSCARSON M, INGELMAN-SUNDBERG M. Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene : impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, **284** : 455-460

POLYMEROPOULOS MH, XIAO H, RATH DS, MERRIL CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydroxylase gene (TH). *Nucleic Acids Res* 1991, **19** : 3753

PONTIERI FE, TANDA G, ORZI F, DI CHIARA G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996, **382** : 255-257

PROSCHEL M, SAUNDERS A, ROSES AD, MULLER CR. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hum Mol Genet* 1992, **1** : 353

QUIST JF, BARR CL, SCHACHAR R, ROBERTS W, MALONE M et coll. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 537-541

RIBEIRO EB, BETTIKER RL, BOGDANOV M, WURTMAN RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993, **621** : 311-318

RUNKEL F, BRUSS M, NOTHEN MM, STOBER G, PROPPING P, BONISCH H. Pharmacological properties of naturally occurring variants of the human norepinephrine transporter. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 397-405

ROCHA BA, SCEARCE-LEVIE K, LUCAS JJ, HIROI N, CASTANON N et coll. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998, **393** : 175-178

ROSSING MA. Genetic influences on smoking : candidate genes. *Envir Health Perspect* 1998, **106** : 231-238

SABOL SZ, HAMER DH. An improved assay shows no association between the CYP2A6 gene and cigarette smoking behavior. *Behav Genet* 1999, **29** : 257-261

SABOL SZ, NELSON ML, FISHER C, GUNZERATH L, BRODY CL et coll. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999, **18** : 7-13

SACHSE C, BROCKMOLLER J, BAUER S, ROOTS I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population : allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 284-295

SAKURAI K, TORU M, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ARINAMI T. Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2000, **296** : 168-170

SANDERS AR, CAO Q, TAYLOR J, LEVIN TE, BADNER JA et coll. Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics* 2001, **72** : 1-14

SANDERS AR, DUAN J, GEJMAN PV. DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Pharmacogenomics* 2002, **3** : 745-762

SAWICKI J, KUZMA M, BARANCZYK-KUZMA A. The effect of serotonin, its precursors and metabolites on brain glutathione-S-transferase. *Neurochem Res*. 2001, **26** : 469-472

SCHEEL-KRUGER J. Dopamine-GABA interactions : evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurol Scand* 1986, **73** : 1-54

SCHINKA JA, TOWN T, ABDULLAH L, CRAWFORD FC, ORDORICA PI et coll. A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 224-228

SCHOFFELMEER AN, DE VRIES TJ, WARDEH G, VAN DE VEN HW, VANDERSCHUREN LJ. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. *J Neurosci* 2002, **22** : 3269-3276

SELLERS EM. Pharmacogenetics and ethnoracial differences in smoking. *JAMA* 1998, **280** : 179-180

SELLERS EM, TYNDALE RF. Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Ann N Y Acad Sci* 2000, **909** : 233-246

SHIBATA H, JOO A, FUJII Y, TANI A, MAKINO C et coll. Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 139-144

SHIELDS PG, LERMAN C, AUDRAIN J, BOWMAN ED, MAIN D et coll. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 453-458

SILLABER I, RAMMES G, ZIMMERMANN S, MAHAL B, ZIEGLGANSBERGER W et coll. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002, **296** : 931-933

SILVERMAN MA, NEALE MC, SULLIVAN PF, HARRIS-KERR C, WORMLEY B et coll. Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2-subunit (CHRNB2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 646-653

SIPE JC, CHIANG K, GERBER AL, BEUTLER E, CRAVATT BF. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 8394-8399

SOBELL JL, LIND TJ, SIGURDSON DC, ZALD DH, SNITZ BE et coll. The D5 dopamine receptor gene in schizophrenia : identification of a nonsense change and multiple missense changes but lack of association with disease. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 507-514

SPITZ MR, SHI H, YANG F, HUDMON KS, JIANG H et coll. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 358-363

STALLINGS MC, HEWITT JK, BERESFORD T, HEATH AC, EAVES LJ. A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. *Behav Genet* 1999, **29** : 409-421

STEINLEIN OK, DECKERT J, NOTHEN MM, FRANKE P, MAIER W et coll. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) and panic disorder : an association study. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 199-201

STEINLEIN OK, STOODT J, DE VOS RA, STEUR EN, WEVERS A et coll. Mutation screening of the CHRNA4 and CHRNB2 nicotinic cholinergic receptor genes in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1999, **10** : 2919-2922

STITZEL JA, DOBELIS P, JIMENEZ M, COLLINS AC. Long sleep and short sleep mice differ in nicotine-stimulated 86Rb + efflux and alpha4 nicotinic receptor subunit cDNA sequence. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 331-339

STRAUB RE, SULLIVAN PF, MA Y, MYAKISHEV MV, HARRIS-KERR C et coll. Susceptibility genes for nicotine dependence : a genome scan and followup in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 129-144

SU T, BAO Z, ZHANG QY, SMITH TJ, HONG JY, DING X. Human cytochrome P450 CYP2A13 : predominant expression in the respiratory tract and its high efficiency metabolic activation of a tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res* 2000, **60** : 5074-5079

SUNOHARA GA, ROBERTS W, MALONE M, SCHACHAR RJ, TANNOCK R et coll. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1537-1542

SULLIVAN PF, KENDLER KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 2) : S51-S57, discussion S69-S70

SULLIVAN PF, JIANG Y, NEALE MC, KENDLER KS, STRAUB RE. Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but not progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 479-484

SUZUKI A, MIHARA K, KONDO T, TANAKA O, NAGASHIMA U et coll. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 a locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 335-341

SWAN GE. Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 1) : S49-S56

SWAN GE, CARMELLI D, ROSENMAN RH. Smoking and alcohol consumption in adult male twins : genetic heritability and shared environmental influences. *J Subst Abuse* 1990, **2** : 39-50

SWAN GE, CARDON LR, CARMELLI D. The consumption of tobacco, alcohol, and caffeine in male twins : A multivariate genetic analysis. *Annals of Behavioral Medecine* 1994, **16** (Suppl.) : 5069

SWAN GE, CARMELLI D, CARDON LR. The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins : a multivariate genetic analysis. *J Subst Abuse* 1996, **8** : 19-31

SWEENEY C, COLES BF, NOWELL S, LANG NP, KADLUBAR FF. Novel markers of susceptibility to carcinogens in diet : associations with colorectal cancer. *Toxicology* 2002, **181-182** : 83-87

TAN W, CHEN GF, XING DY, SONG CY, KADLUBAR FF, LIN DX. Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population. *Int J Cancer* 2001, **95** : 96-101

TAYLOR J, MALONE S, IACONO WG, MCGUE M. Development of substance dependence in two delinquency subgroups and nondelinquents from a male twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41** : 386-393

THIELE TE, MARSH DJ, STE MARIE L, BERNSTEIN IL, PALMITER RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998, **396** : 366-369

TODD RD, LOBOS EA, SUN LW, NEUMAN RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder : evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 103-108

TOPCU Z, CHIBA I, FUJIEDA M, SHIBATA T, ARIYOSHI N et coll. CYP2A6 gene deletion reduces oral cancer risk in betel quid chewers in Sri Lanka. *Carcinogenesis* 2002, **23** : 595-598

TRICKER AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. *Toxicology* 2003, **183** : 151-173

TRITTO T, STITZEL JA, MARKS MJ, ROMM E, COLLINS AC. Variability in response to nicotine in the LSxSS RI strains : potential role of polymorphisms in alpha4 and alpha6 nicotinic receptor genes. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 197-208

TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, WATERMAN B, GOLDBERG J et coll. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997, **92** : 1277-1287

TRUE WR, XIAN H, SCHERRER JF, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 655-661

TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, WATERMAN B, GOLDBERG J et coll. Association analysis for the genetic variants of the NMDA receptor subunit 2b and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **13** : 91-94

TSAI G, COYLE JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002, **42** : 165-179

TSAI SJ, YU YW, LIN CH, CHEN TJ, CHEN SP, HONG CJ. Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology* 2002, **45** : 128-130

TSUANG MT. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997, **92** : 1277-1287

TYNDALE RF, SELLERS EM, UHL GR, GOLD LH, RISCH N. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001, **29** : 548-552

UHL GR, GOLD LH, RISCH N. Genetic analyses of complex behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 2785-2786

VAN TOL HHM, WU CM, GUAN HC, O'HARA K, BUNZOW JR et coll. Multiple dopamine D_4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992, **358** : 149-152

VANYUKOV MM, MOSS HB, GIOIO AE, HUGHES HB, KAPLAN BB, TARTER RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse : pilot study. *Behav Genet* 1998, **28** : 75-82

VILLAFUERTE SM, DEL-FAVERO J, ADOLFSSON R, SOUERY D, MASSAT I et coll. Gene-based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 222-226

WALTON R, JOHNSTONE E, MUNAFO M, NEVILLE M, GRIFFITHS S. Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol Med* 2001, **7** : 70-76

WANG YF, GILLANDERS JC, WANG S, SUN C, FREAS-LUTZ D et coll. Mapping genes influencing smoking behavior and IgG2 levels in early onset periodontitis families. *J Dent Res* 1997, **76** : 429

WANG Z, CHEN C, NIU T, WU D, YANG J et coll. Association of asthma with beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, **163** 1404-1409. Erratum in : *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166** : 775

WHITFIELD JB, PANG D, BUCHOLZ KK, MADDEN PA, HEATH AC et coll. Monoamine oxidase : associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000, **30** : 443-454

WILLIAMS NM, BOWEN T, SPURLOCK G, NORTON N, WILLIAMS HJ et coll. Determination of the genomic structure and mutation screening in schizophrenic individuals for five subunits of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 508-514

XU C, GOODZ S, SELLERS EM, TYNDALE RF. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002a, **54** : 1245-1256

XU C, RAO YS, XU B, HOFFMANN E, JONES J et coll. An in vivo pilot study characterizing the new CYP2A6*7, *8, and *10 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 2002b, **290** : 318-324

XU P, HUANG SL, ZHU RH, HAN XM, ZHOU HH. Phenotypic polymorphism of CYP2A6 activity in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2002c, **58** : 333-337

YAMAZAKI H, INUI Y, YUN CH, GUENGERICH FP, SHIMADA T. Cytochrome P450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of N-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1992, **13** : 1789-1794

YAMAZAKI H, INOUE K, HASHIMOTO M, SHIMADA T. Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Arch Toxicol* 1999, **73** : 65-70

YANG M, KUNUGITA N, KITAGAWA K, KANG SH, COLES B et coll. Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers : relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 589-593

YOKOI T, KAMATAKI T. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes : new mutations in CYP2D6 and CYP2A6 gene s in Japanese. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1998, **112** : 5-14

YOSHIDA K, HAMAJIMA N, KOZAKI KI, SAITO H, MAENO K et coll. Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking behavior in the Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 403-405

YOSHIDA R, NAKAJIMA M, WATANABE Y, KWON JT, YOKOI T. Genetic polymorphisms in human CYP2A6 gene causing impaired nicotine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2002, **54** : 511-517

YU AM, IDLE JR, BYRD LG, KRAUSZ KW, KUPFER A, GONZALEZ FJ. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2003, **13 :** 173-181

ZABETIAN CP, GELERNTER J, CUBELLS JF. Functional variants at CYP2A6 : new genotyping methods, population genetics, and relevance to studies of tobacco dependence. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 638-645

ZABETIAN CP, ANDERSON GM, BUXBAUM SG, ELSTON RC, ICHINOSE H et coll. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity : evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001, **68** : 515-522

ZACHARIOU V, CALDARONE BJ, WEATHERS-LOWIN A, GEORGE TP, ELSWORTH JD et coll. Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2001, **24** : 576-589

ZHANG X, AMEMO K, AMENO S, IWAHASHI K, KINOSHITA H et coll. Lack of association between smoking and CYP2A6 gene polymorphisms in A Japanese population. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2001, **36** : 486-490

ZHANG X, AMENO K, AMENO S, KINOSHITA H, KUBOTA T et coll. Effects of whole deletion of CYP2A6 on nicotine metabolism in humans. *Drug Chem Toxicol* 2002, **25** : 203-213

11

Exposition prénatale au tabac

Depuis le début des années 1970, la France a connu une augmentation importante de l'usage du tabac pendant la grossesse : en 1972, 10 % des femmes enceintes étaient fumeuses, en 1981 ce taux était de 15 % et en 1995, il atteignait 25 % (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1984 ; Blondel et coll., 1997). En revanche, le pourcentage s'est stabilisé dans les années récentes, puisqu'en 1998 il était toujours de 25 % (Blondel et coll., 2001). Ces tendances sont le reflet de celles du tabagisme des femmes à l'âge de la maternité (Kaminski et Guignon, 1996), car la proportion de fumeuses habituelles qui cessent de fumer lorsqu'elles sont enceintes est stable, 40 % depuis les années 1970 (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1984). Par ailleurs, les femmes qui continuent à fumer pendant leur grossesse diminuent presque toutes la quantité de cigarettes, 60 % d'entre elles fumant moins de 10 cigarettes par jour (Blondel et coll., 2001).

Sur le plan de la santé publique, le nombre élevé de fumeuses pendant la grossesse justifie de se poser la question de l'impact de l'exposition *in utero* dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac. Les travaux d'expérimentation animale sont peu nombreux, mais suggèrent que l'exposition prénatale à la nicotine pendant une période critique du développement pourrait constituer un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance ; de plus, on sait que la nicotine, comme d'autres composants de la fumée du tabac, traverse la barrière placentaire, et le tabac pendant la grossesse a de nombreux effets sur le développement du fœtus, y compris sur le cerveau.

Principaux effets du tabac pendant la grossesse

Il est bien établi que le tabac fumé pendant la grossesse peut affecter de manière importante le déroulement de la grossesse et le développement fœtal, avec des conséquences pour l'enfant y compris à long terme (*US Department of health and human services*, 1980 ; Stillman et coll., 1986). En premier lieu, le tabac altère la fertilité (Stillman et coll., 1986) et réduit les chances de succès en cas de fécondation *in vitro* (Feichtinger et coll., 1997). En début de grossesse, le tabac augmente le risque de grossesse extra-utérine (Burguet et Agnani, 2003) et dans une moindre mesure d'avortement spontané, surtout chez les grandes fumeuses (Hemminki et coll., 1990). Plus

tardivement dans la grossesse, le tabac augmente les risques d'un certain nombre de complications, elles-mêmes à l'origine de morts fœtales ou de prématurité, comme les hématomes rétro-placentaires, les placenta praevia et les ruptures prématurées des membranes (Eriksen et coll., 1991 ; Williams et coll., 1991 et 1992). Par ces mécanismes ou d'autres, le fait de fumer pendant la grossesse est associé à des risques plus élevés de mort fœtale et de prématurité (Shah et Bracken, 2000), en particulier pour la prématurité la plus sévère (Burguet et Agnani, 2003).

L'effet le mieux connu de l'usage du tabac au cours de la grossesse est le retard de croissance intra-utérin (Sexton et Hebel, 1984), dont on sait depuis 1957 qu'il affecte le poids de naissance (Simpson, 1957) mais aussi la taille et le périmètre crânien de l'enfant (Kaminski, 1997) ; ce retard de croissance est visible à l'échographie assez tôt dans la grossesse (Newnham et coll., 1990). Ces effets sont limités au tabac fumé pendant la grossesse, sans effet « résiduel » pour les fumeuses habituelles qui cessent de fumer en début de grossesse (*US Department of health and human services*, 1980 ; Stillman et coll., 1986). Les mécanismes en jeu varient selon les complications considérées ; ils sont attribués principalement à l'hypoxie entraînée par le monoxyde de carbone, à l'action vasoconstrictrice de la nicotine, à des effets de toxicité directe de la nicotine ou d'autres composants de la fumée inhalée, et à des mécanismes infectieux et inflammatoires.

Un effet paradoxal du tabac pendant la grossesse est qu'il diminue le risque d'hypertension gravidique. Cependant, en cas d'hypertension, le tabac augmente le risque de complications comme la mort fœtale ou le retard de croissance intra-utérin (Zhang et coll., 1997).

L'exposition au tabac *in utero* est à l'origine d'altérations structurales et fonctionnelles des poumons (Fauroux, 2003). Pour un certain nombre de pathologies de l'enfant, il n'est pas toujours possible de séparer les effets du tabac *in utero* de ceux d'une exposition postnatale au tabagisme des parents, exposition qui concerne plus de 50 % des nourrissons (Lelong et coll., 2001). Globalement, l'exposition pré- et/ou postnatale au tabac est associée à une augmentation de la pathologie respiratoire et du risque de mort subite inexpliquée du nourrisson (Golding, 1997 ; Chéron et Timsit, 2003).

L'exposition pré- et/ou postnatale au tabac a aussi été mise en cause dans la survenue des cancers de l'enfant, mais les résultats de la littérature ne sont pas clairement en faveur d'une telle relation (Sasco et Vaino, 1999). En revanche, il est très vraisemblable que le système nerveux central en développement puisse être atteint (Niaura et coll., 2001) quoique, là aussi, il ne soit pas toujours très facile de distinguer les effets de l'exposition *in utero* et ceux de l'exposition postnatale, ni de séparer les effets propres du tabac des effets inhérents aux caractéristiques des fumeuses sur les plans psychologique et social (Cnattingius et coll., 1992 ; Lelong et coll., 1995 ; Kaminski et Guignon, 1996 ; Lelong et coll., 2001) tout comme de ceux liés à l'environnement postnatal de l'enfant (Tong et McMichael, 1992 ; Larroque, 2003).

La littérature montre des relations entre l'exposition *in utero* au tabac et des troubles du comportement, en particulier l'hyperactivité, chez l'enfant ou le jeune, sans toutefois que la nature causale de cette relation soit établie de manière indiscutable (Tong et McMichael, 1992 ; Eskenazi et Castorina, 1999 ; Cornelius et coll., 2001 ; Larroque, 2003). Il en va de même pour ce qui concerne le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant (Tong et McMichael, 1992 ; Kaminski, 1997 ; Eskenazi et Castorina, 1999 ; Larroque, 2003). Des relations existent également entre le fait d'être né d'une mère fumeuse et la pathologie psychiatrique d'une part, et le comportement antisocial ou la criminalité des jeunes ou des adultes d'autre part, mais l'interprétation de telles associations est encore plus complexe et fait l'objet de controverses (Koren, 1999 ; Wakschlag et coll., 2002).

Cet état des connaissances sur les effets de l'exposition au tabac *in utero* et dans l'environnement néonatal sur le développement fœtal et infantile montre l'intérêt de la question d'un rôle éventuel de l'exposition pré- et néonatale au tabac dans la constitution ultérieure de la dépendance au tabac. En l'absence totale de données épidémiologiques sur le rôle éventuel de l'exposition néonatale au tabac environnemental ou de l'exposition à la nicotine par l'intermédiaire de l'allaitement maternel, la suite de ce chapitre sera centrée sur l'usage du tabac pendant la grossesse.

Exposition *in utero* au tabac et risque de dépendance : questions de méthode

La recherche de liens entre exposition *in utero* au tabac et dépendance ultérieure au tabac de l'enfant à naître rencontre un certain nombre de difficultés méthodologiques qu'on peut classer en trois grandes catégories : mesure de l'exposition (c'est-à-dire du tabagisme pendant la grossesse), mesure de la dépendance au tabac de l'enfant et mesure et interprétation de la relation éventuelle entre exposition prénatale et dépendance ultérieure.

Mesure de l'exposition

Dans le contexte français, l'usage du tabac au moment d'une grossesse semble bien rapporté. En témoignent l'augmentation au cours des années du tabagisme déclaré avant et pendant la grossesse dans les enquêtes nationales périnatales (Blondel et coll., 1997 et 2001), dans les enquêtes suivant l'évolution du tabagisme chez les femmes en population générale (Aliaga, 2001), les augmentations observées dans les déclarations des femmes enceintes même lors des campagnes anti-tabac (Kaminski et coll., 1995) ou la comparaison à des données biologiques (Burguet et coll., 2001). Si 40 % des fumeuses habituelles cessent de fumer lorsqu'elles sont enceintes, c'est en général dès le 1er trimestre de la grossesse, et il y a peu de variations ensuite,

même si un petit nombre de femmes arrêtent et reprennent plusieurs fois pendant la durée de la grossesse (Pickett et coll., 2003). Globalement, pour la plupart des issues de grossesse, il n'y a pas de différence entre non-fumeuses habituelles et fumeuses ayant arrêté au moment de référence de l'enquête (*US Department of health and human services*, 1980).

Idéalement, le recueil devrait se faire de manière prospective, pendant la grossesse. Le recueil rétrospectif dans les jours qui suivent l'accouchement semble donner des informations de bonne qualité (Burguet et coll., 2001) ; en revanche, un recueil rétrospectif beaucoup plus tardif pose la question de la mémorisation, mais avec un risque d'erreur qui ne devrait pas dépendre du statut fumeur ou non de l'enfant. Toutefois, si le recueil se fait au moment où l'enfant est lui-même à l'âge d'être fumeur, la réponse maternelle peut être biaisée par le statut fumeur ou non-fumeur de l'enfant.

Mesure de la dépendance au tabac de l'enfant

Lorsqu'on cherche à évaluer le statut de l'enfant vis-à-vis du tabac, il est difficile de distinguer la dépendance de l'usage, ou même de la simple expérimentation, lorsque la population étudiée est composée d'enfants ou de jeunes adolescents. L'idéal serait d'étudier des populations de jeunes adultes chez lesquels les critères de dépendance habituellement admis ont un sens. Chez les enfants et adolescents, l'effet âge sur l'expérimentation ou l'usage régulier du tabac est très fort : l'expérimentation du tabac passe d'environ 60 % à 14 ans à environ 80 % à 18 ans chez les garçons comme chez les filles ; pour l'usage régulier d'au moins une cigarette par jour, les taux passent de moins de 10 % à 14 ans à 40 % à 18 ans (Choquet et coll., 2000). Les phénomènes observés seront donc très différents selon l'âge de la population, et éloignés des critères de définition de la dépendance.

Mesure et interprétation de la relation

On appelle respectivement P_1 et P_0 les pourcentages d'enfants fumeurs selon qu'ils ont ou non été exposés au tabac *in utero*. On peut supposer que cette exposition *in utero* peut modifier le risque de dépendance ultérieure au tabac de manière additive ou multiplicative (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a). Dans un modèle additif, on mesurera la relation par la différence $P_1 - P_0$; dans un modèle multiplicatif, la mesure sera soit le risque relatif (RR) = P_1/P_0, soit l'*odds ratio* (OR) = $[P_1/(1 - P_1)]/[P_0/(1 - P_0)]$.

En pratique, l'*odds ratio* est très utilisé car le modèle multiplicatif semble plus adapté à la modélisation des phénomènes biomédicaux que le modèle additif ; il peut être utilisé dans les différents types d'enquête, n'est pas borné par la valeur de P_0, au contraire du risque relatif, et il est facile à modéliser avec la régression logistique. Si le risque relatif est plus grand que 1, l'*odds ratio* est toujours plus grand que le risque relatif. Il s'en rapproche si le

phénomène étudié est rare et si le risque relatif n'est pas trop éloigné de 1 (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a).

Si une relation entre un facteur d'exposition (ici l'exposition *in utero* au tabac) et une maladie ou un état (ici la dépendance au tabac) est mise en évidence, on va chercher à savoir si cette relation peut être de nature causale en considérant un certain nombre d'arguments, internes à l'étude ou externes, en faveur de la causalité (Rumeau-Rouquette et coll., 1993c). Le premier aspect est celui de la validité interne de l'étude :

- mesures non biaisées de l'exposition au tabac prénatal et de la dépendance ou de l'usage du tabac de l'enfant, comme on l'a vu plus haut ;
- enfants suffisamment âgés pour que les proportions de ceux qui ont expérimenté le tabac, sont devenus fumeurs réguliers ou dépendants, soient assez grandes pour être analysées ; il faut tenir compte des quelques années nécessaires au passage de l'expérimentation à la dépendance éventuelle ;
- nombre et caractéristiques des perdus de vue s'il s'agit d'une étude de cohorte ;
- taille de l'échantillon suffisante pour que la mesure de la relation soit faite avec une bonne précision ;
- estimation non biaisée de la relation, par prise en compte adaptée des facteurs de confusion, c'est-à-dire ni sous-ajustée ni sur-ajustée (Hernan et coll., 2002).

Les facteurs candidats à être potentiellement « facteurs de confusion » sont les nombreux facteurs dont on sait qu'ils caractérisent les enfants fumeurs par rapport aux non-fumeurs ou qu'ils interviennent dans le passage à la dépendance : facteurs psychologiques, familiaux, sociaux. Ces facteurs risquent d'autant plus d'intervenir dans l'explication de la relation entre exposition prénatale au tabac et dépendance ultérieure qu'ils varient également selon le tabagisme maternel pendant la grossesse. Cependant, dans l'étude d'une relation entre une exposition et une maladie, schématiquement, un facteur peut être un facteur de confusion, à prendre en compte par des techniques appropriées d'ajustement (Rumeau-Rouquette et coll., 1993b), s'il est à la fois une cause commune de l'exposition et de la maladie : ceci suppose à la fois que le facteur de confusion précède l'exposition et la maladie (il ne peut donc pas être une conséquence de la maladie) et qu'il ne soit pas un facteur intermédiaire dans le mécanisme qui lie l'exposition à la maladie.

La figure 11.1 montre différents mécanismes supposés selon lesquels il sera ou non justifié d'ajuster pour la relation qui nous intéresse.

Dans l'exemple 1, le milieu social intervient à la fois sur le fait que la femme enceinte soit fumeuse et sur le fait que l'enfant devienne fumeur. Pour évaluer le rôle propre du tabac prénatal sur le tabagisme de l'enfant, il faut ajuster sur le milieu social.

L'exemple 2, qui concerne le tabac dans l'environnement familial, est théoriquement similaire et il serait légitime d'ajuster. Cependant, les corrélations

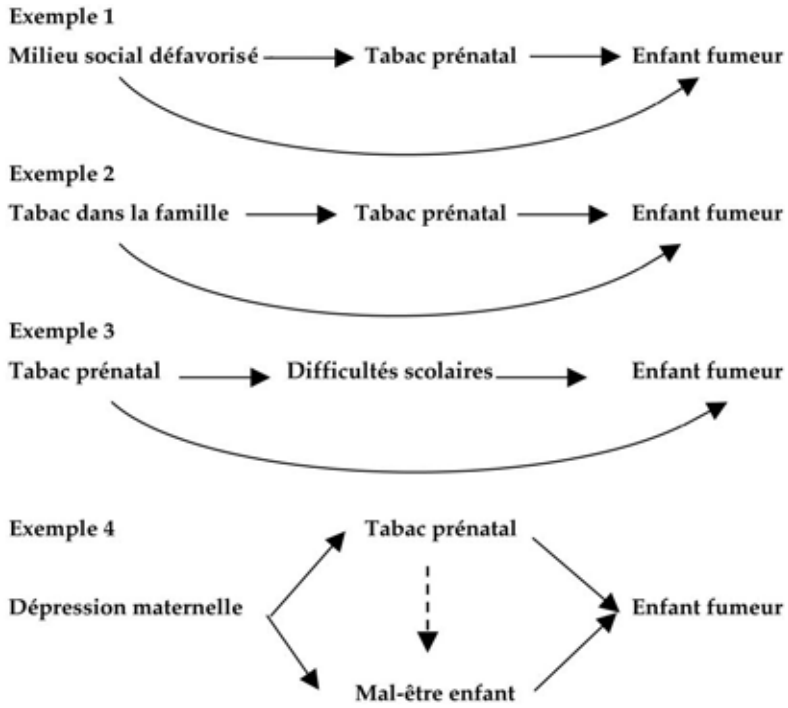


Figure 11.1 : Associations entre exposition *in utero* au tabac, tabagisme ultérieur de l'enfant et d'autres facteurs

entre tabac dans l'environnement familial et tabac prénatal peuvent être trop fortes pour le permettre techniquement (phénomène de colinéarité). En effet, l'usage du tabac par la mère pendant la grossesse et dans l'année qui suit la naissance de l'enfant et l'usage du tabac par le père sont très liés. Si 40 % des fumeuses habituelles cessent de fumer pendant la grossesse, 5 à 6 mois après la naissance 50 à 60 % d'entre elles ont repris, alors que parmi celles qui ont continué pendant la grossesse, seulement 8 à 10 % arrêtent après la naissance (Lelong et coll., 2001). De plus, le fait que le conjoint soit ou non fumeur est un facteur déterminant (Nafstad et coll., 1996). En France, lorsque le conjoint est fumeur, les femmes sont deux fois plus nombreuses à être fumeuses habituelles ; quand elles sont fumeuses, elles sont 30 % moins nombreuses à s'arrêter pendant la grossesse, et si elles se sont arrêtées pendant la grossesse, elles sont 1,5 fois plus nombreuses à reprendre dans la première année (Lelong et coll., 2001). Ceci explique la difficulté qu'il y a à séparer les effets éventuels du tabac prénatal de ceux du tabac environnemental postnatal, ou les effets de l'exposition due au père des effets de l'exposition due à la mère.

Dans l'exemple 3, on peut penser que les difficultés scolaires sont une conséquence du tabac prénatal et qu'elles sont un mécanisme intermédiaire dans la

relation entre tabac prénatal et tabagisme de l'enfant. Dans ce cas, ajuster sur les difficultés scolaires serait un sur-ajustement dans l'évaluation de la relation entre exposition *in utero* au tabac et tabagisme ultérieur de l'enfant.

Enfin, l'exemple 4 montre un modèle un peu plus complexe : dépression maternelle comme cause du tabagisme pendant la grossesse d'une part, d'un mal-être de l'enfant d'autre part, ce dernier lui-même à l'origine du tabagisme de l'enfant. Dans ce cas, pour évaluer la relation tabac prénatal-tabagisme de l'enfant, il faut ajuster sur la dépression maternelle, mais pas sur le mal-être de l'enfant.

En dehors de la validité interne de l'étude, différents arguments sont à prendre en considération en faveur de la causalité, même si tous ne sont pas nécessaires :
- une liaison forte, c'est-à-dire un OR grand, avec un intervalle de confiance étroit (après prise en considération des facteurs de confusion potentiels connus), a plus de chance d'être de nature causale qu'une liaison plus faible, peut-être explicable par des facteurs de confusion inconnus ;
- une relation dose-effet renforce également l'hypothèse de causalité, de même si la suppression de l'effet suit la suppression de l'exposition ;
- si une relation est causale, on s'attend à la retrouver dans différentes populations ; on s'attend également à une certaine cohérence dans les évolutions spatio-temporelles de l'exposition et de l'effet ;
- enfin, les arguments biologiques et physiopathologiques étayant les relations observées sont particulièrement importants.

Exposition *in utero* au tabac et dépendance au tabac : données de la littérature

Le premier article abordant la question du lien entre l'exposition prénatale au tabac et l'usage du tabac par l'enfant est paru en 1994 (Kandel et coll., 1994). Il présente les résultats provenant de deux études différentes menées aux États-Unis, dont aucune n'avait été initialement mise en place dans cet objectif, d'où un certain nombre de limites méthodologiques. La première étude est basée sur la *New York State (NYS) follow-up cohort*. L'échantillon d'origine a été tiré au sort dans les lycées de l'État de New York en 1971-72, et suivi pendant 19 ans. Les participants ont été réinterrogés en 1980, 1984 et 1990. En 1990, le taux de suivi était de 72 % ; les enfants aînés des participants ont également été interrogés s'ils avaient entre 9 et 17 ans, de même que les conjoints ; 90 % des aînés ont participé. Au total, l'échantillon comprend 193 paires mère-enfant, les enfants avaient en moyenne 13 ans lors de l'entretien. Les enfants ont été interrogés sur leur consommation de tabac, en général et au cours de l'année précédant l'enquête. Les mères ont été interrogées sur leur usage du tabac à chaque interview, et en 1990, donc

très rétrospectivement, elles ont également été interrogées sur leur usage du tabac quand elles étaient enceintes de l'enfant faisant partie de l'enquête.

La seconde étude provient de la *National longitudinal survey of the work experience of youth cohort (NLSY)*. Cette cohorte est basée sur un échantillon national représentatif des jeunes nés entre 1957 et 1963, tiré au sort en 1979 et suivi annuellement ; le taux de participation initial est de 90 %, et le taux de suivi de plus de 90 %. En 1990, les femmes ont été enquêtées, ainsi que leur enfant aîné s'il était âgé de 10 à 18 ans, et les données étaient complètes pour 796 paires mère-enfant. Les enfants avaient en moyenne 13 ans lorsqu'ils ont répondu ; ils ont rempli un autoquestionnaire sur leur consommation de tabac, en général et au cours des trois mois précédents. Les données sur le tabac pendant la grossesse ont été recueillies entre 1983 et 1986, donc très postérieurement à la grossesse.

Les deux études, analysées en parallèle, ont donné des résultats assez proches (tableau 11.I) : une relation entre exposition prénatale au tabac et usage du tabac un peu plus marquée pour les filles que pour les garçons, en particulier pour l'usage récent ; mais les différences entre garçons et filles n'ont pas été testées. Ces résultats subsistent après ajustement sur l'âge de l'enfant, le niveau d'études maternel et la consommation actuelle de tabac de la mère. Il n'y a pas de véritable relation dose-effet avec la quantité fumée pendant la grossesse. Les limites de ce travail tiennent principalement à la faible taille

Tableau 11.I : Usage du tabac des enfants en fonction de l'usage du tabac par la mère pendant la grossesse (d'après Kandel et coll., 1994)

	Garçons				Filles			
Tabac pendant la grossesse	Non	Oui	p_1 [(a)]	p_2 [(b)]	Non	Oui	p_1 [(a)]	p_2 [(b)]
Tabagisme de l'enfant								
Cohorte NYS [(c)]	71	38			43	41		
au moins une fois	24 %	27 %	ns	ns	13 %	39 %	< 0,01	ns
année passée	15 %	20 %	ns	ns	4 %	26 %	< 0,01	ns
persistance [(d)]	61 %	75 %	ns	-	32 %	67 %	ns	-
Cohorte NLSY [(e)]	251	148			249	148		
au moins une fois	18 %	28 %	< 0,05	ns	19 %	20 %	ns	ns
trois derniers mois	3 %	8 %	< 0,05	ns	5 %	14 %	< 0,01	< 0,05
persistance [(f)]	17 %	28 %	ns	ns	26 %	72 %	< 0,001	< 0,05

a) Comparaisons brutes
b) Comparaisons ajustées sur l'âge de l'enfant, le niveau d'études de la mère et la consommation actuelle de tabac de la mère
c) *New York State follow-up cohort*
d) Pourcentage de ceux qui ont fumé l'année passée rapporté à ceux qui ont fumé au moins une fois dans leur vie
e) *National longitudinal survey of the work experience of youth cohort*
f) Pourcentage de ceux qui ont fumé au cours des trois derniers mois rapporté à ceux qui ont fumé au moins une fois dans leur vie
ns : non significatif ; - : non testé car effectifs insuffisants

des échantillons, au recueil rétrospectif très tardif des donnés sur le tabagisme pendant la grossesse, et à la grande étendue d'âge des enfants étudiés, ainsi qu'à leur faible âge moyen ; le jeune âge ne permet pas une étude de la dépendance vis-à-vis du tabac, mais plutôt de l'expérimentation. Les données de la première étude ont été réanalysées (Griesler et coll., 1998), pour examiner si les problèmes de comportement de l'enfant pouvaient intervenir dans les relations entre l'exposition prénatale et l'usage ultérieur du tabac, et expliquer les résultats différents pour les garçons et pour les filles. Les résultats montrent que l'exposition prénatale au tabac garde un rôle propre, même après prise en compte des problèmes de comportement. Par ailleurs, l'interaction entre tabac prénatal et sexe de l'enfant a ici été testée et est non significative, ce qui n'est pas en faveur d'un effet différentiel selon le sexe de l'enfant.

La même équipe a malgré tout poursuivi ses travaux sous l'hypothèse d'un rôle de l'exposition prénatale limité aux filles, en supposant un effet anti-œstrogénique du tabac chez les femmes, entraînant des taux de testostérone plus élevés pendant la grossesse chez les fumeuses et leur fœtus fille. Ces taux plus élevés de testostérone fœtale pourraient affecter le cerveau, induire des modifications hormonales à plus long terme, et peut-être influer sur les comportements. L'étude a porté sur 227 filles nées entre 1960 et 1963 (Kandel et Udry, 1999). Leurs mères avaient été interrogées pendant la grossesse, des prélèvements sanguins avaient été réalisés également pendant la grossesse et congelés. Les filles ont été interrogées aux âges de 9-11 ans, puis 15-17 ans et 27-30 ans. Cet échantillon résulte de multiples sélections. Malgré le temps écoulé, les prélèvements ont permis le dosage de la cotinine et de la testostérone. Les résultats montrent des corrélations significatives du tabagisme pendant la grossesse et, dans une moindre mesure, des taux de testostérone pendant la grossesse avec la consommation de tabac à l'adolescence, mais cette dernière n'est pas corrélée avec les taux de cotinine pendant la grossesse. La méthode d'analyse utilisée est complexe, et les résultats, difficiles à interpréter, nécessitent confirmation. Une approche similaire chez les garçons serait nécessaire pour affirmer la spécificité du mécanisme chez les filles.

En Nouvelle-Zélande, la *Christchurch health and development study* a suivi une cohorte d'environ 1 000 enfants nés à Christchurch en 1977. À 18 ans, 1 022 enfants (80 % de la cohorte initiale) ont fait l'objet d'un suivi complet permettant d'étudier les relations entre l'exposition prénatale au tabac et le devenir en termes de santé mentale et de consommation de psychotropes (Fergusson et coll., 1998). Cette étude est la première à s'intéresser spécifiquement à la dépendance au tabac de l'adolescent. L'indicateur retenu est le nombre de signes de dépendance à la nicotine dans la liste retenue par le DSM-IV pour le diagnostic de dépendance à la nicotine. L'analyse ne distingue pas garçons et filles. Les données brutes montrent un score moyen de dépendance à la nicotine significativement plus élevé chez les enfants de

fumeuses pendant la grossesse que chez ceux de non-fumeuses, avec une relation dose-effet. Le score moyen passe de 0,41 chez les enfants de non-fumeuses à 0,83 chez les enfants dont les mères fumaient au moins 20 cigarettes par jour. Cependant, le niveau moyen des scores est très faible, indiquant que le nombre de dépendants dans l'échantillon doit être très petit et/ou le niveau de dépendance très faible. Après ajustement sur l'âge de la mère, son niveau d'études, la notion de grossesse planifiée ou non et l'existence d'abus sexuel dans l'enfance, il n'y a plus de différence. On peut s'interroger sur la signification de l'ajustement sur cette dernière variable, qui peut d'ailleurs correspondre à des événements postérieurs à la constitution de la dépendance au tabac.

Une autre étude réalisée aux États-Unis (Cornelius et coll., 2000) s'est intéressée à la question de l'exposition prénatale au tabac comme facteur de risque d'expérimentation précoce du tabac. Cette étude a porté sur un échantillon de 829 femmes recrutées dans une maternité en 1982-84. L'usage du tabac pendant la grossesse a été recueilli lors de l'entrée dans l'enquête ; les enfants ont été interrogés à 10 ans. Comme il y a eu des perdus de vue et des refus secondaires, l'étude n'a porté que sur 589 paires mère-enfant. Étant donné le faible nombre d'enfants ayant fumé, l'indicateur retenu était le fait d'avoir essayé la cigarette au moins une fois dans la vie, et seulement 6 % des enfants étaient dans ce cas. Les enfants de mère fumeuse pendant la grossesse avaient un peu plus souvent que les autres expérimenté le tabac à l'âge de 10 ans ; l'usage actuel du tabac par la mère n'intervenait pas. Le facteur de loin le plus prédictif était le fait d'avoir des amis consommateurs de tabac. Le faible âge des enfants et le faible taux d'expérimentateurs du tabac rendent l'interprétation difficile. De plus, dans cette étude comme dans la précédente, les résultats descriptifs simples ne sont pas fournis et les données traitées de manière quantitative supposent des relations linéaires ou au moins dose-effet qui ne sont pas forcément le reflet de la réalité.

La dernière étude identifiée provient aussi des États-Unis ; elle porte sur un sous-échantillon du *National collaborative perinatal project*, enquête multicentrique ayant recruté plusieurs milliers de femmes enceintes entre 1957 et 1966 (Buka et coll., 2003). Le travail présenté ici porte sur le site de Providence, où 3 089 femmes, ayant eu 4 140 grossesses pendant la période d'étude, ont été incluses. Deux sous-échantillons ont été utilisés pour l'étude ; le premier, constitué en 1984, lorsque les enfants avaient entre 17 et 27 ans, sur-représentait les enfants nés après complications de la grossesse ou de l'accouchement ; il a inclus 995 enfants, dont 692 (70 %) ont effectivement été interrogés en 1984. Le second, constitué en 1996, lorsque les enfants avaient entre 30 et 39 ans, sur-représentait les enfants avec difficultés d'apprentissage à l'âge de 7 ans ; il a inclus 1 057 enfants, dont 720 (68 %) effectivement interrogés en 1996. Pour les 146 enfants interrogés aux deux temps, c'est l'entretien de 1996 qui a été retenu. Les deux sous-échantillons ont été réunis pour l'étude, donnant au total 1 266 dyades mère-enfant.

L'usage du tabac par la mère a été recueilli à différents moments de la grossesse, et les femmes ont été classées en trois groupes selon la quantité maximale déclarée : non-fumeuses, moins d'un paquet par jour, et au moins un paquet par jour. Les enfants ont été interrogés le plus souvent en face à face, de manière à évaluer leur usage du tabac tout au long de la vie, ainsi que leur dépendance au tabac à un moment quelconque de la vie, selon les critères du DMS-III. Plus de 60 % des mères étaient fumeuses pendant la grossesse, et parmi elles, près de 60 % fumaient au moins un paquet par jour. On observe les mêmes pourcentages de fumeurs réguliers à un moment quelconque de la vie (62 %) et de dépendants à la nicotine à un moment quelconque de la vie (45 % de la population totale) dans les deux sous-échantillons. Les relations entre tabac pendant la grossesse et tabagisme de l'enfant sont d'emblée présentées ajustées sur différentes caractéristiques sociodémographiques lors de la grossesse, le sexe et l'âge de l'enfant à l'interview. Elles font apparaître une augmentation du risque de dépendance chez les enfants de mère ayant fumé au moins un paquet par jour pendant la grossesse (OR 1,6 ; IC 95 % [1,2-2,1]), mais aucune différence entre enfants de non-fumeuse et enfants de fumeuse de moins d'un paquet par jour. Par ailleurs, les résultats obtenus sont identiques pour les garçons et les filles. Ces résultats présentent toutefois des difficultés d'interprétation : les deux sous-échantillons réunis ont été recrutés sur des critères différents, mais qui tous deux sur-représentent les enfants avec des problèmes directement ou indirectement liés au tabac. Le taux de fumeuses pendant la grossesse est extrêmement élevé, de même que les quantités fumées. Les pourcentages de dépendance chez les enfants sont aussi particulièrement élevés par rapport aux données nationales américaines (Anthony et coll., 1994) ; de plus, il est surprenant que les taux ne varient pas avec l'âge. Il est donc très difficile d'extrapoler ces résultats à la situation actuelle de l'usage du tabac pendant la grossesse en France, comme dans la plupart des pays.

Si l'exposition prénatale au tabac était un facteur déterminant dans le risque de dépendance au tabac chez les enfants, le taux de fumeuses pendant la grossesse ayant augmenté de manière documentée depuis les années 1960, on aurait dû observer une augmentation parallèle, décalée d'une vingtaine d'années, du taux de fumeurs dans la population adulte masculine et féminine. Or chez les hommes autour de 25 ans, on observe une diminution régulière du tabagisme, de 70 % en 1953 à 45 % en 2000 (Hill, 1998 ; Aliaga, 2001) ; chez les femmes du même âge, si 24 % étaient fumeuses en 1953, 32 % en 1980 et 38 % en 1990, une diminution semble amorcée ensuite, avec 35 % en 2000 (Hill, 1998 ; Aliaga, 2001). Chez les adolescents, après une décennie marquée par l'augmentation du tabagisme (Choquet et coll., 2000), les données les plus récentes marquent une légère tendance à la baisse chez les garçons comme chez les filles (Beck et Legleye, 2003). Ces tendances discordantes entre exposition prénatale et usage du tabac n'excluent pas pour autant que l'exposition prénatale puisse jouer un rôle dans la dépendance, mais montrent que d'autres facteurs importants interviennent également et

ont vraisemblablement évolué de manière opposée au cours des années. L'observation selon laquelle le nombre de fumeurs et fumeuses adultes est bien supérieur à celui des individus exposés *in utero* va dans le même sens. Enfin, nous n'avons pas d'éléments pour évaluer la proportion de dépendants parmi les fumeurs et fumeuses à différentes périodes.

Implications en santé publique

En termes de santé publique, la question du rôle de l'exposition *in utero* au tabac dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac demeure importante, étant donnée la fréquence élevée de cette exposition (25 %). En effet, dans l'analyse du rôle d'un facteur d'exposition dans une maladie, lorsque l'exposition est fréquente, le risque de la « maladie », ici la dépendance au tabac, attribuable à cette exposition peut être relativement important, même si le risque relatif n'est pas très élevé (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a). Par exemple, avec une fréquence d'exposition de 25 % et un risque relatif de 1,5, si la relation est causale, on peut évaluer à environ 10 % les cas de dépendance qui seraient attribuables à cette exposition.

Si on peut attendre des éléments de réponse à la question posée grâce à l'expérimentation animale, la complexité des mécanismes d'action de la nicotine dans le cerveau, les nombreuses différences de ces mécanismes d'action entre l'homme et l'animal, en particulier les rongeurs, le nombre et la nature des facteurs intervenant dans l'usage du tabac chez l'homme, font qu'il serait nécessaire de disposer d'enquêtes bien faites sur des échantillons de taille suffisante. De telles enquêtes permettraient de déterminer l'impact de l'exposition prénatale au tabac sur la dépendance au tabac, de quantifier le rôle de ce facteur par rapport aux autres, et d'identifier les interactions éventuelles de ce facteur avec les nombreux autres facteurs, psychologiques, familiaux et sociaux intervenant dans l'usage du tabac et la dépendance.

Le manque de connaissances solides sur les effets de l'exposition prénatale au tabac, et donc à la nicotine, concerne aussi le rôle éventuel des substituts nicotiniques car on ne connaît pas l'efficacité ni les effets secondaires de ces substituts pendant la grossesse (Dempsey et Benowitz, 2001). On sait toutefois que le métabolisme de la nicotine et de la cotinine est accéléré pendant la grossesse (Dempsey et coll., 2002), ce qui veut dire que l'efficacité exigerait des doses plus élevées qu'en dehors de la grossesse, doses dont les conséquences à long terme ne sont pas connues. En revanche, d'autres formes d'intervention non pharmacologiques s'avèrent efficaces pour une partie des femmes enceintes, sans qu'une approche particulière ait montré sa supériorité sur les autres (Lumley et coll., 2003). Cette efficacité semble toutefois limitée à la période de la grossesse et des tout premiers mois après la naissance (Sexton et coll., 1987).

En conclusion, des arguments liés à la fréquence de l'usage du tabac pendant la grossesse et aux effets établis du tabac sur divers aspects du développement fœtal justifient d'explorer l'hypothèse d'un rôle de l'exposition prénatale au tabac dans le risque d'une dépendance ultérieure. Bien que la littérature semble montrer une augmentation du risque d'usage du tabac en cas d'exposition prénatale, elle est pour l'instant trop limitée en nombre et en qualité. Des études épidémiologiques adaptées seraient nécessaires pour quantifier ce risque, s'il existe, et savoir comment il interagit avec les nombreux autres facteurs de dépendance au tabac.

BIBLIOGRAPHIE

ALIAGA C. Le tabac : vingt ans d'usage et de consommation. Insee Première 2001, 808

ANTHONY CJ, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 244-268

BECK F, LEGLEYE S. Évolutions récentes des usages de drogues à 17 ans : ESCAPAD 2000-2002. OFDT, Tendances 2003, 29

BLONDEL B, BREART G, DU MAZAUBRUN C, BADEYAN G, WCISLO M et coll. La situation périnatale en France. Évolution entre 1981 et 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997, **26** : 771-780

BLONDEL B, NORTON J, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Pour la coordination nationale des enquêtes nationales périnatales. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, **30** : 552-564

BUKA SL, SHENASSA ED, NIAURA R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy : a 30-year prospective study. *Am J Psychatry* 2003, **160** : 1978-1984

BURGUET A, BERARD M, WORONOFF AS, ROTH P, MENETRIER M et coll. Appréciation du tabagisme maternel et néonatal par un dosage de la cotinine urinaire par chromatographie liquide haute performance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, **30** : 166-173

BURGUET A, AGNANI G. Tabac, fertilité et grande prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S9-S16

CHERON G, TIMSIT S. Tabac et mort subite du nourrisson. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S33-S40

CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. OFDT, Tendances 2000, 6

CNATTINGIUS S, LINDMARK G, MEIRIK O. Who continues to smoke while pregnant ? *J Epidemiol Community Health* 1992, **46** : 218-221

CORNELIUS MD, LEECH SL, GOLDSCHMIDT L, DAY NL. Prenatal tobacco exposure : is it a risk factor for early tobacco experimentation ? *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 45-52

CORNELIUS MD, RYAN CM, DAY NL, GOLDSCHMIDT L, WILLFORD JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001, **22** : 217-225

DEMPSEY DA, BENOWITZ NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001, **24** : 277-322

DEMPSEY DA, JACOB P, BENOWITZ NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **301** : 594-598

ERIKSEN G, WOHLERT M, ERSBAK V, HVIDMAN C, HEDEGAARD M, SKAJAA K. Placental abruption : a case-control investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, **98** : 448-452

ESKENAZI B, CASTORINA R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 991-1000

FAUROUX B. Tabac, développement pulmonaire fœtal et pathologie pulmonaire de l'enfant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S17-S22

FEICHTINGER W, PAPALAMBROU K, POEHL M, KRISCHKER U, NEUMANN K. Smoking and in vitro fertilization : a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997, **14** : 596-599

FERGUSSON D, WOODWARD L, HORWOOD LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustement in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 721-727

GOLDING J. Sudden infant death syndrome and parental smoking. A literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997, **11** : 67-77

GRIESLER PC, KANDEL DB, DAVIES M. Maternal smoking in pregnancy, child behavior problems, and adolescent smoking. *J Res Adolesc* 1998, **8** : 159-185

HEMMINKI K, HEMMINKI E, LINDBOHM ML, TASKINEN H. Exogenous causes of spontaneous abortion. *In* : Early pregnancy failure. HUISJES HJ, LIND T eds, Churchill Livingstone, Edinburgh 1990 : 177-195

HERNAN MA, HERNANDEZ-DIAZ S, WERLER MM, MITCHELL AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation : an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 176-184

HILL C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med* 1998, **27** : 514-519

KAMINSKI M. Tabagisme « actif » et « passif » des femmes enceintes et risques pour l'enfant. *Bull Acad Natle Méd* 1997, **181** : 754-763

KAMINSKI M, LELONG N, BEAN K, CHWALOW J, SUBTIL D. Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women : evolution between 1988 to 1992 in an area of high consumption. *Europ J Obstet Gynecol Biol Reprod* 1995, **60** : 121-128

KAMINSKI M, GUIGNON N. Consommation de tabac, d'alcool, de drogues illicites et de médicaments psychotropes. Des comportements contrastés, une évolution contrastée. *In* : La santé des femmes. SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BLONDEL B eds, Éditions Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1996 : 350-369

KANDEL DB, WU P, DAVIES M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1407-1413

KANDEL DB, UDRY JR. Prenatal effects of maternal smoking on daughters smoking : nicotine or testosterone exposure ? *Am J Public Health* 1999, **89** : 1377-1383

KOREN G. The association between maternal cigarette smoking and psychiatric diseases or criminal outcome in the offspring : a precautionous note about the assumption of causation. *Reprod Toxicol* 1999, **13** : 345-346

LARROQUE B. Exposition prénatale au tabac et développement cognitif : études épidémiologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S23-S29

LELONG N, KAMINSKI M, CHWALOW J, BEAN K, SUBTIL D. Attitudes and behaviour of pregnant women and health professionals towards alcohol and tobacco consumption. *Patient Educ Couns* 1995, **25** : 39-49

LELONG N, KAMINSKI M, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BOUVIER-COLLE MH. Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. *Europ J Publ Health* 2001, **11** : 334-339

LUMLEY J, OLVIER S, WATERS F. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy (Cochrane Review). *In* : The Cochrane Library. Oxford : Update Software 2003 : 2

NAFSTAD P, BOTTEN G, HAGEN J. Partner's smoking : a major determinant for changes in women's smoking behaviour during and after pregnancy. *Public Health* 1996, **110** : 379-385

NEWNHAM JP, PATTERSON L, JAMES I, REID SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Human Dev* 1990, **24** : 23-36

NIAURA R, BOCK B, LLOYD EE, BROWN R, LIPSITT LP, BUKA S. Maternal transmission of nicotine dependence : psychiatric, neurocognitive and prenatal factors. *Am J Addict* 2001, **10** : 16-29

PICKETT KE, WAKSCHLAG LS, DAI L, LEVENTHAL BL. Fluctuations of maternal smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003, **101** : 140-147

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993a : 229-244

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993b : 245-257

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Editions Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993c : 259-265

SASCO AJ, VAINO H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer : a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol* 1999, **8** : 192-201

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M. Évolution du contexte social. *In* : Naître en France ; 10 ans d'évolution. RUMEAU-ROUQUETTE C, DU MAZAUBRUN C, RABARISON Y eds, Grandes Enquêtes, Inserm/Doin, Paris 1984 : 127-137

SEXTON M, HEBEL JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effects on birthweight. *JAMA* 1984, **251** : 911-915

SEXTON M, HEBEL JR, FOX NL. Postpartum smoking. *In* : Smoking and reproductive health. ROSENBERG MJ ed, PSG Publishing Company Inc, Littleton 1987 : 222-226

SHAH NR, BRACKEN MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000, **182** : 465-472

SIMPSON WS. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957, **73** : 808-815

STILLMAN RJ, ROSENBERG MJ, SACHS BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986, **46** : 545-566

TONG S, MCMICHAEL AJ. Maternal smoking and neuropsychological development in childhood : a review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 1992, **34** : 191-197

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking for women : a report of the Surgeon General. US Government printing office, Washington DC 1980 : 189-249

WAKSCHLAG LS, PICKETT KE, COOK E, BENOWITZ NL, LEVENTHAL BL. Maternal smoking during pregnancy and antisocial behavior in offspring : a review. *Am J Public Health* 2002, **92** : 966-974

WILLIAMS MA, MITTENDORF R, LIEBERMAN E, MONSON RR, SCHOENBAUM SC, GENEST DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 28-32

WILLIAMS MA, MITTENDORF R, STUBBLEFIELD PG, LIBERMMAN E, SCHOENBAUM SC, MONSON RR. Cigarettes, coffee and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 895-903

ZHANG J, ZEISLER J, HATCH MC, BERKOWITZ G. Epidemiology of pregnancy induced hypertension. *Epidemiol Reviews* 1997, **19** : 218-232

12

Exposition au tabac chez les adolescents

Bien que les principales pathologies liées au tabagisme apparaissent chez l'adulte, elles trouvent souvent leur fondement dans le développement de la dépendance au tabac au cours de la période juvénile, particulièrement l'adolescence. Le tabagisme des jeunes n'est pas seulement le début de la chaîne d'événements qui mène aux futures maladies associées au tabagisme des adultes, il est aussi un terrain favorisant l'apparition précoce de problèmes comme par exemple des problèmes respiratoires. Par ailleurs, des associations entre le tabagisme des jeunes et divers troubles psychiatriques (troubles du comportement, trouble/déficit de l'attention, hyperactivité, anxiété, humeur dépressive, abus et dépendance à l'alcool et à diverses substances psychoactives) ont été rapportées.

Il existe à la fois des similitudes et des différences entre le tabagisme des adolescents et celui des adultes. Les jeunes, principalement au stade de l'expérimentation, fument rarement quotidiennement ou de manière régulière. Ils fument notamment pour les bénéfices pharmacologiques immédiats ressentis ou éventuellement dans le but de maîtriser leur poids (Boles et Johnson, 2001). Les symptômes apparaissant lors de l'arrêt sont similaires chez les fumeurs adolescents ou adultes et interfèrent avec l'intention d'arrêter le tabagisme. D'autre part, les performances cognitives se détériorent de la même manière dans les deux groupes d'individus pendant les périodes d'abstinence (Pbert et coll., 2003).

Les jeunes fumeurs sont moins enclins à arrêter de fumer que les adultes (Prokhorov, 2001). Ils ne perçoivent pas de la même manière les risques du tabagisme et ne sont pas toujours conscients du rôle prépondérant que joue la dépendance dans la difficulté du sevrage.

Les individus qui ne commencent pas à fumer pendant l'adolescence présentent un risque plus faible de devenir fumeurs dépendants (Kessler, 1995). Malgré les connaissances sur les effets néfastes du tabac sur la santé, beaucoup d'adolescents l'expérimentent, et 30 à 50 % d'entre eux deviennent des fumeurs quotidiens dont une grande partie développera une dépendance qui contribuera à les rendre réfractaires aux différentes interventions encourageant à cesser de fumer. L'usage du tabac à l'âge de 15-16 ans apparaît comme

un facteur prédictif, à l'âge de 25 ans, d'un plus faible niveau d'éducation, de l'existence de problèmes respiratoires et d'une humeur dépressive, même si une relation causale n'a pas été démontrée (Kandel, 1986). De plus, le tabagisme à l'adolescence qui, dans la majorité des cas, est la première dépendance, est associé au développement ultérieur d'autres dépendances (alcool, cannabis et autres substances) (Golub et Johnson, 2001 ; Brook et coll., 2002). En effet, le tabagisme, probablement plus que la consommation d'alcool, est un terrain propice à la consommation de drogues illicites (Hanna et Grant, 1999 ; Brook et coll., 2002).

D'après l'enquête Escapad 2000-2002 (Beck et Legley 2003), 8 jeunes français sur 10 déclaraient, à 17 ans, avoir déjà fumé au moins une cigarette (79 % des filles et 76 % des garçons). A cet âge, 39 % des filles et 40 % des garçons fument quotidiennement et une proportion plus élevée de garçons que de filles fument plus de 10 cigarettes par jour (cpj) (29 % *versus* 26 %). Toujours selon la même enquête, la première cigarette a été fumée en moyenne à l'âge de 13,6 ans chez les filles et à 13,4 ans chez les garçons. La prévalence du tabagisme (occasionnel ou quotidien) était de 47,8 % chez les adolescents interrogés.

La figure 12.1 montre la trajectoire schématique d'un fumeur adolescent. Parmi ceux qui fument de temps en temps, un certain nombre vont progressivement répéter leur consommation et deviendront fumeurs réguliers, alors que d'autres resteront fumeurs occasionnels. Chez ceux qui fumeront régulièrement, le risque de développer une dépendance au tabac est élevé et le fait de ressentir le besoin de fumer quotidiennement peut être considéré comme les prémices de l'installation de la dépendance.

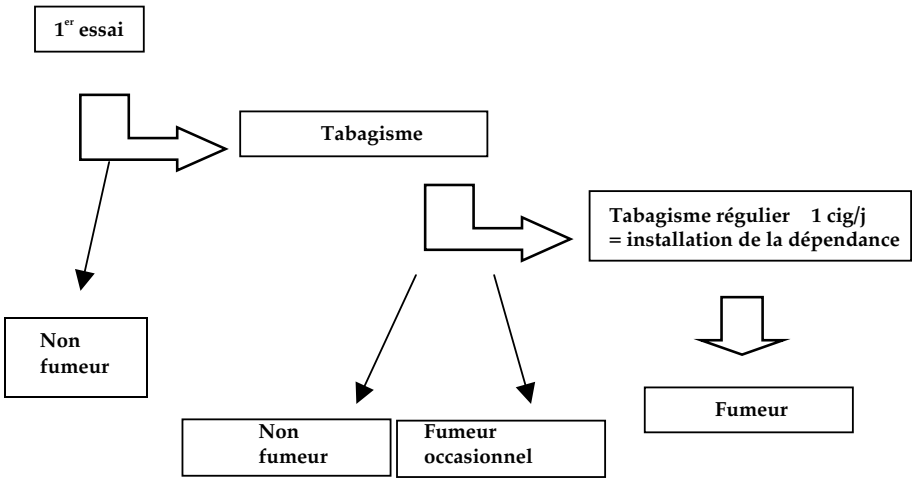


 Figure 12.1 : Trajectoire schématique d'un fumeur adolescent

Le tabagisme est un comportement complexe, influencé par des facteurs multiples : démographiques, développementaux, psychosociaux, cognitifs, psychiatriques, génétiques et des interventions du système politico-économique (Moolchan et coll., 2000). Cette complexité nécessite une recherche transversale, pluridisciplinaire qui doit aboutir à des interventions au niveau à la fois de la prévention et du traitement.

Initiation au tabagisme

La précocité de l'initiation au tabagisme (le terme « initiation » désignant, selon les études, les premières bouffées inhalées ou l'âge auquel la première cigarette a été fumée) représente un souci majeur en santé publique. Plusieurs études ont montré que le tabagisme en début d'adolescence est prédicteur de tabagisme à l'âge l'adulte (Chassin et coll., 1990 ; Taoli et Wydner, 1991). Le simple fait de fumer seulement quelques cigarettes à cet âge augmente la probabilité de devenir dépendant au tabac et de devenir un adulte fumeur (Chassin et coll., 1990). Plus le début du tabagisme est précoce et plus le nombre de cigarettes fumées chaque jour à l'adolescence (Robinson et coll., sous presse) et aussi à l'âge adulte (Taoli et Wydner, 1991) est élevé, plus grand sera le risque de développer par la suite des maladies liées au tabac (USDHHS, 1989). L'initiation précoce prédit une plus forte dépendance, une plus faible capacité à cesser de fumer et un risque plus élevé de maladies et d'hospitalisations (Lando et coll., 1999).

Breslau (1993) a étudié la trajectoire tabagique dans un échantillon recruté au hasard de jeunes adultes. Le nombre de cigarettes fumées par jour augmentait de manière inverse avec l'âge auquel la première cigarette avait été consommée (tableau 12.I).

Tableau 12.I : Relation entre l'âge de la première cigarette et la consommation quotidienne de cigarettes chez les jeunes adultes (d'après Breslau, 1993)

Age de la première cigarette (années)	Nombre de cigarettes par jour [moyennes (DS)] chez les adultes jeunes (21-30 ans)
≤ 14	21 (10,2)
15-16	19 (9,6)
17-20	16,6 (9,2)
> 20	13,3 (8,7)

En dehors de l'âge de la première cigarette, d'autres prédicteurs potentiels du nombre de cigarettes fumées chaque jour par les jeunes adultes ont également été évalués. Le sexe masculin est associé à une plus forte consommation quotidienne. Une plus longue durée du tabagisme quotidien est associée à

une plus forte consommation quotidienne. Contrairement à l'âge de la première cigarette, le délai qui sépare la première cigarette fumée et la consommation quotidienne n'est pas un prédicteur de la quantité de cigarettes fumées chez les adultes jeunes. Le début du tabagisme avant l'âge de 8 ans double la prévalence d'une forte consommation de tabac à l'âge adulte jeune (Everett et coll., 1999).

L'âge de la première cigarette a également un effet majeur sur la capacité de cesser sa consommation plus tard à l'âge adulte. Les sujets ayant commencé à fumer avant l'âge de 16 ans ont une probabilité deux fois plus élevée que ceux qui ont commencé à fumer après cet âge de demeurer fumeur à l'âge de 60 ans. De même, le nombre d'années d'abstinence augmente progressivement avec l'âge de l'initiation. Commencer à fumer après l'âge de 20 ans favorise la capacité de rester abstinent plus longtemps que si l'initiation est intervenue plus précocement (Khuder et coll., 1999).

Aux Etats-Unis, l'initiation au tabac à l'adolescence est plus fréquente chez les Blancs que chez les adolescents d'origine africaine ou hispanique (respectivement 23,8 %, 20,4 % et 16,6 %). Chez les Blancs, l'initiation est plus fréquente chez les filles (28,9 %) que chez les garçons (18,6 %), l'inverse étant observé chez les Noirs (filles : 14,4 %, garçons : 18,8 %) et les hispaniques (filles : 17,4 %, garçons : 23,4 %). Dans tous les groupes ethniques étudiés, le tabagisme de la mère, les problèmes comportementaux et la pression perçue des pairs sont des facteurs associés à une plus forte probabilité d'initiation (Griesler et coll., 2002).

Un des facteurs importants susceptibles de favoriser l'initiation au tabac est le cinéma. En effet, le nombre d'apparitions de scènes de consommation de tabac dans les films est directement corrélé au nombre d'adolescents qui expérimentent la cigarette, qu'ils aient 9, 12, 13 ou 14-15 ans (Sargent et coll., 2001). Une étude prospective récente (Dalton et coll., 2003) apporte des preuves indiscutables sur l'effet de l'exposition des adolescents aux scènes cinématographiques au cours desquelles il y a consommation de cigarettes. Ainsi, 3 547 adolescents non-fumeurs âgés de 10 à 14 ans ont été évalués au début de l'étude, puis 13 à 26 mois plus tard (n = 2 603, 73 %). Chaque jeune a été interrogé pour savoir quel film il (elle) a vu parmi les 50 films sélectionnés au hasard parmi les 601 films les plus populaires entre 1988 et 1999. Au cours du suivi, 10 % des sujets (259) ont commencé à fumer. Ceux qui ont été davantage exposés aux films incluant des scènes tabagiques présentaient un risque 2,7 (IC 95 % [1,7-4,2]) fois plus élevé de commencer à fumer que les moins exposés (risque ajusté sur tous les facteurs connus influençant l'initiation au tabac). L'exposition des adolescents aux scènes cinématographiques incluant une consommation de cigarettes était associée de façon dose-dépendante à l'initiation au tabac. Ainsi, selon les auteurs, 52 % des initiations au tabac ont été attribuées à ce type d'exposition.

Une étude récente a évalué si la facilité d'accès représente un facteur de risque vis-à-vis de l'expérimentation du tabac ; 478 adolescents ont été interrogés deux fois à 1 an d'intervalle. La proposition des amis ou camarades de classe de prendre une cigarette était associée à une plus grande fréquence d'initiation dans les analyses transversales. Dans les analyses longitudinales, la facilité d'obtention des cigarettes auprès des parents ou le fait de se voir offrir une cigarette par des adultes hors de la famille étaient des prédicteurs majeurs et indépendants de l'expérimentation (Woodruff et coll., 2003). Ces résultats soulignent l'importance et la responsabilité des adultes dans l'initiation au tabac.

Effets des facteurs psychopathologiques et familiaux

Le rôle des « événements indésirables dans l'enfance » (EIE) sur la morbidité et la mortalité est annuellement évalué dans le cadre de l'étude ACE *(Adverse childhood experience study, California)*. Concernant le tabagisme, Anda et coll. (1999) ont spécifiquement étudié l'effet des EIE sur l'initiation dans une étude rétrospective américaine qui incluait 9 215 adultes (55-58 ans). Ont été considérés comme EIE : abus verbal, abus physique, abus sexuel, mère battue par le père, utilisation de substances illicites au sein du foyer familial, présence d'un malade mental dans la famille, séparation ou divorce des parents, incarcération d'un membre de la famille. Le tableau 12.II montre le lien entre le nombre d'EIE et l'initiation au tabac avant l'âge de 14 ans et après l'âge de 18 ans. Chez les sujets qui ont commencé à fumer avant l'âge de 14 ans, la prévalence du tabagisme était de 5,5 % en absence d'EIE. Cette prévalence augmente avec le nombre d'EIE et elle est 5 fois plus élevée chez ceux qui ont subi au moins 5 EIE par rapport à ceux qui n'en ont subi aucun. L'influence des EIE sur l'initiation au tabac après l'âge de 18 ans est nettement moindre : la prévalence n'augmente pas de façon « dose-dépendante » en fonction du nombre d'EIE subis par ces individus (les intervalles de confiance se chevauchent entre les catégories, voir tableau 12.II), mais il existe une différence de prévalence significative entre l'absence et la présence d'EIE.

Ces résultats montrent d'une façon évidente l'existence d'un lien entre les EIE et l'initiation au tabac avant l'âge de 14 ans. Ils révèlent également que ce lien s'estompe après l'âge de 18 ans.

Rohde et coll. (2003) ont tenté de caractériser les facteurs psychiatriques et familiaux qui contribuent à l'initiation au tabagisme définie dans cette étude comme 5 cigarettes fumées au cours de la vie entière. Neuf cent quarante et un jeunes et les membres de leurs familles ont été interrogés par trois fois jusqu'à l'âge de 24 ans. L'initiation au tabac était particulièrement fréquente chez les individus présentant plusieurs troubles psychiatriques, et un lien a été décrit entre l'initiation au tabagisme et la consommation de substances illicites, le tabagisme régulier de la mère, d'un frère ou une sœur, mais pas avec le tabagisme paternel. L'initiation au tabac précède le diagnostic

Tableau 12.II : Prévalence du début du tabagisme avant l'âge de 14 ans et après l'âge de 18 ans en fonction des évènements indésirables vécus dans l'enfance (d'après Anda et coll., 1999)

Evènements Indésirables dans l'Enfance (nombre)	Prévalence du début du tabagisme avant l'âge de 14 ans		Prévalence du début du tabagisme après l'âge de 18 ans	
	%	OR* (95 % IC)#	%	OR* (95 % IC)#
0	5,5	1	25,4	1
1	8,7	1,6 (1,3-2)	27,8	1,2 (1-1,3)
2	11,5	2,2 (1,7-2,7	30	1,3 (1,1-1,6)
3	12,8	2,7 (2,1-3,4)	32,8	1,6 (1,3-2)
4	15,4	3,5 (2,6-4,6)	33,7	1,7 (1,3-2,2)
≥ 5	21,1	5,4 (4,1-7,1)	31,4	1,6 (1,2-2,2)

**Odds ratio* ; # intervalle de confiance à 95 %

d'épisode de dépression majeure, d'abus ou dépendance à l'alcool ou aux drogues, de trouble de panique ou des troubles du comportement. La prévalence de l'initiation augmentait progressivement en fonction du nombre de facteurs de risque associés, de 32 % (en absence de facteur de risque) à 44 %, 51 % et 57 %, respectivement en présence de 1, 2 ou 3 facteurs de risque. Dans tous les cas, l'initiation au tabagisme s'est révélée plus fortement associée aux différents facteurs de risque chez les jeunes femmes que chez les hommes.

Goodman et Capitman (2000) ont suivi pendant un an 8 704 adolescents (âge moyen de 15,5 ans) fumeurs ou non, non déprimés selon l'échelle CES-D *(Center for epidemiologic studies depression scale,* version adaptée aux jeunes) et qui constituent le groupe « absence de dépression », ainsi que 6 947 adolescents (âge moyen de 15,3 ans) qui n'ont pas fumé du tout pendant les 30 jours précédant la première évaluation (groupe « pas de tabagisme actuel »).

Dans le groupe « absence de dépression », 6 % sont devenus « déprimés » au bout d'un an. Dans ce groupe « absence de dépression », 53 % n'ont jamais fumé, 20 % ont expérimenté les cigarettes et 15 % ont fumé plus de 20 cigarettes/semaine. Après un an de suivi, 63 % n'ont pas changé leur habitude tabagique, 16 % ont réduit leur consommation et 22 % ont au contraire augmenté leur consommation de cigarettes. Parmi ces derniers, plus d'un tiers sont devenus de « forts consommateurs » définis comme fumant plus de 20 cigarettes/semaine. Dans le groupe « absence de dépression », le fait de changer de catégorie, c'est-à-dire passer dans le groupe « dépression », était prédit par le fait d'être fumeur au départ (OR : 3,9 ; IC 95 % ; [1,85-8,2]). Dans cette étude, un score de dépression élevé au départ n'était pas associé au fait de devenir par la suite un fort consommateur de tabac mais, en revanche, le fait d'être un fort consommateur de cigarettes augmentait significativement le risque de présenter un score de dépression élevé après un an

de suivi. Toutefois, il fallait non seulement être fumeur, mais aussi avoir un score de CES-D élevé à la première évaluation pour devenir plus tard « déprimé ».

La même question se pose concernant l'anxiété. On peut envisager qu'un adolescent commence à fumer parce qu'il(elle) trouve un effet relaxant dans cet acte ; à l'inverse, on peut faire l'hypothèse que le tabagisme contribue au développement de troubles anxieux en raison des effets anxiogènes documentés de la nicotine. Les résultats d'une étude menée sur une cohorte suivie pendant 6 ans (Johnson et coll., 2000) suggèrent que le tabagisme tend à augmenter le risque de troubles anxieux chez les adolescents. Une forte consommation de cigarettes (définie ici comme ≥ 20 cpj) au cours de l'adolescence est associée à un plus grand risque de développer une agoraphobie (OR : 6,76 ; IC 95 % [1,53-30,17]), un trouble anxieux généralisé (OR : 5,53 ; IC 95 % [1,84-16,66]) ou encore un trouble de panique (OR : 15,58 ; IC 95 % [2,31-105,14]) chez les adultes jeunes. D'autre part, la présence de troubles anxieux au cours de l'adolescence n'était pas associée à une plus forte consommation de cigarettes au début de l'âge adulte (Johnson et coll., 2000).

Ces différents résultats apparaissent en contradiction avec d'autres études qui suggèrent qu'un niveau élevé de dépression ou d'anxiété, associé à d'autres facteurs, favoriserait l'initiation au tabac et/ou la progression vers une plus forte consommation (Covey et Tam, 1990 ; Cicchetti et Toth, 1998 ; Rohde et coll., 2003). Il est toutefois envisageable qu'un certain niveau de « mal-être » puisse favoriser l'initiation au tabac et, en l'absence d'intervention, ce « mal-être » va progressivement atteindre des niveaux cliniquement décelables. Ainsi, l'initiation au tabac en elle-même devrait attirer l'attention des professionnels de santé pour approfondir les raisons de cette initiation. Ceci est d'autant plus important que les règles familiales concernant le tabagisme ont une influence non négligeable (mais pas exclusive) sur l'initiation au tabac. Il a ainsi été montré que la probabilité d'expérimentation du tabac est d'autant plus basse que les règles familiales à ce sujet sont plus restrictives. Il est à noter toutefois que des règles familiales restrictives n'influencent pas le développement du tabagisme régulier chez les adolescents (Proescholdbell et coll., 2000).

Les facteurs génétiques semblent également jouer un rôle important dans l'initiation et le maintien du tabagisme. Par exemple, chez des jumeaux monozygotes, l'âge de la première cigarette montre une corrélation de 0,44 ; chez les dizygotes de même sexe la corrélation est de 0,37. L'âge du passage de la première cigarette à la consommation régulière est relativement bien corrélé chez les monozygotes (r = 0,26), mais pas chez les dizygotes (r = 0,05) (Stallings et coll., 1999). Malgré ces concordances relativement élevées chez les monozygotes, les auteurs concluent que l'analyse de l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux suggère que l'initiation au tabac (comme à l'alcool) est plutôt influencée par des facteurs environnementaux,

tandis que le passage de l'initiation à une consommation régulière dépendrait davantage des facteurs génétiques. Une autre étude rapporte que les facteurs génétiques, associés à des facteurs environnementaux non communs aux jumeaux, ont un rôle prépondérant dans l'initiation au tabac et que les facteurs environnementaux communs n'ont qu'un rôle négligeable (Heath et coll., 1999). Selon une étude hollandaise portant sur 1 676 jumeaux adolescents, l'initiation serait influencée pour 39 % par des facteurs génétiques et pour 54 % par des facteurs environnementaux communs. En revanche, le nombre de cigarettes fumées serait déterminé majoritairement par des facteurs génétiques (Koopmans et coll., 1999).

Réponse pharmacologique initiale à la cigarette

Les premières cigarettes sont le plus souvent ressenties comme déplaisantes par l'expérimentateur. Toutefois, une tolérance pour les effets aversifs se développe rapidement. Chez les individus qui deviendront fumeurs, cet inconfort initial va s'estomper pour être progressivement dépassé par le bénéfice d'abord issu d'un renforcement positif (effets positifs renforçant la consommation) puis, plus tard, également d'un renforcement négatif (effets négatifs survenant au sevrage qui vont finalement renforcer la consommation pour éviter ces effets négatifs) (Russell, 1971).

Trente à 50 % de ceux qui expérimentent l'usage des cigarettes deviennent fumeurs réguliers (McNeill, 1991) et il est plausible que ces sujets présentent des réponses pharmacologiques positives à la cigarette par comparaison à ceux qui ressentent principalement des effets négatifs et ne seront pas fumeurs réguliers par la suite. Pomerleau et coll. (1998) ont étudié de manière rétrospective 80 femmes dont l'âge moyen était de 36 ans. Le groupe était composé de fumeuses très dépendantes avec un score au *Fagerström tolerance questionnaire* (FTQ ≥ 7), de fumeuses moyennement dépendantes (FTQ ≤ 6), d'ex-fumeuses et enfin de femmes qui n'ont jamais été fumeuses mais qui ont toutefois expérimenté les cigarettes. Il apparaît que celles qui sont devenues fumeuses présentaient des réponses initiales à la cigarette plus plaisantes que celles qui n'ont plus fumé par la suite. De même, chez les fumeuses, le rapport effets positifs / effets aversifs était plus élevé. Enfin, plus le niveau de dépendance au tabac était important au moment de l'étude, plus les réponses subjectives aux cigarettes initiales étaient élevées.

Pour diminuer le biais de mémorisation, défaut majeur des études rétrospectives, les mêmes auteurs se sont adressés à une population de femmes plus jeunes (âge moyen 19 ans) qui soit fumaient régulièrement (en moyenne 7,4 ± 4 cpj, *Fagerström test for nicotine dependence* (FTND) = 1,2 ± 1,6), soit ont expérimenté l'usage du tabac mais ne sont pas devenues fumeuses par la suite. Les femmes qui étaient fumeuses régulières se sont initiées plus tôt et rapportaient avoir ressenti davantage d'effets à la fois positifs et négatifs lors

de leur expérimentation du tabac, suggérant que les sujets qui deviennent fumeurs possèdent une plus grande sensibilité individuelle aux effets des premières cigarettes que ceux qui ne seront jamais fumeurs (Pomerleau et coll., 1999).

Corrigall et coll. (2001) ont évalué à la fois les réponses physiologiques et subjectives à la consommation d'une seule cigarette après une nuit d'abstinence dans deux groupes d'adolescents (âgés de 13 à 18 ans) qui étaient soit fumeurs quotidiens, soit fumeurs occasionnels. Le score de FTND était plus élevé dans le premier groupe (3,1 ± 2,6) que dans le second (0,6 ± 1,2), et il en était de même pour la concentration salivaire de cotinine. Alors que les deux groupes fumaient de la même façon (nombre de bouffées par cigarette, volume moyen des bouffées, volume total des bouffées par cigarette), la fréquence cardiaque en réponse à la cigarette était significativement plus élevée dans le groupe des fumeurs quotidiens. Les effets subjectifs de la cigarette (c'est-à-dire plaisir ressenti, désir de fumer, anticipation de l'allègement du manque...) diminuaient dans les deux groupes après la consommation d'une cigarette, mais cette baisse était plus accentuée dans le groupe des fumeurs quotidiens, soulignant le fait que les personnes qui font régulièrement usage du tabac tirent un plus grand bénéfice des effets pharmacologiques immédiats de la cigarette.

Zack et coll. (2001) ont évalué l'effet de l'abstinence et celui de la consommation d'une cigarette chez 16 adolescents fumeurs dont la durée moyenne de tabagisme était de 39,8 ± 16,8 mois. Ces adolescents fumaient plus rapidement et tiraient des bouffées plus petites que les fumeurs adultes. Comme chez ces derniers, l'abstinence a eu pour effet de diminuer chez les adolescents la performance psychomotrice que la cigarette améliorait ensuite, essentiellement en réduisant le nombre des réponses erronées. L'effet psychostimulant engendré par la consommation d'une cigarette était d'autant plus marqué que les adolescents fumaient un plus grand nombre de cigarettes par jour.

Le rôle de l'apparition de la puberté et les modifications hormonales comme prédicteurs d'initiation ou de maintien du tabagisme n'ont fait l'objet que de très peu d'études à ce jour. Wilson et coll. (1994) ont suivi 1 463 étudiantes avec l'hypothèse qu'une puberté plus précoce par rapport à une puberté plus tardive ou qu'une évolution rapide de la puberté par rapport à une évolution lente pouvaient influencer l'âge auquel les filles commencent à consommer de l'alcool et/ou du tabac. Les filles chez qui la puberté est apparue avant 12,2 ans ont commencé à boire de l'alcool 0,7 année plus tôt et à fumer 0,6 année plus tôt que celles qui débutaient leur puberté après cet âge.

Martin et coll. (2001) ont rapporté une corrélation positive entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement au cours des 30 derniers jours, le taux de monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré et la testostéronémie

(utilisée comme indice hormonal indépendant de la prise de pilule contraceptive). Une corrélation négative a été trouvée entre le nombre de cigarettes quotidiennes et l'âge d'apparition des règles. Bien que ce domaine demeure insuffisamment exploré, on peut concevoir que les facteurs hormonaux liés à la puberté pourraient influencer l'initiation et/ou le maintien du tabagisme chez l'adolescent.

En résumé, il est possible que les personnes qui deviennent des fumeurs réguliers présentent une plus grande sensibilité aux effets pharmacologiques subjectifs ou objectifs de la cigarette, avec une augmentation progressive de la tolérance pour ses effets indésirables, et donc une balance déplacée vers les effets positifs. L'usage du tabac, même chez les adolescents, corrige la diminution des performances psychomotrices liée à l'abstinence. Comme les réponses pharmacologiques semblent jouer un rôle prépondérant dans la vie d'un adolescent pour qu'il devienne fumeur régulier, il apparaît urgent de mettre en place des études permettant d'identifier ces facteurs prédictifs.

De l'initiation à la dépendance

Il va de soi que tous les adolescents qui expérimentent les cigarettes ne deviennent pas des fumeurs dépendants. Les adolescents dépendants du tabac éprouvent, comme les adultes, des difficultés à renoncer à leur consommation et présentent un risque accru de développer, à l'âge adulte, des maladies liées au tabac. Il est donc important de pouvoir caractériser les adolescents fumeurs vis-à-vis de leur dépendance au tabac. Or, aucun outil d'évaluation généralement accepté ou validé ne permet d'affirmer actuellement quel adolescent fumeur est dépendant au tabac. De plus, les seuils de dépendance ne sont pas transposables d'un outil à l'autre. Par conséquent, il est nécessaire de développer des outils d'évaluation de la dépendance validés chez les adolescents. Idéalement, ces outils doivent avoir un pouvoir prédictif pour la dépendance ultérieure à l'âge adulte et pour le développement de complications liées au tabagisme du moment (troubles comportementaux de l'adolescent, consommation d'alcool et substances psychoactives) ainsi que des maladies futures potentielles.

Patton et coll. (1998a et b) ont suivi pendant 3 ans une cohorte d'adolescents âgés de 14 à 15 ans et ont évalué leur humeur et leur niveau d'anxiété. Au moment de l'entrée dans la cohorte, 25 % des 1 688 jeunes fumaient et 9,7 % quotidiennement. Lorsque le jeune interrogé avait des amis fumeurs, la prévalence du tabagisme était beaucoup plus élevée à la fois parmi les fumeurs quotidiens et parmi les adolescents qui ne fumaient pas quotidiennement mais étaient expérimentateurs ou fumeurs occasionnels. Dans cette étude, 14 % des sujets non-fumeurs le sont devenus chaque année ; 8 % sont passés de l'état de fumeur occasionnel à celui de fumeur quotidien. L'humeur dépressive ou le fait d'avoir des amis fumeurs facilitaient le passage de la

simple expérimentation au fait de devenir fumeur quotidien. Le tabagisme des parents n'avait aucun effet sur le tabagisme des adolescents suivis, et le tabagisme des pairs n'avait aucun effet sur leur consommation d'alcool. Le score d'humeur dépressive et d'anxiété *(Clinical interview schedule)* était similaire entre non-fumeurs et fumeurs occasionnels ; en revanche, il était 3 fois plus élevé lorsque les pairs fumaient. L'augmentation des scores de dépression et anxiété était plus importante dans le groupe des fumeurs quotidiens ; elle était d'autant plus forte que le nombre d'amis fumeurs était plus élevé.

Breslau et coll. (2001) ont étudié une cohorte de 4 414 personnes âgées de 15 à 54 ans. L'apparition du tabagisme quotidien a été définie par l'âge à partir duquel la personne a fumé quotidiennement pendant au moins un mois ; l'apparition de la dépendance au tabac a été définie par l'âge auquel la personne a satisfait aux critères DSM-III-R de dépendance à la nicotine ; la persistance (maintien) du tabagisme a été définie par un tabagisme régulier au cours des 12 derniers mois. La prévalence vie entière du tabagisme quotidien était de 50 % et celle de la dépendance à la nicotine de 24 %. Dans cette étude, le tabagisme quotidien s'installe très rapidement entre l'âge de 13 et 20 ans ; il est proche de zéro à moins de 10 ans et avoisine 50 % à 20 ans. La dépendance à la nicotine débute vers 15 ans et, progressivement, un plus grand nombre de personnes deviennent dépendantes ; cette évolution de la dépendance est constante entre 15 et 45 ans. Alors que les femmes ont un risque plus faible que les hommes de devenir fumeuses quotidiennes, cette différence entre les genres n'apparaît pas pour la dépendance. Dans les différentes tranches d'âge, l'incidence cumulée du tabagisme quotidien est similaire ; en revanche, celle de devenir dépendant à la nicotine est la plus importante chez les plus jeunes (15-24 ans). Dans cette tranche d'âge, il faut environ 6 ans pour que presque tous les fumeurs quotidiens deviennent dépendants. Parmi les fumeurs dépendants, le risque de persistance du tabagisme est le plus élevé lorsque les fumeurs sont plus jeunes (15-24 ans), (OR : 6,1 ; IC 95 % [1,8-20,9]). Cette étude utilise les critères DSM- III-R pour définir la dépendance à la nicotine. Or, les critères DSM de dépendance sont difficilement applicables aux jeunes (voir infra) et c'est la raison la plus probable du temps de latence très long rapporté entre le tabagisme quotidien et le développement de la dépendance.

Une étude récente a évalué la trajectoire d'adolescents (n = 432) candidats à un essai thérapeutique de sevrage tabagique. L'âge moyen de consommation de la première cigarette était de 12 ans, avec un tabagisme quotidien apparaissant moins d'un an plus tard. Ceux qui commençaient à fumer avant l'âge de 14 ans avaient, au moment de l'évaluation, un score de FTND plus élevé que ceux qui commençaient à fumer plus tard ; en revanche, ces initiateurs précoces progressaient plus lentement vers le tabagisme quotidien (16 mois contre 6 mois) (Robinson et coll., sous presse).

Dépendance au tabac chez les adolescents

La dépendance au tabac et l'apparition des symptômes de sevrage qui en découle lors d'une tentative d'arrêt sont responsables d'un maintien du tabagisme et représentent des obstacles majeurs pour cesser de fumer (Colby et coll., 2000).

McNeill et coll. (1986) ont été les premiers à rapporter que les jeunes fumeurs peuvent présenter des symptômes de sevrage à l'arrêt du tabac ; 74 % des jeunes fumeurs quotidiens et 47 % des fumeurs occasionnels ont signalé la présence de tels symptômes en cas d'arrêt.

Rojas et coll. (1998) ont étudié 485 adolescents qui avaient fumé au cours des 30 derniers jours ; 249 ont essayé d'arrêter de fumer et présentaient des symptômes de sevrage (tableau 12.III). La dépendance au tabac a été évaluée à l'aide du *Fagerström tolerance questionnaire* modifié (mFTQ, 5 questions, scores 5 à 25). Le score moyen de ceux qui ont tenté d'arrêter était de 10,4 et la concentration salivaire de cotinine était de 24,3 ng/ml. Parmi les individus, 41,4 % fumaient moins de 4 cpj. Le tableau 12.III montre la fréquence des symptômes de sevrage tabagique apparaissant à l'arrêt.

Tableau 12.III : Fréquence des symptômes apparaissant à l'arrêt du tabac chez les adolescents fumeurs (d'après Rojas et coll., 1998)

Besoin intense de fumer	45,1 %
Nervosité, tension	31,8 %
Incapacité de rester calme, fébrilité	29,4 %
Irritabilité	28,7 %
Augmentation de la faim	25,3 %
Incapacité de concentration	21,7 %
Sentiment d'être malheureux ou triste	15,3 %
Problèmes de sommeil	12,8 %

Dans cette étude, le nombre total des symptômes de sevrage était corrélé positivement avec le niveau d'humeur dépressive (CES-D) et avec le mFTQ qui représentait un prédicteur majeur du nombre de symptômes. Ainsi, les adolescents fumeurs, malgré leur consommation très modérée et une concentration salivaire de cotinine basse comparée à celle couramment observée chez les adultes, peuvent manifester des symptômes de sevrage similaires à ceux décrits chez l'adulte. Ces données confirment l'idée d'une plus grande sensibilité des adolescents aux effets de la cigarette qui se traduit par une forte symptomatologie à l'arrêt, en dépit d'une consommation faible.

L'évaluation de la dépendance au tabac chez les jeunes, au début de leur condition de fumeur, pose un problème quant à sa mesure. Les critères de dépendance à la nicotine du DSM-IV sont basés sur les prémices d'une

utilisation prolongée qui ne peuvent pas être applicables aux jeunes fumeurs. Il est donc nécessaire de développer d'autres outils d'évaluation de la dépendance au tabac. Les jeunes fumeurs peuvent être dépendants et présenter des symptômes de sevrage évidents, même avec une faible consommation de cigarettes (Rojas et coll., 1998 ; Colby et coll., 2000) ; l'inclusion du nombre de cigarettes consommées quotidiennement dans les questionnaires de dépendance au tabac fausse donc le résultat. Le FTQ ou FTND sont des questionnaires de type « pharmacocinétique » ; les symptômes listés suivent l'évolution de la nicotinémie au cours du nycthémère. Certains de leurs items sont difficiles à concevoir et à appliquer chez les adolescents : le fait de fumer si le sujet est malade, l'intervalle de temps entre le réveil et la première cigarette, l'abstinence dans les lieux d'interdiction. Leur application chez les adolescents conduit à une erreur de l'évaluation de la dépendance (Moolchan et coll., 2003).

Le critère principal de la dépendance est la perte de contrôle ou la perte d'autonomie vis-à-vis de l'utilisation d'une substance. DiFranza et coll. (2000) ont développé un questionnaire dont la base théorique repose sur le fait que la dépendance au tabac commence au moment où le sujet perd le contrôle de sa consommation. Ces auteurs ont développé un questionnaire (*Hooked on nicotine checklist, Honc*) qui teste de tels critères de perte de contrôle dans les situations adaptées aux jeunes ainsi que l'apparition des symptômes de sevrage. Une réponse positive sur un des items est associée à un échec de tentative d'arrêt, au maintien du tabagisme et au tabagisme quotidien. Une traduction de ce questionnaire est présentée en annexe 3. Cette traduction correspond à la version publiée par DiFranza et coll. (2002a) et O'Loughlin et coll. (2002) qui inclut une onzième question sur l'humeur dépressive, non présente dans la version originale de DiFranza et coll. (2000). Concernant les caractéristiques psychométriques de ce questionnaire, le lecteur doit consulter ces trois références.

Le questionnaire *Honc* a été utilisé dans l'étude *Dandy (Development and assessment of nicotine dependence in youth)*, une étude de cohorte rétrospective/prospective dont l'objectif était d'étudier l'apparition des symptômes de dépendance au tabac de façon prospective et dans laquelle 681 jeunes âgés de 12 à 13 ans ont été suivis pendant un an. Les données ont été recueillies au cours d'entretiens individualisés. Quatre-vingt-quinze jeunes ont commencé à fumer occasionnellement durant cette période ; 63 % de ceux-ci présentaient un symptôme ou plus de dépendance ; 62 % de ces derniers avaient leur premier symptôme de dépendance avant de devenir fumeurs quotidiens, 22 % présentaient au moins un symptôme de dépendance au tabac dans les 4 semaines qui ont suivi la consommation d'au moins une cigarette par mois (DiFranza et coll., 2000). Ainsi, selon ces résultats qui nécessitent d'être confirmés, la dépendance s'installerait avant même la consommation quotidienne de cigarettes.

Les résultats à 30 mois de la même étude *Dandy* montrent que le passage du premier essai à une consommation mensuelle est de 158 jours (médiane), tandis que le passage de la consommation mensuelle à la consommation quotidienne est de 70 jours (médiane). Chez ceux qui ont fumé au moins une bouffée, 40 % ont déclaré percevoir en moyenne 2,3 symptômes, le symptôme le plus fréquemment signalé étant le besoin impérieux de fumer. Le fait de fumer 1 cigarette par jour ou moins ne modifie pas le symptôme, ce qui semble signifier que ce symptôme serait présent avant même le passage à 1 cigarette quotidienne. L'inhalation de la fumée allait de pair avec un plus grand nombre de symptômes de dépendance perçus ; l'incidence cumulée des symptômes de dépendance est largement plus grande chez les filles que chez les garçons (DiFranza et coll., 2002b).

Arrêt du tabac chez les adolescents

Deux tiers des adolescents fumeurs déclarent regretter d'avoir commencé à fumer malgré leur perception presque exclusive des effets subjectifs positifs des cigarettes. Trois quart des adolescents fumeurs ont tenté d'arrêter de fumer mais ont échoué (Kessler, 1995). De ce fait, des programmes d'aide à l'arrêt du tabac spécifiquement destinés aux adolescents devraient être mis en place. L'arrêt du tabac peut survenir spontanément parmi les adolescents. Une étude prospective a suivi pendant 3 ans 1 384 jeunes âgés de 9 à 14 ans dont 276 étaient fumeurs à l'inclusion. Parmi eux, 28,6 % ont déclaré ne plus fumer à la fin de l'étude, 46,3 % des fumeurs occasionnels avaient réussi à arrêter et seulement 12,3 % de ceux qui fumaient 1 à 9 cpj, et 6,8 % de ceux qui fumaient 10 cpj ou plus ont cessé de fumer. Parmi ceux qui manifestaient une intention ferme d'arrêter le tabac, 92 % étaient des fumeurs occasionnels (Sargent et coll., 1998).

Les facteurs prédictifs de succès semblent différents chez les filles et les garçons. Les filles qui réussissent à cesser de fumer sont caractérisées par le fait d'avoir des parents qui n'approuvent pas leur tabagisme, une situation familiale intacte, des amis qui fument moins ; elles ne sont pas motivées pour continuer à fumer, fument plus rarement que les autres de la marijuana, changent plus rarement d'école, et se considèrent en bonne santé. Ces associations sont largement plus faibles chez les garçons (Ellickson et coll., 2001).

Une des interventions possibles est l'aide médicamenteuse à l'arrêt du tabac. A ce titre, très peu d'études ont tenté d'impliquer des adolescents fumeurs dans les essais thérapeutiques de sevrage tabagique. La difficulté de recrutement, de maintenir les jeunes dans les essais, l'absence de mesure biologique d'abstinence adaptée aux adolescents et une certaine réticence éthique d'inclure des adolescents dans les essais thérapeutiques sont les obstacles majeurs pour la réalisation de tels essais thérapeutiques chez les adolescents fumeurs (Moolchan et coll., 2000).

Smith et coll. (1996) ont administré, en ouvert, un timbre à la nicotine (22 mg/j pendant 8 semaines puis 11 mg/j pendant 2 semaines) à 22 adolescents âgés de 13 à 17 ans fumant 20 à 35 cpj. Dix neuf sujets ont terminé l'étude ; seulement 3 individus étaient abstinents à 8 semaines et 1 seul est resté abstinent pendant 6 mois. Les effets indésirables étaient relativement fréquents (maux de tête : 41 %, nausées/vomissements : 41 %, fatigue : 41 %, erythème cutané sous le timbre : 55 %), probablement des conséquences de la dose initiale de nicotine qui était relativement élevée pour cette population.

Une autre étude de la même équipe a inclu 101 adolescents fumeurs à raison de 10 à 40 cpj. Les adolescents ont reçu pendant 6 semaines un timbre à la nicotine dosé à 15 mg pendant 16 heures assorti de conseils individualisés. Au terme des 6 semaines de traitement, 11 % des sujets étaient abstinents et seulement 5 % le sont restés à 6 mois. Les adolescents ont réduit leur consommation en moyenne de 18,2 à 2,5 cpj à la fin du traitement, mais la consommation a réaugmenté après suppression de la nicotine, atteignant 9,1 et 9,4 cpj respectivement à 3 et à 6 mois. Dans cette étude, le taux d'apposition moyen du timbre était de 85 %, variant de 4 à 100 %. Quant aux effets indésirables, 43 % des adolescents se plaignaient de maux de tête, seulement 12 % avait des réactions cutanées au niveau du timbre, 13 % signalaient des nausées/vomissements et 10 % rapportaient des troubles du sommeil (Hurt et coll., 2000).

Hanson et coll. (2003) ont réalisé la première étude randomisée et en double aveugle comparant le timbre à la nicotine à un timbre placebo chez les adolescents fumeurs. Cent jeunes, âgés de 13 à 19 ans et fumant au moins 10 cpj depuis au moins 6 mois ont été inclus dans l'essai. Dans le groupe correspondant au traitement actif, les adolescents fumant au moins 15 cpj ont reçu un timbre de 21 mg de nicotine/24 h pendant 6 semaines, suivi d'un timbre de 14 mg/24 h puis de 7 mg/24 h, chacun pendant 2 semaines ; ceux qui fumaient entre 10 et 14 cpj recevaient 14 mg de nicotine/24 h pendant 6 semaines puis 7 mg/24 h pendant 4 semaines. La pharmacothérapie a été associée à une intervention cognitivo-comportementale. Pour augmenter leur motivation d'arrêter de fumer, les adolescents se voyaient attribuer des points à chaque fois que leur taux de CO dans l'air expiré était ≤ 8 ppm, le nombre de points acquis à chaque visite augmentant avec la durée d'abstinence. Chaque point valait 0,20 dollar US et le cumul des points pouvait être transformé en bons-cadeaux.

Ni l'abstinence continue, ni l'abstinence ponctuelle évaluée semaine par semaine (point prévalence abstinence) n'étaient différentes entre le patch à la nicotine et le patch placebo. A la fin de la période de traitement, 22 % des adolescents étaient abstinents dans le groupe nicotine et 26 % dans le groupe placebo. Parmi les 100 adolescents, 47 sont sortis de l'étude, dont 23 au cours des deux premières semaines ; le nombre de sorties de l'essai était comparable dans les deux groupes. Pendant les deux premières semaines de l'étude, le

score total des symptômes de sevrage et l'envie de fumer étaient significativement plus faibles dans le groupe traité à la nicotine. La fréquence des effets indésirables était similaire dans les deux groupes, à l'exception des maux de tête qui se sont avérés significativement plus fréquents chez ceux qui recevaient le placebo (Hanson et coll., 2003). Malgré un bénéfice transitoire au niveau de l'envie de fumer et des symptômes de sevrage, la nicotine ne facilitait pas l'abstinence par comparaison au placebo, mais la puissance de cette étude est largement insuffisante pour montrer une différence dans une population où l'adhésion au protocole est notoirement faible.

La réalisation d'essais thérapeutiques de sevrage tabagique est nécessaire pour évaluer les traitements médicamenteux chez les jeunes fumeurs. Ces essais doivent tester des doses de nicotine probablement réduites par rapport aux doses préconisées chez les adultes et utiliser plus fréquemment une adaptation posologique individuelle pour diminuer les effets indésirables et, de ce fait, augmenter l'efficacité. Il est probable que le nombre d'adolescents par groupe doit être plus élevé que dans les essais chez les adultes parce que le nombre de sorties d'essai dans une population d'adolescents est certainement plus élevé. Cela rendra le recrutement encore plus difficile.

En l'absence de données, on ne peut que faire l'hypothèse qu'une intervention précoce est susceptible d'abolir l'installation ou le maintien de la dépendance au tabac chez les adolescents.

Une évaluation rétrospective des soins cliniques pour adolescents (n = 96) a fourni des résultats qui semblent un peu plus satisfaisants que les essais avec la nicotine. L'intervention consistait en un entretien individualisé de 45 minutes avec une personne formée à travailler avec des fumeurs pour les aider à arrêter. Si nécessaire, et si l'adolescent était d'accord, un traitement par nicotine était prescrit. Les jeunes ont été régulièrement contactés par téléphone. L'abstinence à 6 mois était de 18 % et de 7 % à 1 an. Après 5,3 ans de suivi, 11,5 % de cette population étaient toujours abstinents. Il est à noter que seulement 19 des 96 adolescents ne souffraient pas d'une pathologie médicale. Environ 20 % de cet échantillon avaient un problème bronchopulmonaire (asthme : 21 %, bronchite : 20 %) et une grande majorité présentait un problème psychiatrique (29 % de trouble d'adaptation, 23 % d'abus ou de dépendance à une drogue, 22 % d'abus ou de dépendance à l'alcool ...) (Patten et coll., 2001).

Les traitements substitutifs nicotiniques (TSN) sont en vente libre. Il serait important de savoir si cette facilité d'accès aboutit à une plus forte utilisation par les adolescents et si elle augmente les scores d'abstinence chez les adolescents fumeurs. Une enquête récente (Klesges et coll., 2003), réalisée chez 4 078 jeunes de moins de 18 ans aux Etats-Unis apporte des réponses à la première question. La moitié de ces jeunes n'ont jamais fumé, 26 % sont des expérimentateurs, 13 % fument avec une certaine régularité (1 à 6 cigarettes/semaine), 6 % sont ex-fumeurs. Au sein de l'échantillon, 5,3 % des individus (soit 216) utilisent, ont utilisé ou ont essayé d'utiliser les TSN (gomme ou

dispositif transdermique) ; 16,2 % des 216 jeunes utilisent des TSN tous les jours, 19,9 % plusieurs fois par semaine et 63,9 % ont essayé de les utiliser au moins une fois. Enfin, davantage de garçons que de filles utilisent des TSN.

Le tableau 12.IV montre l'utilisation des TSN chez les adolescents en fonction de l'état tabagique et le tableau 12.V en fonction des raisons de leur utilisation.

Tableau 12.IV : Fréquence de l'utilisation des traitements substitutifs nicotiniques (TSN) en fonction de l'état tabagique chez les jeunes de moins de 18 ans (d'après Klesges et coll., 2003)

		Utilisation des TSN (%)			
	Nombre de sujets	Jamais utilisé	A essayé au moins une fois	Utilise plusieurs fois par semaine	Utilise tous les jours
Jamais fumé	2239	98,3	1	0,5	0,3
Ex-fumeurs	242	85,5	9,9	2,5	2,1
Expérimentateurs de cigarettes	1061	95,6	3	0,9	0,5
Fumeurs					
< 1 cig./semaine	166	83,1	7,2	4,8	4,8
1-6 cig./semaine	112	86,6	5,4	4,5	3,6
≥ 1 cig./jour	258	79,8	16,3	1,6	2,3

Tableau 12.V : Caractéristiques de l'utilisation des traitements substitutifs nicotiniques (TSN) chez les jeunes de moins de 18 ans (d'après Klesges et coll., 2003)

		Les raisons d'utilisation des TSN (%)		
	Nombre de sujets	Pour arrêter de fumer	Lorsqu'il est impossible de fumer	Alterne TSN et cigarettes
Total	170	28,2	22,4	29,4
Ex-fumeurs	33	39,4	24,2	30,3
Expérimentateurs de cigarettes	45	22,2	13,3	24,4
Fumeurs				
< 1 cig./semaine	27	29,6	11,1	44,4
1-6 cig./semaine	13	23,1	30,8	15,4
≥ 1 cig./jour	52	26,9	32,7	29,4

Dans cette étude, moins de 1 % de ceux qui n'ont jamais fumé (n = 2 239) déclarent avoir utilisé au moins une fois un TSN. Environ 15 % des ex-fumeurs utilisent des TSN essentiellement pour arrêter de fumer. Chez ces

adolescents fumeurs, parmi ceux qui sont les plus forts consommateurs, 16,3 % déclarent avoir essayé au moins une fois un TSN ; en revanche, ils représentent le groupe qui utilise un TSN le moins souvent d'une façon répétée. Il apparaît que l'utilisation répétée caractérise plutôt ceux qui fument peu, suggérant que le TSN peu contribuer à la réduction de la consommation (tableau 11.IV).

La consommation alternée (cigarette et TSN) est presque de 50 % chez les « petits fumeurs » (< 1 cig./semaine), indiquant que ce groupe manifeste déjà une dépendance au tabac et tente de maintenir sa consommation de cigarettes à un niveau bas à l'aide des TSN. Il en va de même pour les ex-fumeurs qui sont devenus ex-fumeurs peut-être grâce à l'utilisation des TSN (tableau 12.V).

Parmi les fumeurs de moins de 18 ans, 17 à 20 % ont déjà utilisé ou utilisent les TSN dont la raison principale est une tentative d'arrêt ou la diminution de la consommation en cas d'incapacité, ou en l'absence d'intention, d'arrêter de fumer. Cette réduction de consommation (réduction des risques) à l'aide des TSN a été relativement bien étudiée chez les fumeurs adultes qui ne parvenaient pas à arrêter. Dans le cas des adolescents, se pose avec encore plus de pertinence la question de savoir si la réduction de la consommation par les TSN tend plutôt à favoriser le maintien de la dépendance au tabac ou, au contraire, aide à se libérer de cette dépendance.

La nicotine est faiblement addictive et, avant les travaux de Klesges et coll. (2003), aucune donnée n'avait été publiée concernant l'utilisation des TSN chez ceux qui n'ont jamais fumé (adultes ou adolescents). De même, il n'existe pas de données sur l'utilisation combinée de TSN et des drogues illicites et aucune étude n'a posé la question de savoir si les TSN pouvaient avoir un effet facilitant l'utilisation d'autres substances. Le fait rapporté dans l'étude de Klesges et coll. (2003) qu'environ 20 jeunes sur 2 000, qui n'ont jamais fumé, disent avoir utilisé des TSN, doit inciter à évaluer l'utilisation des TSN et les raisons de cette utilisation chez les jeunes qui n'ont jamais fumé.

Les résultats de cette enquête ainsi que ceux d'un grand nombre d'études citées précédemment ne sont pas nécessairement extrapolables aux adolescents en France. Il est par conséquent indispensable d'initier des études bien conduites et adaptées à la population des adolescents fumeurs en France.

En conclusion, l'âge de l'initiation au tabac (c'est-à-dire l'expérimentation correspondant aux premières bouffées, premières cigarettes fumées) est le prédicteur majeur d'une future dépendance au tabac : plus l'initiation est précoce, plus le niveau de la dépendance est élevé par la suite. La dépendance au tabac se développe rapidement (< 2 ans) après l'initiation.

L'initiation au tabac est favorisée par la pression perçue des pairs, par les évènements indésirables de l'enfance, par la présence de troubles psychiatriques et par la consommation d'alcool, de substances illicites ainsi que par la facilité d'obtention de la cigarette des parents ou d'adultes.

Il est probable que ceux qui deviennent dépendants au tabac tirent un bénéfice pharmacologique immédiat et plus important lors de l'expérimentation que ceux qui ne deviennent pas dépendants.

Chez l'adolescent, les symptômes de sevrage tabagique sont les mêmes que chez l'adulte et peuvent survenir même dans le cas d'une consommation faible, irrégulière et occasionnelle. L'abstinence tabagique diminue les performances psychomotrices/cognitives de la même manière que chez les adultes.

Le tabagisme et la dépendance au tabac de l'adolescent sont caractérisés par une plus faible consommation de cigarettes par comparaison à l'adulte. L'utilisation d'outils d'évaluation de la dépendance à forte sensibilité et indépendants de la consommation des cigarettes est donc conseillée.

Puisqu'un grand nombre d'adolescents fumeurs regrettent d'avoir commencé à fumer et expriment le souhait d'arrêter, il est d'une importance majeure d'élaborer et de proposer des interventions à la fois médicamenteuses et non médicamenteuses spécifiques à l'adolescent fumeur.

BIBLIOGRAPHIE

ANDA RF, CROFT JB, FELITTI VJ, NORDENBERG D, GILES WH, WILLIAMSON DF, GIOVINO GA. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA* 1999, **282** : 1652-1658

BECK F, LEGLEYE S. Evolutions récentes des usages de drogues à 17 ans : ESCAPAD 2000-2002. OFDT *Tendances* Mai 2003, **29**

BOLES SM, JOHNSON PB. Gender, weight concerns, and adolescent smoking. *J Addict Dis* 2001, **20** : 5-14

BRESLAU N. Daily cigarette consumption in early adulthood : age of smoking initiation and duration of smoking. *Drug Alcohol Dependence* 1993, **33** : 287-291

BRESLAU N, JOHNSON EO, HIRIPI E, KESSLER R. Nicotine dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 810-816

BROOK DW, BROOK JS, ZHANG C, COHEN P, WHITEMAN M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59** : 1039-1044

CHASSIN L, PRESSON CC, SHERMAN SJ, EDWARDS DA. The natural history of cigarette smoking : predicting young-adult smoking outcomes from adolescent smoking patterns. *Health Psychol* 1990, **9** : 701-716

CICCHETTI D, TOTH SL. The development of depression in children and adolescents. *Am Psychol* 1998, **53** : 221-241

COLBY SM, TIFFANY ST, SHIFFMAN S, NIAURA RS. Are adolescent smokers dependent on nicotine ? A review of the evidence. *Drug Alc Dependence* 2000, **59** (Suppl. 1) : S83-S95

CORRIGALL WA, ZACK M, EISSENBERG T, BELSITO L, SCHER R. Acute subjective and physiological responses to smoking in adolescents. *Addiction* 2001, **96** : 1409-1417

COVEY LS, TAM D. (1990) Depressive mood, the single-parent home, and adolescent cigarette smoking. *Am J Public Health* 1990, **80** : 1330-1333

DALTON MA, SARGENT JD, BEACH ML, TITUS-ERNSTOFF L, GIBSON JJ, AHRENS MB, et coll. Effect of viewing smoking in movies on adolescent smoking intitiation : a cohort study. *Lancet* 2003, **362** : 281-285

DIFRANZA JR, RIGOTTI NA, MCNEILL AD, OCKENE JK, SAVAGEAU JA, ST CYR D, COLEMAN M. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tobacco Control* 2000, **9** : 313-319

DIFRANZA JR, SAVAGEAU JA, FLETCHER K, OCKENE JK, RIGOTTI NA, MCNEILL AD, et coll. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002a, **156** : 397-403

DIFRANZA JR, SAVAGEAU JA, RIGOTTI NA, FLETCHER K, OCKENE JK, MCNEILL AD, et coll. Development of symptoms of tobacco dependence in youths : 30 month follow up data from the DANDY study. *Tobacco Control* 2002b,**11** : 228-235

ELLICKSON PL, TUCKER JS, KLEIN DJ. Sex differences in predictors of adolescent smoking cessation. *Health Psychology* 2001, **20** : 186-195

EVERETT SA, WARREN CW, SHARP D, KANN L, HUSTEN CG, CROSSETT L. Initiation of cigarette smoking and subsequent smoking behavior among U.S. high school students. *Preventive Medicine* 1999, **29** : 327-333

GILPIN E, CHOI W, BERRY C, PIERCE J. How many adolescents start smoking each day in the United States ? *J Adolesc Health* 1999, **25** : 248-255

GLANTZ SA. Smoking in movies : a major problem and a real solution. *Lancet* 2003, **362** : 258-259

GOLUB A, JOHNSON BD. Variation in youthful risks of progression from alcohol and tobacco to marijuana and to hard drugs across generations. *Am J Public Health* 2001, **91** : 225-232

GOODMAN E, CAPITMAN J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics* 2000, **106** : 748-755

GRIESLER PC, KANDEL DB, DAVIES M. Ethnic differences in predictors of initiation and persistence of adolescent cigarette smoking in the National Longitudinal Survey of Youth. *Nicotine & Tobacco Res* 2002, **4** : 79-93

HANNA EZ, GRANT BF. Parallels to early onset alcohol use in the relationship of early onset smoking with drug use and DSM-IV drug and depressive disorders : findings from the national longitudinal epidemiologic survey. *Alcoholism Clin Exp Res* 1999, **23** : 513-522

HANSON K, ALLEN S, JENSEN S, HATSUKAMI D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotine & Tobacco Res*. 2003, **4** : 515-526

HEATH AC, KIRK KM, MEYER JM, MARTIN NG. Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behavioral Genetics* 1999, **29** : 395-167

HURT RD, CROGHAN GA, BEEDE SD, WOLTER TD, CROGHAN IT, PATTEN CA. Nicotine patch therapy in 101 adolescent smokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, **154** : 31-37

JOHNSON JG, COHEN P, PINE DS, KLEIN DF, KASEN S, BROOK JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000, **284** : 2348-2351

KANDEL DB, DAVIES M, KARUS D, YAMAGUCHI K. The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 746-754

KESSLER DA. Nicotine addiction in young people. *NEJM* 1995, **333** : 186-189

KHUDER SA, DAYAL HH, MUTGI AN. Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. *Addictive Behaviors* 1999, **24** : 673-677

KLESGES LM, JOHNSON KC, SOMES G, ZBIKOWSKI S, ROBINSON L. Use of nicotine replacement therapy in adolescent smokers and nonsmokers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003, **157** : 517-22

KOOPMANS JR, SLUTSKE WS, HEATH AC, NEALE MC, BOOMSMA DI. The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behavior Genetics* 1999, **29** : 383-393

LANDO HA, THAI DT, MURRAY DM, ROBINSON LA, JEFFERY RW, SHERWOOD NE, HENNRIKUS DJ. Age of initiation, smoking patterns, and risk in a population of working adults. *Preventive Medicine* 1999, **29** : 590-598

MARTIN CA, LOGAN TK, PORTIS C, LEUKEFELD CG, LYNAM D, STATON M, BROGLI B, FLORY K, CLAYTON RR. The association of testosterone with nicotine use in young adult females. *Addictive Behaviors* 2001, **26** : 279-283

MCNEILL AD. The development of dependence on smoking in children. *Br J Addiction* 1991, **86** : 589-592

MCNEILL AD, WEST RJ, JARVIS MJ, JACKSON P, RUSSELL MAH. Cigarette withdrawal symptoms in adolescent smokers. *Psychopharmacology* 1986, **90** : 533-536

MOOLCHAN E, BERLIN I, ROBINSON ML, CADET JL. Characteristics of African American teen smokers who request cessation treatment : Implications for addressing health disparities. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, **157** : 533-528

MOOLCHAN ET, ERNST M, HENNINGFIELD JE. A review of tobacco smoking in adolescents : treatment implications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 682-693

O'LOUGHLIN J, KISHCHUK N, DIFRANZA J, TREMBLAY M, PARADIS G. The hardest thing is the habit : a qualitative investigation of adolescent smokers' experience of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Res* 2002, **4** : 201-209

PATTEN C, AMES SC, EBBERT JO, WALTER TD, HURT RD, GAUVIN TR. Tobacco use outcomes of adolescents treated clinically for nicotine dependence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, **155** : 831-837

PATTON GC, CARLIN JB, COFFEY C, WOLFE R, HIBBERT M, BOWES G. Depression, anxiety, and smoking initiation : a prospective study over 3 years. *Am J Public Health* 1998a, **88** : 1518-1522

PATTON GC, CARLIN JB, COFFEY C, WOLFE R, HIBBERT M, BOWES G. The course of early smoking : a population-based cohort study over three years. *Addiction* 1998b, **93** : 1251-1260

PBERT L, MOOLCHAN ET, MURAMOTO M, WINICKOFF JP, CURRY S, LANDO H, et coll. The state of office-based interventions for youth tobacco use. *Pediatrics* 2003, **11** : e650-660

POMERLEAU CS, POMERLEAU OF, NAMENEK RJ, MARKS JL. Initial exposure to nicotine in college-age women smokers and never-smokers : a replication and extension. *J Addictive Dis* 1999, **18** : 13-19

POMERLEAU OF, POMERLEAU CS, NAMENEK RJ. Early experiences with tobacco among women smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Addiction* 1998, **93** : 595-599

PROESCHOLDBELL RJ, CHASSIN L, MACKINNON DP. Home smoking restrictions and adolescent smoking. *Nicotine and Tobacco Res* 2000, **2** : 159-167

PROKHOROV AV. Theoretically sound approaches to prevention and cessation of cigarette smoking among youths. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; suppl **23** : 57 – 59

RESEARCH OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. The state of office-based interventions for youth tobacco use. *Pediatrics* 2003, **111** : 650-660

ROBINSON M, BERLIN I, MOOLCHAN ET. Tobacco smoking trajectory and associated ethnoracial differences among adolescent smokers seeking cessation treatment. *J Adolescent Health*, in press

ROHDE P, LEWINSOHN PM, BROWN RA, GAU JM, KAHLER CW. Psychiatric disorders, familial factors and cigarette smoking : I. Associations with smoking initiation. *Nicotine & Tobacco Research* 2003, **5** : 85-98

ROJAS NL, KILLEN JD, HAYDEL KF, ROBINSON TN. Nicotine dependence among adolescent smokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998, **152** : 151-156

RUSSELL MAH. Cigarette smoking : natural history of a dependence disorder. *Br J med Psychol* 1971, **44** : 1-16

SARGENT JD, BEACH ML, DALTON MA, MOTT LA, TICKLE JJ, AHRENS MB, HEATHERTON TF. Effect of seeing tobacco use in films on trying smoking among adolescents : cross sectional study. *BMJ* 2001, **323** : 1394-1397

SARGENT JD, MOTT LA, STEVENS M. Predictors of smoking cessation in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998, **152** : 388-393

SMITH TA, HOUSE RF Jr, CROGHAN IT, GAUVIN TR, COLLIGAN RC, OFFORD KP, GOMEZ-DAHL LC, HURT RD. Nicotine patch therapy in adolescent smokers. *Pediatrics* 1996, **98** : 659-667

STALLINGS MC, HEWITT JK, BERESFORD T, HEATH AC, EAVES LJ. A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. *Behavior Genetics* 1999, **29** : 409-421

TAOLI E, WYDNER EL. Effect of age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. *NEJM* 1991, **325** : 968-969

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (USDHHS). Reducing the health consequences of smokin : 25 years of progress. Report of the surgeon general. (DHHS Publication CDC 89-8411). Washington, DC : US Government printing office, 1989

WILSON DM, KILLEN JD, HAYWARD C, ROBINSON TN, HAMMER LD, KRAEMER HC, et coll. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, **148** : 789-795

WOODRUFF, SI, CANDELARIA JI, LANIADO-LABORIN R, SALLIS JF, VILLASEÑOR A. Availability of cigarettes as a risk factor for trial smoking in adolescents. *Am J Health Behav* 2003, **27** : 84-88

ZACK M, BELSITO L, SCHER R, EISSENBERG T, CORRIGALLL WA. Effects of abstinence and smoking on information processing in adolescent smokers. *Psychopharmacology* (berl) 2001, **153** : 249-257

13

Diagnostic et traitement de la dépendance

Longtemps tenu en dehors du domaine des toxicomanies, le tabagisme actif est considéré aujourd'hui comme l'une des formes les plus graves de dépendance. Ce changement d'attitude vis-à-vis du tabagisme est lié en partie aux découvertes neurobiologiques récentes sur la nicotine, l'alcaloïde supposé responsable des propriétés toxicomanogènes du tabac. La nicotine semble produire sur le cerveau des effets similaires à ceux provoqués par les drogues dites dures.

La toxicomanie est une pathologie qui, une fois installée, persiste pendant plusieurs années. Elle se caractérise par l'alternance d'épisodes de dépendance pendant lesquels le sujet consomme de façon compulsive la substance psychoactive, et d'épisodes de sevrage suivis de périodes d'abstinence plus ou moins longues. La rechute est un des aspects essentiels de la toxicomanie. Pour cette raison, les toxicomanies sont considérées comme des maladies chroniques. S'il est relativement facile de devenir abstinent d'une drogue (licite ou illicite), le rester est plus difficile. Le taux de rechute à 6 mois (> 80 %) est identique quel que soit le toxique considéré (amphétamine, cocaïne, héroïne, alcool ou nicotine). Cela laisse supposer des mécanismes en partie communs à toutes les pharmacodépendances.

Mesure de la dépendance

Les définitions qui tiennent lieu aujourd'hui de référence sont issues du DSM-IV (*American psychiatric association*, 1994) et de la CIM-10 (*World health organization*, 1991). Dans les deux cas, la définition est non spécifique de la substance, et est issue de la description sémiologique du syndrome de dépendance à l'alcool proposée par Edwards et Gross en 1976 (Edwards et Gross, 1976). Ainsi, les critères utilisés pour la définition de la dépendance sont communs à toutes les substances : alcool, amphétamines, cannabis, cocaïne, hallucinogènes, nicotine, opiacés, phencyclidine, sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, solvants volatils. Il s'agit d'une définition catégorielle, – on est dépendant ou on ne l'est pas – ne permettant pas de mesure dimensionnelle – on est plus ou moins dépendant. Cependant, certains auteurs ont

proposé de se référer au nombre de critères présents comme mesure dimensionnelle de la dépendance (Woody et coll., 1993). Les instruments utilisés pour mesurer la dépendance tabagique sont le *Fagerström test of nicotine dependence*, le *Fagerström tolerance questionnaire* (FTQ) (dépendance physique), le DSM-III-R, le DSM-IV et la CIM-10 (dépendance psychique).

Critères du DSM-IV

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois.

Dépendance à une substance selon le DSM-IV

La tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :
• besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
• effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

Le sevrage est caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
• syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de sevrage à une substance spécifique) ;
• la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
• la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
• il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
• beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple : consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple : fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;
• des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
• l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Critères selon la classification internationale des maladies

Le syndrome de dépendance selon la Classification internationale des maladies, 10e version (CIM-10) (tableaux 13.Ia et 13.Ib), consiste en un

Tableau 13.Ia : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de diverses substances psychoactives (SPA) selon la CIM-10

CIM-10	Produits
F 10.-	Alcool
F 11.-	Opiacés
F 12.-	dérivés du Cannabis
F 13.-	Sédatifs ou Hypnotiques
F 14.-	Cocaïne
F 15.-	autres Stimulants y compris la Caféine
F 16.-	Hallucinogènes
F 17.-	Tabac
F 18.-	Solvants volatils
F 19.-	Drogues multiples et autres SPA

Tableau 13.Ib : Subdivisions utilisées comme quatrième caractère avec les rubriques F10-F19 (Troubles mentaux et du comportement) selon la CIM-10

CIM-10	Subdivisions
.0	Intoxication aiguë
.1	Utilisation nocive pour la santé
.2	Syndrome de dépendance
.3	Syndrome de sevrage
.4	Syndrome de sevrage avec *delirium*
.5	Trouble psychotique
.6	Syndrome amnésique
.7	Trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
.8	Autres troubles mentaux et du comportement
.9	Trouble mental ou du comportement, sans précision

ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.

Dépendance selon la Classification internationale des maladies

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- syndrome de sevrage physiologique (pour le tabac, code CIM F17.3) quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré (certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants) ;
- abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par ex. atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

La tolérance à la nicotine se manifeste par l'absence de nausées, d'étourdissements et d'autres symptômes caractéristiques, malgré l'utilisation de quantités substantielles de nicotine, ou par une diminution des effets, alors que l'utilisation se poursuit avec des doses inchangées de nicotine. L'arrêt de l'utilisation de la nicotine produit un syndrome de sevrage, bien défini dans le DSM-IV.

Critères diagnostiques du sevrage à la nicotine : F17.3x (292.0)

L'arrêt brutal de l'utilisation ou la réduction de la quantité de nicotine utilisée est suivi, dans les 24 heures, d'au moins quatre des signes suivants :

- humeur dysphorique ou dépressive ;
- insomnie ;
- irritabilité, frustration, colère ;
- anxiété ;
- difficultés de concentration ;
- fébrilité ;

- diminution du rythme cardiaque ;
- augmentation de l'appétit ou prise de poids.

Les symptômes dus à l'arrêt brutal causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

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

De nombreux sujets utilisent la nicotine pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage quand ils s'éveillent ou après s'être trouvés dans une situation où l'utilisation est limitée (par exemple au travail ou dans un avion). Les sujets qui fument utilisent leur réserve de cigarettes plus rapidement qu'ils ne le voudraient. D'après le Baromètre santé 2000, environ 60 % des fumeurs de 15-75 ans déclarent avoir envie d'arrêter de fumer et parmi ces derniers plus de 80 % disent avoir déjà arrêté pendant au moins une semaine (Oddoux et coll., 2001). L'arrêt volontaire est la méthode qu'ils envisagent majoritairement pour cesser de fumer (50 % par un arrêt radical et près de 30 % par un arrêt progressif). L'utilisation d'un traitement substitutif nicotinique (TSN) est envisagée par près d'un quart des volontaires à l'arrêt. Bien que plus de 80 % des sujets qui fument expriment le désir de cesser de fumer, et bien que 35 % essaient d'arrêter chaque année, moins de 5 % y parviennent s'ils ne sont pas aidés dans leurs efforts (*Work group on nicotine dependence*, 1996). Le meilleur exemple du fait de passer beaucoup de temps à l'utilisation de la substance est de fumer cigarette sur cigarette. Dans la mesure où les sources de nicotine sont disponibles facilement et légalement, il est rare de passer beaucoup de temps pour s'en procurer. Renoncer à d'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisirs peut se produire si un sujet abandonne une activité parce qu'elle a lieu dans une zone où il est interdit de fumer. La poursuite de l'utilisation, malgré des problèmes médicaux associés, constitue un problème de santé particulièrement important (par exemple un sujet qui continue à fumer bien qu'il ait une affection médicale générale induite par le tabac, telle qu'une bronchite ou une bronchopneumopathie chronique obstructive).

Il existe plusieurs instruments diagnostiques structurés permettant de délivrer le diagnostic de dépendance à une substance, et en particulier à la nicotine :
- le CIDI-SAM *(Composite international diagnostic interview-substance abuse module)* : cet instrument diagnostique permet de générer les diagnostics de dépendance du DSM-III, du DSM-III-R, du DSM-IV et de la CIM-10 (Robins et coll., 1990) ;
- Le MINI *(Mini international neuropsychiatric interview)* : cet instrument simple et rapide permet de générer les diagnostics du DSM-IV (Sheehan et coll., 1998) ;
- le DIS *(Diagnostic interview schedule)* : cet instrument, ancien, permet de générer les diagnostics du DSM-III (Robins et coll., 1990) ;

• le C-DISC *(Computerized Diagnostic interview schedule for children)* : cet instrument diagnostique, adapté aux enfants, permet de générer les diagnostics du DSM-IV (Shaffer et coll., 1993).

Il est important de noter que le diagnostic d'abus (DSM-IV), qui fait référence aux complications socio-judiciaires de la consommation d'autres substances psychoactives n'existe pas pour le tabac. En revanche, le diagnostic d'utilisation nocive pour la santé (CIM-10), qui fait référence à l'existence d'une complication somatique ou psychologique, existe pour ce produit.

Limites des classifications diagnostiques

Les systèmes de classification du DSM-IV et de la CIM-10 présupposent que la dépendance à la nicotine ou au tabac est une entité discrète : un individu est ou n'est pas dépendant. Ce système diagnostique présuppose également une homogénéité du trouble ; il est cependant vraisemblable qu'il existe plusieurs composantes dans la dépendance à la nicotine.

Le syndrome de sevrage bénéficie également, dans le DSM-IV, d'une définition catégorielle. Le désir compulsif (en anglais, *craving* ou *urges*) est inclus dans le syndrome de dépendance dans la CIM-10 mais pas dans le DSM-IV. Le système DSM avait inclus ce symptôme dans le syndrome de sevrage, mais il en a été retiré dans sa version IV, en partie parce que sa structure temporelle est différente de celle du reste du syndrome de sevrage.

Peu de données ont porté sur la dépendance tabagique chez les jeunes. Il a été montré que le *Fagerström Tolerance Questionnaire* (FTQ) corrèle de façon satisfaisante chez l'adolescent d'une part avec le taux de cotinine (métabolite de la nicotine) dans le sang (Rojas et coll., 1998) et d'autre part avec l'intensité et la durée du tabagisme (données établies avec des élèves de lycées américains) (Prokhorov et coll., 1996), bien que les scores obtenus par les adolescents soient inférieurs en valeur moyenne à ceux des adultes[4], probablement parce que les jeunes fument moins de cigarettes par jour que les adultes (Farrell et coll., 2001). La section du DSM-III-R constitue l'instrument le plus utilisé pour apprécier la prévalence de la dépendance dans la population générale juvénile. Ceci correspond au choix de prendre en compte les aspects comportementaux et psychologiques du tabagisme sans s'intéresser à la dépendance physique.

Aucune étude n'a pour l'instant établi la dépendance au tabac qui est mâché ou prisé, aucun instrument approprié n'ayant été développé.

4. La dépendance au tabac est communément définie par un score = 6 au FTQ (intervalle 0-11)

Mesures quantitatives de la dépendance

Plusieurs tests ont été proposés pour mesurer la dépendance tabagique. D'autres mesurent des aspects spécifiques de la dépendance, comme le syndrome de sevrage ou le désir compulsif de fumer.

Plusieurs questionnaires de mesure de la dépendance sont issus du FTQ (annexe 4). Ce test, en 8 questions, avait pour vocation de mesurer la dépendance physique (Fagerström, 1978).

Un premier dérivé du FTQ est le *Heaviness of smoking index*, qui correspond aux deux premières questions du FTQ (Fagerström et coll., 1989). Enfin, le *Fagerström test for nicotine dependence* (FTND) (Heatherton et coll., 1991) fait aujourd'hui référence (annexe 5).

Deux questions du FTQ, sans valeur diagnostique, ont été retirées, et le nombre de cigarettes et le délai entre le lever et la première cigarette ont reçu une pondération plus forte. Plusieurs études (pour revue, Colby et coll., 2000) ont montré que le risque de rechute à l'arrêt du tabac est plus important si les scores aux tests sont élevés. Le problème de ces tests est qu'ils ne semblent mesurer qu'un seul aspect de la dépendance : la tolérance. En effet, les scores à ces tests sont très corrélés à la simple consommation de cigarettes ; les mesures d'intoxication, comme le CO expiré et la cotinine, expliquent une part importante de la variance de ces tests. Certains aspects importants de la dépendance ne sont pas pris en compte : le syndrome de sevrage, la perte de contrôle, le désir persistant ou l'incapacité de réduire ou d'arrêter sa consommation (Etter et coll., 1999).

Autres outils de mesure de la dépendance

D'autres questionnaires ont été plus récemment développés pour mesurer la dépendance à la nicotine :

- *Cigarette dependence scale* (CDS) (Etter et coll., 2003) : il existe deux versions de cette échelle, en 5 ou 12 items. Cette échelle a été récemment validée ;
- *Nicotine dependence syndrome scale* (NDSS) (Shiffman et Balabanis, 1995) : cette échelle prend en compte plus de symptômes du DSM que la famille des tests de Fagerström. Elle est en cours de validation ;
- *Hooked on nicotine checklist* (HONC) (O'Loughlin et coll., 2002) : cette échelle a été validée pour la mesure de la dépendance nicotinique chez les adolescents.

Syndrome de sevrage

De nombreuses échelles sont utilisées pour évaluer le syndrome de sevrage. L'échelle de référence est aujourd'hui la *Minnesota nicotine withdrawal scale*. Il s'agit d'un autoquestionnaire permettant de coter de zéro à quatre les symptômes de sevrage du DSM-IV. Cette échelle n'a pas été formellement validée (Hughes et Hatsukami, 1998).

Désir compulsif

Le questionnaire le plus utilisé est aujourd'hui le *Questionnaire of smoking urges* (QSU), en 32 items (Tiffany et Drobes, 1991), ou sa version abrégée, le *Brief questionnaire for smoking urges* (QSU *Brief*) en 10 items (Cox et coll., 2001). Son analyse factorielle permet de dégager deux facteurs : les attentes des effets positifs (plaisir) et les attentes de soulagement du syndrome de sevrage et d'affects négatifs.

Pour conclure, nous manquons aujourd'hui d'outils universellement acceptés et possédant de bonnes qualités psychométriques. Le *Fagerström test for nicotine dependence* et le *Heaviness of smoking index* ont de faibles qualités psychométriques, mais sont universellement utilisés.

Prévalence de la dépendance au tabac

Les données de prévalence de la dépendance au tabac sont essentiellement issues de travaux américains.

Données américaines

La prévalence de la dépendance au tabac a été évaluée dans les grandes enquêtes nationales américaines : *Epidemiologic catchment area* (ECA), *National comorbidity survey* (NCS), *National household survey on drug abuse* (NHSDA). La prévalence est déterminée sur la base d'autoquestionnaires établis d'après le DSM (*proxy measure*).

La prévalence-vie de la dépendance au tabac dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (Anthony et coll., 1994) est estimée à 24 % dans l'échantillon total et à 32 % parmi les consommateurs. À titre de comparaison, dans la même enquête, la prévalence-vie de la dépendance à l'alcool est de 14 % et de 15 % parmi les usagers (tableau 13.II).

Tableau 13.II : Prévalence-vie de la consommation de tabac et d'alcool et de la dépendance à ces substances dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)

Substance	Prévalence (% ± déviation standard)		
	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Tabac	75,6 ± 0,6	24,1 ± 1,0	31,9
Alcool	91,5 ± 0,5	14,1 ± 0,7	15,4 ± 0,7

Les hommes et les femmes sont également affectés par la dépendance tabagique, contrairement à la dépendance à l'alcool qui se développe majoritairement chez les hommes. La prévalence-vie de la dépendance tabagique est de 26 % chez les hommes (33 % parmi les consommateurs) et de 23 % chez les femmes (31 % parmi les consommatrices) (tableau 13.III).

Tableau 13.III : Prévalence-vie de la consommation et de la dépendance au tabac selon le sexe, dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)

	Prévalence (% ± déviation standard)		
	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Hommes	78,3 ± 0,8	25,6 ± 1,4	32,7
Femmes	73,1 ± 0,7	22,6 ± 1,3	30,9

Les personnes sans emploi ont un risque 1,8 fois plus élevé de présenter une dépendance au tabac que les personnes qui exercent une activité professionnelle (Anthony et coll., 1994). De même, les personnes qui ont un niveau d'éducation plus faible sont plus à risque que celles ayant fait de longues études. Les personnes vivant en couple ou qui sont veuves, séparées ou divorcées sont également davantage susceptibles de devenir dépendantes au tabac que les personnes n'ayant jamais été mariées. En revanche, le fait de vivre chez les parents réduit le risque de dépendance (Anthony et coll., 1994).

Kandel et coll. (1997) ont rassemblé trois grandes enquêtes transversales de 1991, 1992 et 1993 (NHSDA) en population générale de plus de 12 ans (n = 87 915). La prévalence sur les douze derniers mois pour la dépendance au tabac (selon les critères DSM-IV par une mesure *proxy*) est de 8,6 %, celle pour l'alcool est de 3,4 % (tableau 13.IV). Globalement, dans cette étude, les femmes apparaissent davantage dépendantes que les hommes ($p < 0,05$).

Le concept de syndrome de dépendance affecté d'un degré de sévérité, issu du travail effectué avec les consommateurs excessifs d'alcool, puis avec les fumeurs de tabac, a enfin été généralisé à toutes les substances (Woody et coll., 1993). Un score reflétant la sévérité de l'usage est calculé pour tous les sujets ayant utilisé 6 fois ou plus chaque substance. Le tableau 13.V indique que dans 23 % des cas une consommation élevée de tabac est associée à une dépendance sévère et dans 51 % des cas à une dépendance modérée.

En résumé, les études montrent que le risque de développer une dépendance après une ou plusieurs expositions est particulièrement élevé dans le cas du tabac (Woody et coll., 1993 ; Anthony et coll., 1994 ; Kandel et coll., 1997). Le risque de dépendance augmente avec la consommation (Kandel et Chen, 2000), fortement jusqu'à 10 cigarettes par jour, et assez peu au-delà. La

Tableau 13.IV : Prévalence de la dépendance au tabac parmi les usagers au cours des douze derniers mois selon l'âge et le sexe (d'après Kandel et coll., 1997)

	Prévalence (%) de dépendance au tabac		
Tranches d'âge (ans)	Total	Hommes	Femmes
12-17	19,9 ± 1,1	20,8 ± 1,6	18,9 ± 1,5
18-25	26,4 ± 0,9	24,4 ± 1,2	28,5 ± 1,2*
26-34	29,2 ± 0,9	27,2 ± 1,1	31,4 ± 1,1**
35-49	32,7 ± 1,2	30,6 ± 1,5	35,1 ± 1,7*
> 50	23,7 ± 1,8	23,0 ± 2,6	24,4 ± 2,5
Total	28,0 ± 0,7	26,5 ± 0,9	29,5 ± 1,0*

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Tableau 13.V : Sévérité de la dépendance au tabac en fonction de la consommation ; comparaison avec la dépendance à l'alcool et au cannabis (d'après Woody et coll., 1993)

	Répartition (%) des sujets en fonction du type de consommation											
	Basse			Intermédiaire			Élevée			Total		
Dépendance (nombre de critères DSM-IV)	**T**	A	C	**T**	A	C	**T**	A	C	**T**	A	C
Nulle (0-2)	18	88	85	14	45	53	5	8	35	13	47	59
Faible (3-4)	28	8	11	30	22	21	22	12	24	27	14	18
Modérée (5-6)	34	3	2	39	15	14	51	19	23	40	12	13
Sévère (7-9)	19	1	3	17	17	12	23	61	17	20	27	10

T : tabac ; A : alcool ; C : cannabis

dépendance s'installe le plus souvent entre la première année du tabagisme (5 %) et la seizième (Breslau et coll., 2001).

Données françaises

En France, la dépendance au tabac chez les jeunes a été mesurée dans le Baromètre santé avec le test de Fagerström simplifié (mini-test)[5]. Parmi les fumeurs réguliers, 22 % présentent des signes de dépendance moyenne (estimée d'après le délai entre le réveil et la première cigarette et les quantités fumées) et 5 % présentent des signes de dépendance forte. Les garçons

5. Le test de Fagerström, validé par la communauté internationale, comporte six questions. Fagertröm a établi un mini-test, conservant les deux questions les plus importantes, qui permet d'évaluer le degré de dépendance de l'individu.

sont plus nombreux à présenter des signes de dépendance moyenne que les filles (26 % *versus* 17 %) (Oddoux et coll., 2001).

Comorbidités psychiatriques

Il existe un risque élevé de présenter une comorbidité psychiatrique (tout diagnostic confondu) en cas de tabagisme : 22 % chez les fumeurs contre 12 % chez les non-fumeurs (Farrel et coll., 2001). Ce risque est plus faible chez les fumeurs qui ont arrêté (Lasser et coll., 2000).

Alcool

Il existe une corrélation positive entre les consommations d'alcool et de tabac dans la population générale (Bien et Burge, 1990 ; Friedman et coll., 1991). Cette association est dose-dépendante : les gros fumeurs boivent plus que les petits fumeurs et, inversement, les gros buveurs fument plus que les petits buveurs. Enfin, les anciens fumeurs ont une consommation alcoolique intermédiaire entre les fumeurs et les non-fumeurs (Carmody et coll., 1985).

Cette relation entre l'alcool et le tabac est beaucoup plus marquée chez les alcooliques en traitement, chez lesquels la prévalence du tabagisme se situe généralement au dessus de 80 % (Aubin et coll., 1999). Cette prévalence du tabagisme est probablement plus faible chez les alcooliques de la population générale (Hughes, 1995), qui sont peut-être moins sévèrement atteints. Dans la population générale des États-Unis, la prévalence de la dépendance alcoolique est multipliée par 2 chez les fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour et par 3 chez ceux qui fument plus de 20 cigarettes par jour (Hughes, 1995) Ainsi, la prévalence de la dépendance alcoolique varie de 15 % (alcoolisme actuel) à 35 % (antécédent d'alcoolisme) chez les gros fumeurs. Non seulement la prévalence du tabagisme est plus élevée chez les alcooliques, mais leur consommation et leur degré de dépendance tabagiques sont plus importants (Hurt et coll., 1995, Marks et coll., 1997). Les alcooliques fumeurs ont une dépendance à l'alcool plus marquée que les non-fumeurs (Daeppen et coll., 2000).

Le tabagisme des alcooliques prend un éclairage dramatique quand on analyse les causes de décès des alcooliques qui ont eu recours, à un moment donné, à des soins en alcoologie : dans une étude de suivi sur 10 à 20 ans, le tabac a été responsable de 51 % des décès, alors que 34 % des décès ont été attribués à l'alcool (Hurt et coll., 1996).

Dépression

Il existe une relation de comorbidité entre la dépendance tabagique et l'existence d'un antécédent dépressif chez les adultes (Glassman et coll., 1990 ;

Breslau et coll., 1994 ; Breslau, 1995). Chez les adolescents, les fumeurs ont des scores de dépression plus élevés (Escobedo et coll., 1998). L'humeur dépressive est un des symptômes du syndrome de sevrage tabagique (*American psychiatric association*, 1994). Sa présence dans les suites de l'arrêt du tabac est associée à une plus grande fréquence de la reprise tabagique (Covey et coll., 1990). Les fumeurs ayant un antécédent d'épisode dépressif majeur arrêtent moins fréquemment de fumer, présentent un syndrome de sevrage plus intense, et une plus grande fréquence d'échecs lors des tentatives de sevrage que les fumeurs n'ayant jamais fait d'épisode dépressif. Il existe un risque augmenté de faire un épisode dépressif majeur dans les six mois qui suivent l'arrêt du tabac chez les fumeurs ayant un antécédent dépressif (Covey et coll., 1998 ; Glassman et coll., 2001).

Cette relation de comorbidité entre la dépression et la dépendance tabagique ne semble pas causale, mais plutôt liée à un partage de facteurs de risque communs, essentiellement génétiques (Kendler et coll., 1993). Il existe des antidépresseurs qui ont une certaine efficacité dans l'aide à l'arrêt du tabac. Ce sont essentiellement des antidépresseurs inhibant préférentiellement la noradrénaline et la dopamine (nortriptyline, bupropion). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine semblent inefficaces (Hurt et coll., 1997 ; Hall et coll., 1998 ; Prochazka et coll., 1998 ; Jorenby et coll., 1999).

Troubles anxieux

La relation de comorbidité entre la dépendance tabagique et les troubles anxieux a été moins étudiée que celle relative à la dépression. Il semble cependant établi que les fumeurs ont un risque accru de développer une agoraphobie, un trouble anxieux généralisé, un trouble panique et une anxiété sociale (Regier et coll., 1990 ; Amering et coll., 1999 ; Breslau et Klein, 1999 ; Johnson et coll., 2000 ; Kandel et coll., 2001). Un tabagisme important lors de l'adolescence semble être un facteur de risque de développer des troubles anxieux comme l'agoraphobie, le trouble anxieux généralisé et le trouble panique (Johnson et coll., 2000). Inversement, l'anxiété sociale semble être un facteur de risque de développement d'une dépendance tabagique (Sonntag et coll., 2000). L'anxiété est un des critères du syndrome de sevrage tabagique. Elle est présente dans les jours ou les semaines qui suivent l'arrêt du tabac ; cependant, la dimension anxieuse semble être réduite quatre semaines après le sevrage par rapport au niveau d'anxiété préexistant à l'arrêt du tabac (West et Hajek, 1997).

Schizophrénie

Il ne semble pas exister de données issues de la population générale concernant la relation de comorbidité entre schizophrénie et dépendance tabagique. La prévalence du tabagisme, mesurée dans les services de soins, semble particulièrement élevée chez les schizophrènes : 72 à 93 %, deux à trois fois

supérieure à la population générale (Hughes et coll., 1986 ; de Leon et coll., 1995). L'intoxication nicotinique (mesurée par le taux de cotinine) est plus élevée chez les fumeurs schizophrènes que chez les sujets témoins. Le tabagisme augmente le métabolisme de certains neuroleptiques (métabolisme de l'halopéridol multiplié par 2 à 7) (Dalack et coll., 1996 ; Batel, 2000). Les schizophrènes fumeurs sont traités par des doses plus importantes de neuroleptiques que les non-fumeurs. Le tabagisme semble augmenter le risque de dyskinésie tardive chez les patients schizophrènes (Yassa et coll., 1987), mais diminuer les effets extrapyramidaux (Decina et coll., 1990 ; Goff et coll., 1992 ; Sandyk et coll., 1993).

Suicide

Le risque suicidaire est augmenté chez les fumeurs. Cette relation entre tabagisme et risque suicidaire semble plus forte chez les femmes que chez les hommes et persiste après contrôle de la comorbidité psychiatrique (Hawton et Vislisel, 1999 ; Beratis et coll., 1997 ; Hemenway et coll., 1993 ; Smith et coll., 1992 ; Tanskanen et coll., 1998).

Facteurs prédictifs de l'arrêt du tabac

Les études montrant un lien entre certains paramètres et l'arrêt du tabac sont difficilement comparables compte tenu de la grande variabilité des approches méthodologiques. Huit études longitudinales en population générale, sans intervention tabacologique (Hennrikus et coll., 1995 ; Tillgren et coll., 1995 ; Dalack et coll., 1996 ; Tillgren et coll., 1996 ; Hymowitz et coll., 1997 ; Osler et coll., 1998 et 1999 ; Godtfredsen et coll., 2001 ; West et coll., 2001) ont été sélectionnées. Le tableau 13.VI récapitule les facteurs prédictifs de l'arrêt du tabac recherchés dans ces études, la colonne + indique le nombre d'études retrouvant une liaison positive avec l'arrêt du tabac, la colonne – le nombre d'études retrouvant une liaison négative, et la colonne 0 le nombre d'études retrouvant une absence de relation. Le total des colonnes peut être inférieur à 8 par ligne si le facteur n'a pas été rapporté dans les 8 études.

Les facteurs les plus prédictifs d'arrêt du tabac sont donc un haut niveau d'éducation ou socio-économique, une faible consommation de cigarettes, l'absence d'entourage fumeur, une faible consommation d'alcool, un âge de début de tabagisme tardif, une durée de tabagisme brève, un long délai entre l'éveil et la première cigarette, une forte motivation à l'arrêt. Des facteurs tels que le sexe, l'âge, la vie en couple, un indice de masse corporelle élevé ou l'existence d'une maladie liée au tabac ont une relation moins claire avec le taux de succès. Enfin, la connaissance des effets du tabagisme sur la santé ne semble pas avoir de lien avec l'arrêt du tabac.

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

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

Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac

L'Afssaps[6] a récemment établi des recommandations de bonne pratique concernant les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Les approches thérapeutiques médicamenteuses ayant fait la preuve scientifique de leur efficacité comme aide à l'arrêt du tabac et ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France sont les traitements substitutifs nicotiniques (TSN) et le bupropion (Zyban®). Associées à la prise en charge pharmacologique, des interventions non médicamenteuses démontrées efficaces sont le conseil minimal donné par les professionnels de santé et les psychothérapies cognitivo-comportementales. Les traitements actuels favorisent l'arrêt (induisent l'abstinence) mais ne sont pas censés prévenir les rechutes donc favoriser le maintien de l'abstinence.

Traitements substitutifs nicotiniques (TSN)

Les substituts nicotiniques permettent de doubler le taux d'abstinence tabagique. A un an 18 % des fumeurs ayant été traité par les TSN sont abstinents

6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; le texte de l'argumentaire, des recommandations de bonne pratique et la composition du groupe de travail sont consultables sur le site internet de l'Afssaps : http ://www.afssaps.sante.fr

contre 10 % dans le groupe placébo. Les TSN sont disponibles en France sous forme de gomme à mâcher, de timbre transdermique, de comprimés sublinguaux et à sucer, et sous forme d'inhaleur.

La gomme à mâcher existe en deux dosages : 2 et 4 mg. Le dosage indiqué correspond à la dose contenue dans la gomme, la dose délivrée est environ 50 % moindre. L'utilisation de la gomme doit être évitée lors de la prise de café ou de boissons acides (sodas) qui peuvent alors diminuer l'absorption de nicotine. Le risque de dépendance à la gomme, sans être nul, reste marginal.

Le timbre transdermique présente une grande facilité d'utilisation. Il assure un taux sanguin de nicotine relativement constant pendant le nycthémère. Des timbres transdermiques délivrant la nicotine pendant 16 h ou 24 h sont disponibles. Les timbres à 24 h, contrairement aux timbres à 16 h, assurent une concentration plasmatique résiduelle de nicotine le lendemain matin, diminuant le manque et l'envie de fumer matinale assez caractéristiques chez les fumeurs fortement dépendants. Dans certains cas, afin d'optimiser la substitution, il est possible d'augmenter la dose de patch ou d'associer différents TSN entre eux. Cette association apparaît bien tolérée.

Les pastilles sublinguales et les pastilles à sucer présentent une pharmacocinétique très proche de celle de la gomme à la nicotine. Elles ont été conçues pour répondre à la demande des fumeurs auxquels l'usage du timbre et de la gomme ne convient pas. L'absorption de boisson acide (café ou jus de fruits), qui peut modifier l'absorption de nicotine au niveau buccal, est déconseillée dans les 15 minutes précédant leur utilisation.

L'inhalateur est également disponible en France et semble répondre à la demande de fumeurs pour lesquels la gestuelle est importante.

À posologie égale, toutes les formes galéniques de TSN ont une efficacité similaire. Le choix entre les différentes formes galéniques peut être fondé sur la préférence du patient et sur les profils d'effets indésirables. Les fumeurs les plus dépendants présentent plus de succès avec la gomme dosée à 4 mg qu'avec celle dosée à 2 mg.

La durée d'administration des substituts nicotiniques est variable selon les patients : de 6 semaines à 6 mois. Selon les AMM actuellement en vigueur, la durée de traitement ne dépasse pas 6 mois.

Les effets indésirables sont relativement fréquents mais mineurs (timbres : irritation de la peau, prurit, eczéma de contact ; gommes : brûlures pharyngées, brûlures de l'estomac, décollement des prothèses dentaires).

Bupropion LP (Zyban®)

Le bupropion, délivré sur ordonnance médicale (liste I), est un antidépresseur qui a obtenu l'AMM en France seulement dans l'indication « aide au sevrage tabagique ». Son efficacité dans le sevrage tabagique, démontrée dans

plusieurs essais thérapeutiques contrôlés chez des patients non déprimés, est comparable à celle des TSN. Il n'existe pas de preuve à ce jour que l'association du bupropion LP et de TSN soit plus efficace que chacun des produits utilisé seul. La durée de traitement par bupropion est de 7 à 9 semaines. La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les 6 premiers jours puis 300 mg par jour en deux prises.

Le bupropion n'étant pas un traitement substitutif mais un antidépresseur avec un profil d'effets indésirables bien défini, il est indispensable que les prescripteurs soient familiers de ses modalités de prescription et qu'ils respectent strictement les contre-indications : troubles convulsifs évolutifs ; antécédents de convulsions ; tumeur du système nerveux central ; trouble bipolaire (ex. : psychose maniaco-dépressive) ; sevrage alcoolique ; sevrage en benzodiazépines ; traitement par IMAO ; anorexie et boulimie, actuelles ou anciennes ; insuffisance hépatique sévère.

Le bupropion LP a été démontré efficace chez : des fumeurs chroniques âgés de plus de 18 ans, en bon état de santé général ; des fumeurs atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) débutante ou modérée consommant au moins 15 cigarettes/jour l'année précédente et ne s'étant pas arrêté de fumer plus de 3 mois l'année précédente.

Le bupropion LP présente un risque de convulsions estimé à 1/1 000. Il s'agit de l'effet indésirable le plus grave et le plus redouté du produit, d'où ses contre-indications d'emploi.

Les principaux effets indésirables du bupropion LP et leurs fréquences sont résumés dans le tableau 13.VII.

Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les thérapies cognitivo-comportementales ont pour but de faciliter l'arrêt et de favoriser le maintien de l'abstinence tabagique par un nouvel apprentissage. Elles interviennent à un niveau comportemental, cognitif et émotionnel. Des facteurs cognitifs et émotionnels peuvent contribuer à la rechute ou au maintien de la consommation. L'utilisation des thérapies comportementales et cognitives permet de multiplier par deux le taux d'abstinence tabagique à 6 mois.

Les thérapeutiques cognitivo-comportementales peuvent être conseillées en première intention pour tout sujet décidé à s'arrêter de fumer. L'approche par TCC est complémentaire à la prise en charge pharmacologique pour la prévention de symptômes de sevrage (par les TSN ou le bupropion LP) et les taux d'abstinence sont supérieurs quand les deux approches sont combinées. Les TCC peuvent être employées lors des trois phases de l'arrêt du tabac : la préparation, le sevrage, puis la prévention de la rechute. Les techniques issues des entretiens motivationnels sont particulièrement utiles dans la phase de préparation mais également dans le suivi, afin de soutenir la motivation des

Tableau 13.VII : Effets indésirables du bupropion LP

Fréquence	Système, Organe	Effets indésirables
Fréquents > 1/100	Signes généraux	Fièvre
	Système gastro-intestinal	Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation
	Système nerveux central	Insomnie, tremblements, troubles de la concentration, céphalées, sensations vertigineuses, dépression, agitation, anxiété
	Peau/hypersensibilité	Éruptions cutanées, prurit, sueurs, réactions d'hypersensibilité comme urticaire
	Organes des sens	Troubles du goût
Occasionnels < 1/100 > 1/1 000	Signes généraux	Douleur thoracique, asthénie
	Appareil cardiovasculaire	Tachycardie, élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices
	Système nerveux central	Confusion, crises convulsives
	Système endocrinien et métabolisme	Anorexie
	Organes des sens	Acouphènes, troubles visuels
Rares < 1/1 000 > 1/10 000	Appareil cardiovasculaire	Vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope
	Système nerveux central	Irritabilité, agressivité
	Peau, hypersensibilité	Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant œdèmes de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Arthralgies, myalgies et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont été également rapportés

patients. Une fois l'arrêt instauré, la prise en charge s'oriente sur la prévention de la rechute. L'objectif est alors d'aider les patients à identifier les situations dans lesquelles ils sont le plus susceptibles de fumer, à les éviter si nécessaire, et surtout à y faire face plus efficacement.

Les thérapies comportementales et cognitives sont des techniques validées et recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabac. Il s'agit de moyens efficaces d'aide à l'arrêt du tabac et de prévention des rechutes, mais peu de praticiens sont formés à ces techniques et la nomenclature ne prend pas en compte ce type de traitement.

Une approche psychologique qui privilégie le conseil individuel par des professionnels de santé est donc recommandée. Ce processus est long et nécessite plusieurs consultations approfondies.

Cas des populations particulières

Femmes enceintes

Plus l'abstinence est obtenue tôt au cours de la grossesse, plus les bénéfices semblent importants pour la femme enceinte et son fœtus. Toutefois, un arrêt à tout stade de la grossesse est bénéfique. Les sages-femmes et les praticiens doivent proposer une aide à l'arrêt dès la première visite et tout au long de la grossesse. L'approche psychologique doit être proposée en première intention. En cas d'échec d'une thérapie cognitivo-comportementale, un traitement pharmacologique utilisant des substituts nicotiniques peut être proposé. La poursuite du traitement par un substitut nicotinique après le 6e mois de grossesse ne peut s'envisager qu'au cas par cas. Il convient de garder présents à l'esprit les effets propres de la nicotine, qui pourraient retentir sur le fœtus, notamment lorsqu'il est proche du terme. Il n'existe pas de données sur l'administration de bupropion LP durant la grossesse. Son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Pathologies cardiovasculaires

Les substituts nicotiniques peuvent être prescrits dès la sortie de l'unité de soins intensifs au décours immédiat d'un infarctus du myocarde. Toutefois, le prescripteur doit prendre en compte la perte de la tolérance à la nicotine si le patient n'a pas fumé récemment. Au décours d'un accident vasculaire cérébral, l'utilisation des substituts nicotiniques est possible. On ne dispose pas de données sur l'utilisation du bupropion LP chez les patients coronariens, dans le post-infarctus et après accident vasculaire cérébral.

Patients souffrant de troubles psychiatriques

Le sevrage tabagique est d'une extrême difficulté en cas de schizophrénie et une prise en charge spécifique s'impose. Pour les malades psychiatriques lourds, il ne convient d'envisager le sevrage tabagique que lorsque l'état neuropsychique du patient est stabilisé.

Adolescents

Les substituts nicotiniques ne sont à utiliser qu'en cas de dépendance avérée (moyenne et importante), de motivation forte du sujet à s'arrêter, et conformément à l'AMM, après 15 ans. Le bupropion LP n'a pas été évalué dans cette classe d'âge et son utilisation est donc contre-indiquée chez les moins de 18 ans.

Personnes âgées

Le conseil minimal, les thérapies comportementales et cognitives et les substituts nicotiniques ont montré leur efficacité chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Il n'existe pas d'étude qui ait évalué l'efficacité et la tolérance du bupropion LP dans cette classe d'âge. L'utilisation des thérapeutiques évaluées dans cette classe d'âge est recommandée.

En conclusion, il a été montré que le risque de développer une dépendance après une ou plusieurs expositions est particulièrement élevé dans le cas du tabac. La population des fumeurs est davantage susceptible de présenter une comorbidité psychiatrique, tout diagnostic confondu (abus d'alcool, dépression, troubles anxieux, schizophrénie, suicide…). Différents instruments ont été développés pour permettre de délivrer le diagnostic de la dépendance au tabac. Sur le plan quantitatif, le *Fagerström test for nicotine dependence* (FTND) est universellement reconnu pour la mesure du degré de dépendance à la nicotine, mais il n'en demeure pas moins que des outils de bonne qualité psychométrique et validés font encore cruellement défaut.

Alors qu'environ 80 % des fumeurs expriment le désir de s'arrêter, la plupart des tentatives d'abstinence se soldent par un échec, en particulier si les sujets ne sont pas accompagnés dans leur démarche. À ce titre, différentes études ont permis de dégager des facteurs associés à un taux plus élevé de réussite d'arrêt du tabac. Outre une forte motivation, les facteurs les plus prédictifs de succès sont un haut niveau d'éducation ou socio-économique et une faible consommation de cigarettes, l'absence de fumeur dans l'entourage, une faible consommation d'alcool, un début de tabagisme tardif, une durée de tabagisme brève et un long délai entre l'éveil et la première cigarette.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth ed American Psychiatric Association. Washington DC, 1994 : 244-247

AMERING M, BANKIER B, BERGER P, GRIENGL H, WINDHABER J, KATSCHNIG H. Panic disorder and cigarette smoking behavior. *Compr Psychiatry* 1999, **40** : 35-38

ANTHONY JC, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 244-268

AUBIN HJ, LAUREAUX C, TILIKETE S, BARRUCAND D. Changes in cigarette smoking and coffee drinking after alcodetoxification in alcoholic. *Addiction* 1999, **94** : 411-416

BATEL P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 115-122

BAUDIER F, VELTER A, ARWINSON P, GAUTIER A, ARENES J, JANVRIN MP. La consommation de tabac et les jeunes Français : premiers résultats du Baromètre santé jeunes 1997. *BEH* 1998 : 223-224

BAUDIER F, ORLANDINI C, GUIONET M, ODDOUX K. La consommation de tabac des adultes en France : évolution au cours des 10 dernières années. *BEH* 2000 : 213-215

BERATIS S, LEKKA NP, GABRIEL J. Smoking among suicide attempters. *Compr Psychiatry* 1997, **38** : 74-79

BIEN TH, BURGE R. Smoking and drinking : A review of the literature. *Int J Addict* 1990, **25** : 1429-1454

BRESLAU N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet* 1995, **25** : 95-101

BRESLAU N, KILBEY M, ANDRESKI P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 1069-1074

BRESLAU N, KILBEY MM, ANDRESKI P. DSM-III-R nicotine dependence in young adults : prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. *Addiction* 1994, **89** : 743-754

BRESLAU N, JOHNSON EO, HIRIPI E, KESSLER R. Nicotine dependence in the United States : prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 810-816

BRESLAU N, KLEIN DF. Smoking and panic attacks : an epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 1141-1147

CARMODY TP, BRISCHETTO CS, MATARAZZO JD, O'DONNELL RP, CONNOR WE. Co-occurent use of cigarettes, alcohol and coffee in healthy, community-living men and women. *Health Psychol* 1985, **4** : 323-335

COLBY SM, TIFFANY ST, SHIFFMAN S, NIAURA RS. Measuring nicotine dependence among youth : a review of available approaches and instruments. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : S23-S39

COVEY LS, GLASSMAN AH, STETNER F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatr* 1990, **31** : 350-354

COVEY LS, GLASSMAN AH, STETNER F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis* 1998, **17** : 35-46

COX LS, TIFFANY ST, CHRISTEN AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 7-16

DAEPPEN JB, SMITH TL, DANKO GP, GORDON L, LANDI NA et coll. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. The Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 171-175

DALACK GW, MEADOR-WOODRUFF JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia : case reports and a review of the literature. *Schizophr Res* 1996, **22** : 133-141

DECINA P, CARACCI G, SANDIK R, BERMAN W, MUKHERJEE S, SCAPICCHIO P. Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 502-508

DE LEON J, DADVAND M, CANUSO C, WHITE AO, STANILLA JK, SIMPSON GM. Schizophrenia and smoking : an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 453-455

EDWARDS G, GROSS MM. Alcohol dependence : provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J* 1976, **1** : 1058-1061

ESCOBEDO LG, REDDY M, GIOVINO GA. The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in US adolescents. *Addiction* 1998, **93** : 433-440

ETTER JF, DUC TV, PERNEGER TV. Validity of the Fagerstrom test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction* 1999, **94** : 269-281

ETTER JF, LE HOUEZEC J, PERNEGER TV. A self-administered questionnaire to measure dependence on cigarettes : the cigarette dependence scale. *Neuropsychopharmacology* 2003, **28** : 359-370

FAGERSTROM KO. Measuring the degree of physical dependency to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978, **3** : 235-241

FAGERSTROM KO, SCHNEIDER N. Measuring nicotine dependence : a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav* 1989, **12** : 159-182

FARRELL M, HOWES S, BEBBINGTON P, BRUGHA T, JENKINS R et coll. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity : Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 432-437

FRIEDMAN GD, TEKAWA I, KLATSKY AL, SIDNEY S, ARMSTRONG MA. Alcohol drinking and cigarette smoking : an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug Alcohol Depend* 1991, **27** : 283-290

GLASSMAN AH, HELZER JE, COVEY LS, COTTLER LB, STETNER F et coll. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990, **264** : 1546-1549

GLASSMAN AH, COVEY LS, STETNER F, RIVELLI S. Smoking cessation and the course of major depression : a follow-up study. *Lancet* 2001, **357** : 1929-1932

GODTFREDSEN NS, PRESCOTT E, OSLER M, VESTBO J. Predictors of smoking reduction and cessation in a cohort of danish moderate and heavy smokers. *Prev Med* 2001, **33** : 46-52

GOFF DC, HENDERSON DC, AMICO E. Cigarette smoking in schizophrenia : relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1189-1194

HALL SM, REUS VI, MUNOZ RF, SEES KL, HUMFLEET G et coll. Nortriptyline and cognitive-behavorial therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 683-693

HAWTON K, VISLISEL L. Suicide in nurses. *Suicide Life Threat Behav* 1999, **29** : 86-95

HEATHERTON TF, KOZLOWSKI LT, FRECKER RC, FAGERSTROM KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence : a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1986, **86** : 1119-1127

HEMENWAY D, SOLNICK SJ, COLDITZ GA. Smoking and suicide among nurses. *Am J Public Health* 1993, **83** : 249-251

HENNRIKUS DJ, JEFFERY RW, LANDO HA. The smoking cessation process : longitudinal observations in a working population. *Prev Med* 1995, **24** : 235-244

HUGHES JR. Clinical implications of the association between smoking and alcoholism. *In* : Alcohol and tobacco : from basic science to clinical practice. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research monograph No. 30. FERTIG JB, ALLEN JP eds, NIH Pub. No. 95-3931, Government printing office,Washington, DC 1995 : 171-185

HUGHES J, HATSUKAMI DK. Errors in using tobacco withdrawal scale. *Tob Control* 1998, **7** : 92-93

HUGHES JR, HATSUKAMI DK, MITCHELL JE, DAHLGREN LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 993-997

HURT RD, DALE LC, OFFORD KP, CROGHAN IT, HAYS JT, GOMEZ-DAHL L. Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction* 1995, **90** : 1541-1546

HURT RD, OFFORD KP, CROGHAN IT, GOMEZDAHL L, KOTTKE TE et coll. Mortality following inpatient addictions treatment : Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA* 1996, **275** : 1097-1103

HURT RD, SACHS DP, GLOVER ED, OFFORD KP, JOHNSTON JA et coll. a comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1195-1202

HYMOWITZ N, CUMMINGS KM, HYLAND A, LYNN WR, PECHACEK TF, HARTWELL TD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. *Tob Control* 1997, **6** : S57-S62

JOHNSON JG, COHEN P, PINE DS, KLEIN DF, KASEN S, BROOK JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000, **284** : 2348-2351

JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, RENNARD SI, JOHNSTON JA et coll. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, **340** : 685-691

KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* 1997, **44** : 11-29

KANDEL DB, CHEN K. Extent of smoking and nicotine dependence in the United States : 1991-1993. *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 263-274

KANDEL DB, HUANG FY, DAVIES M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug Alcohol Depend* 2001, **64** : 233-241

KENDLER KS, NEALE MC, MACLEAN CJ, HEATH AC, EAVES LJ, KESSLER RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 36-43

LASSER K, BOYD JW, WOOLHANDLER S, HIMMELSTEIN DU, MCCORMICK D, BOR DH. Smoking and mental illness : A population-based prevalence study. *JAMA* 2000, **284** : 2606-2610

MARKS JL, HILL EM, POMERLEAU CS, MUDD SA, BLOW FC. Nicotine dependence and withdrawal in alcoholic and nonalcoholic ever-smokers. *J Subst Abuse Treat* 1997, **14** : 521-527

ODDOUX K, PERETTI-WATEL P, BAUDIER F. Tabac. *In* : Baromètre santé 2000 : Résultats (volume 2). GUILBERT P, BAUDIER F, GAUTIER A eds. Éditions CFES, Vanves, 2001 : 77-118

O'LOUGHLIN J, TARASUK J, DIFRANZA J, PARADIS G. Reliability of selected measures of nicotine dependence among adolescents. *Ann Epidemiol* 2002, **12** : 353-362

OSLER M, PRESCOTT E. Psychosocial, behavioural, and health determinants of successful smoking cessation : a longitudinal study of Danish adults. *Tob Control* 1998, **7** : 262-267

OSLER M, PRESCOTT E, GODTFREDSEN N, HEIN HO, SCHNOHR P. Gender and determinants of smoking cessation : a longitudinal study. *Prev Med* 1999, **29** : 57-6. Erratum in : *Prev Med* 2000, **30** : 80

PROCHAZKA AV, WEAVER MJ, KELLER RT, FRYER GE, LICARI PA, LOFASO D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998, **158** : 2035-2039

PROKHOROV AV, PALLONEN UE, FAVA JL, DING L, NIAURA R. Measuring nicotine dependence among high-risk adolescent smokers. *Addict Behav* 1996, **21** : 117-127

REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518

ROBINS LN, HELZER JE, COTTLER L, GOLDRING E. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule : its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **38** : 381-389

ROJAS NL, KILLEN JD, HAYDEL FK, ROBINSON TN. Nicotine dependence among adolescent smokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998, **152** : 151-156

SANDYK R. Cigarette smoking : Effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 1993, **70** : 193-197

SHAFFER D, SCHWAB-STONE M, FISHER P, COHEN P, PIACENTINI J et coll. The Diagnostic Interview Schedule for Children-Revised Version (DISC-R) : I. Preparation, field testing, interrater reliability, and acceptability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 643-650

SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH, AMORIM P, JANAVS J et coll. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** (Suppl. 20) : 22-33 (quiz 34-57)

SHIFFMAN S, BALABANIS M. Associations between alcohol and tobacco. *In* : Alcohol and tobacco : from basic science to clinical practice. NIAAA Research monograph No. 30. FERTIG JB, ALLEN JP eds, NIH Pub. No. 95-3931, Government printing office, Washington DC 1995 : 17-36

SMITH GD, PHILLIPS AN, NEATON JD. Smoking as "independent" risk factor for suicide : illustration of an artifact from observational epidemiology ? *Lancet* 1992, **340** : 709-712

SONNTAG H, WITTCHEN HU, HOFLER M, KESSLER RC, STEIN MB. Are social fears and DSM-IV social anxiety disorder associated with smoking and nicotine dependence in adolescents and young adults ? *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 67-74

TANSKANEN A, VIINAMAKI H, HINTIKKA J, KOIVUMAA-HONKANEN HT, LEHTONEN J. Smoking and suicidality among psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 129-130

TIFFANY ST, DROBES DJ. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges. *Br J Addict* 1991, **86** : 1467-1476

TILLGREN P, HAGLUND BJ, AINETDIN T, HOLM LE. Who is a successful quitter ? One-year follow-up of a National Tobacco Quit and Win Contest in Sweden. *Scand J Soc Med* 1995, **23** : 193-201

TILLGREN P, HAGLUND BJ, LUNDBERG M, ROMELSJO A. The sociodemographic pattern of tobacco cessation in the 1980s : results from a panel study of living condition surveys in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1996, **50** : 625-630

WEST R, HAJEK P. What happens to anxiety levels on giving up smoking ? *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1589-1592

WEST R, MCEWEN A, BOLLING K, OWEN L. Smoking cessation and smoking patterns in the general population : a 1-year follow-up. *Addiction* 2001, **96** : 891-902

WOODY GE, COTTLER LB, CACCIOLA J. Severity of dependence : data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993, **88** : 1573-1579

WORK GROUP ON NICOTINE DEPENDENCE. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1-31

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Disease (ICD-10), World Health Organization, Geneva 1991

YASSA R, LAL S, KORPASSY A, ALLY J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987, **22** : 67-72

Synthèse

On peut chiffrer à environ 14 millions le nombre de fumeurs parmi les 18-75 ans en France ; près de 12 millions d'entre eux sont des fumeurs réguliers, c'est-à-dire qui fument au moins une cigarette par jour. Trente-trois pour cent des hommes et 26 % des femmes sont fumeurs réguliers ; l'usage du tabac est particulièrement fréquent avant 35 ans et décroît ensuite régulièrement avec l'âge.

Chez les jeunes jusqu'à 18 ans, le pourcentage de fumeurs augmente très fortement avec l'avancée en âge. À l'âge de 14 ans, 60 % des jeunes ont fumé au moins une fois dans leur vie ; ce pourcentage dépasse 80 % à 18 ans. À 14 ans, 8 % sont fumeurs réguliers et 40 % à 18 ans. Ces pourcentages sont identiques chez les garçons et les filles, tandis que chez les adultes, à tous les âges, le tabagisme est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes ; la différence entre hommes et femmes augmente avec l'âge, car les femmes les plus âgées appartiennent à des générations dans lesquelles le tabagisme féminin était faible. Actuellement, les garçons et les filles commencent à fumer sensiblement au même âge (respectivement à 13,4 ans et 13,6 ans en moyenne d'après l'enquête Escapad[1] 2000-2002). C'était déjà le cas pour les adultes de moins de 35 ans, alors que chez les plus âgés, les femmes ont commencé plus tardivement que les hommes. Cependant, les femmes sont plus nombreuses que les hommes à cesser de fumer jeunes. Dans la population des fumeurs réguliers, la quantité de cigarettes fumées augmente rapidement avec l'âge, et elle est maximale autour de 40-50 ans. En quantité, les hommes fument davantage que les femmes.

Comme pour l'usage d'autres substances, le comportement tabagique est entretenu et renforcé par une dépendance. L'identification des fumeurs dépendants parmi l'ensemble des fumeurs repose sur des critères diagnostiques difficiles à mettre en œuvre dans le cadre d'enquêtes en population générale, et les données disponibles proviennent d'un très petit nombre d'études réalisées aux États-Unis. À titre indicatif, dans une population où 75 % des individus sont ou ont été fumeurs occasionnels ou réguliers, la principale étude américaine donne une prévalence vie entière de dépendance au tabac de 24 % sur l'ensemble de la population, de 30 % parmi ceux qui ont fumé à un moment quelconque de leur vie, et de 50 % parmi ceux qui ont fumé régulièrement. Cette dépendance est plus fréquente chez les gros fumeurs et chez les jeunes adultes. De nombreux fumeurs déclarent avoir

1. Enquête par autoquestionnaire sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense

envie d'arrêter, même si seule une minorité envisage de le faire dans un délai proche. Parmi ceux qui tentent effectivement d'arrêter de fumer, les rechutes sont fréquentes et se traduisent par la multiplication des tentatives au cours du temps. Aussi, les arrêts sont majoritairement de courte durée et environ un quart d'entre eux atteignent au moins une année.

La dépendance à une substance psychoactive, quelle qu'elle soit, constitue un trouble chronique qui se caractérise par une envie compulsive d'usage de cette substance et une relative incapacité à s'en passer.

La fumée du tabac renferme des milliers de composés dont plusieurs pourraient contribuer à l'installation ou au maintien de la dépendance tabagique. Parmi ces composés, la nicotine est le constituant du tabac majoritairement incriminé dans ses effets addictifs (peut-être parce qu'il est le plus étudié à ce jour). Cependant, contrairement à ce que l'on pourrait penser, les mécanismes par lesquels la nicotine ou d'autres composés du tabac conduisent au phénomène de dépendance restent encore largement incompris aujourd'hui et ceci justifie pleinement les recherches en cours.

Le fumeur adapte sa manière de fumer pour obtenir la quantité de nicotine – et autres produits – dont il a besoin

La composition chimique du tabac est très complexe. Son analyse peut concerner la plante fraîche ou séchée, de même que le tabac de la cigarette et ses additifs. Toutefois, si la chimie du tabac est examinée sous l'angle de la dépendance, c'est l'analyse de ce à quoi le fumeur est exposé qui importe et c'est donc à la chimie de la fumée de cigarette qu'il convient de s'intéresser.

Les données relatives à la fumée de cigarette découlent d'études réalisées avec la machine à fumer dans des conditions bien définies. Le test de fumage est utilisé pour déterminer les quantités de goudron, de nicotine et de monoxyde de carbone obtenues dans des conditions standardisées et qui figurent sur les paquets de cigarettes, en application de la directive européenne relative à l'étiquetage des produits du tabac. Il va de soi que ce test ne peut reproduire fidèlement les conditions d'inhalation, extrêmement variables, des différents types de fumeurs.

Parmi les différentes substances présentes dans le tabac (plus de 3 000), on ne connaît pas avec certitude celles qui sont susceptibles de rendre compte de ses propriétés addictives. Pour que ces substances puissent jouer un rôle dans la dépendance tabagique, il importe que le fumeur y soit exposé à une concentration suffisante. La fumée du tabac peut être définie comme un aérosol dynamique en mouvement constitué d'une phase vapeur (ou gazeuse) et d'une phase particulaire.

Dans l'état actuel des connaissances, la nicotine apparaît comme le principal constituant expliquant les propriétés addictives du tabac. La prise de nicotine

dépend beaucoup de la manière de fumer (inhalation ou non de la fumée, volume et fréquence des bouffées, profondeur de l'inspiration...). Elle dépend également du type de tabac consommé. La majorité des cigarettes disponibles sur le marché renferment entre 5 et 10 mg de nicotine et la cigarette fumée présente, selon la machine à fumer standardisée, un rendement de l'ordre de 1 mg, ce qui signifie que le fumeur inhalerait environ 1 mg de nicotine pour chaque cigarette fumée. Toutefois, chaque fumeur adapte sa manière de fumer de façon à obtenir la quantité de nicotine (et/ou d'autres produits) dont il a besoin (on parle d'auto-titration), et il en résulte que le concept de cigarette « légère » ou « ultra-légère », au rendement plus faible, serait un leurre, raison pour laquelle l'Union européenne interdit désormais ces appellations.

On trouve dans la fumée de tabac des bêta-carbolines (alcaloïdes) comme l'harmane et le norharmane (10 à 20 µg) qui ont des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases (MAO) intervenant dans la dégradation des monoamines telles que la dopamine et pourraient ainsi jouer un rôle important dans la dépendance tabagique. Par ailleurs, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde présents dans la fumée de cigarette peuvent être à l'origine de synthèse *in vivo* de bêta-carbolines chez le fumeur.

Quelques additifs présents dans les cigarettes (menthol, additifs ammoniacaux, édulcorants...) ont fait l'objet d'études quant à leur participation éventuelle dans la dépendance au tabac, et il n'est pas exclu que le menthol, en agissant sur l'absorption ou le métabolisme de la nicotine, puisse contribuer à la dépendance dans les populations afro-américaines, qui consomment préférentiellement des cigarettes mentholées.

Le devenir de la nicotine dans l'organisme influence le comportement du fumeur et participe à la dépendance

Les propriétés pharmacologiques de la nicotine sont importantes à considérer lorsqu'on aborde le problème des mécanismes de dépendance au tabac. Certaines de ces propriétés (paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) permettent de mieux comprendre la force de cette dépendance, même si les effets physiologiques et subjectifs de la nicotine sont plutôt discrets, et même si d'autres substances contenues dans la fumée de tabac jouent aussi un rôle.

L'absorption de nicotine est influencée par le type de tabac et la manière de fumer. Elle a lieu tout d'abord au niveau buccal (surtout chez les fumeurs de cigares) puis au niveau des alvéoles pulmonaires. Les propriétés amphiphiles de la nicotine (qui lui confèrent une certaine affinité pour des milieux différents) favorisent son passage au travers des membranes, lequel est dépendant du pH. De telles propriétés ont été mises à profit dans les traitements substitutifs à la nicotine (patch et gomme notamment).

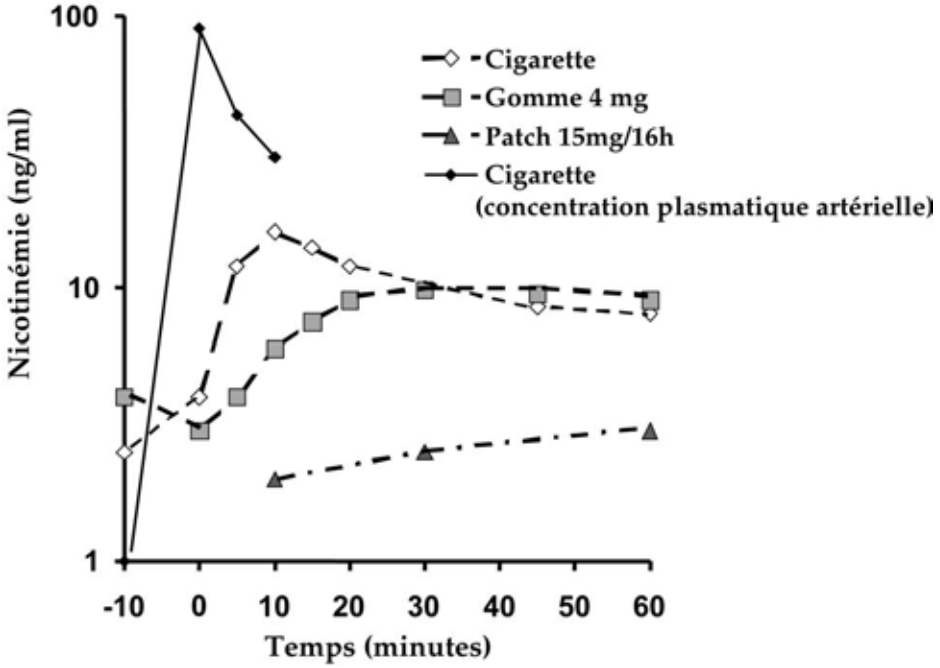
En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes, tandis qu'en milieu alcalin, la nicotine est rapidement absorbée (en particulier par les muqueuses buccale et nasale en raison de la finesse de leur épithélium et de leur abondante irrigation sanguine). Ainsi, l'utilisation de tabac à chiquer ou à priser produit des nicotinémies significatives car elles évitent l'effet du premier passage hépatique. En revanche, la nicotine déglutie est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Après absorption par le système porte, la nicotine subit le métabolisme hépatique présystémique, de sorte que sa biodisponibilité est relativement faible (30-40 %).

Contrastant avec le tabac à pipe ou à cigare, le tabac blond (trouvé dans la majorité des cigarettes consommées actuellement) produit une fumée acide. Pour cette raison, cette fumée ne permet qu'une faible absorption buccale, même si elle est retenue plus longtemps dans la bouche. L'inhalation est donc nécessaire pour permettre à la nicotine d'être absorbée par l'énorme surface de l'épithélium alvéolaire. Dans les poumons, la nicotine est rapidement absorbée par la circulation systémique. Cette absorption est facilitée car le flux sanguin des capillaires pulmonaires est élevé, correspondant au passage de la totalité du volume sanguin chaque minute. La nicotinémie augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette, pour atteindre un pic plasmatique à la fin de celle-ci (environ 10 minutes). Au contraire, l'absorption à partir de produits non fumés (chique, prise, gomme à la nicotine) subit un certain délai et atteint un pic environ 30 minutes après le début de l'administration. Ainsi, la nicotine absorbée par la fumée de tabac atteint le cerveau plus rapidement qu'après une injection intraveineuse et cela crée un déséquilibre entre les concentrations artérielles et veineuses, ce qui n'est pas le cas avec une absorption par les voies orale, nasale ou transdermale (tabac sans fumée ou traitements nicotiniques de substitution), car l'absorption de la nicotine est alors plus lente.

La nicotine est métabolisée principalement dans le foie. L'excrétion rénale de nicotine non transformée dépend du pH et du flux urinaire, et représente habituellement 5 à 10 % de l'élimination totale. La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures).

Les métabolites primaires de la nicotine sont la cotinine et le N-oxyde de nicotine. La cotinine est le produit d'une oxydation hépatique par des cytochromes P450. Elle est ensuite elle-même métabolisée sauf pour moins de 20 % qui sont excrétés inchangés dans l'urine. La demi-vie de la cotinine étant d'environ 16 heures, elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, en particulier pour vérifier l'abstinence tabagique d'un fumeur sevré ou, potentiellement, pour ajuster un traitement de substitution nicotinique.

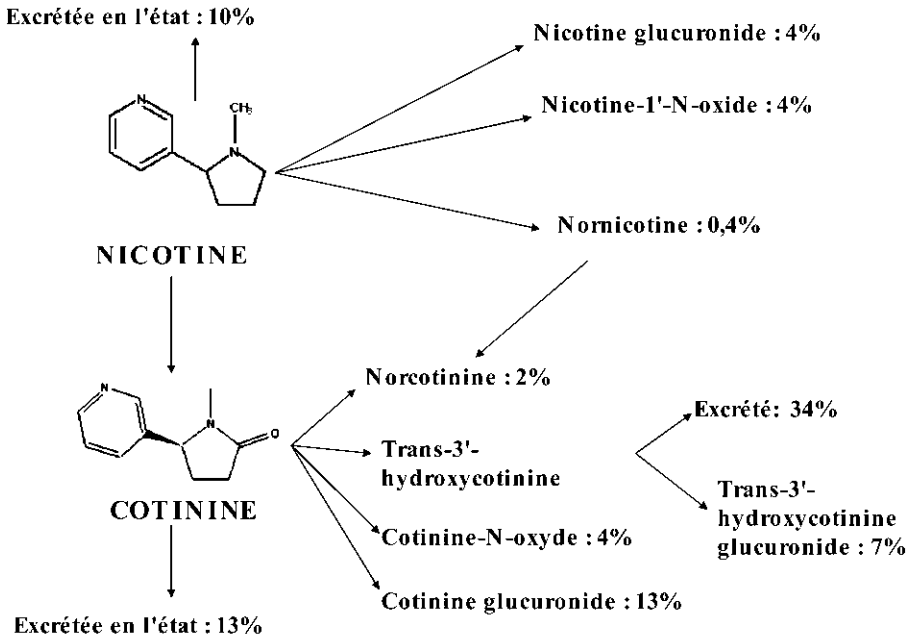
Il existe de très importantes variations interindividuelles quant aux vitesses d'absorption et d'élimination de la nicotine chez les fumeurs ainsi que des variations liées au sexe. Des différences ethniques dans le métabolisme de la



Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette, d'une gomme de nicotine à 4 mg ou d'un patch de nicotine à 15 mg/16 h (d'après Henningfield, 1995)

nicotine ont également été rapportées. Enfin, il faut signaler que tout événement physiologique affectant le flux sanguin hépatique, tel que l'exercice, les repas ou la prise de médicaments, peut influencer le métabolisme de la nicotine.

La courte demi-vie de la nicotine fait que le fumeur doit fumer fréquemment au cours de la journée et il obtient ainsi un grand nombre de renforcements positifs (à chaque bouffée inhalée, soit 200 fois par jour pour un fumeur d'un paquet de cigarettes). Les effets négatifs (comme l'augmentation de la fréquence cardiaque) disparaissent rapidement au cours du cycle quotidien de consommation, mais la tolérance aiguë à la nicotine n'étant pas totale, il est sans doute possible au fumeur d'obtenir des effets positifs centraux même en fin de journée. Cette tolérance disparaît au cours de la nuit : la quasi-totalité de la nicotine est éliminée du sang (en raison de sa demi-vie courte) et les récepteurs nicotiniques reprennent toute leur potentialité d'action (disparition de la tolérance aiguë et resensibilisation des récepteurs). Le rythme nycthéméral est ainsi « idéal » pour entretenir la dépendance au quotidien. La tolérance chronique, qui fait aussi disparaître bon nombre d'effets négatifs



Métabolisme de la nicotine (d'après Vainio et Tuominen, 2001)
Les pourcentages indiqués correspondent à la quantité relative des différents métabolites présents dans les urines.

(par exemple nausées et vertiges), participe sans doute également à ce phénomène, mais a été moins bien étudiée.

Ainsi, les propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, élimination) et pharmacodynamiques (tolérance aiguë et chronique) de la nicotine en font une substance psychoactive « idéale ».

Des récepteurs de l'acétylcholine sont impliqués dans les effets physiologiques de la nicotine

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine sont présents dans de nombreux tissus de l'organisme. Ils sont ubiquitaires au sein du système nerveux, l'expression de chaque isoforme suit des motifs spatio-temporels complexes.

Les récepteurs nicotiniques constituent des canaux ioniques présents dans la membrane plasmique des cellules. Ils peuvent exister sous différents états structuraux interconvertibles. La liaison de la nicotine stabilise l'état ouvert et l(es) état(s) désensibilisé(s). L'ouverture du canal va laisser passer les ions

chargés positivement. En particulier, sodium et calcium vont entrer dans la cellule. Cette activation des récepteurs par la nicotine modifie ensuite l'état des neurones via deux mécanismes principaux. D'une part, ces mouvements de cations vont provoquer une dépolarisation de la membrane plasmique, qui va se traduire par une excitation, en particulier dans les neurones, mais aussi par l'activation d'autres canaux ioniques contrôlés par le voltage. D'autre part, l'entrée de calcium va agir, directement ou indirectement, sur différentes cascades intracellulaires conduisant par exemple à la régulation de l'activité de certains gènes ou à la libération de neurotransmetteurs.

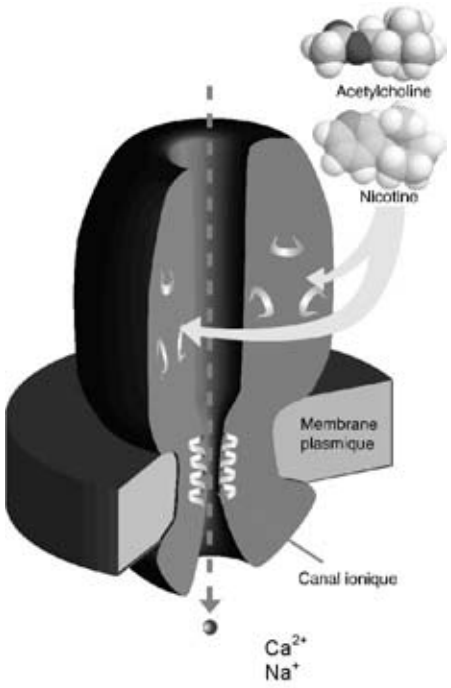
Les récepteurs nicotiniques sont formés de cinq sous-unités arrangées de manière symétrique autour du pore ionique. Des progrès récents ont permis de connaître la structure des parties extracellulaire et transmembranaire à une résolution quasi atomique. Cependant, les structures connues ne représentent qu'un état des récepteurs et ne permettent pas encore de comprendre en détail les transitions conformationnelles et l'action de la nicotine. Les sous-unités des récepteurs nicotiniques appartiennent à une famille multigénique (16 membres chez l'homme) et l'assemblage combinatoire des sous-unités rend possible l'existence d'un grand nombre de récepteurs différents. Ces récepteurs aux caractéristiques cinétiques, électrophysiologiques et pharmacologiques très variées vont répondre différemment à la nicotine, et ceci à des concentrations efficaces très variables. Cette diversité fonctionnelle leur permet de participer à deux grands types de neurotransmission. La transmission synaptique classique (*wiring transmission*) implique la libération de fortes concentrations de neurotransmetteur agissant sur des récepteurs immédiatement voisins. Au contraire, la transmission paracrine (*volume transmission*) met en jeu des neurotransmetteurs libérés par des boutons ou des varicosités, qui diffusent ensuite dans le milieu extracellulaire jusqu'à des récepteurs pouvant se trouver à distance.

Les sous-unités des récepteurs sont exprimées par des cellules différentes, dans des territoires variés. En particulier, certaines sous-unités sont exprimées dans toutes les structures impliquées dans les dépendances, comme par exemple le cortex cérébral, les structures hippocampiques, l'amygdale, le septum, l'hypothalamus et les ganglions de la base. Il faut cependant noter que des différences importantes de répartition existent entre les espèces, même proches comme le rat et la souris. Malgré ces différences, on peut remarquer des conservations, en particulier entre les systèmes dopaminergiques du rat et des primates. Au sein d'une même cellule, les récepteurs vont être distribués dans des sous-compartiments membranaires spécifiques.

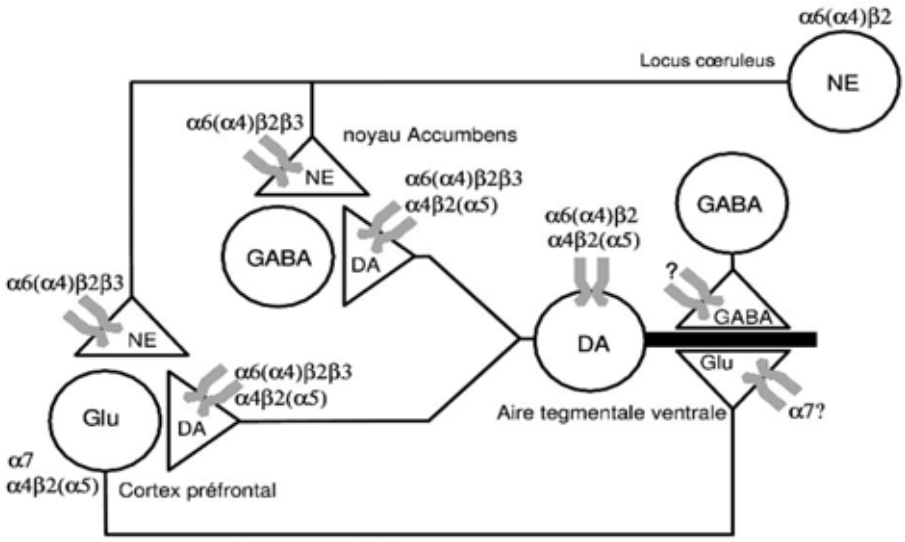
Dans le contexte de la dépendance au tabac, l'identification de la composition exacte *in vivo* des différents récepteurs impliqués dans les aspects renforçants de la nicotine a bénéficié de la disponibilité des souris mutantes porteuses de sous-unités invalidées. Les effets renforçants de la nicotine passent par la modulation de la libération cérébrale de dopamine. Les études portent principalement sur l'identification des populations de récepteurs

nicotiniques responsables de cette modulation. Les neurones dopaminergiques portent de grandes quantités de récepteurs nicotiniques (α4β2, α6β2 et α4α6β2 avec une participation variable des sous-unités α5 et β3) à la fois sur leurs terminaisons axonales et sur leur compartiment somato-dendritique. Ces récepteurs ont été impliqués dans la régulation par la nicotine de la libération de dopamine. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une intervention des récepteurs nicotiniques α7 situés sur les terminaisons glutamatergiques en provenance du cortex, terminaisons qui sont en contact avec les neurones dopaminergiques. Finalement, les récepteurs nicotiniques α6β2β3 et/ou α4α6β2β3 localisés sur les terminaisons en provenance du locus cœruleus et contrôlant la libération de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal pourraient également être impliqués.

Les progrès importants réalisés durant la dernière décennie vont encore s'accélérer avec la possibilité d'identifier des récepteurs nicotiniques aux caractéristiques particulières, et d'approcher leur structure au niveau atomique. Ces connaissances vont faciliter la mise au point d'effecteurs pharmacologiques spécifiques et permettre d'envisager des « cocktails » pharmacologiques ciblant simultanément et différentiellement plusieurs de ces récepteurs.



Représentation d'un récepteur nicotinique de l'acétylcholine



Localisation des récepteurs nicotiniques identifiés dans les structures catécholaminergiques du mésencéphale
NE : noradrénaline ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-amino-butyrique ; GLU : glutamate

Les stimuli environnementaux jouent un rôle très important dans l'activation du système de récompense chez le fumeur

Des données récentes de la neurobiologie ont permis de montrer que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis, nicotine, alcool...) augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales comprenant le septum, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal et dénommé « circuit de la récompense ». Il définit à chaque instant l'état de satisfaction physique et psychique dans lequel se trouve le sujet. Toutes ces structures cérébrales reçoivent une innervation dopaminergique issue d'une même structure mésencéphalique, l'aire tegmentale ventrale. Les substances psychoactives, en modifiant la production de dopamine, stimulent les structures du circuit de la récompense et induisent une sensation de satisfaction.

L'activité des neurones dopaminergiques augmente à l'occasion de récompenses telles que la prise de nourriture, la sexualité... L'apprentissage conduit à ce que ce ne soit plus la récompense qui active les neurones dopaminergiques

mais les signaux annonçant l'arrivée de cette récompense. Au cours de son développement, chaque individu se constitue un ensemble de signaux qui lui sont propres et dont la perception lui permet d'anticiper une satisfaction et de s'adapter à son obtention. Un signal non suivi de récompense déclenche une frustration. La prise de substance psychoactive, en activant les systèmes dopaminergiques de façon intense, conduit l'individu à mémoriser des événements qui n'ont pas de réalité physiologique mais qui, parce qu'ils sont associés à la prise de produit, l'en rendent dépendant. Ainsi, les stimuli environnementaux sont particulièrement importants chez le fumeur, lequel a développé, souvent pendant des années, de multiples associations entre certaines situations et le fait de fumer. La seule présentation de ces stimuli peut conduire à une envie compulsive de tabac.

L'effet récompensant du tabac fait intervenir les récepteurs dopaminergiques

Certaines données obtenues chez l'homme suggèrent que la stimulation des récepteurs dopaminergiques pourrait participer aux effets récompensants dus à la consommation de tabac. Ainsi, la prise d'halopéridol, un antagoniste dopaminergique, provoque une augmentation de la consommation de tabac, alors qu'un agoniste provoque une diminution de la consommation.

La dopamine agit par l'intermédiaire de cinq récepteurs qui sont répartis en deux sous-familles, les récepteurs de type D1 (sous-types D_1 et D_5) qui stimulent l'activité de l'adénylyl cyclase par l'intermédiaire de protéines G et les récepteurs de type D2 (sous-types D_2, D_3, D_4) négativement couplés à cette enzyme.

Les souris mutantes ou des agents pharmacologiques sélectifs ont permis d'impliquer les récepteurs D_1, D_2 et D_3 de la dopamine dans la dépendance aux drogues. Ces récepteurs sont exprimés dans le noyau accumbens, contrairement aux récepteurs D_4 et D_5 qui ne sont pas ou pratiquement pas exprimés dans cette structure. Il n'existe à ce jour que peu d'études évaluant de façon sélective le rôle des récepteurs D_1, D_2 et D_3 de la dopamine dans les effets renforçants de la nicotine.

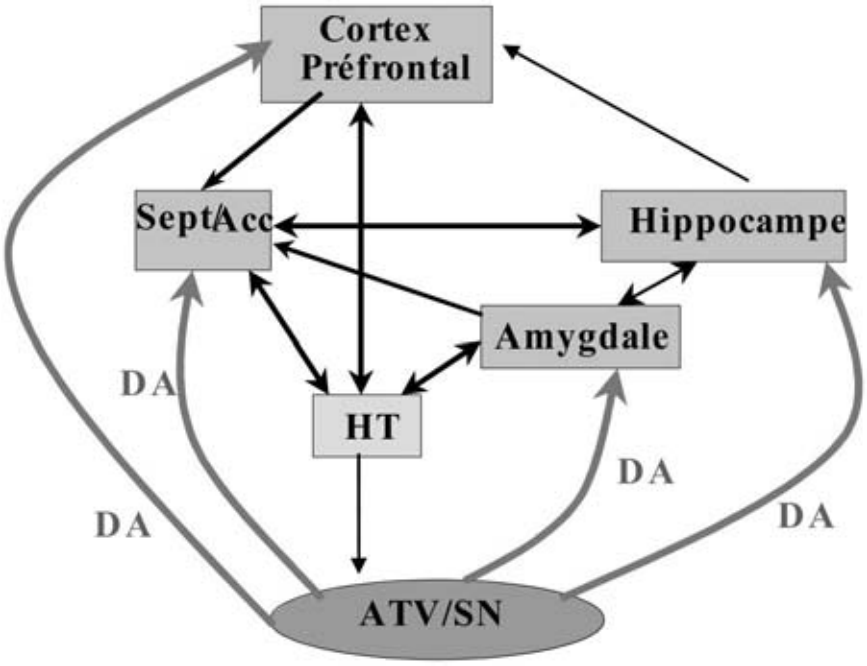
L'administration de 6-hydroxydopamine (une neurotoxine détruisant les neurones dopaminergiques) dans le noyau accumbens du rat provoque une diminution de l'auto-administration de nicotine. La plupart des auteurs semblent tenir pour acquise l'implication des voies dopaminergiques dans les effets renforçants de la nicotine.

Chez le rat, l'administration systémique de nicotine ou l'injection directe dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens provoque, comme avec les autres substances psychotropes, une libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Les modifications de la neurotransmission qui

en résultent ont été impliquées dans le processus de récompense cérébrale et la dopamine ainsi libérée a été décrite comme participant aux effets renforçants des agents toxicomanogènes. Chez l'homme et le singe, il y a encore peu d'évidences d'une telle libération de dopamine sous l'effet de la nicotine. Ce sont les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents dans l'aire tegmentale ventrale qui semblent contribuer aux effets récompensants de la nicotine. Toutefois, les récepteurs nicotiniques présents sur les neurones dopaminergiques se désensibilisent en quelques secondes, ou quelques minutes, ce qui conduit à penser que la libération prolongée de dopamine fait intervenir d'autres mécanismes plus complexes *in vivo*. Plusieurs modèles reposent sur la constatation qu'il existe de très nombreuses sous-unités qui constituent les récepteurs nicotiniques, et qu'en fonction de leur composition et de leur localisation, les récepteurs présentent des cinétiques de désensibilisation variables. Ainsi, la nicotine peut activer ou inhiber les neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale par le biais de récepteurs situés sur des fibres dopaminergiques, GABAergiques ou glutamatergiques.

Lors de l'administration répétée de drogue, les animaux développent progressivement une réponse exacerbée pour une dose pourtant identique : c'est la sensibilisation comportementale. Une augmentation de la libération de dopamine a été proposée par certains auteurs comme un mécanisme expliquant la sensibilisation comportementale à la nicotine. Une induction de l'expression des récepteurs D_3 a été rapportée dans le noyau accumbens de rats conditionnés à la nicotine ; ainsi, des ligands sélectifs de ce type de récepteur pourraient présenter un intérêt dans l'aide à l'arrêt.

Les stimuli stressants sont fréquemment évoqués chez le fumeur pour expliquer la rechute et l'influence des stimuli environnementaux semble plus importante que les symptômes physiques du sevrage. Avec les progrès de l'imagerie cérébrale, il est désormais possible d'explorer directement chez l'homme les structures cérébrales impliquées dans la réactivité aux stimuli conditionnels, avec notamment la technique d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf). La présentation de ces stimuli conditionnels provoque une activation d'un réseau neuronal qui comprend notamment l'aire tegmentale ventrale, ce qui suggère que les neurones dopaminergiques sont activés lors de la présentation de stimuli conditionnels associés au tabagisme. Le noyau accumbens est une structure de faible dimension et difficilement abordée par ces études. Néanmoins, une étude réalisée chez le rat montre que la présentation d'un environnement associé aux effets de la nicotine induit une activité neuronale dans le noyau accumbens.



Circuit cérébral de la récompense
Ce circuit peut être considéré comme constitué de plusieurs structures corticales et sous-corticales qui sont reliées entre elles par des cellules effectrices. Les neurones dopaminergiques, modulateurs, innervent toutes ces structures de façon divergente à partir de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et la substance noire (SN). L'ensemble des informations traitées par les neurones du circuit de la récompense converge vers l'hypothalamus qui lui-même interagit avec les neurones dopaminergiques du mésencéphale (ATV/SN). Il est à noter qu'aucune information issue de l'environnement extérieur n'atteint l'hypothalamus sans avoir été préalablement traitée par une au moins des structures qui constituent le circuit de la récompense. DA = dopamine, Sep/Acc = septum / noyau accumbens, double flèche = interaction entre système effecteur et système modulateur.

La dopamine ne serait qu'un des maillons d'un circuit impliquant d'autres neuromodulateurs

Même si la conception dopaminergique des processus de dépendance représente une avancée considérable dans notre compréhension de la toxicomanie, d'autres, neuromodulateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine ou l'acétylcholine semblent également impliqués. En particulier, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus sont extrêmement sensibles aux perceptions sensorielles externes et la démonstration récente d'un couplage puissant entre les neurones noradrénergiques et dopaminergiques doit inciter à

prendre en compte l'ensemble des systèmes de modulation. Cela paraît particulièrement vrai pour la nicotine dont l'effet sur les neurones dopaminergiques pourrait n'être que marginal dans son activité addictive.

Dans le cerveau, un ensemble complexe de circuits neuronaux s'organise en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, et enfin les traduire en sorties comportementales ou psychiques. La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnées en fonction de chaque situation vécue par le sujet. Cette sélection serait réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé aux réseaux neuronaux effecteurs chargés de percevoir, de traiter et de traduire en actes moteurs les entrées sensorielles.

Les neurotransmetteurs synthétisés et libérés par les neurones effecteurs, qui constituent la très grande majorité des cellules du système nerveux central, sont le GABA (acide gamma-aminobutyrique), l'acide glutamique, l'acide aspartique, éventuellement l'acétylcholine ou un neuropeptide. Concernant les neurones modulateurs, les neurotransmetteurs sont des monoamines, comme la noradrénaline, la dopamine ou la sérotonine. Les corps cellulaires de ces neurones sont rassemblés dans le mésencéphale et envoient des projections vers l'ensemble du cerveau antérieur et postérieur pour réguler l'activité des neurones effecteurs. Bien que les neurones modulateurs, noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques, soient très minoritaires puisqu'ils ne représentent que moins de 1 % des 100 milliards de cellules présentes dans le cerveau, leurs transmissions sont les cibles privilégiées de la plupart des produits psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, drogues toxicomanogènes...). Dans ce circuit, la dopamine tiendrait vraisemblablement un rôle de modulateur final des sorties motrices ou psychiques. Ainsi, une atteinte du système dopaminergique peut se traduire aussi bien par des troubles moteurs, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, que psychiques, comme dans certaines psychoses telles que la schizophrénie.

Récemment, il a été rapporté que l'activation des neurones dopaminergiques était le résultat de la stimulation de récepteurs nicotiniques présynaptiques entraînant une première inhibition due à une libération de GABA suivie d'une excitation liée à la libération d'acide glutamique dans l'aire tegmentale ventrale. Conformément à la théorie dopaminergique de l'addiction, la nicotine augmente ainsi la libération de dopamine dans le noyau accumbens à la suite d'une injection de nicotine mais, contrairement à ce qui se passe avec les autres substances psychoactives, cet effet s'estompe avec la répétition des prises. Qui plus est, alors que toutes les drogues toxicomanogènes augmentent l'activité locomotrice chez le rat et la souris, cet effet n'apparaît pas chez la souris à la suite de l'injection de nicotine. Comme cela a été évoqué précédemment, la fumée du tabac contient des inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) qui pourraient intervenir dans le maintien du taux de dopamine.

La nicotine augmente la libération de sérotonine dans différentes structures du cerveau antérieur. Sans que l'on ait pu mettre en évidence de récepteurs nicotiniques sur les terminaisons sérotoninergiques, la transmission sérotoninergique, pour plusieurs auteurs, joue un rôle dans les processus de dépendance induits par la nicotine. Mais les mécanismes intimes de cette relation restent mal connus.

De même, la nicotine active de façon intense les neurones noradrénergiques du locus cœruleus, entre autres par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs nicotiniques périphériques et des fibres sensorielles, et on ne peut exclure qu'il ne s'agisse là d'un des effets prédominants de la nicotine dans le système nerveux central. La nicotine modifie également l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) et permet la libération de prolactine et de bêta-endorphine.

Des inhibiteurs de monoamine oxydases présents dans le tabac semblent être impliqués dans le mécanisme de la dépendance

Plusieurs auteurs ont rapporté que les consommateurs de tabac présentaient une diminution pouvant atteindre 40 % de l'activité des monoamine oxydases (MAO), enzymes qui participent à la dégradation de neuromodulateurs comme la dopamine.

Dans la fumée de tabac, des produits comme l'harmane et le norharmane ou l'acétaldéhyde ont des propriétés inhibitrices des MAO. Il est possible que les inhibiteurs des MAO contenus dans la fumée du tabac diminuent la dégradation des neuromodulateurs libérés par la nicotine et participent ainsi au mécanisme de dépendance. Chez les rats, la sensibilisation comportementale à la nicotine, qui n'est que transitoire, devient persistante lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur des MAO simultanément à la nicotine. Ainsi, les auteurs proposent que le blocage de ces enzymes entre en synergie avec la nicotine pour activer les différents neuromodulateurs et, *in fine*, les systèmes dopaminergiques responsables de la sensibilisation comportementale à long terme.

Cette hypothèse pourrait également expliquer pourquoi le bupropion, un antidépresseur qui bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine, s'est avéré être une aide à l'arrêt de la consommation de tabac.

L'adaptation du sujet à son environnement implique un remodelage permanent de réseaux neuronaux qui peut être affecté par la nicotine

La notion de plasticité regroupe classiquement l'ensemble des modifications affectant la morphologie et le câblage de réseaux neuronaux préétablis. Il a été montré que des administrations chroniques de nicotine, tout comme d'autres substances psychoactives, modifient la morphologie de neurones localisés dans des régions impliquées dans les propriétés renforçantes des drogues. Ainsi, elles augmentent de manière significative l'arborisation dendritique (longueur et densité) des neurones du noyau accumbens et du cortex frontal. De telles modifications altéreraient les propriétés fonctionnelles de ces neurones et pourraient participer à l'établissement d'une dépendance à la nicotine.

Par ailleurs, il a été découvert que certaines régions du cerveau adulte, y compris chez l'homme, étaient capables de générer de nouveaux neurones. Cette nouvelle forme de plasticité, appelée néo-neurogénèse ou neurogénèse secondaire, caractérise essentiellement deux zones reconnues chez toutes les espèces : la zone subventriculaire qui borde le ventricule latéral et le gyrus denté (GD) de la formation hippocampique (FH). La relation entre néo-neurogénèse et dépendance à la nicotine a été examinée en étudiant l'impact de l'administration chronique de nicotine (libre ou imposée) chez l'animal. Cette administration diminue la production de nouveaux neurones et augmente les processus de mort cellulaire dans le GD de rats adultes ou adolescents. La réduction de production de neurones, également rapportée pour d'autres substances addictives (opiacés, cannabis, alcool), pourrait être à l'origine de déficits cognitifs observés chez l'animal et impliquant au moins en partie la FH. Elle pourrait aussi jouer un rôle dans le maintien du comportement de pharmacodépendance en participant à la dérégulation du système de récompense chez le rat.

La neurogénèse a également été étudiée dans le cadre de recherches sur les bases psychobiologiques de la prédisposition individuelle à développer une pharmacodépendance. Il a été montré que chez des sujets « spontanément » vulnérables à la dépendance (le modèle des rats *high reactive*) et ceux chez lesquels cette vulnérabilité a été induite par un stress prénatal, la néo-neurogénèse est réduite. Bien que les mécanismes pouvant rendre compte de cette altération soient largement méconnus, les données récentes suggèrent l'existence d'un axe physiopathologique corticostérone-neurogénèse-toxicomanie. Ainsi chez les sujets vulnérables, la nicotine administrée serait d'autant plus efficace qu'elle agirait chez les sujets caractérisés par une neurogénèse faible et un axe corticotrope hyperactif, lesquels de concert augmenteraient la transmission dopaminergique. Lorsque l'imprégnation de nicotine se fait pendant la période prénatale chez le rat, une altération durable de l'organisation de certains réseaux cérébraux a été

décrite, avec une diminution de la neurogénèse, des modifications cellulaires (taille et nombre des cellules) et une réduction de l'arborisation neuritique. Il est concevable que de telles modifications structurales puissent être à l'origine de déficits cognitifs rapportés chez les rats adultes ayant été exposés *in utero* à la nicotine.

La plasticité synaptique (modification persistante de l'efficacité de la transmission synaptique) est considérée comme un processus de stockage de l'information. Des administrations chroniques de nicotine modifient l'intensité des liaisons synaptiques (mesurée par les capacités de « potentialisation et dépression à long terme ») dans la FH et dans le striatum. De telles modifications des réseaux par l'activité neuronale joueraient un rôle majeur dans l'établissement de mémoires liées à la pharmacodépendance et seraient pertinentes pour expliquer les phénomènes de rechute.

La nicotine est également capable d'influencer la plasticité synaptique au sein du système dopaminergique mésolimbique. Dans l'aire tegmentale ventrale, l'activation des récepteurs nicotiniques (contenant la sous-unité α7) situés sur les afférences glutamatergiques présynaptiques initie la potentialisation à long terme (PLT) en augmentant la libération de glutamate. Ce phénomène, couplé à une dépolarisation post-synaptique, lève l'inhibition des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) entraînant une PLT des afférences glutamatergiques sur les neurones dopaminergiques. Cette PLT rendrait compte de la libération prolongée de dopamine en dépit d'une désensibilisation rapide des récepteurs nicotiniques localisés sur les corps cellulaires dopaminergiques.

Ainsi, des travaux récents sur l'animal indiquent que des expositions chroniques à la nicotine influencent la plasticité structurale et synaptique du cerveau. La participation de ces remaniements dans la physiopathologie de la prise de substances psychoactives reste encore à élucider.

Les faibles pouvoirs renforçants de la nicotine chez l'animal contrastent avec la forte dépendance au tabac chez l'homme

La dépendance à une substance est décrite comme la conséquence d'interactions réciproques entre au moins trois facteurs essentiels : l'individu, la substance elle-même et le contexte. Certaines de ces interactions peuvent être modélisées et étudiées chez l'animal.

La nicotine est un psychostimulant dont l'administration aiguë produit chez le rat des modifications mesurables du comportement. L'augmentation de l'activité exploratoire (effet psychomoteur) s'exprime pour une fourchette de doses relativement restreinte, les doses les plus élevées sont vécues comme désagréables. Par ailleurs, ces effets locomoteurs sont plus importants chez le

rat adolescent que chez le rat adulte. Les tests utilisés permettent également de mettre en évidence un effet anxiolytique lors de l'administration aiguë ou sub-chronique de nicotine.

Les injections répétées de nicotine (une dizaine) peuvent modifier à long terme le comportement des rats. Il s'agit d'une sensibilisation comportementale qui se traduit par une augmentation progressive des effets psychostimulants et anxiolytiques. Cette sensibilisation est à mettre en relation avec une modification de l'activité des voies dopaminergiques faisant intervenir les mécanismes glutamatergiques et sérotoninergiques. L'intensité de la sensibilisation dépend de facteurs intrinsèques (souches, sexe) et de facteurs environnementaux comme le stress. Elle s'exprime préférentiellement dans le contexte où l'animal a l'habitude de recevoir la nicotine.

Par ailleurs, lorsqu'un animal est sensibilisé aux effets de la nicotine, il l'est également vis-à-vis d'autres substances psychotropes, et réciproquement (sensibilisations croisées). L'exposition chronique à l'alcool facilite chez la souris la sensibilisation comportementale induite par l'administration répétée de nicotine, mais cet effet n'est observé que si l'animal est placé dans l'environnement où il a consommé l'alcool, soulignant ainsi l'importance des effets conditionnés à l'environnement. D'autre part, la nicotine administrée à la souris potentialise de nombreux effets du cannabis (delta 9-tétrahydrocannabinol), comme l'analgésie, l'hypothermie, ainsi que ses effets anxiolytiques et renforçants.

Les effets subjectifs d'une drogue jouent un rôle essentiel dans l'addiction. Les sensations perçues par l'animal à la suite de l'administration peuvent être neutres, appétitives ou aversives. Selon leur nature agréable ou non, elles seront recherchées ou évitées ; elles pourront être associées à un lieu (préférence ou aversion de place conditionnée) ou à une réponse comportementale (auto-stimulation, auto-administration).

La procédure de conditionnement ou de préférence de place permet d'évaluer l'intensité de la valeur hédonique, du souvenir que laisse une substance à l'animal. Le but de la phase de conditionnement est d'associer les effets intéroceptifs de la drogue à un contexte particulier. Si au cours du test (sans injection) l'animal préfère le compartiment associé à l'injection de la drogue, celle-ci sera qualifiée de renforçante. Ce protocole permet de tester un animal longtemps après la phase de conditionnement. Avec la nicotine, les résultats semblent dépendre de l'âge du sujet. C'est ainsi que chez le rat jeune (adolescent), on observe une préférence importante pour l'environnement qui a été associé à l'administration de nicotine, alors que chez le rat plus âgé, la préférence de place n'est pas observée.

Le modèle expérimental d'auto-administration intraveineuse d'une substance psychoactive traduit le comportement actif de l'animal en vue de se procurer le produit et s'apparente donc à la prise compulsive de drogue chez le toxicomane. L'auto-administration de nicotine a été démontrée dans de

nombreuses espèces (rat, souris, singe...). Certains facteurs externes facilitent la prise de nicotine (injection rapide, prise nocturne, alimentation restreinte, présence de stimuli...). Par ailleurs, il existe des différences individuelles importantes. Ainsi, les animaux qui présentent un comportement exploratoire élevé consomment plus de nicotine. Cette vulnérabilité accrue peut être induite de façon expérimentale par des stress *in utero* ou appliqués à l'animal adulte.

Toutefois, l'auto-administration de nicotine par l'animal n'est pas un comportement très intense et reste relativement fragile au regard des effets des autres substances toxicomanogènes. Quand il a le choix, le rat préfère la cocaïne à la nicotine et l'animal aura tendance à renoncer si l'effort demandé pour se procurer la nicotine devient trop important.

Ainsi, il ressort de l'ensemble des études disponibles chez l'animal que les effets renforçants de la nicotine sont faibles par comparaison aux autres substances addictives. Cette observation contraste avec la forte intensité de la dépendance tabagique chez l'homme. Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs :

- chez l'homme, les modes de consommation du tabac sont différents de ceux des autres substances psychoactives et les modèles animaux actuels ne prennent pas en compte ce facteur distinctif (en particulier, l'inhalation de la fumée) ;
- il est vraisemblable que d'autres substances qui sont peut-être elles-mêmes addictives ou qui potentialisent les effets de la nicotine sont présentes dans la fumée de tabac (IMAO...) ; seules quelques rares études explorent ce domaine ;
- les contextes associés à l'usage du tabac facilitent et entretiennent la consommation compulsive de tabac ;
- de nombreux facteurs affectifs, relationnels et psychologiques poussent l'individu à la consommation de tabac, mais ces facteurs sont difficilement modélisables chez l'animal.

L'utilité d'un modèle animal dépend de sa capacité à prendre en compte les caractéristiques essentielles des comportements humains qui seront modélisés de façon à permettre l'investigation systématique de ces caractéristiques. Si l'auto-administration intraveineuse de nicotine est un bon modèle pour démontrer le caractère addictif de la nicotine, beaucoup reste à faire pour trouver chez l'animal un mode de consommation de la nicotine qui mime la fréquence de l'usage du tabac chez l'homme.

Les stimuli sensoriels locaux associés à la cigarette pourraient entretenir la dépendance au tabac

Les effets comportementaux associés au tabagisme et les effets périphériques sensoriels du tabac au niveau des voies aérodigestives supérieures peuvent contribuer à l'initiation, au développement et au maintien de la dépendance.

Le comportement tabagique entraîne des effets sensoriels tels que la sensation de chaleur, des perceptions gustatives et olfactives, des sensations particulières dans les voies respiratoires hautes (qui peuvent être de type irritatif), ou encore le plaisir que procure l'inhalation de la fumée. En l'absence d'études sur les effets sensoriels périphériques du tabac à proprement parler, les données portent sur l'impact des effets sensoriels de la cigarette dans la dépendance.

Les effets sensoriels locaux de la cigarette, qu'ils soient dus à la fumée du tabac, à ses constituants ou au menthol pour les cigarettes mentholées, représentent un ensemble de stimuli pouvant faire partie du renforcement conditionné du fumeur. Associés à un comportement répétitif et compulsif, ils peuvent établir des circuits renforçateurs positifs et contribuer au maintien de la dépendance tabagique.

Ces effets sensoriels de la cigarette sont en grande partie dus, de manière dose-dépendante, à la nicotine présente dans la fumée du tabac. Cependant, la nicotine administrée par voie intraveineuse n'induit pas, ou peu, d'effets sensoriels, ce qui suggère que les effets propres de la nicotine sont liés à la stimulation des récepteurs nicotiniques présents sur les muqueuses des voies aériennes supérieures. Mais des études ont montré que le fait de fumer des cigarettes dépourvues de nicotine engendrait une satisfaction du consommateur et calmait son envie de fumer. Enfin, il n'est pas exclu que d'autres substances contenues dans la fumée du tabac, pour l'instant inconnues ou non étudiées, puissent également avoir des effets sensoriels. Les quelques recherches entreprises dans cette direction concernent notamment l'adjonction de menthol dans les cigarettes. Toutefois les études en cause ne permettent pas d'affirmer avec certitude que les effets sensoriels de la mentholation des cigarettes contribuent à la dépendance au tabac.

De futurs travaux de recherche devraient permettre d'identifier quelles substances sont susceptibles de produire des effets périphériques sensoriels (nicotine, autres substances du tabac, fumée…) et de comprendre leur rôle dans le besoin de fumer, le développement et le maintien de la dépendance au tabac ainsi que leur éventuelle participation à l'efficacité des traitements substitutifs administrés par voie buccale (gommes, comprimés à sucer, comprimés sublinguaux).

La nicotine améliore les fonctions cognitives et/ou réduit la détérioration de ces fonctions en situation de sevrage

Les fumeurs ont différentes motivations pour fumer, mais la plupart d'entre eux prétendent que cela produit à la fois une stimulation intellectuelle, principalement avec les premières cigarettes de la journée, et un effet relaxant, particulièrement dans les situations stressantes. La majorité des études depuis près de trente ans se sont focalisées sur les effets de la nicotine, l'alcaloïde principal du tabac. Il est certes réducteur d'assimiler les effets du tabac à ceux de la nicotine, mais les études sur les autres composés de la fumée de tabac sont quasi inexistantes. Toutefois, les effets de la nicotine sur les processus cognitifs sont intéressants car ils sont vraisemblablement renforçateurs du comportement tabagique. La dépendance au tabac pourrait être maintenue par une association d'effets positifs sur les fonctions cognitives et d'un évitement des effets négatifs du sevrage.

Une question est de savoir si l'amélioration des performances cognitives observée après consommation de cigarette est principalement due au soulagement de la détérioration de performances associée à l'abstinence, à une facilitation directe de ces performances ou à un mélange des deux phénomènes. Le sevrage de nicotine provoque des changements pénibles de l'humeur et du comportement qui peuvent décourager les fumeurs de tenter un sevrage ou provoquer une rechute chez un fumeur abstinent. Nombre d'études ont montré que la nicotine améliore les performances dans un large éventail de tâches testant l'attention sélective ou soutenue, la distraction, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que le contrôle moteur. Cependant, l'utilité des résultats de ces études est limitée par des problèmes méthodologiques.

Une revue des études menées depuis 1994 (études contrôlées randomisées, avec mesure de nicotinémie, variété des tests…) permet de montrer que la nicotine administrée à des fumeurs abstinents a des effets positifs sur leurs fonctions cognitives. D'après ces études, la nicotine a une influence sur les mécanismes d'attention (particulièrement visuels), sur les effets subjectifs (tels que l'atténuation du syndrome de sevrage) et sur l'humeur. L'action de la nicotine sur les fonctions cognitives ne peut être mise en évidence que par le recours à des tâches complexes ou chez des sujets présentant des déficits (patients atteints de maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de schizophrénie, de déficit attentionnel, de maladie de Gilles de la Tourette ou de trisomie 21).

Les aspects pharmacodynamiques devraient également être pris en compte dans l'étude des effets de la nicotine sur les performances chez l'homme, car on ne sait pas encore s'ils sont ou non soumis à une tolérance aiguë ou chronique. La facilitation de la performance, perçue comme un renforcement, pourrait s'émousser au cours de la journée comme d'autres effets de la nicotine (par exemple, les effets cardiovasculaires). Des études de la tolérance chronique sur les effets comportementaux de la nicotine sont aussi

nécessaires et pour cela, la comparaison de fumeurs réguliers et occasionnels pourrait s'avérer utile.

Une exposition prénatale au tabac pourrait influencer le risque de dépendance future

La question du rôle de l'exposition pré- ou périnatale au tabac dans le risque de dépendance ultérieure au tabac se pose pour les raisons suivantes :
• des données expérimentales (peu nombreuses) suggèrent qu'une exposition prénatale à la nicotine pourrait entraîner une vulnérabilité ultérieure à la dépendance à la nicotine ;
• la nicotine et d'autres composants de la fumée de tabac traversent la barrière placentaire, et le tabac a des effets démontrés sur différents aspects du développement fœtal, ainsi que des effets très probables sur le développement du cerveau. L'exposition prénatale pourrait donc aussi intervenir dans le risque de dépendance ;
• actuellement en France, 25 % des femmes enceintes sont fumeuses. Avec une fréquence aussi élevée, si l'exposition prénatale au tabac entraîne effectivement un risque de dépendance ultérieure, l'impact pourrait être important en termes de santé publique, même si le niveau de risque est relativement faible.

Si la question est pertinente, les études épidémiologiques permettant d'y répondre sont difficiles à réaliser sur le plan méthodologique : la question nécessite des études de cohortes suivies sur une période longue, qui distinguent bien « simple » usage du tabac de dépendance, et qui permettent de séparer les effets de l'exposition *in utero* de ceux des nombreux autres facteurs en jeu tout au long de la vie. Les connaissances disponibles sont pour l'instant assez limitées ; elles reposent sur un très petit nombre d'études, provenant principalement d'une équipe américaine. Les résultats de cette équipe vont dans le sens d'une augmentation du risque d'usage du tabac chez les enfants de mère fumeuse pendant la grossesse, augmentation que l'équipe considère plus nette chez les filles que chez les garçons. Une étude récente provenant d'une autre équipe américaine porte sur la dépendance au tabac chez les jeunes adultes (17 à 39 ans) ; elle montre une augmentation du risque de dépendance au tabac uniquement chez ceux dont la mère fumait au moins un paquet par jour pendant la grossesse, et ce indépendamment du sexe.

Ces travaux, difficiles à mener, nécessitent réplication dans d'autres populations pour confirmer ou infirmer la relation décrite ci-dessus, quantifier l'importance de l'exposition prénatale dans la constitution de la dépendance par rapport aux nombreux autres facteurs personnels ou de l'environnement familial ou social qui interviennent, et déterminer comment la vulnérabilité

à la dépendance liée à l'exposition prénatale, si elle existe, interagit avec ces autres facteurs.

Les facteurs de vulnérabilité génétique interagissent avec de multiples facteurs environnementaux et comportementaux

Comme pour tous les autres produits psychoactifs, les individus ne sont pas égaux face aux dangers du tabagisme. Lors de la première exposition au tabac, certaines personnes seront plus sensibles aux effets aversifs de la nicotine, d'autres plus vulnérables aux effets renforçants et deviendront plus ou moins rapidement tolérantes. Certains sujets se limitent à une consommation occasionnelle, alors que d'autres deviennent rapidement des fumeurs réguliers. De plus, certains sujets dépendants du tabac peuvent s'arrêter et rester abstinents, alors que pour d'autres cela représente un objectif difficile à atteindre.

Deux méta-analyses récentes, tenant compte de 43 études (portant sur des jumeaux, des familles ou des adoptions), ont recherché les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux aux différents stades du tabagisme : l'initiation, la persistance, l'arrêt et l'abstinence. Pour chacun de ces stades, les facteurs impliqués dépendent de l'âge de la cohorte ainsi que du genre. D'après l'ensemble de ces études, pour les hommes, le fait d'être un fumeur régulier dépend de facteurs génétiques à hauteur de 61 % et de facteurs environnementaux à hauteur de 39 %. Pour les femmes, les données sont très proches, avec 63 % pour les facteurs génétiques et 37 % pour les facteurs environnementaux. Chez les adolescents de sexe masculin, l'initiation dépend davantage de facteurs environnementaux, qui contribuent pour 70 % à cette initiation. Ainsi, ces données nous apportent des indications sur ce qui doit être pris en considération en matière de prévention de l'initiation chez l'adolescent (les facteurs environnementaux) et en matière d'aide à l'arrêt chez l'adulte (les facteurs génétiques).

Les études épidémiologiques n'apportent cependant aucune indication quant à la nature des facteurs génétiques impliqués. Il est clair que les différentes composantes du tabagisme et des comorbidités reposent sur des assortiments de gènes qui peuvent être communs mais aussi différents. Le nombre de gènes impliqués dans chaque assortiment et leur poids relatif ne sont pas connus, mais il est raisonnable de penser que des polymorphismes (variants) de plusieurs dizaines de gènes contribuent à la variance.

Toutefois, des éléments de connaissance commencent à émerger dans ce domaine très complexe de la génétique du tabagisme. Ainsi, des études d'association pratiquées sur de nombreuses séries regroupant diverses catégories de fumeurs, ex-fumeurs et non-fumeurs, portant sur des polymorphismes de différents gènes candidats, ont permis d'identifier l'implication de certains

gènes. Trois grandes classes de facteurs génétiques de vulnérabilité sont maintenant reconnues. Elles regroupent des facteurs communs ou distincts pour différents stades de consommation, en fonction des traits de personnalité ou selon les âges de la vie, en relation avec d'autres addictions ou certains troubles psychiatriques (comorbidités). Elles contribuent au tabagisme avec un poids variable.

La première classe de gènes concerne le métabolisme et la biodisponibilité des substances addictives du tabac (nicotine…) et de leurs métabolites (cotinine…). D'un point de vue pharmacocinétique et pharmacogénétique, il est reconnu qu'un cytochrome P450 (CYP2A6) constitue la voie principale (80 %) d'oxydation de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites. Les sujets « métaboliseurs lents » fument moins, font moins de cancers du poumon et s'arrêtent plus facilement de fumer. Cependant, malgré une littérature abondante sur le sujet et en raison d'importantes différences interethniques dans la fréquence des allèles délétères ou dupliqués (Asiatiques *versus* Caucasiens), le rôle protecteur du manque de CYP2A6 reste controversé. Néanmoins, il a été observé que l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs de l'enzyme réduit la consommation de tabac et aide les patients à s'arrêter comme cela a été noté chez les sujets porteurs d'allèles défectifs. Mais le gène *CYP2A6* n'est pas le seul à expliquer les différences interethniques et interindividuelles du comportement tabagique. D'autres gènes (*CYP2E1*, *UDP-glucuronosyl-transférase – UGT –*) intervenant au niveau du métabolisme de la nicotine constituent également des pistes intéressantes. D'autres substances addictives potentielles du tabac pourraient représenter d'éventuelles voies d'exploration mais on ignore encore quelles sont les voies métaboliques impliquées.

Des variants de gènes, comme *CYP2A6*, peuvent prédire la réponse aux traitements substitutifs à la nicotine, et d'autres variants comme *CYP2B6* (qui métabolise dans le cerveau la nicotine et le bupropion) peuvent prédire la réponse à des antidépresseurs. En effet, l'activité diminuée de l'enzyme CYP2B6 codée par un allèle présent chez 30 % des Caucasiens est associée à des symptômes de sevrage plus sévères, principalement chez les femmes. Selon une étude récente, les femmes porteuses de cet allèle présentent une bonne réponse au traitement par le bupropion, avec 54 % d'abstinence *versus* 19 % avec un placebo. Ainsi, l'identification de polymorphismes dans différents gènes devrait permettre d'adapter les traitements au terrain génétique du patient et de traiter plus efficacement.

La deuxième classe de gènes correspond à ceux impliqués dans les mécanismes d'action des substances addictives du tabac. Des études d'association ont démontré à ce jour l'implication de 21 gènes dans différents aspects de l'addiction au tabac. Ces gènes appartiennent à la famille des récepteurs nicotiniques ou sont associés aux voies dopaminergique, sérotoninergique, adrénergique ou correspondent à des récepteurs opioïdes, cannabinoïdes ou à d'autres neuromédiateurs qui modulent le système de récompense.

La troisième classe rassemble des réseaux étendus de gènes pouvant être impliqués directement ou indirectement, comme celui de la variabilité des réponses au stress, aux goûts, aux odeurs ou encore la susceptibilité à l'obésité.

Les travaux réalisés à ce jour indiquent que l'héritabilité du nombre de cigarettes fumées (qui est élevée : 85 %) est associée aux variants de 7 gènes différents. Les variants de 7 autres gènes ont été associés à l'initiation, et ceux de 2 gènes à l'âge d'initiation. Cependant, le plus souvent, chacune des études n'a porté que sur un très petit nombre de gènes (1 à 3), et la part de la variance ainsi expliquée reste modeste (0,4 à 2 %). Une très petite partie des gènes (ou des voies) candidats possibles a été explorée et seulement trois exemples d'interactions gène-gène ont été décrits. Une étude (réalisée dans le cadre du jeu pathologique) ayant testé 31 gènes appartenant aux voies dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique, GABAergique (et autres) a montré que la voie dopaminergique est impliquée majoritairement (9 % de la variance) et que les autres voies expliquent ensemble 26 % de la variance avec les variants de 7 gènes. Compte tenu des effets modestes imputables à chacun des gènes étudiés jusqu'à présent, il est hors de question de considérer qu'un gène unique a un rôle prédictif et de l'utiliser de façon probabiliste. Chaque individu est porteur d'au moins un allèle de susceptibilité et d'au moins un allèle protecteur.

Pour identifier l'ensemble des facteurs génétiques impliqués, les interactions entre les différents variants et les facteurs environnementaux, des études portant sur plusieurs dizaines, voire centaines, de gènes sont indispensables. Les recherches s'orientent maintenant vers l'étude des haplotypes (distribution des allèles d'un ensemble de gènes sur un chromosome) bien caractérisés et représentatifs d'un groupe ethnique, intègrent les interactions de gènes appartenant à plusieurs voies (métabolique, de neurotransmission ou de signalisation) ainsi que les interactions avec l'environnement et les comportements protecteurs ou délétères, et enfin prennent en considération l'âge et le genre.

Les interactions entre plusieurs gènes (trois cas rapportés aujourd'hui) pourraient avoir un impact notable en augmentant considérablement le risque global par rapport au risque lié à chaque gène pris isolément. Les modes de raisonnement avec de tels modèles multigéniques n'ont par conséquent rien à voir avec ceux que l'on a utilisés jusqu'à présent pour les affections rares monogéniques. On peut penser que dans le futur, la mise en évidence d'un grand nombre des facteurs de vulnérabilité permettra de mieux organiser la prévention pour les personnes ayant un risque accru vis-à-vis du tabac (adolescents à haut risque de dépendance…), de mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable et de proposer les stratégies les plus efficaces. Mais en aucune façon les études ne pourront valider la notion de « cigarette sûre » (*safe*) pour certains individus.

Ainsi, les politiques de communication pourraient mieux tenir compte dans leurs messages des dangers du tabac pour certains sous-types de fumeurs (fonds génétique, stade, âge, genre, groupe ethnique, traits de personnalité, troubles cognitifs...) et proposer des stratégies adaptées de prévention.

Des variables psychologiques et psychosociologiques contribuent à l'initiation au tabagisme et à son maintien

Tout individu exposé au tabagisme ne va pas développer une dépendance et il est probable que certaines personnes y sont plus susceptibles que d'autres. Des variables psychologiques et psychosociologiques contribuent à l'initiation au tabagisme, à son maintien et au développement des motivations pour l'arrêt.

Les dimensions sociales de l'initiation au tabac puis du maintien de la dépendance tabagique permettent d'expliquer en partie les évolutions de la prévalence. La diminution du nombre de fumeurs observée en France entre 1953 et 2000, due à la forte diminution du tabagisme masculin, est à mettre en parallèle avec l'augmentation des ventes de tabac. Ces données suggèrent que plus la prévalence diminue, plus les fumeurs diffèrent d'une période à l'autre (moins nombreux aujourd'hui mais plus consommateurs). Il semble donc exister un sous-groupe de fumeurs sensibles aux contraintes sociales, sensibilité qui leur permet d'arrêter leur tabagisme. Avec une prévalence du tabagisme estimée à environ 30 % aujourd'hui, on peut formuler l'hypothèse que, comme cela a été le cas aux États-Unis, en Suède et au Royaume-Uni, la proportion de fumeurs totalement insensibles à l'environnement social est plus proche de 10 % que de 30 %. Ainsi, les déterminants sociaux peuvent expliquer à eux seuls le comportement de certains fumeurs (considérés comme dépendants aujourd'hui) et expliquer la part non biologique des comportements de dépendance de tous les fumeurs dépendants.

Il existe un certain nombre de théories de la personnalité qui formalisent les différences individuelles dans la tendance à rechercher ou à éviter le tabac. Les dimensions impliquées dans le tabagisme qui émergent de la littérature sont issues de trois modèles contemporains de la personnalité : la recherche de sensations, l'extraversion et la recherche de nouveauté. Les travaux récents sur la recherche de sensations renforcent l'hypothèse que cette dimension peut favoriser l'entrée dans la dépendance, la recherche de nouveauté étant plutôt impliquée dans l'initiation du tabagisme. Enfin, la dimension d'évitement de la souffrance semble plus intimement liée à la dépendance et témoigne de l'effet anxiolytique recherché par les fumeurs dans le tabagisme. Les interprétations des effets et du rôle que joue le tabagisme sur la gestion des émotions chez une personne devraient donc être confrontées avec les hypothèses de défaut d'activation physiologique ou d'activité neurobiologique dans les recherches futures.

Il existe des similitudes mais aussi des différences entre le tabagisme des adolescents et celui des adultes

Bien que les principales pathologies liées au tabagisme apparaissent chez l'adulte, elles trouvent souvent leur fondement dans le développement de la dépendance au tabac au cours de la période juvénile, particulièrement l'adolescence.

On estime que plusieurs milliers d'enfants et adolescents expérimentent les cigarettes chaque jour en France et parmi eux, 30 à 50 % deviennent des fumeurs quotidiens, dont une partie non négligeable développera une dépendance qui rendra difficile par la suite l'enclenchement du processus d'arrêt du tabac.

Il existe à la fois des similitudes et des différences entre le tabagisme des jeunes et celui des adultes. Les jeunes, principalement au stade de l'expérimentation, fument rarement quotidiennement ou de manière régulière. Ils fument notamment pour les bénéfices pharmacologiques immédiats ressentis, parfois pour maîtriser leur poids et pour répondre aux stimuli environnementaux. En revanche, les symptômes apparaissant lors du sevrage sont similaires chez les fumeurs jeunes et adultes et interfèrent avec l'intention d'arrêter le tabagisme. D'autre part, les performances cognitives se détériorent de la même manière pendant les périodes d'abstinence chez les adolescents que chez les adultes.

Le tabagisme est souvent la première dépendance observée chez les adolescents. Il est associé significativement avec l'augmentation du risque de dépendance à l'alcool et aux autres substances psychoactives au début de l'âge adulte.

La précocité de l'initiation au tabagisme (premières bouffées, première cigarette) constitue un souci majeur en santé publique. En effet, plusieurs études ont montré que plus l'initiation est précoce, plus grands sont les risques de devenir dépendant au tabac, de fumer à l'âge adulte et d'éprouver des difficultés pour arrêter. Le tabagisme de la mère, des frères et sœurs, les problèmes comportementaux, la pression perçue des pairs et la facilité d'obtention des cigarettes auprès des parents ou d'autres adultes sont autant de facteurs qui favorisent l'initiation.

L'initiation avant l'âge de 14 ans (actuellement âge moyen de l'initiation au tabac en France) est associée de façon statistiquement significative aux événements indésirables dans l'enfance, comme la maltraitance, les violences intrafamiliales, la présence de troubles mentaux dans la famille ou la consommation de substances illicites.

Le passage de l'initiation au tabac à la dépendance est un processus rapide chez les adolescents, qui varie entre quelques mois et quelques années selon les études et les outils d'évaluation utilisés pour définir le seuil de la dépendance. Spécifiquement chez les adolescents, les outils utilisés ne prennent

volontairement pas en compte la quantité de cigarettes consommées, laquelle est usuellement plus faible que chez les adultes, très variable, et sans relation directe avec l'existence d'une dépendance. Conçus pour dépister de manière sensible et spécifique la dépendance tabagique chez les adolescents, les outils reposent sur des questions basées sur la symptomatologie de la dépendance et du sevrage.

D'après les enquêtes, un grand nombre d'adolescents fumeurs manifeste l'envie d'arrêter mais les trois quarts de ceux qui tentent d'arrêter échouent. Les jeunes ne sont pas sensibles aux mêmes messages que les adultes. Selon certaines études, le conseil minimal que tout soignant peut donner s'avère une méthode efficace chez les jeunes. Il est donc d'une importance majeure en santé publique d'élaborer et de proposer des interventions spécifiquement ciblées pour les adolescents fumeurs.

La réalisation d'essais thérapeutiques de sevrage tabagique est nécessaire pour évaluer les traitements médicamenteux chez les jeunes fumeurs. Ces essais devraient probablement tester des doses de nicotine réduites par rapport aux doses préconisées chez les adultes et utiliser plus fréquemment une adaptation de la posologie individuelle pour diminuer les effets indésirables et ainsi augmenter l'efficacité et l'adhésion au traitement. Il faudrait également identifier les facteurs prédictifs d'échec. Des interventions précoces (qui devront être évaluées) visant à traiter le tabagisme des adolescents permettraient sans doute d'empêcher l'installation et le maintien de la dépendance.

Une meilleure évaluation de la maturité de changement dans le parcours du fumeur pour une aide optimisée au sevrage

Plusieurs études montrent que le risque de développer une dépendance après une ou plusieurs expositions est particulièrement élevé dans le cas du tabac. Le temps d'installation de la dépendance est très variable d'un individu à un autre et varie selon les études. Chez 95 % des fumeurs (dans une population américaine âgée de 15 à 54 ans), la dépendance s'est établie au moins une année après le début du tabagisme quotidien.

Comme cela a été développé précédemment, la dépendance au tabac se traduit par une tolérance aux effets aversifs de la nicotine, une attente à la fois de plaisir et de soulagement psychique et, en cas d'arrêt, un syndrome de sevrage. D'autre part, la population des fumeurs dépendants présente davantage de comorbidités psychiatriques, tous diagnostics confondus. La prévalence de la dépendance alcoolique varie de 15 % (alcoolisme actuel) à 35 % (antécédent d'alcoolisme) chez les gros fumeurs. Non seulement la prévalence du tabagisme est plus élevée chez les alcooliques, mais leur consommation et leur degré de dépendance tabagiques sont plus importants. Les

alcooliques fumeurs ont une dépendance à l'alcool plus marquée que les non-fumeurs. La relation de comorbidité entre dépression et dépendance tabagique ne semble pas causale, mais plutôt liée à un partage de facteurs de risque communs, essentiellement génétiques. Le risque suicidaire est augmenté chez les fumeurs et il paraît plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Un tabagisme important lors de l'adolescence semble être un facteur de risque de développer des troubles anxieux comme l'agoraphobie, le trouble anxieux généralisé et le trouble panique. Inversement, l'anxiété sociale apparaît comme un facteur de risque de développement d'une dépendance tabagique. Chez les schizophrènes, la prévalence du tabagisme est particulièrement élevée (deux à trois fois plus que dans la population générale).

Différents instruments ont été développés puis affinés pour permettre de poser le diagnostic de dépendance au tabac et, sur un plan quantitatif, le *Fagerström test for nicotine dependence* (FTND) est largement utilisé pour mesurer la dépendance à la nicotine.

D'après le Baromètre santé 2000, environ 60 % des fumeurs de 15-75 ans déclarent avoir envie d'arrêter de fumer et parmi ces derniers plus de 80 % disent avoir déjà arrêté pendant au moins une semaine. L'arrêt volontaire est la méthode qu'ils envisagent majoritairement pour cesser de fumer (50 % par un arrêt radical et près de 30 % par un arrêt progressif). L'utilisation d'un traitement substitutif nicotinique (TSN) est envisagée par près d'un quart des volontaires à l'arrêt.

À l'heure actuelle, les traitements disponibles pour l'aide à l'arrêt du tabac sont le traitement substitutif nicotinique, le traitement par le bupropion et l'accompagnement du patient par des thérapies cognitivo-comportementales. D'après l'ensemble des études examinées par l'Afssaps, les substituts nicotiniques permettent de doubler le taux d'abstinence tabagique. À un an, 18 % des fumeurs ayant été traités par TSN sont abstinents contre 10 % dans le groupe placebo. L'efficacité du bupropion est comparable à celle des TSN. Il n'existe pas à ce jour de preuve que l'association du bupropion à un TSN soit plus efficace que chaque traitement utilisé seul. L'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales permet de multiplier par deux le taux d'abstinence tabagique à 6 mois.

Différentes études ont permis de dégager des facteurs associés à un taux plus élevé de réussite du sevrage tabagique ; outre une forte motivation, les facteurs prédictifs de succès correspondent à un haut niveau d'éducation ou socio-économique, une faible consommation de cigarettes, l'absence d'entourage fumeur, une faible consommation d'alcool, un âge de début de tabagisme tardif, une durée de tabagisme brève, un long délai entre la première cigarette et l'éveil. Par ailleurs, il apparaît nécessaire de tenir compte des facteurs de personnalité (recherche de sensations, recherche de nouveauté, extraversion…) et des associations avec des vulnérabilités psychopathologiques pour adapter les prises en charge et les messages en fonction des populations.

Des outils de description de la dynamique de changement dans l'arrêt du tabac ont été progressivement développés de manière à prendre en compte le niveau d'avancement psychologique du sujet qui souhaite s'affranchir du tabac ; ces outils permettent ainsi de mieux adapter l'aide à lui apporter pour optimiser les chances de succès. Le cycle du tabagisme selon le modèle transthéorique indique cinq états : le fumeur heureux (qui n'est pas prêt à faire une tentative d'arrêt, stade de précontemplation) ; le fumeur ambivalent (incertain, stade de contemplation) ; le fumeur décidé (prêt à arrêter, stade de préparation) ; le fumeur en arrêt (action) ; le fumeur abstinent confirmé (maintenance).

Historiquement, quatre modèles de changement ont été décrits : (1) le modèle de la persuasion : changer les valeurs pour changer les actes, (2) le modèle de l'engagement : obtenir des actes, et changer les valeurs par contrecoup, (3) le modèle de la prise de conscience : on met en évidence une contradiction dans le système de valeurs de l'individu, en espérant qu'un réaménagement comportemental s'ensuive, et (4) le modèle du contreconditionnement : on instaure une contradiction dans les actes. Si, pris individuellement, ces quatre modèles ne sont pas les plus performants, chacun est adapté à un moment différent de ce que l'on peut appeler le « parcours de changement du fumeur ». En outre, la connaissance que nous avons du changement spontané chez les fumeurs non assistés permet de concevoir des modes d'intervention différenciés, mieux fondés, moins intuitifs, et vraisemblablement plus efficaces. Ainsi, dans le cadre d'une réflexion sur la prévention et l'intervention clinique, deux règles simples s'imposent :

- lorsque le patient n'est pas motivé, il faut appliquer un processus d'intervention informatif classique sur un mode qui n'a pas besoin d'être culpabilisant ou négatif. Pour ces fumeurs en début de processus de changement, informer, prévenir et alerter, sont des stratégies préventives adaptées ;
- lorsque le patient est informé et conscient des dangers, il faut viser davantage l'incitation concrète à l'action (fixer d'abord des objectifs faciles à atteindre pour augmenter le sentiment d'efficacité personnelle, faire réfléchir aux stratégies de substitution comportementale, aux modes d'autorécompense…).

Cela conduit actuellement les chercheurs à proposer des modèles de plus en plus sophistiqués permettant une mesure de la maturité des individus fumeurs vis-à-vis de leur motivation à l'arrêt du tabac, et ainsi de mieux cibler les interventions.

Recommandations

Si l'usage du tabac est clairement influencé par l'environnement social et affectif de l'individu, la dépendance au tabac serait plus fortement influencée par sa personnalité, son patrimoine génétique, sa vulnérabilité psychopathologique. Par ailleurs, la réactivité individuelle aux différents constituants du tabac et les effets sensoriels associés à l'inhalation de la fumée de cigarette peuvent également contribuer au développement et au maintien de la dépendance. Dans ce contexte, l'ensemble des stimuli environnementaux associés à l'usage du tabac sont susceptibles d'engendrer un conditionnement du consommateur. Comme pour d'autres substances psychoactives, une des caractéristiques importantes de la dépendance tabagique est l'apparente incapacité de cesser sa consommation en dépit de la connaissance des effets néfastes du tabac sur la santé. Ainsi, la rencontre de ces différents stimuli peut provoquer une envie compulsive de faire usage du tabac, entretenir la dépendance et représenter une cause de rechute, même après une abstinence prolongée.

Un des obstacles majeurs à l'arrêt du tabagisme repose sur le fait que les fumeurs recherchent au travers de leur consommation de cigarettes, outre ses effets hédoniques, une stimulation de leurs fonctions intellectuelles, un accroissement de leur capacité de concentration ou encore une relaxation, voire un apaisement en situation de stress. De plus, pour beaucoup d'entre eux, l'abstinence s'accompagne, hormis des sensations désagréables associées au syndrome de sevrage, de la perception d'une détérioration de leurs capacités intellectuelles. À l'heure actuelle, il n'est pas clairement établi si l'apport de nicotine entraîne une réelle facilitation des performances cognitives, s'il réduit les conséquences néfastes du sevrage sur ces mêmes performances, ou si les deux processus co-existent.

Si le rôle de l'information concernant les effets néfastes du tabac sur la santé ne semble pas influencer de façon notable le taux d'abstinence à long terme dans la population des fumeurs, des études récentes ont permis de révéler différents facteurs prédictifs de succès dans l'arrêt du tabagisme. La prise en compte de ces facteurs, individuels ou environnementaux, couplée d'une part au développement de modèles pertinents pour une meilleure connaissance de la dynamique du changement comportemental dans le parcours des candidats à l'arrêt et, d'autre part, aux démarches d'accompagnement psychologique et pharmacologique, pourrait aider à l'amélioration des scores dans la renonciation au tabagisme.

Au vu du grand nombre actuel de consommateurs de tabac en France – malgré les interventions politiques, sociales et économiques –, des effets

délétères de cette consommation en termes de santé publique et des coûts engendrés, des recherches complémentaires sur le tabagisme s'avèrent indispensables. Par ailleurs, les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les processus de dépendance au tabac demeurent encore largement méconnus. Aussi, les recherches futures bénéficieraient grandement de la mise en place d'une structure pluridisciplinaire. À l'heure actuelle, les travaux demeurent majoritairement centrés sur la nicotine ; or l'état des lieux des recherches suggère que d'autres substances présentes dans la fumée de tabac ou leurs métabolites seraient impliqués pour rendre compte de la forte dépendance tabagique. Il serait nécessaire que des groupes de recherche sur la chimie et la pharmacologie du tabac puissent fournir des outils (cigarettes expérimentales, ligands nicotiniques spécifiques…) pour explorer ces nouvelles pistes et mieux comprendre le comportement tabagique et la dépendance.

Prévenir le tabagisme des adolescents et prendre en charge les fumeurs

DEVELOPPER ET EVALUER DES PROGRAMMES DE PREVENTION CIBLANT LES FACTEURS D'INITIATION CHEZ LES ADOLESCENTS

Chez les adolescents, l'initiation au tabac est influencée par la présence de fumeurs dans l'environnement, la pression perçue des pairs, la facilité d'obtention de cigarettes auprès des amis, des parents ou d'autres adultes. Par ailleurs, au cours de la phase d'expérimentation, les jeunes qui deviendront dépendants au tabac tirent un bénéfice pharmacologique immédiat et plus important que les autres jeunes. Pour ces raisons, les professionnels de santé doivent être informés de ces facteurs de risque afin de prendre en charge de manière précoce les adolescents qui sont encore au stade de l'expérimentation du tabac. Chez certains adolescents, l'initiation précoce au tabac est favorisée par les événements indésirables survenant dans l'enfance, l'existence de troubles mentaux, la consommation d'alcool ou de substances psychoactives.

La dépendance au tabac se développe rapidement (de quelques mois à quelques années) après l'initiation. Il est donc indispensable de mobiliser les professionnels de santé, les familles et les enseignants pour qu'ils proposent aux adolescents fumeurs des interventions (médicamenteuses ou non) visant à l'arrêt du tabac le plus tôt possible après l'initiation. L'âge de l'initiation au tabac est prédicteur d'une future dépendance au tabac, et plus l'initiation est précoce, plus le niveau de la dépendance est élevé. Le groupe d'expert recommande de développer parallèlement et à tous les niveaux (médical, social, économique, éducatif) des programmes de prévention pour retarder l'initiation au tabac et de les évaluer.

METTRE EN PLACE DES SERVICES ET DES STRATEGIES D'AIDE AU SEVRAGE ADAPTES EN FONCTION DE L'AGE ET DES SITUATIONS PARTICULIERES

Chez l'adulte

La réussite du sevrage tabagique nécessite une forte motivation et, au cours de son parcours, le candidat à l'arrêt du tabac va passer par différentes phases dont les caractéristiques vont influencer les chances de réussite. À la lumière des connaissances récentes, il est important de prendre en considération les mécanismes de la dynamique de changement comportemental dans les modes d'intervention d'aide au sevrage.

Le syndrome de sevrage est un épisode particulièrement éprouvant pour le fumeur qui tente de s'affranchir de l'usage du tabac et constitue un facteur favorisant la rechute. Le groupe d'experts recommande d'adapter le traitement (pharmacologique et non pharmacologique) au profil du fumeur et d'utiliser toutes les connaissances scientifiques pour rechercher le traitement qui permettrait de réduire les symptômes liés au sevrage et les risques de rechute, qui restent néanmoins très élevés avec les méthodes thérapeutiques actuelles.

Chez l'adolescent

La dépendance chez l'adolescent s'acquiert avec un usage de tabac moindre que chez l'adulte, impliquant la nécessité de disposer d'outils plus sensibles pour la mesurer. Il semble qu'un grand nombre d'adolescents concernés par l'usage du tabac regrettent d'avoir commencé à fumer et expriment le désir d'arrêter. Il est d'une importance majeure qu'ils soient soutenus dans leur démarche par leur famille, le milieu enseignant et les professionnels de santé. Le groupe d'experts recommande d'évaluer toutes les actions de sensibilisation de la population adulte susceptibles d'aider les adolescents fumeurs à s'engager dans la voie de l'arrêt. Il préconise par ailleurs de développer des consultations et des groupes d'échange qui soient adaptés aux adolescents, faciles d'accès et compatibles avec leur mode de vie, et d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge pour cette population, y compris l'utilisation de substituts nicotiniques.

Chez la femme enceinte

Il est connu que la nicotine, comme d'autres composants de la fumée du tabac, traverse aisément la barrière placentaire et que l'usage du tabac pendant la grossesse retentit sur le développement du fœtus, notamment de son cerveau. Le nombre élevé de fumeuses pendant la grossesse justifie, sur le plan de la santé publique, de se poser la question de l'impact de l'exposition *in utero* dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac. Ainsi, un

petit nombre de travaux expérimentaux sur l'animal suggèrent que l'exposition prénatale à la nicotine pendant une période critique du développement pourrait constituer un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance. Des études épidémiologiques (encore insuffisantes) vont dans le même sens.

Au vu de ces travaux, le groupe d'experts recommande d'encourager le sevrage tabagique chez les femmes enceintes, et même, si possible, chez les femmes ayant un projet de grossesse. De plus, il semble judicieux de préférer en première intention une assistance non pharmacologique pour l'aide au sevrage.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de substituts nicotiniques dans les populations particulières que sont les femmes enceintes.

Développer des recherches

POURSUIVRE L'IDENTIFICATION DES SOUS-UNITES DES RECEPTEURS NICOTINIQUES ET/OU LEURS COMBINAISONS SUSCEPTIBLES D'ETRE IMPLIQUEES DANS LES PROCESSUS DE DEPENDANCE

Il a été identifié un très grand nombre de récepteurs nicotiniques possédant des caractéristiques cinétiques, électrophysiologiques et pharmacologiques variées et susceptibles de répondre de manière différente à la nicotine. Leur composition en sous-unités est déterminante dans leur participation au phénomène de dépendance. L'identification de nouveaux récepteurs et la recherche de leur structure atomique pourraient conduire à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. De plus, la découverte d'effecteurs pharmacologiques de plus en plus spécifiques permet d'envisager l'élaboration de « cocktails » pharmacologiques, agissant différemment sur plusieurs récepteurs nicotiniques.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur l'analyse des récepteurs nicotiniques et leurs implications dans les phénomènes de dépendance. Il recommande également d'accentuer la recherche de substituts à la nicotine plus spécifiques et plus efficaces dans les stratégies de sevrage.

COMPRENDRE LES RELATIONS ENTRE SYSTEMES EFFECTEURS ET MODULATEURS DANS LES MECANISMES DE LA DEPENDANCE

La mise en évidence de l'implication des systèmes dopaminergiques constitue une avancée considérable dans la compréhension des phénomènes de dépendance. Entre autres mécanismes, il est maintenant suggéré que la dopamine pourrait intervenir comme neuromodulateur final après intervention préalable de neurones effecteurs GABAergiques et glutamatergiques.

Le groupe d'experts recommande d'étudier de manière approfondie l'action de la nicotine sur les mécanismes de neuromodulation (dopamine, noradrénaline, sérotonine) et neuroendocriniens (hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes).

DEVELOPPER LES ETUDES SUR L'INFLUENCE DES EXPOSITIONS REPETEES A LA NICOTINE SUR LES STRUCTURES CEREBRALES ET LEUR FONCTIONNEMENT AU COURS DU DEVELOPPEMENT ET A L'AGE ADULTE

Il est montré dans les modèles animaux que l'administration répétée de nicotine modifie la morphologie des neurones localisés dans les régions impliquées dans les propriétés renforçantes des drogues et contribue à en modifier les propriétés fonctionnelles.

Lorsque l'imprégnation se fait pendant la période prénatale, une altération durable de l'organisation de certains réseaux cérébraux pourrait être à l'origine de déficits cognitifs observés à l'âge adulte. La participation de ces remaniements à la physiopathologie de la prise de substance reste encore à élucider. Le groupe d'experts recommande de développer des modèles animaux qui soient plus proches de la consommation humaine (quantité, chronicité...) et de rechercher l'influence d'administrations chroniques à la nicotine pendant le développement et chez l'adulte sur l'organisation du cerveau et ses modes de communication.

Les travaux relatifs aux effets de la nicotine et du tabac sur les fonctions cognitives chez l'homme sont encore très controversés et, pour certains, comportent des biais méthodologiques. Les effets cognitifs sont néanmoins intéressants car ils pourraient être renforçateurs du comportement tabagique. Le groupe d'experts recommande des recherches sur les effets cognitifs de la nicotine, et éventuellement d'autres composés de la fumée de tabac, par des études en double insu, avec mesure de la nicotinémie et comparaison à un placebo, incluant des fumeurs non abstinents, abstinents, des non-fumeurs, des ex-fumeurs et des fumeurs occasionnels. Il semble nécessaire de tester les effets dans un large éventail de tâches cognitives.

ETUDIER LE ROLE DES COMPOSANTS NON NICOTINIQUES ET DES ADDITIFS DANS LA DEPENDANCE

La fumée de tabac renferme des bêta-carbolines, comme l'harmane et le norharmane, qui ont des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases (MAO). L'action cérébrale de la nicotine est entretenue par différents neuromodulateurs comme la dopamine qui sont normalement dégradés par ces enzymes. Leur inhibition pourrait donc jouer un rôle dans la dépendance tabagique. Du fait qu'ils potentialisent l'action de ces neuromodulateurs en empêchant leur élimination, les IMAO auxquels s'exposent les fumeurs

auraient pour conséquence à long terme de maintenir une réponse cérébrale élevée à la nicotine. Le groupe d'experts recommande de mieux comprendre les interactions entre la nicotine et d'autres substances du tabac (y compris certains additifs) dans les mécanismes de neuromodulation. Les composés de la fumée de tabac (acétaldéhyde, bêta-carbolines…) peuvent également agir sur les fonctions cognitives susceptibles d'intervenir dans la dépendance et interférer avec la réussite du sevrage.

MIEUX CONNAITRE LES FACTEURS DE RISQUE DE DEPENDANCE AU TABAC ET PRENDRE EN CONSIDERATION L'EXISTENCE DE PERIODES CRITIQUES D'EXPOSITION (FŒTUS, NOURRISSON, ADOLESCENT)

Tout individu exposé à un moment ou un autre au tabagisme ne va pas nécessairement devenir dépendant et il est important de pouvoir décrypter certaines dimensions de personnalité ou certaines situations que l'individu devra gérer (notamment les événements stressants) qui sont susceptibles d'émerger comme facteurs de risque d'usage et de dépendance et dont l'impact peut varier au cours de la vie. À ce titre, le groupe d'experts recommande des études épidémiologiques longitudinales en France sur les jeunes en population générale afin d'identifier les facteurs majoritairement associés à l'usage régulier du tabac, à la survenue de la dépendance et à la capacité d'arrêt de la consommation.

Par ailleurs, quelques travaux épidémiologiques suggèrent une augmentation de l'usage du tabac, voire de la dépendance (une seule étude) chez l'enfant ou l'adolescent à la suite d'une exposition élevée *in utero*. Le groupe d'experts recommande d'identifier et d'exploiter les études épidémiologiques existantes qui permettraient d'estimer l'impact de l'exposition prénatale et néonatale au tabac sur le risque d'une dépendance ultérieure et de soutenir les cohortes en cours.

DEVELOPPER DES ETUDES PERMETTANT DE CONNAITRE LES GENES POTENTIELLEMENT IMPLIQUES DANS LA DEPENDANCE ET LES INTERACTIONS GENES-ENVIRONNEMENT

L'intervention de facteurs génétiques dans la dépendance est maintenant bien admise, mais peu de gènes ont été identifiés à ce jour. Les études s'orientent vers la recherche de variants de gènes du métabolisme des substances addictives du tabac, en premier lieu la nicotine, vers les gènes impliqués dans le mécanisme d'action de la nicotine et ceux qui interviennent dans la régulation des voies dopaminergique, sérotoninergique ou adrénergique.

L'objectif est de déterminer les assortiments de variants de gènes, les facteurs environnementaux et leurs interactions. Si la part des gènes impliqués est relativement faible (elle varie en général de 0,4 à 2 %), les interactions entre

certains gènes ou la vulnérabilité à certains facteurs peuvent augmenter considérablement le risque pour un individu (multiplié de 10 à 40 fois). Le groupe d'experts recommande de déterminer quelles composantes de la dépendance au tabac sont génétiquement déterminées, de rechercher la nature des interactions gène-gène et gènes-environnement et d'approfondir les recherches sur les différences génétiques en relation avec la dépendance entre les hommes et les femmes ou les différences selon l'âge.

L'identification des gènes impliqués dans la dépendance tabagique devrait se poursuivre par la recherche des mécanismes biologiques sous-jacents, à savoir s'ils agissent directement en altérant ou en stimulant la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la nicotine (et d'autres substances du tabac) et s'ils interfèrent avec les traits de personnalité ou l'état de dépression. Ils pourraient ne pas être spécifiques de l'action de la nicotine mais d'autres substances du tabac et éventuellement être impliqués dans d'autres types de dépendance. Enfin, il serait important de prendre en compte la balance entre les gènes néfastes et les gènes protecteurs vis-à-vis du risque de dépendance.

La connaissance des influences génétiques pourrait changer radicalement la manière de traiter ou de prévenir la dépendance : détecter les enfants à haut risque ; mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable ; proposer des stratégies plus efficaces pour soulager les patients des symptômes du sevrage ; prescrire en première intention la meilleure approche pharmacologique et/ou psychologique pour aider les fumeurs présentant une comorbidité.

PRECISER LE ROLE DES EFFETS SENSORIELS DU TABAC DANS LA DEPENDANCE ET L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS

L'ensemble des stimuli sensoriels peuvent faire partie du renforcement conditionné du fumeur et, associé à un comportement répétitif et compulsif, peut établir des circuits renforçateurs positifs et contribuer ainsi au maintien de la dépendance tabagique. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des recherches pour savoir si les effets sensoriels perpétuent la consommation, s'il existe une tolérance ou sensibilisation aux effets périphériques sensoriels des cigarettes en fonction du temps, quelle est la part des effets sensoriels périphériques dans le besoin de fumer après l'arrêt des cigarettes.

D'autres substances contenues dans la fumée du tabac pourraient participer aux effets sensoriels périphériques du tabac. Aussi, il serait intéressant de savoir si le tabac sans fumée a des propriétés sensorielles. Enfin, on peut se demander si en jouant sur les effets sensoriels périphériques des traitements substitutifs nicotiniques à absorption buccale on pourrait augmenter l'efficacité thérapeutique.

Communications

Vulnérabilité psychologique au tabagisme

On ne peut plus ignorer de nos jours que le tabagisme joue un rôle sur la régulation des émotions et de l'humeur et il est possible qu'il en ait un également sur les fonctions cognitives. Ce sont, en l'état actuel de la recherche, les raisons majeures qui sont invoquées et investiguées pour expliquer les liens entre affections psychopathologiques et tabagisme et qui ont amené la psychiatrie et la psychopathologie à s'intéresser de très près au tabagisme et à ses facteurs de vulnérabilité psychologique. Dans la perspective qui sera développée ici, c'est en lien avec les propriétés de la conduite tabagique que l'on peut comprendre qu'émergent certaines dimensions de tempérament ou de personnalité comme facteurs de risque du tabagisme.

On sait que tout individu exposé au tabagisme ne va pas obligatoirement développer une dépendance et il est très probable que certaines personnes y sont plus susceptibles que d'autres. La littérature est très fournie sur l'ensemble des variables psychologiques et psychosociologiques qui contribuent au début du tabagisme, à son maintien ou au développement des motivations pour l'arrêt. Dans le domaine de l'étude des liens entre tabagisme et régulation des émotions ou de l'activation physiologique et subjective, les travaux se situent à plusieurs niveaux d'analyse et de compréhension. La plupart assoient ces effets régulateurs sur les propriétés de la nicotine. Une littérature récente émerge pour souligner l'action des autres composants du tabac. Enfin, c'est la conduite tabagique dans son ensemble qui peut être prise en considération, étudiant à chaque stade l'évolution de l'intrication entre dépendances physiologique et psychologique. On a suggéré que les personnes les plus susceptibles de tirer bénéfice des propriétés renforçantes de la nicotine (et/ou des autres composants du tabac) sont justement celles qui présentent le plus de risques de devenir dépendantes (Pomerleau, 1995 et 1997). Une sensibilité plus aiguë aux effets de la nicotine a été incriminée (Pomerleau et coll., 1993). Une hypothèse opposée, fondée sur les effets aversifs du tabac procurés par les premières cigarettes chez tout individu, postulait que les sujets les moins sensibles à ces effets étaient les plus susceptibles de continuer à fumer du fait de cette tolérance initiale. Pour les auteurs mettant en exergue les effets renforçants positifs du tabagisme dans le développement et le maintien de la dépendance, c'est au contraire une plus grande sensibilité initiale qui permet de comprendre pourquoi un individu s'engage dans une consommation régulière, en dépit des effets aversifs.

Dans cette perspective, les études sur les dimensions de personnalité impliquées dans la vulnérabilité au tabagisme s'appuient sur des théories de la personnalité pouvant rendre compte des raisons pour lesquelles les effets psychologiques, comportementaux, psychobiologiques et psychophysiologiques du tabagisme pourraient être plus particulièrement recherchés par ces sujets et mener à la dépendance. Il existe un certain nombre de théories de la personnalité qui formalisent les différences individuelles dans la tendance à rechercher ou éviter l'activation (physiologique et/ou subjective). En même temps qu'Eysenck proposait dans les années 60 son modèle de personnalité à partir du concept de niveau optimum de stimulation (Eysenck, 1967), Zuckerman aux États-Unis développait sa théorie de la recherche de sensations à partir de la même hypothèse (Zuckerman, 1969). Ainsi, sous-tendues par une recherche ou mettant en œuvre des mécanismes de régulation émotionnelle particuliers, les dimensions impliquées dans le tabagisme qui émergent de la littérature sont issues de trois modèles contemporains de la personnalité : la recherche de sensations, l'extraversion et la recherche de nouveauté.

Recherche de sensations

La recherche de sensation se caractérise par le besoin d'expériences et de sensations variées, nouvelles, et complexes, et la volonté de s'engager dans des activités physiques et sociales risquées, expériences recherchées pour elles-mêmes (Zuckerman, 1979). La théorie de la recherche de sensations postule que les amateurs de sensations, quand ils se trouvent dans un état de non-stimulation avec une activité catécholaminergique faible, recherchent des substances ou comportements qui relèvent cette activité (Zuckerman, 1984). De plus, il semblerait que cette dimension de personnalité module les réponses subjectives et psychophysiologiques aux drogues. Hutchinson et ses collaborateurs (1999) ont montré qu'elle influence les effets stimulants de l'amphétamine. Selon les auteurs, « la recherche de sensations correspond à une haute sensibilité aux effets d'une substance psychostimulante ».

Plusieurs hypothèses sur les fonctions psychophysiologiques et psychobiologiques de la recherche de sensations, pouvant expliquer son implication dans les conduites de consommation, sont actuellement testées dans les travaux internationaux : augmentation du niveau d'activation corticale (voir par exemple Siegel et Driscoll, 1996 ; Wang et coll., 1999 ; Brocke et coll., 2000), augmentation de l'activation physiologique et subjective avec différents indices de cette activation mesurés (voir par exemple Pliner et Melo, 1997 ; Coventry et Constable, 1999), augmentation de l'activité catécholaminergique (voir par exemple Dellu et coll., 1996 ; Netter et coll., 1996 ; Laviola et coll., 1999).

Tous les travaux qui ont exploré la recherche de sensations dans le tabagisme ont clairement montré son implication. Les premières recherches montraient une corrélation positive entre intensité de la consommation tabagique et recherche de sensations (Kohn et Coulas, 1985 ; Thieme et Feij, 1986), parfois chez les hommes uniquement (Zuckerman et coll., 1972 ; von Knorring et Oreland, 1985). En 1980, Zuckerman et Neeb trouvaient une différence significative entre la recherche de sensations des femmes non fumeuses et de celles qui fumaient moyennement, ou même occasionnellement. Chez les femmes qui consommaient plus de deux paquets par jour, les notes de recherche de sensations retombaient au niveau des non-fumeuses. Zuckerman et Neeb (1980) suggéraient qu'elles recherchaient plus la sédation, également fournie par le tabagisme, que l'augmentation de l'activation. Une étude menée chez 178 étudiants de 18 à 22 ans comparant fumeurs et non-fumeurs ne trouvait des notes de recherche de sensations supérieures que chez les hommes (Golding et coll., 1983). Mais dans une étude postérieure, les différences apparaissaient dans les deux sexes, chez 1 071 étudiants âgés de 17 à 21 ans (Zuckerman et coll., 1990). Nous retrouvons des résultats similaires avec des échantillons de sujets fumeurs issus de la population générale (Carton et coll., 1994). Il est à présent clairement démontré que la recherche de sensations est une dimension impliquée dans plusieurs addictions (avec ou sans substance psychoactive : jeu pathologique, sports à risque, troubles alimentaires...) ; on la considère souvent comme un facteur commun de vulnérabilité à plusieurs conduites de prise de risques. Dans une étude menée chez 575 étudiants, la recherche de sensations prédit la polyconsommation d'alcool, de tabac et de marijuana (Martin et coll., 1992), et c'est son versant impulsif qui différencie fumeurs et non-fumeurs (Mitchell, 1999). Notons ici que c'est cette facette impulsive de la recherche de sensations qui est mise en exergue actuellement dans les addictions, Zuckerman et Kuhlman (2000) insistant sur ses liens avec la prise de risques dans six types de conduite (tabagisme, conduite automobile, usage d'alcool et de drogues, sexualité et jeu). Par ailleurs, les *tobacco chippers*, c'est-à-dire les individus qui tout en fumant régulièrement – au moins quatre jours par semaine avec un maximum de cinq cigarettes par jour (Shiffman, 1989) – échappent au phénomène de développement de la dépendance et de la tolérance, montrent également des niveaux de recherche de sensations élevés (Kassel et coll., 1994). Enfin, nous avons montré que la recherche de sensations tend à être liée au développement de symptômes émotionnellement déficitaires au cours d'un sevrage tabagique, tels qu'émoussement affectif, asthénie et perte d'énergie, qui pourraient être en partie expliqués par le déficit d'activation (physiologique et subjective) habituellement procurée par le comportement tabagique (Carton et coll., 2000). Nous insisterons sur les résultats remarquables d'une étude récente qui vont dans le sens de l'hypothèse d'une plus grande sensibilité aux effets de la nicotine chez les amateurs de sensations, montrant chez des jeunes adultes non-fumeurs que la recherche de sensations

est associée à une plus grande sensibilité initiale aux effets subjectifs provoqués par la nicotine (Perkins et coll., 2000). Par ailleurs, on a récemment montré qu'elle prédit également, tout autant que le neuroticisme et l'impulsivité, les sensations de *craving*, c'est-à-dire les besoins impérieux de consommation (Reuter et Netter, 2001).

Dans les études transversales menées chez les adolescents, la recherche de sensations émerge également de façon plus importante chez ceux qui fument (Brook et coll., 1997). Elle prédit non seulement l'usage de plusieurs substances psychoactives chez des lycéens, mais aussi leur utilisation de façon simultanée (Martin et coll., 1992). Plus spécifiquement, il apparaît que c'est la sous-dimension de recherche de désinhibition qui multiplie par 2 à 3 le risque chez les jeunes de consommer des cigarettes et de la marijuana, et que la dimension de recherche de danger et d'aventures ne joue aucun rôle (Kopstein et coll., 2001). La question de la minimisation des risques dans la recherche de sensations a été explorée pour le tabagisme chez 408 lycéens, auxquels il était demandé d'évaluer les risques de mortalité induits par des maladies causées par le tabagisme (cancer, emphysème, attaque d'apoplexie). Les adolescents fumeurs, bien que ne percevant pas moins ces risques liés au comportement tabagique que les jeunes non-fumeurs, ne les perçoivent pas plus élevés pour eux-même. De plus, la recherche de sensations apparaît associée à une minimisation de ce risque chez les garçons (Greening et Dollinger, 1991).

Quelques études longitudinales, encore trop rares, ont examiné le rôle de ces dimensions psychologiques dans l'initiation au tabagisme et la capacité à s'arrêter. Barefoot et ses collaborateurs ont publié en 1989 les résultats d'un suivi de 25 ans de 239 jeunes hommes étudiants en médecine. Ils ont utilisé des échelles d'évaluation de la personnalité largement validées – les échelles du MMPI (*Minnesota multiphasic personality inventory*) – et montré que la recherche de sensations, l'impulsivité et la tendance à la rébellion sont les dimensions de personnalité les plus impliquées dans le début du tabagisme, et que les sujets qui se sont mis à fumer au cours de ces années avaient une moins bonne image d'eux-mêmes lors de la première évaluation. Les sujets qui ont réussi à arrêter de fumer avaient des niveaux plus faibles sur les échelles d'hypomanie et de psychopathie. La remarquable étude de Lipkus et ses collaborateurs, publiée en 1994, a utilisé des données issues d'un suivi longitudinal d'étudiants, 3 810 hommes et 836 femmes pendant 20 ans. Les sujets ont rempli les échelles du MMPI lors de leur inscription à l'université dans les années 1964-1967. Ceux qui se sont mis à fumer étaient plus impulsifs, plus extravertis et présentaient des niveaux élevés de recherche de sensations. Les sujets qui continuaient à fumer 20 ans plus tard présentaient des scores élevés d'hostilité et de recherche de sensations, et ces résultats ne différaient pas en fonction du sexe. Très récemment, une étude longitudinale d'un an chez 252 lycéens a recherché les facteurs prédictifs du passage d'une consommation de tabac épisodique à une consommation régulière. La

recherche de sensations est apparue comme un des facteurs majeurs de cette évolution, ainsi que le stress perçu et la fréquence des actes de violence (Skara et coll., 2001).

Extraversion et neuroticisme dans le modèle de personnalité d'Eysenck

Eysenck a été le premier à présenter un modèle de personnalité basé sur le concept de niveau optimum de stimulation. Sa typologie d'extraversion-introversion a été érigée sur la base d'une théorie de l'activation corticale : la première et principale hypothèse de cette théorie est que, dans les mêmes conditions externes de stimulation faible, les extravertis sont caractérisés par une activation corticale faible et les introvertis par un niveau d'activation corticale élevé (Eysenck, 1967). Chaque individu possède un niveau optimum de stimulation personnel, c'est-à-dire le niveau de stimulation qu'un individu préfère en général pour fonctionner. Les introvertis aspirent à un niveau optimum de stimulation faible, alors que celui-ci est élevé pour les extravertis. Donc, les extravertis sont plus susceptibles de souffrir d'états de sous-activation, et ils adopteront des styles de vie différents des introvertis, recherchant plusieurs sources d'activation. Ils recourront à des activités ou à des substances qui augmentent ce niveau d'activation.

Des trois dimensions de la personnalité initialement identifiées par Eysenck, c'est l'extraversion que les premières études retrouvaient le plus fréquemment chez les fumeurs. Selon Eysenck (1973), les sujets extravertis, recherchant des moyens d'augmenter leur niveau d'activation corticale, sont susceptibles d'user de la nicotine à cet effet. Les résultats de nombreux travaux montraient alors une association entre tabagisme et extraversion (Gilbert, 1995 pour revue). Cependant, les études récentes ont échoué à retrouver des différences entre fumeurs et non-fumeurs sur cette dimension de personnalité, suggérant qu'elle est moins saillante dans la population actuelle de fumeurs. À l'inverse, depuis une quinzaine d'années, la dimension de neuroticisme (ou névrosisme) apparaît de plus en plus corrélée avec le début du tabagisme ainsi qu'avec le tabagisme régulier (Sieber et Angst, 1990 ; Gilbert et Gilbert, 1995 ; Kendler et coll., 1999). Cette dimension de personnalité, plutôt globale et désignant une vulnérabilité générale à vivre des affects négatifs, à l'anxiété..., prédit également la rechute tabagique, la dimension dépressive au sein du neuroticisme semblant jouer ici le rôle le plus important (Gilbert et coll., 1999). Les auteurs suggèrent que ces résultats sont dus à la diminution du tabagisme dans des sociétés où il est socialement réprimé, en particulier les États-Unis, et témoignent de sa prévalence plus visible, comme il en est par ailleurs pour les troubles psychopathologiques (dépression, troubles anxieux), chez les sujets qui commencent ou n'ont pu arrêter de fumer en dépit de la forte pression sociale (Gilbert et Gilbert, 1995).

Recherche de nouveauté dans le modèle tridimensionnel de Cloninger

Bien que la littérature tende parfois à assimiler la recherche de sensations à la dimension de « recherche de nouveauté » de Cloninger, les deux concepts ne se recoupent pas. Le modèle développé par Cloninger dans les années 1980 est un modèle général de la personnalité identifiant trois dimensions de base nommées « recherche de nouveauté », « évitement de la douleur » et « dépendance à la récompense », qui résulteraient de l'interaction entre des facteurs génétiques, physiologiques et l'environnement, chacune étant associée spécifiquement à l'activité d'un neuromédiateur. La recherche de nouveauté caractérise la tendance à manifester de l'intérêt face à des stimuli nouveaux, et à y répondre avec excitation. Elle mène fréquemment à une activité exploratoire dans le but de recevoir des récompenses et d'éviter activement la monotonie. Ce trait reflèterait le degré d'activation comportementale, qui est supposé être modulé par l'activité dopaminergique (Cloninger, 1987). Cloninger a plus tard développé un modèle de personnalité plus large, mais dans sa perspective initiale, la recherche de nouveauté peut être identifiée comme une variable de « tempérament », dans la mesure où les facteurs biologiques jouent un rôle plus important en comparaison de la recherche de sensations, conçue initialement par Zuckerman comme une dimension de personnalité davantage déterminée par des facteurs sociaux et environnementaux que le tempérament. Au niveau phénoménologique, ce sont les composantes de « recherche de nouvelles expériences » et de « susceptibilité à l'ennui » qui présentent le plus de points en commun avec la « recherche de nouveauté », en tant qu'elles ont en commun la tendance à approcher et rechercher la nouveauté, qui suscite une excitation, dans l'objectif d'éviter l'ennui. Face à la vogue du modèle de Cloninger et au regain d'intérêt pour celui d'Eysenck – plus spécifiquement porté sur la dimension de neuroticisme – Zuckerman a lui-même précisé les spécificités de son modèle, et la majeure partie de ses travaux depuis les années 1980 concerne les soubassements biologiques de la recherche de sensations. Dans un article de 1996 cosigné avec Cloninger, il examine les liens entre les trois modèles de personnalité (Zuckerman et Cloninger, 1996).

Comme pour d'autres addictions, on a pensé que la probabilité de devenir fumeur pouvait être une fonction de l'aptitude à rechercher la nouveauté et à s'attacher à des comportements récompensants. Cette dimension a été également reliée au tabagisme, les fumeurs des deux sexes obtenant des scores élevés en comparaison des normes de Cloninger (Pomerleau et coll., 1992). De plus, la dimension d'évitement de la souffrance était corrélée à la dépendance tabagique chez les femmes. Les auteurs suggéraient que la probabilité de devenir fumeur pouvait être fonction de l'aptitude à rechercher la nouveauté et que la dimension d'évitement de la souffrance prenait une part sans doute plus importante une fois la dépendance installée. Une étude

longitudinale a récemment été menée sur 1 849 parents d'adolescents et de jeunes adultes (1 101 femmes) ; l'Inventaire de tempérament et de caractère de Cloninger a été rempli par les jeunes adultes au bout de 14 ans de suivi des conduites de consommation des parents. Les résultats montrent que le tabagisme, la fréquence de la consommation d'alcool et des états d'ivresse sont associés à la « recherche de nouveauté » chez leurs enfants (jeunes hommes et femmes) (Ravaja et Keltikangas-Jarvinen, 2001).

Cette dimension de tempérament émerge également chez les jeunes fumeurs (Cloninger et coll., 1988 ; Wills et coll., 1994 ; Brook et coll., 1997 ; Killen et coll., 1997 ; Burt et coll., 2000). En France, une étude prospective a été menée pendant trois ans en suivant des lycéens parisiens de la seconde à la terminale (Michel et coll., 1998). Parmi les facteurs de vulnérabilité au développement de dépendances étudiés, la recherche de sensations et la recherche de nouveauté représentaient les dimensions les plus importantes dans les processus d'initiation et de maintien de conduites de consommation de substances psychoactives, la recherche de nouveauté plus particulièrement dans le tabagisme. Plusieurs modèles contemporains suggèrent que l'influence des dimensions de tempérament de Cloninger sur les consommations de substances psychoactives à l'adolescence n'est pas directe mais passe par l'association entre ces dimensions et d'autres variables environnementales et intra-personnelles : en particulier les capacités de contrôle de soi, les événements négatifs de vie, les compétences scolaires et les choix préalables de compagnons présentant des troubles des conduites (Wills et coll., 1998). Les capacités de contrôle de soi ainsi que les motivations à utiliser des substances pour réguler ses émotions semblent constituer les médiateurs les plus importants entre les dimensions de tempérament de Cloninger et l'usage et l'abus de substances à l'adolescence (Wills et coll., 1999).

Régulation des émotions

Le tabagisme agit sur les émotions et sur l'activation subjective. Les effets paradoxaux de la nicotine, perçus par l'individu comme stimulants et/ou sédatifs, font l'objet d'études physiologiques qui montrent d'une part l'hétérogénéité des résultats selon les paramètres observés (fréquence cardiaque de base, tension artérielle... ou activation corticale qui pour certains auteurs serait à l'origine des effets positifs de la nicotine sur les performances cognitives). D'autre part, ces effets varient selon la dose absorbée, l'intensité et la nature des stimuli et des caractéristiques de la personnalité des sujets. D'autres études s'intéressent à ces effets au niveau de l'expérience subjective de l'individu et montrent comment certains sujets sont plus susceptibles de fumer dans des états de tension et d'anxiété, et d'autres dans des états d'activation subjective faible. Les premières études qui ont décrit l'expérience subjective des fumeurs ont ouvert la voie aux recherches sur le rôle que

jouerait cette régulation de l'activation et des émotions dans la dépendance tabagique. Depuis maintenant une vingtaine d'années, la littérature sur le processus de régulation émotionnelle par le tabac s'est déployée, et en particulier sur son rôle exact dans des états émotionnels négatifs (voir par exemple Carmody, 1989 ; Gilbert, 1995).

L'idée n'est pas neuve. « Sans la participation de l'émotion, le fait de fumer devrait normalement cesser... » (Ikard et Tomkins, 1973). Tomkins a été le premier à présenter une différenciation de types de tabagisme, basée sur sa théorie de l'émotion (Tomkins, 1966a, 1966b et 1968), définissant quatre styles de tabagisme : tabagisme pour potentialiser une émotion positive, pour réduire une émotion négative, tabagisme d'habitude – sans régulation d'émotion – et tabagisme dépendant qui entraîne des émotions négatives et positives. La première tentative de développement d'une échelle à partir des paradigmes de Tomkins a été réalisée par Schwartz et Little (communication non publiée, 1965). Cette échelle a été révisée par Horn et Waingrow en 1966, et son analyse factorielle réalisée à partir des réponses de 2 094 fumeurs issus de la population américaine a fait émerger six facteurs de tabagisme : habituel, addictif, réduction d'émotion négative, à visée relaxante et hédonique, stimulant et sensori-moteur (Ikard et coll., 1969). Les tabagismes addictif et de réduction d'émotion négative présentaient la plus forte intercorrélation. La sous-échelle de plaisir a par la suite été modifiée pour isoler un type de fumeur qui ne tend pas seulement à se décontracter avec une cigarette, mais aussi fume plus quand il se trouve déjà agréablement détendu. Certains individus semblent ne jamais fumer quand ils sont tendus. Le deuxième modèle de liaison du tabagisme à l'émotion a été développé par McKennell et Thomas en Grande-Bretagne (McKennell et Thomas, 1967 ; McKennell, 1970). Il est basé sur les types d'occasions dans lesquelles on fume : irritation, détente, solitude, relations, accompagnement d'activité, substitut à la nourriture, augmentation de la confiance sociale. Dans une étude postérieure, s'y ajoute le tabagisme dissonant (McKennell, 1973). Le premier auteur à souligner l'aspect pharmacologique de la dépendance au tabagisme a été Russell, en pointant les lacunes des deux typologies précédentes (Russell, 1971). Il a repris les meilleurs items de ces deux classifications pour construire un questionnaire incorporant les aspects psychologiques, comportementaux et physiologiques du tabagisme (Russell et coll., 1974 ; traduction et validation : Carton, 1992). Son modèle de renforcement met en évidence le rôle de la nicotine dans les motivations et les gratifications apportées par la conduite tabagique. L'analyse factorielle des items retient six composantes : tabagisme stimulant, tabagisme hédonique, tabagisme psychosocial, tabagisme sensori-moteur, tabagisme addictif, tabagisme automatique. Il faut préciser que cet outil ne différencie pas des styles de fumeurs, mais des styles de tabagisme, qui peuvent s'associer en des patterns variables selon les fumeurs. Plus récemment, une analyse thématique des items des échelles existantes, menée conjointement avec une analyse de contenu d'entretiens réalisés avec 35 fumeurs, a conduit à la construction

d'un questionnaire français reprenant la majeure partie des items de l'échelle de Russell (Questionnaire de comportements tabagiques-2, Gilliard et coll., 2000) ; quatre dimensions sont retrouvées (dépendance, dimension sociale, régulation des affects négatifs et hédonisme) qui sont intégrées dans un modèle transactionnel du tabagisme conçu dans le cadre de la psychologie de la santé (Gilliard et Bruchon-Schweitzer, 2001).

Curieusement dans l'étude de Russell, alors que certains items provenaient du facteur de réduction d'émotion négative de Horn et du facteur d'irritation nerveuse de McKennell, aucun facteur sédatif ne se dégageait. Certains de ces items étaient saturés sur les facteurs addictif et stimulant, d'autres sur le facteur stimulant (Ikard et coll., 1969 ; Coan, 1973). Ce facteur sédatif avait déjà été le moins stable dans les analyses de McKennell, tendant aussi à se confondre avec le facteur addictif, et corrélé avec des échelles évaluant indépendamment le degré de dépendance (McKennell, 1973). La confusion qui entoure cette dimension sédative émane de deux faits. Premièrement, elle reflète la difficulté à déterminer a priori, pour tous les individus et quelles que soient les situations, la nature plaisante ou déplaisante d'un état d'excitation subjective. Par ailleurs, les modélisations de cette activation subjective ont permis d'en identifier deux dimensions, l'une qui relève d'états d'énergie agréablement qualifiés, l'autre d'états de tension habituellement désagréables (Thayer, 1989). Ces deux dimensions peuvent parfois s'associer. Un état d'anxiété, de tension, de haute activation subjective, n'est pas toujours ressenti par certaines personnes comme un état désagréable à éviter, mais plutôt comme un état excitant, éventuellement recherché. Le fait de fumer dans des situations de résolution de problèmes, certes anxiogènes, peut répondre plutôt à la potentialisation de l'activation qu'à sa sédation. En répétant l'analyse après avoir éliminé les items d'accompagnement d'activités, un facteur sédatif est ainsi apparu.

En fait, plusieurs questions persistent sur le rôle éventuellement anxiolytique du tabac. Ces questions sont parties de la constatation d'un paradoxe : le fait de fumer induit une augmentation significative de l'activation physiologique alors que les sujets se sentent subjectivement plus détendus, plus calmes (Frith, 1971 ; Gilbert, 1979). Un grand nombre de travaux ont été menés depuis pour éclaircir le rôle du tabac sur l'anxiété et ont abouti à des résultats contradictoires. Certaines études rapportaient une augmentation de la consommation en réponse à des états d'anxiété, utilisant des mesures objectives de l'absorption de nicotine (Dobbs et coll., 1981 ; Rose et coll., 1983 ; Gilbert et Spielberger, 1987 ; Pomerleau et Pomerleau, 1987). Par ailleurs, elles s'attachaient à vérifier que ces effets n'étaient pas simplement le reflet d'une réduction de la tension induite par le manque (Pomerleau et coll., 1984 ; Pomerleau, 1986). Les arguments les plus forts en faveur de l'action anxiolytique du tabac proviennent en fait de l'analyse des états émotionnels négatifs induits par le sevrage et des situations de rechute : une multitude d'études ont montré que la majorité d'entre elles surviennent dans des états

émotionnels négatifs, sont provoquées par des situations anxiogènes et conflictuelles. Cependant, on note depuis longtemps qu'un nombre faible mais substantiel de rechutes surviennent dans des états émotionnels positifs, ou sont provoquées par la consommation de nourriture ou d'autres substances telles que l'alcool (Marlatt et Gordon, 1980 ; Baker et coll., 1986). Par ailleurs, un ensemble non négligeable de résultats plus récents contredit l'hypothèse des effets anxiolytiques du tabac, retrouvant au contraire une réduction significative des niveaux d'anxiété après les premiers temps du sevrage en comparaison des niveaux évalués avant son début ; certains soutiennent même l'hypothèse d'effets anxiogènes de la nicotine (Perkins et coll., 1994 ; West et Hajek, 1997). Un certain nombre d'explications sont avancées pour éclaircir ces résultats contradictoires, dépendant certainement d'un ensemble de variables, dont les différents paramètres du stimulus générateur d'anxiété, la nature de la situation et de la tâche, la dose de nicotine et ses moyens d'absorption, et surtout les facteurs de personnalité (Gilbert et coll., 1999). Le consensus dégagé à l'heure actuelle est que le fumeur ajuste sa prise de nicotine en fonction de l'effet recherché, sédatif ou stimulant, et de la tâche à accomplir. En matière d'évaluation subjective des états émotionnels dans lesquels le fumeur allume une cigarette et des effets subjectifs retirés, la littérature contemporaine souligne l'intérêt de l'utilisation des « journaux de bord ». Dans une étude récente de ce type menée sur deux jours, des états émotionnels d'anxiété, de tristesse, de colère et de perte d'énergie conduisent à la prise d'une cigarette, mais aussi des états de bien-être. Les sujets rapportent un sentiment d'amélioration de ces états émotionnels après avoir fumé (Delfino et coll., 2001).

En conclusion, un certain nombre de dimensions de la personnalité émergent comme facteurs de risque de l'initiation et du maintien du tabagisme, en lien avec le développement de la dépendance. Certains auteurs, dont Zuckerman, les expliquent par des hypothèses de nature génétique et psychobiologique. Les autres travaux se focalisent sur les liens entre les fonctions psychophysiologiques qui sous-tendent la recherche de sensations et les effets de la nicotine. Dans ce cadre, les travaux récents dans la recherche de sensations sur la sensibilité aux effets psychophysiologiques et subjectifs de la nicotine, et plus généralement aux effets psychostimulants d'une substance, renforcent l'hypothèse qu'il s'agit d'une dimension pouvant favoriser l'entrée dans la dépendance. La dimension de recherche de nouveauté émerge également comme un facteur de risque de l'initiation du tabagisme. Cependant, il semblerait que la dimension d'évitement de la souffrance soit plus intimement liée à la dépendance, comme par ailleurs la dimension de neuroticisme qui émerge de la littérature depuis quelques années. Il est possible que ces résultats témoignent de l'effet anxiolytique (quel que soit son mode d'action) que les fumeurs retirent de leur tabagisme.

À cet égard, les modèles cognitifs et psychobiologiques des addictions ont mis de plus en plus en évidence le rôle des émotions dans leur développement, et ceci dans deux directions de recherche intriquées. D'une part certaines modalités spécifiques de traitement des émotions pourraient constituer des facteurs de vulnérabilité à l'adoption de conduites de consommation et au développement de dépendances ; dans ce cadre, les dimensions de personnalité témoignant de telles modalités spécifiques de gestion de l'émotion pourraient elles-mêmes être des facteurs de risque. D'autre part, les propriétés des substances pourraient être utilisées par les sujets dépendants pour aider à ce traitement des émotions. Dans ce cadre, Taylor et ses collaborateurs (1997) ont rappelé comment les travaux qui comprennent les addictions comme des désordres de la régulation émotionnelle ont pris leur source dans l'hypothèse d'automédication telle qu'elle a été formulée par Khantzian en 1985. Initialement, cet auteur a émis l'hypothèse que les sujets dépendants aux opiacés étaient beaucoup plus à la recherche d'une réduction d'émotions négatives de colère et de rage, susceptibles de les pousser à des comportements violents, plutôt qu'à la recherche d'effets euphorisants. D'autres auteurs observaient la même recherche d'effets calmants à l'aide des opiacés, ou d'effets au contraire stimulants pour combattre des états de vide et d'ennui ainsi que le manque d'énergie associé aux états dépressifs. Sur la base de ses recherches et de son expérience clinique, Khantzian a alors développé l'hypothèse d'automédication (Khantzian, 1985 et 1990). Cependant, il ajoutera plus tard qu'il existe de grandes variations interindividuelles dans le degré de différenciation émotionnelle (Khantzian, 1993), ce qui le mènera à affiner deux hypothèses relatives à la nature des liens entre émotions et addictions, hypothèses qui par ailleurs traversent toutes les théories formalisant ces relations : d'une part, certains sujets utiliseraient des substances ou des comportements pour réguler leurs émotions et leur humeur, des états dépressifs ou anxieux, d'autres sujets en revanche n'auraient qu'une perception relativement vague, diffuse, de leurs émotions et sentiments, et utiliseraient les substances pour lutter contre cette confusion. La difficulté à identifier et se représenter ses émotions serait palliée par l'introduction dans l'expérience du sujet d'une forme de souffrance interprétable et compréhensible. La conduite addictive permettrait alors, dans l'alternance d'états de détresse émotionnelle et de soulagement de cette détresse, la compréhension et la maîtrise de ses émotions. Si les problématiques psychopathologiques repérables dans le cadre des conduites de consommation lourdes ne sont certainement pas applicables à l'ensemble de la population des fumeurs, il est probable qu'elles sont tout à fait pertinentes dans certaines conduites tabagiques et que de telles investigations en clinique et en recherche sont heuristiques dans l'aide au maintien à long terme de l'arrêt.

Ainsi, au-delà des résultats qui ont permis de confirmer l'implication de la dimension de recherche de sensations dans plusieurs conduites de dépendance dont le tabagisme, il reste à continuer à explorer en psychopathologie l'étude de ses fonctions et des effets subjectifs recherchés par le sujet. En effet

dans cette perspective, on ne sait encore presque rien sur les fonctions que vient remplir la recherche de sensations et par là même sur ce qui fait que, au-delà des vulnérabilités génétique et biologique, les amateurs de sensations seraient plus susceptibles de développer une dépendance à une substance psychoactive. Les hypothèses de défaut d'activation physiologique ou d'activité neurobiologique sont activement mises à l'épreuve et il nous semble primordial de pouvoir les mettre en perspective avec les résultats d'investigations qui se situent au niveau de l'expérience subjective de l'individu et concernent les interprétations des effets et du rôle que joue son tabagisme sur la gestion de ses émotions et de l'activation.

Solange Carton
Laboratoire de psychologie clinique et de psychopathologie, Université René Descartes, Paris

BIBLIOGRAPHIE

BAKER TB, MORSE E, SHERMAN JE. The motivations to use drugs : a psychobiological analysis of urges. *In :* RIVERS C. ed, Nebraska Symposium on Motivation. University of Nebraska press1986, 34 : 257-323

BAREFOOT JC, SMITH RH, DAHLSTROM WG, WILLIAMS RB. Personality predictors of smoking behavior in a sample of physicians. *Psychol Health* 1989, **3** : 37-43

BROCKE B, BEAUDUCEL A, JOHN R, DEBENER S, HEILEMAN H. Sensation seeking and affective disorders : characteristics in the intensity dependence of acoustic evoked potentials. *Neuropsychobiology* 2000, **41** : 24-30

BROOK JS, WHITEMAN M., CZEILER LJ, SHAPIRO J, COHEN P. Cigarette smoking in young adults : childhood and adolescent personnality, familial, and peer antecedents. *J Genet Psychol* 1997, **158** : 172-188

BURT RD, DINH KT, PETERSON AV, SARASON IG. Predicting adolescent smoking : a prospective study of personality variables. *Prev Med* 2000, **30** : 115-125

CARMODY TP. Affect regulation, nicotine addiction, and smoking cessation. *J Psychoactive Drugs* 1989, **21** : 331-342

CARTON S. Recherche de sensations et émotions. Leurs relations de dépendance dans la dépression et le tabagisme. Thèse de doctorat en psychologie. Université Paris V - René Descartes, 1992

CARTON S, JOUVENT R, WIDLÖCHER D. Sensation seeking, nicotine dependence, and smoking motivation in female and male smokers. *Addict Behav* 1994, **19** : 219-227

CARTON S, LE HOUEZEC J, LAGRUE G, JOUVENT R. Relationships between sensation seeking and emotional symptomatology during smoking cessation with nicotine patch therapy. *Addict Behav* 2000, **25** : 653-662

CLONINGER CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants *Arch Genl Psychiatry* 1987, **44** : 573-588

CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, BOHMAN M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Expl Res* 1988, **12** : 494-505

COAN JM. Personality variables associated with cigarette smoking. *J Pers Soc Psychol* 1973, **26** : 86-104

COVENTRY KR, CONSTABLE B. Physiological arousal and sensation-seeking in female fruit machine gamblers. *Addiction* 1999, **94** : 425-430

DELFINO RJ, JAMNER LD, WHALEN CK. Temporal analysis of the relationship of smoking behavior and urges to mood states in men versus women. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 235-248

DELLU F, PIAZZA PV, MAYO W, LE MOAL M, SIMON H. Novelty-seeking in rats-biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology* 1996, **34** : 136-145

DOBBS SD, STRICKLER DP, MAXWELL WE. The effects of stress, and relaxation in the presence of stress on urinary pH and smoking behavior. *Addict Behav* 1981, **6** : 345-353

EYSENCK HJ. The biological basis of personality. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1967

EYSENCK HJ. Personality and maintenance of the smoking habit. *In* : Smoking behavior : motives and incentives. DUNN WL. ed, Winston, Washington, DC, 1973

FRITH CD. Smoking behavior and its relation to the smoker's immediate experience. *Br J Soc Clin Psychol* 1971, **10** : 73-78

GILBERT DG. Paradoxical tranquillizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull* 1979, **86** : 643-661

GILBERT DG. Smoking : Individual differences, psychopathology, and emotion. Taylor and Francis, Washington, DC, 1995

GILBERT DG, SPIELBERGER CD. Effects of smoking on heart rate, anxiety, and feelings of success during social interaction. *J Behav Med* 1987, **10** : 629-638

GILBERT DG, GILBERT BO. Personality, psychopathology and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behav Genet* 1995, **25** : 133-147

GILBERT DG, CRAUTHERS DM, MOONEY DK, MCCLERNON FJ, JENSEN RA. Effects of monetary contengencies on smoking relapse : influences of trait depression, personality, and habitual nicotine intake. *Expl Clin Psychopharmacol* 1999, **7** : 174-181

GILLIARD J, BRUCHON-SCHWEITZER M, COUSSON-GELIE F. Validation d'un questionnaire de comportements tabagiques (QCT2). *Psychologie et Psychométrie* 2000, **21** : 77-93

GILLIARD J, BRUCHON-SCHWEITZER M. Les conduites tabagiques et leurs déterminants. *In* : Personnalité et maladies. Stress, coping et ajustement. BRUCHON-SCHWEITZER M, QUINTARD B. eds, Dunod, paris, 2001

GOLDING JF, HARPUR T, BRENT-SMITH H. Personality, drinking and drug-taking correlates of cigarette smoking. *Pers Individ Dif* 1983, **4** : 703-706

GREENING L, DOLLINGER SJ. Adolescent smoking and perceived vulnerability to smoking-related causes of death. *J Pediatr Psychol* 1991, **16** : 687-699

HUTCHINSON KE, WOOD MD, SWIFT R. Personality factors moderate subjective and psychophysiological responses to d-amphetamine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999, **7** : 493-501

IKARD F, GREEN DE, HORN D. A scale to differenciate between types of smoking as related to the management of affect. *Int J Addict* 1969, **4** : 649-659

IKARD F, TOMKINS S. The experience of affect as a determinant of smoking behavior : a series of validity studies. *J Abnorm Psychol* 1973, **81** : 172-181

KASSEL JD, SHIFFMAN S, GNYS M, PATY J, ZETTLER-SEGAL M. Psychosocial and personality differences in chippers and regular smokers. *Addict Behav* 1994, **19** : 565-575

KENDLER K, NEALE M, SULLIVAN P, COREY L, GARDNER C, PRESCOTT C. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Medicine* 1999, **29** : 299-308

KHANTZIAN EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders : focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1259-1264

KHANTZIAN EJ. Self-regulation and self-medication factors in alcoholism and the addictions : similarities and differences. *In :* Recent developments in alcoholism. GALANTER M. ed, vol 8, Plenum, New-York, 1990

KHANTZIAN EJ. Affects and addictive suffering : a clinical perspective. *In :* Human feelings : explorations in affect development and meaning. ABLON L, BROWN D, KHANTZIAN EJ, MACK JE. eds, Analytic Press, Hillsdale, NJ, 1993 : 259-279

KILLEN JD, ROBINSON TN, HAYDEL KF, HAYWARD C, WILSON DM et coll. Prospective study of risk factors for the initiation of cigarette smoking. *J Consult Clin Psychol* 1997, **65** :1011-1016

KOHN PM, COULAS JT. Sensation seeking, augmenting-reducing, and the perceived and preferred effects of drugs. *J Pers Soc Psychol* 1985, **48** : 99-106

KOPSTEIN AN, CRUM RM, CELENTANO DD, MARTIN SS. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders : characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 195-203

LAVIOLA G, ADRIANI W, TERRANOVA ML, GERRA G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 1999, **23** : 993-1010

LIPKUS IM, BAREFOOT JC, WILLIAMS RB, SIEGLER IC. Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study. *Health Psychol* 1994, **13** : 149-155

MARLATT GA, GORDON JR. Determinants of relapse : implications for the maintenance of behavior change. *In :* Behavioral medicine : changing health lifestyles. DAVIDSON P, DAVIDSON S. eds, Brunner/Mazel, New York, 1980

MARTIN CS, CLIFFORD PR, CLAPPER RL. Patterns and predictors of simultaneous and concurrent use of alcohol, tobacco, marijuana, and hallucinogens in first-year college students. *J Subst Abuse* 1992, **4** : 319-26

MCKENNELL AC. Smoking motivation factors. *Br J Soc Clin Psychol* 1970, **9** : 8-22

MCKENNELL AC. A comparison of two smoking typologies. Tobacco Research Council. Research Paper, 12, London, 1973

MCKENNELL AC, THOMAS RK. Adult's and adolescent's smoking habits and attitudes. Government Social Survey, HMSO, London, 1967

MICHEL G, CARTON S, PEREZ-DIAZ F, MOUREN-SIMEONI MC, JOUVENT R. Symptomatologie dépressive et consommation de substances psychoactives chez des lycéens. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 1998, **10-11** : 531-536

MITCHELL SH. Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* 1999, **146** : 455-464

NETTER P, NENNIG J, ROED IS. Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior. *Neuropsychobiology* 1996, **34** : 155-165

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, GROBE JE, WILSON A. Greater sensitivity to subjective effects of nicotine in nonsmokers high in sensation seeking. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000, **8** : 462-471

PERKINS KA, SEXTON JE, STILLER RL, FONTE C, DIMARCO A, et coll. Subjective and cardiovascular responses to nicotine combined with caffeine during rest and casual activity. *Psychopharmacology* 1994, **113** : 438-444

PLINER P, MELO N. Food neophobie in humans : effects of manipulated arousal and individual differences in sensation seeking. *Physiol Behav* 1997, **61** : 331-335

POMERLEAU CS. Co-factors for smoking and evolutionary psychobiology. *Addiction* 1997, **92** : 397-408

POMERLEAU CS, POMERLEAU OF. The effects of a psychological stressor on cigarette smoking and on subsequent behavioral and physiological responses. *Psychophysiology* 1987, **24** : 278-285

POMERLEAU CS, POMERLEAU OF, FLESSLAND KA, BASSON SM. Relationship of Tridimensional Personality Questionnaire scores and smoking variables in female and male smokers. *J Subst Abuse* 1992, **4** : 143-154

POMERLEAU OF. Nicotine as a psychoactive drug : anxiety and pain reduction. *Psychopharmacology Bulletin* 1986, **22** : 865-869

POMERLEAU OF. Individual differences in sensitivity to nicotine : implications for genetic research on nicotine dependence. *Behav Genet* 1995, **25** : 161-177

POMERLEAU OF, TURK DC, FERTIG JB. The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav* 1984, **9** : 265-271

POMERLEAU OF, COLLINS AC, SHIFFMAN S, POMERLEAU CS. Why some people smoke and others do not : new perspectives. *J Consult Clin Psychol* 1993, **61** : 723-731

RAVAJA N, KELTIKANGAS-JARVINEN K. Cloninger's temperament and character dimensions in young adulthood and their relation to characteristics of parental alcohol use and smoking. *J Stud Alcohol* 2001, **62** : 98-104

REUTER M, NETTER P. The influence of personality on nicotine craving : a hierarchical multivariate statistical prediction model. *Neuropsychobiology* 2001, **44** : 47-53

ROSE JE, ANANDA S, JARVIK ME. Cigarette smoking during anxiety-provoking and monotonous tasks. *Addict Behav* 1983, **8** : 353-359

RUSSELL MAH. Cigarette smoking : natural history of a dependance disorder. *Br J Med Psychol* 1971, **44** : 1-16

RUSSELL MAH, PETO J, PATEL UA. The classification of smoking by factorial structure of motives. *J R Statl Soc* 1974, **137** : 313-346

SHIFFMAN S. Tobacco « chippers » individual differences in tobacco dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, **97** : 539-547

SIEBER MF, ANGST J. Alcohol, tobacco and cannabis : 12-year longitudinal associations with antecedent social context and personality. *Drug Alcohol Depend* 1990, **25** : 281-292

SIEGEL J, DRISCOLL P. Recent developments in an animal model of visual evoked potential augmenting/reducing and sensation seeking behavior. *Neuropsychobiology* 1996, **34** : 130-135

SKARA S, SUSSMAN S, DENT CW. Predicting regular cigarette use among continuation high school students. *Am J Health Behav* 2001, **25** : 147-156

TAYLOR GJ, BAGBY RM, PARKER JDA. Disorders of affect regulation : alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press, Cambridge, 1997

THAYER RE. The biopsychology of mood and arousal. Oxford University Press, New-York, 1989 : 234p

THIEME RE, FEIJ JA. Tyramine, a new clue to disinhibition and sensation seeking ? *Pers Individ Dif* 1986, **7** : 349-354

TOMKINS SS. Theoretical implications and guideliness to future research. *In* : Behavioral aspects of smoking : a conference report. MAUSNER B, PLATT E. eds, Health Education Monographs, Sup 1966a, **2** : 35-48

TOMKINS SS. Psychological model for smoking behavior. *Am J Public Health* 1966b, **12** : 17-20

TOMKINS SS. A modified model of smoking behavior. *In* : BORGATTA E, EVANS R. eds, Smoking, health and behavior. Aldine, Chicago, 1968

VON KNORRING L, ORELAND L. Personality traits and monoamine oxidase in tobacco smokers. *Psychol Med* 1985, **15** : 327-334

WANG W, MEI XF, DU L, LU SW, FU XM, WANG YH. Personality correlates of auditory augmenting responses to clicks repeated arround 2Hz. *J Neural Transm* 1999, **106** : 559-568

WEST R, HAJEK P. What happens to anxiety levels on giving up smoking ? *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1589-1592

WILLS TA, SANDY JM, SHINAR O. Cloninger's constructs related to substance use level and problems in late adolescence : A mediational model based on self-control and coping motives. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999, **7** : 122-134

WILLS TA, VACCARO D, MCNAMARA G. Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use : an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse* 1994, **6** : 1-20

WILLS TA, WINDLE M, CLEARY SD. Temperament and novelty seeking in adolescent substance use : convergence of dimensions of temperament with constructs from Cloninger's theory. *J Pers Soc Psychol* 1998, **74** : 387-406

ZUCKERMAN M. Theoretical formulations. *In* : Sensory deprivation : fifteen years of research. ZUBEK JP. ed, Appleton Century Crofts, New York, 1969

ZUCKERMAN M. Sensation seeking : beyond the optimal level of arousal. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1979

ZUCKERMAN M. Sensation seeking : a comparative approach to a human trait. *Behav Brain Sci* 1984, **7** : 413-471

ZUCKERMAN M, BONE RN, NEARY R, MANGELSDORFF D, BRUSTMAN B. What is the sensation seeker ? Personality trait and experience correlates of the sensation seeking scales. *J Consult ClinPsychol* 1972, **39** : 308-321

ZUCKERMAN M, NEEB M. Demographic influences in sensation seeking and expressions of sensation seeking in religion, smoking and driving habits. *Pers Individ Dif* 1980, **1** : 197-206

ZUCKERMAN M, BALL S, BLACK J. Influences of sensation seeking, gender, risk, appraisal, and situational motivation on smoking. *Addict Behav* 1990, **15** : 209-220

ZUCKERMAN M, CLONINGER C. Relationships between Cloninger's, Zuckerman's, and Eysenck's dimensions of personality. *Pers Individ Dif* 1996, **21** : 283-285

ZUCKERMAN M, KUHLMAN D. Personality and risk-taking : common biosocial factors. *J Pers* 2000, **68** : 999-1029

Déterminants sociaux dans la dépendance au tabac

La quasi-totalité de la littérature scientifique consacrée à la dépendance au tabac évoque des déterminants biologiques. Les études évoquant les déterminants psychologiques sont beaucoup moins nombreuses. La question des déterminants sociaux est, quant à elle, peu évoquée comme telle. Nous la déclinerons ici sous deux formes : y a-t-il des déterminants sociaux qui puissent rendre compte, partiellement ou totalement, du phénomène de la dépendance tabagique ? Quels sont-ils et quelles preuves a-t-on à leur sujet ?

L'exploration de ces questions introduit une référence à la notion de « dépendance ». Cette référence ne saurait aller sans définition précise. Seront suivis ici les éléments de définition du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1995). La question des motivations à fumer en général ne sera donc pas abordée, et nous nous concentrerons sur les causes et les systèmes de causes qui font qu'un fumeur obéit à une envie compulsive, souvent en contradiction avec le comportement qu'il souhaiterait avoir si, selon ses propres déclarations, sa volonté était intacte dans sa relation au tabac.

Les réponses présentées seront modulées selon les différentes hypothèses explicatives de la dépendance à l'égard des substances psychoactives en général, et du tabac en particulier.

Si les fumeurs dépendants obéissent à un modèle de type psychopharmacologique et que ce dernier rende correctement compte de tous les comportements de tous les fumeurs dépendants, il n'y a aucun déterminant social à chercher.

Si le modèle psychopharmacologique rend bien compte des comportements d'un sous-ensemble de fumeurs dépendants mais pas de tous les fumeurs ou s'il ne rend qu'imparfaitement compte des comportements de tous les fumeurs dépendants, il y a place pour un complément d'hypothèses faisant appel à la connaissance sociologique du phénomène tabagique.

Ces différentes hypothèses et sous-hypothèses structurent la présentation qui suit (figure 1).

Les idées exprimées dans cet article reprennent largement, en les réorganisant, celles qui ont déjà été exposées dans d'autres publications (Karsenty, 1989 ; Hirsch et Karsenty, 1992 ; Slama et Karsenty, 1993 ; Karsenty, 1998).

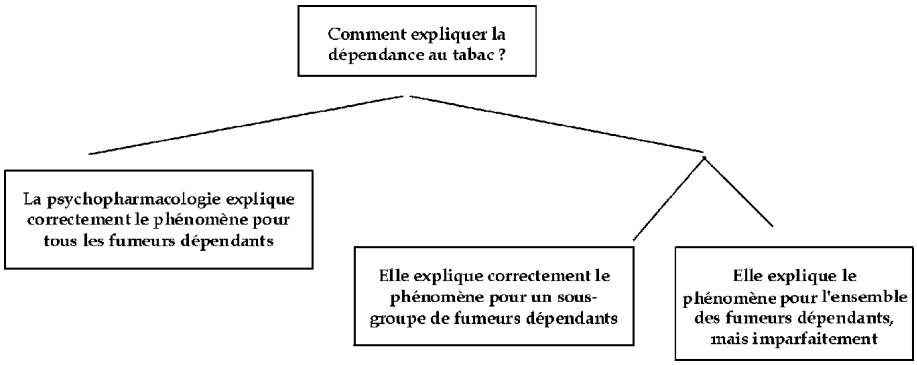


Figure 1 : Place éventuelle des déterminants sociaux dans la dépendance tabagique

Dépendance à l'égard de la nicotine pour un sous-groupe de fumeurs

La première hypothèse examinée consiste à envisager un scénario dans lequel il y aurait d'une part, des fumeurs dépendants à l'égard de la nicotine, d'autre part des fumeurs « sociaux », attachés à leur habitude au point de correspondre à la définition de la dépendance déjà référencée.

Quelle serait aujourd'hui la proportion de ces fumeurs sociaux ? Et pourquoi continueraient-ils à fumer ?

Estimation du sous-groupe des fumeurs « sociaux »

Pour la première de ces deux questions, nous proposons deux approches. La première est statistique, la seconde exploite les résultats négatifs du test de dépendance à la nicotine.

Données statistiques sur le tabac

Si l'on se contente d'observer les évolutions du tabagisme en France, sachant qu'un grand nombre de pays développés ont suivi les mêmes évolutions et, en particulier, la même irruption et évolution du tabagisme féminin, on peut constater un ensemble de faits qui peuvent être synthétisés comme suit. Entre 1953 et 2000, la prévalence tabagique des Français n'a cessé de diminuer ; ce fait est essentiellement expliqué par l'évolution du tabagisme masculin. Le tabagisme féminin a connu une période de forte croissance chez les jeunes à partir de la décennie 1970, mais l'effet de cohorte qui s'en est déduit paraît devoir s'achever (Aliaga, 2001) sans que les taux de tabagisme féminin atteignent les taux masculins, quel que soit l'âge à partir de 18 ans, et malgré la diminution du tabagisme masculin. Le tabagisme juvénile, mal connu avant 1976, a également enregistré une chute de prévalence en 30 ans, l'inversion de tendance paraît néanmoins assez nette à la fin des années 1990.

Les ventes de tabac n'ont cessé d'augmenter à population constante de 1945 à 1975. Elles ont culminé en plateau de 1975 à 1992, passant par un maximum historique en 1985. Elles ont significativement décru à partir de 1992.

La coexistence de ces faits, ainsi que les données d'enquêtes déclaratives, obligent à admettre que, plus la prévalence de fumeurs diminue, plus les fumeurs restants diffèrent d'une période à l'autre. Les fumeurs de 2003, quels que soient leur âge et leur sexe, se caractérisent par une consommation quotidienne moyenne bien plus importante qu'autrefois et un attachement plus viscéral à leur produit. Il est remarquable que la diminution de la prévalence tabagique avec l'âge s'accompagne également d'une augmentation de la proportion des fumeurs les plus dépendants au sens du test de Fagerström (voir figure 2) (Oddoux et coll., 2002).

Les politiques de lutte contre le tabagisme ont toutes eu une certaine efficacité, mais elles ont manifestement changé leurs outils au cours de la période analysée et ces modifications révèlent, elles aussi, une certaine convergence des observateurs sur les modifications survenues dans la population des fumeurs. La raison de cette évolution des outils des politiques publiques réside sans doute dans l'évolution de la masse des fumeurs « nondépendants ». Sans doute la proportion de fumeurs non-dépendants était-elle plus élevée en 1953. À cette date, environ les trois quarts des adultes de sexe masculin étaient fumeurs réguliers (Hill et Laplanche, 2003). Cette prévalence a diminué spontanément jusqu'en 1976, à la fois par diminution des nouvelles recrues et arrêt du tabac de fumeurs adultes. Il est remarquable qu'aucune politique publique ne puisse en être créditée. Seul l'essoufflement d'un effet de mode allié à l'expérience spontanée, sans doute sélective, des dégâts du tabagisme sur la santé – incluant la surmortalité des fumeurs – explique cette évolution à la baisse. En revanche, le taux de tabagisme féminin, certes relativement bas au début de la période, s'est maintenu sans fléchir (Karsenty et coll., 2000).

La loi anti-tabac de 1976, dite loi Veil, a été caractérisée par un important effet d'annonce, étant la première à créer des normes publiques pour encadrer des comportements jusqu'ici vécus comme comportements privés. Elle fut accompagnée des premières campagnes médiatiques financées et conçues par les pouvoirs publics. Mais les contraintes qu'elle souhaitait instaurer (décret de 1977 sur l'interdiction de fumer dans les locaux scolaires et les établissements de soins) furent rapidement caduques. De 1976 à 1991, date de la loi Évin, l'efficacité de la loi Veil et des actions qui l'accompagnèrent paraît néanmoins démontrée par la stagnation des ventes en quantité par personne ainsi que par la poursuite d'une diminution des prévalences masculines à tous les âges et la diminution des prévalences juvéniles des deux genres. Les arrêts du tabac concerne alors de plus en plus de fumeurs préoccupés par les risques pour la santé et leur décision est beaucoup moins spontanée et silencieuse que celle des fumeurs de la période précédente.

Le resserrement du phénomène tabagique sur un plus petit nombre d'adeptes plus dépendants de leur habitude commence alors à se faire sentir dans l'insensibilité croissante de ces derniers à l'égard des informations sur les risques du produit. L'efficacité de la loi Evin de 1991 tient manifestement à la force des contraintes externes, à la fois matérielles et symboliques : augmentation des prix, interdiction de toute publicité, interdiction générale de fumer dans les lieux publics clos et couverts.

Les campagnes médiatiques menées par l'Inpes (Institut national de prevention et d'éducation pour la santé ; cet établissement public a repris les missions du Comité français d'éducation pour la santé) dix ans plus tard (2002-2003), prennent acte de la difficulté grandissante à obtenir l'arrêt du tabac par une persuasion légère et humoristique se voulant « non culpabilisante ». Elles émettent désormais des messages froids, objectifs et rationnels sur les dangers chimiques de la cigarette. La contrainte légale d'accès au produit pour les plus jeunes semble également inéluctable à ce jour.

La leçon à tirer de cet ensemble de données est qu'il existe bien des fumeurs réguliers, occasionnels ou simples expérimentateurs (personnes ayant fumé une ou plusieurs cigarettes à la seule fin d'en faire l'expérience), non dépendants, aptes à abandonner leur habitude ou à ne pas donner suite à leurs essais sans injonction et sans contraintes externes, comme le montre la diminution substantielle de la prévalence masculine dans la période 1955-1975. Nous manquons de données pour savoir si la stagnation des prévalences féminines de cette période est due à un effet de résistance à l'arrêt du tabac, donc de plus forte dépendance, lorsque la population des fumeuses concernées est relativement minoritaire, effet de sélection déjà évoqué, ou à un recrutement plus abondant de plus jeunes adeptes, préfigurant l'explosion égalitaire des années 70 et compensant un substantiel fléchissement de l'effet de mode identique à celui des hommes.

Si l'on tire cette conclusion concernant la période 1955-1975, il faut logiquement en tirer une autre, de même nature, concernant la période 1976-2000 : les fumeurs dépendants comprennent forcément un sous-ensemble de consommateurs dont l'attachement au produit est important mais néanmoins sensible à des contraintes sociales, sensibilité qui leur permet d'arrêter leur habitude avec succès, majoritairement sans recours à des thérapies de substitution ou à une aide médicale quelconque (Aliaga, 2002).

Quelle est l'importance numérique de ce sous-ensemble de fumeurs « sociaux » ? Il est, dans l'état actuel des données disponibles, impossible de l'estimer. Mais il paraît raisonnable de concevoir que, comme l'ensemble des fumeurs non dépendants, ce sous-ensemble n'ait pas la même importance relativement à l'ensemble des fumeurs lorsque la prévalence évolue. Sa part relative serait plus faible lorsque la prévalence est faible, car on peut concevoir que c'est le noyau dur des fumeurs physiquement très dépendants au tabac qui constitue l'essentiel des effectifs de fumeurs lorsqu'on arrive à de

faibles prévalences. Cette appréciation est suggérée par la structure transversale des fumeurs par âge et sexe interrogés sur le critère le plus discriminant du test de Fagerström (Oddoux et coll., 2002) (figure 2).

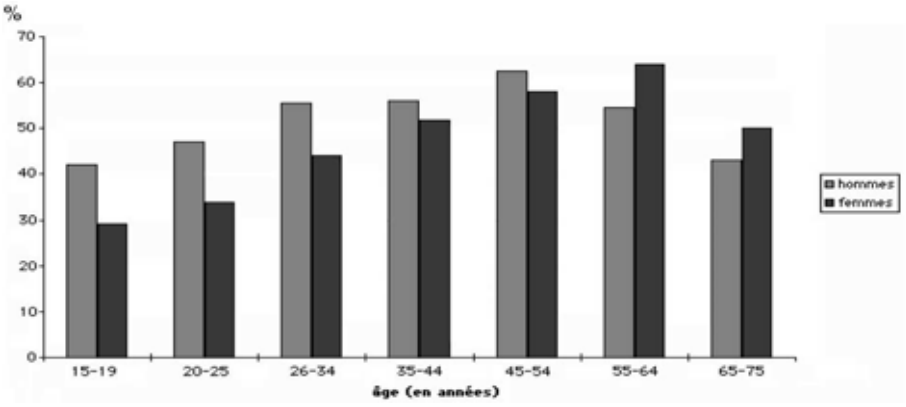


Figure 2 : Pourcentages de fumeurs réguliers fumant leur première cigarette dès la première heure après le réveil, en fonction de l'âge et du sexe.
Source : Baromètre santé P000 CFES/INPES

On peut en effet estimer que l'effet de sélection des fumeurs les plus dépendants à mesure que l'âge augmente se retrouverait confirmé lorsque la diminution du tabagisme est due à d'autres causes que l'avancée en âge : contrainte de prix, considération pour la santé. Néanmoins, alors qu'en 2000 la prévalence des fumeurs réguliers était de 27 % de la population de 15 ans et plus (Aliaga, 2001), il paraît vraisemblable qu'au moins un cinquième d'entre eux étaient des fumeurs dépendants « sociaux ». Dans cette hypothèse, l'histoire future du déclin du tabac devrait montrer, comme cela a été le cas aux États-Unis, en Suède ou au Royaume-Uni, que la proportion de fumeurs totalement insensibles à l'environnement social se situe à un niveau de prévalence beaucoup plus bas, plus proche de 10 % que de 30 %.

Réponses négatives au test de dépendance à la nicotine

Au moins deux enquêtes françaises permettent d'affirmer que tous les fumeurs ne sont pas dépendants à la nicotine. Une analyse réfléchie des données permet d'assurer que tous les autres ne sont pas simplement des fumeurs que l'on pourrait qualifier de « non dépendants ».

En 1982, l'équipe du professeur Lagrue a eu l'excellente idée, sans précédent à l'époque et sans émule jusqu'à une date récente, d'appliquer l'intégralité du test de Fagerström, tel qu'il se présentait à l'époque, à un échantillon représentatif des fumeurs français recrutés par un institut de sondage professionnel

(Lagrue et coll., 1983). À l'époque, où la prévalence tabagique globale des adultes était de 45 %, le tiers de l'échantillon (34 %) des fumeurs a obtenu un score inférieur ou égal à 3, presque la moitié a obtenu un score compris entre 4 et 6. Seuls 19 % ont eu un score égal ou supérieur à 7. À l'époque, et selon les écrits du Dr Fagerström lui-même, seuls ces derniers pouvaient être considérés comme dépendants à la nicotine. Cette proportion est inférieure à celle des fumeurs réguliers de 15 ans et plus ayant essayé d'arrêter de fumer sans pouvoir y arriver : 63 % (Aliaga, 2002) ou déclarant leur envie d'arrêter : 63,5 % (Oddoux et coll., 2002). L'envie d'arrêter est, par ailleurs, significativement corrélée à la dépendance mesurée à la nicotine (Oddoux et coll., 2002).

Au cours de l'administration du questionnaire pour l'édition 2000 de l'enquête du « Baromètre santé », les fumeurs devaient répondre à la question « Quand fumez-vous votre première cigarette ? » et les réponses ont été analysées selon que cette cigarette était fumée ou non dans la première demi-heure suivant le réveil (Oddoux et coll., 2002). Il en résulte que 37,2 % des fumeurs adultes réguliers fument leur première cigarette dans la première demi-heure suivant le réveil, dont moins du tiers (11,1 % de tous les fumeurs réguliers) dans les 5 premières minutes. Cette proportion qui indique grossièrement la part relative de fumeurs dépendants à la nicotine, avec au moins autant de certitude que le test de Fagerström tout entier, est également inférieure à celle des fumeurs ayant essayé d'arrêter de fumer sans pouvoir y arriver ou ayant déclaré leur envie d'arrêter (cf. chiffres cités précédemment).

Dimensions d'une dépendance non pharmacologique

La position occupée par la sociologie dans l'explication d'une dépendance comportementale est différente, par nature, de celle de la psychologie. En effet, cette dernière peut, en toute légitimité, établir des hypothèses qui minimisent le rôle psychopharmacologique prêté à la nicotine et relever l'importance d'une histoire psychique singulière pour expliquer un accrochage sélectif à une substance psychoactive. Sa capacité de mise en évidence démonstrative de déterminants psychologiques indépendants de l'action psychopharmacologique de la substance concernée paraît faible et cette démonstration n'a d'ailleurs pas été tentée à notre connaissance.

Les raisons pour lesquelles les dimensions sociales de l'initiation au tabac puis du maintien du comportement tabagique ne peuvent être ignorées ou minimisées résident dans leur capacité à expliquer des évolutions de prévalence inexplicables si l'on prend en compte le seul facteur psychopharmacologique, même si ce dernier est complété par la génétique. Ces raisons ont déjà été exposées (Hirsch et Karsenty, 1992).

Comme un grand nombre d'autres comportements tels que, par exemple, l'habillement ou les préférences musicales, l'usage du tabac a un rôle qui, selon les circonstances et les choix du sujet, peut être intégrateur ou

distinctif. Le polymorphisme sémantique de la cigarette a déjà été remarqué et bien décrit (Lesourne, 1984).

Lorsqu'un individu cherche prioritairement à signifier son intégration au sein d'un groupe d'appartenance et que, parmi d'autres, le fait de fumer signe cette intégration, l'imitation d'autrui est un outil privilégié pour cet objectif. De nombreuses études qualitatives ont rapporté que l'initiation à la première cigarette autant que le tabagisme habituel dans le groupe juvénile correspondaient à cette fonction de signe intégrateur.

La distinction est un mécanisme qui met en jeu simultanément le groupe d'appartenance dont on entend se distancer et le groupe de référence dont on souhaite signifier qu'on en fait symboliquement partie, malgré une distance réelle, parfois physique comme la différence d'âge ou l'éloignement géographique, parfois créée par une distance sociale objective. Ainsi, le tabagisme juvénile et le tabagisme féminin relèvent de la fonction distinctive ou de la fonction intégratrice selon les circonstances. Le premier est distinctif aux âges les plus jeunes, quand le groupe des fumeurs réguliers représente moins de 20 % de la classe d'âge et que la référence au comportement adulte, au sens de la césure avec l'enfance, est alors très claire. Il devient peu à peu intégrateur, en particulier pour les nouveaux entrants, à l'âge de 17-18 ans. Le tabagisme féminin relève d'une même analyse lorsqu'on observe ses significations au cours de l'histoire. Il a été marginalisant puis distinctif et ne s'est imposé en France comme modèle de comportement normal que fort récemment, dans les années 1970.

Comme le vêtement ou la coiffure, le tabagisme s'intègre à une « image de soi » qu'il s'agit de donner à l'extérieur mais parfois à l'usage de publics déterminés. Cela explique le paradoxe de grands fumeurs dont la consommation à domicile, en fin de semaine ou en vacances, est pratiquement nulle. À l'inverse, d'autres utilisent le tabac comme une « béquille » dans les relations sociales qui sont les plus difficiles pour eux et qui peuvent se trouver être les périodes de loisirs ou de contact avec des partenaires à séduire. D'une façon générale, qu'il ait une fonction intégratrice ou distinctive, le comportement tabagique d'un individu relevant de cette analyse n'est jamais indépendant de ce qui se produit collectivement dans son groupe d'appartenance ou de référence. On pourrait tenter de rattacher ce lien à un effet de type « loi de Ledermann » qui établit, pour la consommation d'alcool, qu'un rapport constant existe entre les effectifs des buveurs excessifs et ceux des buveurs moyens selon une courbe log-normale (Ledermann, 1956).

L'attachement durable au tabac est le résultat d'une représentation du sujet selon laquelle ce comportement tempère efficacement les problèmes émotionnels nés de la relation à autrui. Il ne faut pas s'étonner, dans ce cadre, de voir que la privation collective de ce comportement par la réglementation (salles de spectacles ou, plus récemment, nombreux espaces publics clos et couverts) ne frustre pas la totalité des fumeurs, loin s'en faut, ni l'ensemble de

ceux que l'on considère comme les plus attachés à une prise fréquente et régulière de leur produit.

Il ne faut pas non plus s'étonner de ce que la stratégie d'arrêt du tabac par diminution progressive des doses soit généralement suivie d'échec. En effet, lorsque le choix de fumer ou non existe, la limitation du nombre de circonstances où ce comportement viendra résoudre un problème ressenti par le sujet paraît absurde et ne résiste pas à la pression du quotidien.

La nicotine comme facteur non exclusif de la dépendance tabagique

Dans cette section, nous considèrerons une hypothèse différente. Si la nicotine agit sur l'ensemble des fumeurs, on pourrait la considérer comme un simple renforçateur chimique, d'impact éventuellement variable selon les individus. Son pouvoir addictif, loin de soumettre les fumeurs à une véritable dictature biologique, nécessiterait toujours d'autres facteurs favorisant pour empêcher le fumeur de se débarrasser de son habitude et le rendre dépendant au sens du DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1995).

La recherche des autres facteurs susceptibles d'expliquer un attachement excessif au tabac mène à trois courants de recherche qui, quoiqu'ils ne puissent être présentés comme des écoles « sociologiques », font une large place à la considération des facteurs sociaux ou psychosociaux pouvant expliquer un attachement « irraisonné » au comportement tabagique.

Théorie de l'action raisonnée

La théorie de l'action raisonnée (Ajzen et Fishbein, 1980) présente un modèle d'explication des comportements qui semble s'affranchir totalement de la notion de dépendance. Les individus agissent selon leurs représentations qui dépendent de leurs connaissances (Quelles sont les conséquences de mon tabagisme ou de mon abstention de fumer ?) et selon une valorisation personnelle de ces conséquences. Ils sont sensibles aux pressions sociales mais ils les perçoivent à travers un filtre sélectif et subjectif et en tiennent compte inégalement. La décision qui en résulte ressemble à ce que la microéconomie nommerait un « état d'équilibre ».

Si l'on tient compte de la capacité de cette approche à effectuer au moins un « débroussaillage » du rapport au tabac, l'investigation des déterminants non psychopharmacologiques devra impérativement tenir compte des connaissances du sujet sur les dangers du tabac, des représentations personnelles qu'elles impliquent, de l'appréciation qu'elles induisent quant au tabagisme personnel, des représentations des conséquences attendues d'un éventuel arrêt du tabagisme. Elle devra aussi se soucier de connaître l'environnement social influent (parents, conjoint, groupe de pairs).

Appliqué au problème du tabac, ce modèle est proche de la démarche empirique de Marsh (1988) ou de Chapman (1986) : l'échec à anticiper les inconvénients du tabagisme et le maintien de cette habitude seraient moins le résultat d'une dramatique addiction à une drogue que de l'absence de messages suffisamment forts et cohérents pour déstabiliser un équilibre satisfaisant et bien installé.

Il est également compatible avec une éventuelle application d'un modèle ledermannien (Ledermann, 1956) au tabagisme où chaque fumeur serait « prédit » par la proportion de fumeurs dans un groupe social particulier (âge, sexe, activité) et participerait à son tour au tabagisme des autres fumeurs.

Il est fréquent de considérer que l'absence de volonté du sujet sous la dépendance d'une quelconque substance psychoactive est prouvée par le fait que, connaissant les dangers que représente la consommation du produit pour sa santé et les risques pour sa vie, le sujet n'en demeure pas moins consommateur. Une approche telle que la théorie de l'action raisonnée et, d'une façon générale, toute approche microéconomique de la satisfaction du consommateur ne manqueront pas d'évaluer la perception du risque pour la santé dans la situation concrète du sujet décideur et non dans l'opinion de l'observateur. On constate alors que la valorisation du temps est une variable majeure à prendre en compte (Karsenty, 2002). Lorsque la valeur du présent est très élevée et la valeur de l'avenir faible, ce qui est le cas des jeunes relativement aux plus âgés, des célibataires sans enfants relativement à ceux qui ont charge de famille, des combattants en guerre relativement aux habitants des pays en paix, des personnes en état de précarité réelle ou subjective, quelle qu'en soit la raison – malnutrition, pauvreté, chômage, disjonction familiale – on ne doit pas s'étonner qu'un message de danger seulement probable et substantiellement différé dans le temps soit inefficace. L'avantage de renoncer au tabac est alors véritablement très faible, sauf lorsque son prix monétaire est élevé.

Théorie du conditionnement acquis

Selon la théorie du conditionnement acquis, les comportements associés à une situation émotionnelle particulière ont vocation à se renouveler et chaque renouvellement d'une association comportement/contexte (stimulus) sera producteur d'un « renforcement » – c'est-à-dire d'une augmentation de probabilité de survenue du comportement en raison de son effet de récompense – de la fonction assignée au comportement, de l'attente de son effet (Kasner, 1982). Il y a conditionnement lorsqu'un fumeur associe automatiquement une situation, une pensée ou un sentiment avec l'acte de fumer (Slama et Karsenty, 1993). Ces associations sont, en théorie, arbitraires, mais il est aisé d'imaginer comment, tout particulièrement pour un adolescent, des associations « marquantes » se créent à la faveur des difficultés de la relation à autrui. Dès lors, la compatibilité de cette théorie avec l'observation des effets sociaux du tabagisme, et en particulier des ses effets de signe dans une

stratégie de positionnement social, est extrêmement encourageante (Karsenty, 1989).

Simultanément, la théorie du conditionnement acquis est compatible avec une théorie des neuromédiateurs stimulés par la coïncidence d'un contexte émotionnel et d'un comportement impliquant le fait de fumer. Cette théorie laisse également une grande part de l'explication des renforcements à l'empreinte mnésique des « premières fois ».

Si l'on admet l'intérêt de la théorie du conditionnement acquis, l'examen du « rapport au tabac » devrait donc systématiquement inclure une exploration par questionnaire des situations dans lesquelles le besoin de fumer intervient de façon automatique comme une envie irrésistible *(craving)*. De fait, les retombées pratiques de cette théorie ont eu plus de succès que le courant de recherche qui lui fut lié. Cependant, selon un avis du « Guide de pratique clinique » de l'AHCPR américaine *(Agency for health care policy and research)* (AHCPR, 1996), l'intérêt pratique d'une telle démarche n'est actuellement que très faiblement démontré par l'examen des études existantes, car il y a peu de preuves scientifiques que l'on pourrait ajuster le traitement sur le résultat d'évaluations aussi spécialisées du type de fumeur. Il paraît difficile de contester cette conclusion même si elle déstabilise les convictions de bien des praticiens de l'aide à l'arrêt. Un très grand nombre de ces praticiens considèrent comme très importante la connaissance des contextes conditionnants.

Le tableau I présente une liste des items couramment retenus par les praticiens de l'aide à l'arrêt. S'il n'y a pas, à notre connaissance, de paternité d'auteur sur ce type de grille, l'esprit qui préside à sa conception relève clairement de l'influence de l'école de psychologie comportementale de Bandura (Bandura, 1977a et b) et de l'adaptation qui en a été faite par Pomerleau (Pomerleau, 1979). Notons qu'elle a déjà été largement traduite, recopiée, et a certainement fait l'objet de divers remodelages empiriques par retraits, adjonctions ou fusions avec d'autres outils. Une grille de ce type circule notamment sous la dénomination de « test de Horn », mais les références de l'éventuel article original sont introuvables.

Cette grille peut être remplie en auto-administration ou par un investigateur lors d'un entretien. On peut cocher les items sur le mode présence-absence ou avec une hiérarchisation. Le questionnaire peut être identique selon qu'il est soumis à un fumeur actuel ou à un ex-fumeur en début de sevrage. La question générique peut alors changer de formulation. Un fumeur peut répondre à : « Parmi les situations de la liste ci-dessous, quelles sont celles dans lesquelles vous avez le plus de plaisir à fumer ? » ou encore, alternativement ou cumulativement : « quelles sont celles dans lesquelles vous n'imagineriez pas ne pas pouvoir fumer ? ». Un ex-fumeur en cours de sevrage pourra répondre à : « Parmi les situations de la liste ci-dessous, quelles sont celles dans lesquelles vous avez le plus de difficultés à ne pas fumer ? ».

Tableau I : Exemple de liste de contextes conditionnants

Quand vous êtes en compagnie de personnes qui fument
Quand vous êtes pressé, quand vous craignez d'être en retard
Quand vous avez une discussion animée avec quelqu'un ou dans un groupe
Quand vous ressentez de la tristesse ou de l'amertume
Quand vous êtes irrité contre quelqu'un ou quelque chose
Quand vous craignez de ne pas être « à la hauteur »
Quand vous venez de terminer un repas
Quand vous buvez ou venez de boire un café
Quand vous buvez ou venez de boire une boisson alcoolisée
Quand vous ne pouvez pas dormir
Quand vous êtes avec une personne qui vous plaît
Quand vous parlez au téléphone
Quand vous devez attendre quelqu'un ou quelque chose

Il est aisé de constater, d'une part, le caractère non hiérarchisé et impondérable de ce type de grille, donc son incapacité naturelle à déboucher sur un score. D'autre part, la dualité de ses objectifs paraît irréductible : il s'agit de mieux connaître le rapport au tabac du sujet, mais il s'agit aussi, simultanément, de rendre le sujet conscient des associations dont il n'a pas la maîtrise, ne serait-ce que pour savoir quand et comment substituer d'autres récompenses.

Théorie de la dissonance cognitive

La théorie de la dissonance cognitive de Festinger (1957) insiste sur l'énergie et la constance avec lesquelles les individus cherchent à mettre en consonance leurs comportements et les représentations qui leur sont associées. Cette approche permet d'abandonner sans regret les perspectives naïves selon lesquelles les croyances en matière de santé sont à l'origine des comportements. Elle renverse les termes de cette relation et en donne des preuves expérimentales. L'intérêt de cette théorie pour l'investigation du rapport au tabac n'est pas de révéler la plus ou moins grande dépendance à la substance, car on peut admettre qu'un fumeur non dépendant soit « consonant » et qu'un fumeur très dépendant le soit aussi. Elle montre l'intérêt d'une reconstitution dynamique de la carrière d'un fumeur.

Le comportement tabagique dans lequel il est installé aujourd'hui est probablement le résultat d'une ou plusieurs réponses efficaces à la dissonance, lors d'un comportement passé, ou à l'égard d'un comportement virtuel, jamais pratiqué par le sujet et même critiqué chez autrui. Ainsi en est-il de la moindre consommation tabagique, récente ou constante, par comparaison avec de plus gros fumeurs, du choix des cigarettes à bouts filtrants, du choix des cigarettes légères, du choix des cigares ou cigarillos, ou de la pipe,

demain, peut-être, d'une option permanente pour le cannabis parce que certains rapports scientifiques représentaient de ce point de vue des paroles d'espoir largement popularisées. Nous avons décrit ces réponses stabilisatrices comme des « paliers de décompression » de la dissonance (Hirsch et Karsenty, 1992).

L'intérêt de cette théorie de psychologie sociale est de permettre d'expliquer l'échec à l'arrêt du tabac sans requérir l'idée d'une toute puissance pharmacologique de la nicotine. En effet, à partir du moment où il s'est installé dans le comportement tabagique, un fumeur dispose d'outils cognitifs puissants d'auto-exonération à l'égard des facteurs de changement. On peut, en utilisant cet outil analytique, comprendre que la souffrance due à la dissonance entre le comportement et les connaissances établies dans la société dans laquelle on vit va d'abord subir l'anesthésie des auto-exonérations plutôt que de se résoudre rapidement dans une rupture des conduites habituelles.

L'énergie mise à échafauder des constructions mentales protectrices constitue la preuve que l'attachement au tabac est resté élevé, mais aussi que l'ouverture à l'information épidémiologique a également fait son travail déclencheur et qu'elle pourrait bien mener le sujet à agir un jour sur ses comportements réels et non sur les représentations qu'il s'agit d'en avoir.

En conclusion, les données ne manquent pas pour concilier une approche sociologique avec une approche psychopharmacologique de la dépendance au tabac. Les deux scénarios par lesquels on peut concevoir le rôle des déterminants sociaux – soit expliquer les comportements de certains fumeurs dépendants, soit expliquer la part non-biologique des comportements de tous les fumeurs dépendants – ne sont eux-mêmes pas incompatibles, puisqu'un large éventail de situations intermédiaires peut être imaginé.

L'inégalité des individus face à la dépendance, qu'elle soit de type pharmacologique ou socialement déterminée, reste un fait incontournable pour les chercheurs. C'est la raison pour laquelle les analyses qui précèdent restent également compatibles avec les résultats des recherches en génétique sur le même objet.

Serge Karsenty
Laboratoire « Droit et changement social », CNRS, Nantes

BIBLIOGRAPHIE

AHCPR (the Agency for health care policy and research). Smoking cessation, clinical practice guideline, Number 18, US Department of health and human services, Public health service, AHCPR Publication, April 1996, **96-0692**

AJZEN I, FISHBEIN M. Understanding attitudes and predicting social behavior. Prentice Hall, Englewood Cliffs NJ 1980

ALIAGA C. Le tabac : vingt ans d'usage et de consommation. *INSEE Première*, octobre 2001, **808**

ALIAGA C. Les relations au tabac sont multiples. *INSEE Première*, juin 2002, **852**

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. DSM IV. American Psychiatric Association, Washington DC 1995 : 943p

BANDURA A. Social learning theory. Prentice Hall, Englewood Cliffs NJ 1977a

BANDURA A. Self-efficacy : toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977b, **84** : 191-215

CHAPMAN S. The natural history of smoking cessation : how and why people stop smoking. A report for the National Health and Medical Research Council, Australia, and the Health Education Council, London 1986

FESTINGER L. A theory of cognitive dissonance. Row-Patterson, Evanston, Ill, 1957

HILL C, LAPLANCHE A. Histoire de la consommation de tabac en France. Institut Gustave Roussy, Rapports techniques, Villejuif 2003, 2 fasc.

HIRSCH A, KARSENTY S. Le prix de la fumée. Éditions Odile Jacob, Paris 1992 : 206p

KARSENTY S. Usages sociaux du tabac et dépendance individuelle. *Sem Hôp Paris* 1989, **65** : 2439-2447

KARSENTY S. Les critères de dépendance non pharmacologique au tabac. *In* : L'arrêt de la consommation du tabac ; conférence de consensus ; Paris 8-9 octobre 1998. Editions EDK, Paris,1998 : 106-113

KARSENTY S. Sociologie des addictions. *In* : Cliniques des addictions : théories, méthodologies, prévention et traitements. FERNANDEZ L, CATTEEUW M eds, Collection FAC, Nathan, Paris 2002 : 5-18

KARSENTY S, SLAMA K, HIRSCH A. Le tabagisme en France avant et après la loi Évin de 1991. *In* : La loi relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, rapport d'évaluation. Conseil national de l'évaluation, Commissariat général du Plan eds, La Documentation française, Paris 2000 : 337-349

KASNER L. Behavior therapy : on roots, contexts and growth. *In* : Contemporary behavior therapy. WILSON GT, FRANCKS CM eds, Guilford Press, New York 1982

LAGRUE G, GRIMALDI B, DEMARIA C, LOUFRANI E, LEVAILLANT C. Épidémiologie de la dépendance physique à la nicotine (test de Fagerström), résultats d'une enquête IFOP. *Sem Hôp Paris* 1983, **65** : 2448-2450

LEDERMANN S. Alcool, alcoolisme, alcoolisation. Presses Universitaires de France-INED, Paris :1956 et 1964

LESOURNE O. Le grand fumeur et sa passion. PUF, Paris, 1984

MARSH A. The dying of the light. Smoke-Free Europe, WHO Publication. Copenhagen 1988, **7**

ODDOUX K., PERETTI-WATEL P, BAUDIER F. Tabac. *In :* Baromètre Santé 2000, vol 2 Résultats. GUILBERT P, BAUDIER F, GAUTIER A eds, CFES, Vanves 2002 : 77-118

POMERLEAU OF. Behavioral factors in the establishment, maintenance, and cessation of smoking. *NIDA Res Monogr* 1979, **26** : 47-67

SLAMA K, KARSENTY S. Understanding smoking behavior and change : a key to prevention. *In* : Prevention of respiratory diseases. HIRSCH A, GOLDBERG M, MARTIN JP, MASSE R eds, Marcel Dekker Inc, New York 1993 : 559-574

Dynamique de l'arrêt du tabac : aspects comportementaux

Depuis la fin des années 1970, les psychologues ont développé des outils de description de la dynamique de changement dans l'arrêt du tabac, dont toutes les conséquences n'ont pas encore été tirées sur le plan clinique. Pour présenter ces travaux, nous ferons un détour historique et épistémologique pour les situer dans l'ensemble plus général des travaux sur le changement comportemental en psychologie. Ce détour sera nécessairement très simplifié et synthétique, et reflètera mal la multiplicité des travaux dans ce domaine, mais il problématisera la présentation des questions propres à la promotion de l'arrêt du tabac. En particulier, nous verrons que les quatre grandes approches du changement explorées par les psychologues recouvrent assez bien les grandes stratégies que mobilisent spontanément les fumeurs qui s'arrêtent seuls. Nous en tirerons l'argument qu'aucune des quatre approches présentées ci-dessous n'est en soi définitivement la meilleure, mais que chacune est adaptée à un moment différent de ce que nous appellerons le parcours de changement du fumeur.

Le changement intéresse simultanément plusieurs champs disciplinaires en psychologie. La psychologie expérimentale s'y est intéressée dans le contexte du conditionnement opérant, la psychologie clinique dans la recherche de modes d'intervention sur les troubles du comportement, la psychologie sociale dans l'étude de la formation et de la modification des attitudes et opinions, pour ne citer que quelques exemples.

Nous ne ferons pas de revue exhaustive, mais plutôt une revue épistémologique. Il est en effet possible de résumer les principaux axes de ces recherches autour de deux dimensions dialectiques : elles sont centrées sur la pensée ou sur l'action, elles adoptent une stratégie convergente ou divergente dans la promotion du changement.

Centration sur la pensée ou sur l'action

Quand il s'agit de promouvoir le changement, l'approche la plus intuitive est celle qui consiste à penser que c'est en changeant les valeurs (ou les opinions, ou les croyances, ou les attitudes) des individus que l'on peut raisonnablement espérer voir le comportement changer en conséquence. C'est un modèle cartésien du changement, qui pose que la pensée contrôle l'action, et qu'il est donc suffisant de changer la pensée pour modifier les comportements.

Quels que soient les noms qu'on leur donne (volonté, croyances, attitudes, valeurs, fantasmes), on cherche dans cette approche à intervenir sur les aspects cognitifs d'un problème.

En ce qui concerne l'arrêt du tabac, cela conduit à développer des stratégies où l'on cherche à convaincre le fumeur des méfaits du tabac, en espérant que l'arrêt s'ensuive. Le clinicien sait quel espoir il peut raisonnablement placer dans cette approche, dont l'efficacité, sans être nulle, est toute relative. On sait que les actions de prévention classiques, qui sont la plupart du temps centrées sur la pensée, ont tout de même une efficacité, de même que les approches de type « conseil minimal » en consultation générale. Il est douteux néanmoins que l'approche centrée sur la pensée soit en soi une stratégie suffisante de promotion efficace de l'arrêt du tabac.

Par opposition, dans le champ de la psychologie expérimentale, on a très tôt mis en question le parti-pris cartésien du contrôle du comportement par la pensée ou le langage. On a au contraire cherché à montrer que l'ordre de la détermination était exactement inverse : ce sont les actes objectivement posés qui provoquent des modifications du système de valeurs de l'individu. On sait montrer qu'en amenant un individu à poser des actes qui sont à la marge de son système de valeurs, on provoque un réaménagement de ce système dans le sens d'une justification secondaire, ou de rationalisation a posteriori, de ces actes (Joule et Beauvois, 1987). Dans cette perspective, ce n'est pas la pensée qui gouverne l'action mais l'acte lui-même qui est producteur de valeur.

Dans le travail avec le fumeur, cette approche privilégie une intervention directe sur l'acte de fumer lui-même, en ne considérant la modification de l'attitude à l'égard du tabac que comme un épiphénomène. Obtenir du fumeur qu'il retarde sa première cigarette, ou qu'il réduise sa consommation, ou qu'il accepte une abstinence de courte durée, c'est augmenter la probabilité qu'il accepte des demandes ultérieures plus coûteuses. On sait que le phénomène de dépendance vient parfois masquer cet aspect comportemental bien documenté expérimentalement : la diminution en nombre de cigarettes n'est pas en général une véritable diminution de consommation, du fait d'une compensation du mode d'inhalation. Mais il est important de noter que l'on gagne quand même quelque chose, sur le plan strictement comportemental, en obtenant ces engagements mineurs. On peut chercher à construire une séquence d'exigences de coût comportemental croissant.

Stratégie convergente ou divergente

Qu'on se centre sur les aspects cognitifs ou comportementaux du problème tabagique, il existe deux grands modes de promotion du changement qu'on veut obtenir.

On peut disposer d'une définition assez claire du comportement tel qu'on voudrait qu'il soit (quel que soit le schéma de santé, éventuellement discutable, qui gouverne un tel projet), et en faire la promotion directe. Dans ce cadre, on peut souhaiter convaincre le sujet d'une certaine vérité (fumer est un asservissement et nuit à votre santé) ou exiger directement des actes du sujet (ne pas fumer jusqu'au lendemain).

Mais on peut aussi choisir de suspendre un ciblage aussi précis de l'objectif, et se contenter de mettre en exergue une contradiction, ou une opposition dynamique. Si l'on est centré sur la pensée, cela consistera à mettre en évidence en quoi le fumeur se contredit lui-même dans l'acte du fumer, s'il valorise l'indépendance personnelle mais accepte de faire vingt-cinq kilomètres un dimanche soir pour trouver un bureau de tabac ouvert, parce qu'il ne lui reste plus que deux cigarettes jusqu'au lundi matin... Si l'on est centré sur l'action, cela consiste à conflictualiser les comportements eux-mêmes, en développant les activités qui sont peu compatibles avec le fait de fumer (faire du sport). Dans cette approche, on aménage une contradiction (dans la pensée, dans les actes) en laissant le sujet se réorganiser, en quelque sorte.

Quatre modèles du changement

Quand on croise ces deux dimensions, on définit quatre modèles du changement :
• le modèle de la persuasion (centration sur la pensée, stratégie convergente) : changer les valeurs pour changer les actes ;
• le modèle de l'engagement (centration sur l'action, stratégie convergente) : obtenir des actes, et changer les valeurs par contrecoup ;
• le modèle de la prise de conscience (centration sur la pensée, stratégie divergente) : on met en évidence une contradiction dans le système de valeurs de l'individu, en espérant qu'un réaménagement comportemental s'ensuive ;
• le modèle du contre-conditionnement (centration sur l'action, stratégie divergente) : on instaure une contradiction dans les actes.

Historiquement, les modèles 1 et 3 ont été explorés très tôt, les modèles 2 et 4 étant plus modernes. Néanmoins, le propos n'est pas de promouvoir l'un de ces modèles comme le meilleur, mais de montrer que chacun d'entre eux est adapté à des moments différents d'un parcours de changement.

Pour le montrer, il nous faut maintenant présenter les mécanismes à l'œuvre dans l'arrêt du tabac spontané (sans assistance professionnelle). Le parallèle avec les approches adoptées par les psychologues dans l'étude scientifique du changement sera instructif : ce sont les mêmes grands axes que nous retrouverons.

Dynamique de l'arrêt du tabac spontané

La dynamique de l'arrêt du tabac est sous la dépendance de quatre facteurs structurants qui interagissent :
- la dépendance physiologique, aujourd'hui bien documentée ;
- les dimensions de la personnalité, qui construisent des styles de tabagisme distincts, et donc des modes d'arrêt différents ;
- les stades du changement : le changement intervient dans une séquence d'acquisitions assez stable, comme un processus d'apprentissage ;
- les processus du changement, ou stratégies mises en œuvre par le fumeur pour avancer sur ce parcours en stades.

Nous ne discuterons pas la dépendance physiologique, qui fait l'objet d'autres contributions de cet ouvrage, et nous nous concentrerons sur les aspects comportementaux. Mais nous pourrons en fin de parcours discuter des liens entre dépendance et ce que nous appellerons « maturité du changement ».

Dimensions de la personnalité

Les psychologues ont dès le début du XX^{e} siècle examiné la possibilité que le comportement d'un individu puisse se résumer à l'expression de quelques dimensions psychologiques stables. La méthodologie a été dans ce domaine très largement exploratoire : on procède à des recueils très nombreux d'observations sur le comportement (en observation réelle, en situation expérimentale, ou à travers les réponses à des autoquestionnaires), puis on cherche, sur un nombre conséquent de sujets, à mettre en évidence des corrélations fortes entre certains comportements que l'on résume alors en un facteur de personnalité.

C'est une approche assez ancienne, que l'on pourrait qualifier de structurale, par opposition au point de vue dynamique, plus moderne. Mais c'est aussi une approche qui donne des résultats remarquablement stables, que nous résumons ici. Le modèle aujourd'hui le plus répandu est le modèle en cinq facteurs de personnalité (McCrae et Costa, 1987) :
- la stabilité/instabilité émotionnelle (dite aussi névrosisme), très liée aux scores d'anxiété et de dépression ;
- l'extraversion/introversion ;
- l'ouverture d'esprit/conservatisme ;
- la conciliation/antagonisme ;
- la persévérance/impulsivité.

Nous ne discuterons pas ici la question même de la pertinence d'une psychologie de la personnalité, ni même la question de savoir si c'est 3, 5 ou 16 facteurs qui offrent une description convenable de la personne (Eysenck, 1991). Nous nous concentrerons sur les deux premières dimensions, qui sont les plus robustes à travers des dizaines d'études, et dont le lien au tabac est par ailleurs clair. Ces deux dimensions sont représentées sur la figure 1, avec une

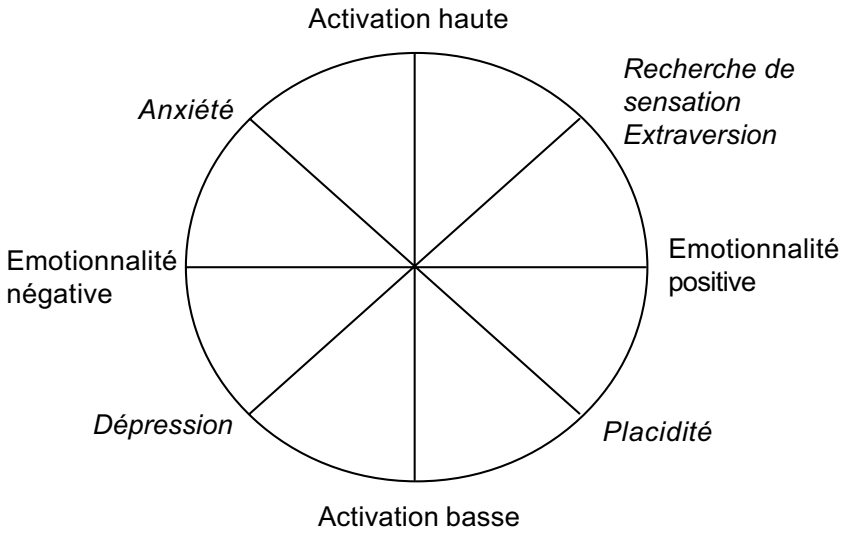


Figure 1 : Dimensions émotionnelle et d'activation de la personnalité

rotation des axes qui permet de mieux faire le lien avec des déterminants biologiques (émotionnalité positive *versus* négative, activation basse *versus* haute) et le sens que l'on peut donner à leur interaction.

Dans la lignée de Eysenck (1967), un certain nombre de travaux ont établi le lien entre tabagisme, extraversion et instabilité émotionnelle, ainsi qu'entre tabagisme et recherche de niveau optimal d'activation (Zuckerman et coll., 1990 ; Carton et coll., 1994). Les fumeurs sont plus extravertis que les non-fumeurs, plus instables émotionnellement (chez les hommes), et recherchent davantage l'excès de stimulation. Ces tendances ne concernent probablement pas les mêmes sujets : certains fumeurs sont localisés plutôt dans la zone supérieure droite du graphique, tandis que d'autres sont plutôt dans la zone anxio-dépressive. Cette présentation est convergente avec l'analyse des situations de rechute dans l'arrêt du tabac, qui sont résumables en situations affectives-négatives, sociales-positives, et sensations de manque (Velicer et coll., 1990), et avec l'analyse des situations d'incitation à fumer, résumables en incitateurs émotionnels (stress ou convivialité) et de régulation de l'activation (besoin de concentration, susceptibilité à l'ennui) selon O'Konnor (1980 et 1985).

Les effets paradoxaux de la nicotine, à la fois calmants et stimulants selon la dose, et agissant sur les zones de récompense, invitent à penser que les fumeurs utilisent le tabac pour moduler leur position dans ce cercle de la personnalité (dans quelque sens que ce soit). Le tabac apparaît ainsi comme

un outil de régulation sur ces deux dimensions, pour des sujets dont on peut penser qu'ils manquent initialement de mobilité dans cet espace.

L'évaluation de ces dimensions dans la clinique, si elle est coûteuse en temps, fournirait ainsi des indications précieuses sur les stratégies à mettre en place pour contrôler les situations potentielles de rechute pour chaque fumeur.

Dynamique des stades de changement

La perspective personnologique atteint vite ses limites, car elle porte sur l'individu un regard très macroscopique, sans égard pour son histoire. Les travaux modernes sur le comportement tabagique se sont attachés, à la suite de Prochaska (1979), à offrir des descriptions dynamiques de l'arrêt du tabac. Des études longitudinales désormais bien documentées (DiClemente et Prochaska, 1985 ; DiClemente et Hugues, 1990 ; DiClemente et coll., 1991) ont accrédité l'idée qu'il était possible de décrire l'état décisionnel d'un fumeur (ou d'un buveur, ou d'un héroïnomane...) en différents stades, qui sont associés chacun avec des attitudes et des comportements distincts vis-à-vis de la consommation, ainsi qu'avec des probabilités différentes de succès dans l'arrêt.

La description de ces stades sera un point de départ pour nos analyses, c'est-à-dire un premier fondement, un peu grossier, de la notion de maturation décisionnelle. On décrit classiquement dans ces travaux 5 grands stades de changement selon les critères suivants :

- stade de la non-motivation (1) : il concerne les fumeurs qui n'envisagent pas d'arrêter de fumer ;
- stade de l'espérance ou contemplation (2) : il concerne les fumeurs qui déclarent envisager sérieusement d'arrêter de fumer dans les six prochains mois, mais n'ont jamais fait encore de tentative concrète ;
- stade de la préparation (3) : il concerne les fumeurs envisageant sérieusement d'arrêter dans les trente jours qui viennent, et ayant déjà fait au moins une tentative dans les douze derniers mois ;
- stade d'action (4) : il concerne les sujets qui ne fument plus et qui ont arrêté depuis moins de six mois ;
- stade de maintenance (5) : il concerne les sujets ayant arrêté de fumer depuis plus de six mois.

D'un point de vue clinique, nous recevons essentiellement en consultation des fumeurs aux stades de l'espérance et de la préparation. Avant et après cela, ils n'ont pas ou plus besoin de nous, bien qu'il soit également possible de voir venir des sujets ayant arrêté mais souhaitant, pour la maintenance, être accompagnés et soutenus. C'est une première limite de ce schéma, sur laquelle nous reviendrons.

Ce premier schéma très simple ne doit pas laisser penser qu'il y a là un parcours linéaire. En vérité, la plupart des fumeurs ont un mode de déplacement oscillant sur ce parcours en stades. Le déplacement classique est celui

qui mène le fumeur du stade de la non-motivation à celui de l'espérance du changement, puis de l'espérance aux premières tentatives (préparation), à quoi succède assez souvent une période d'oscillation entre les stades 2 et 3, les échecs le conduisant pendant des périodes intermédiaires de durée variable à retourner ainsi aux stades décisionnels plus précoces.

Le tableau I rapporte les probabilités de transition d'un stade à l'autre par intervalle de 6 mois, estimées sur 308 sujets (Carbonari et coll., 1999).

Tableau I : Probabilités conditionnelles de transition inter-stade

T /T + 6 mois	NM	E	PA	A	M
Non motivation	0,611	0,273	0,052	0,064	0,000
Espérance	0,140	0,609	0,161	0,084	0,006
Préparation	0,054	0,277	0,535	0,115	0,019
Action	0,025	0,076	0,182	0,252	0,465
Maintenance	0,017	0,003	0,055	0,069	0,856

Ce tableau indique quelles sont les probabilités conditionnelles de passer à un stade donné (en colonnes) quand on est à l'un des stades (en lignes), après un délai de 6 mois. Ces probabilités de transition apparaissent remarquablement stables d'une évaluation à une autre, par tranche de 6 mois.

On peut noter qu'à une exception près, commentée ci-dessous, la probabilité de rester dans le même stade que celui où l'on se trouve déjà est toujours la plus élevée, ce qui témoigne de la grand inertie du comportement tabagique, pour cette unité de temps. On note également qu'ensuite, les probabilités les plus élevées sont celles de passer dans un stade connexe, antérieur ou postérieur, ce qui donne du sens à l'image d'un parcours de changement.

Néanmoins, la progression dans ce parcours est loin d'être linéaire. On peut voir qu'une fois parvenu au stade préparatoire, la probabilité de revenir en arrière (0,277) est supérieure à celle de passer à l'arrêt (0,115). Mais passé ce barrage, une fois parvenu au stade d'action, la probabilité de passer à un arrêt durable (c'est-à-dire de plus de 6 mois, ce qui ne veut pas dire arrêt définitif) est supérieure (0,465) à la probabilité de revenir en arrière (0,182). Une fois non-fumeur de longue durée, la probabilité de le rester est très élevée (0,856).

La dynamique peut assez bien être résumée par la métaphore de la « barrière de corail » : si je cherche à m'éloigner de la plage sur une planche légère, et qu'à quelque distance de la côte existe un récif corallien sur lequel la houle vient buter d'un côté et de l'autre, je vais probablement dans un premier temps être renvoyé vers la plage par le reflux. Si j'y mets assez d'énergie cependant, je peux compenser ce reflux et réussir à passer la barrière de corail. Je serai alors au contraire attiré vers le large. Le fumeur doit donc passer la « barrière de corail » de la dépendance au tabac, en deçà et au-delà

de laquelle son état est globalement stable. Un résultat important de cette étude est que l'état de non-fumeur est lui aussi un état stable, l'ensemble du système formant un équilibre bi-stable, avec une zone forte d'oscillations chaotiques au milieu du parcours.

Néanmoins, un fumeur qui est retourné au stade 2 (contemplation, ou « espérance «, ou valorisation du changement) après être passé par le stade préparatoire, ne doit pas être considéré comme égal d'un « premier venu » dans ce stade (ces deux types de sujets ne sont pas distingués dans le tableau I). On peut montrer que sa probabilité d'arrêter est supérieure, ce qui invite à penser que la série de tentatives avortées qui précèdent souvent un arrêt définitif fait partie d'un processus cumulatif d'apprentissage ou de maturation. À ce titre, ce que le clinicien considère comme échec thérapeutique peut très bien représenter pour le fumeur, à l'échelle d'un parcours de plusieurs mois ou de plusieurs années, un des ingrédients nécessaires au succès.

Processus du changement

Les études factorielles portant sur les réponses de nombreux sujets à des questionnaires leur proposant d'indiquer leurs attitudes et comportements à l'égard de leur tabagisme ont fait apparaître une dizaine d'indicateurs ou

Tableau II : Processus de changement dans l'arrêt du tabac

Processus	Définition	Exemple d'item
Prise d'information	vigilance à toute information concernant l'arrêt du tabac	je me souviens d'articles traitant de l'arrêt du tabac
Libération émotionnelle	réaction émotionnelle (négative) vis-à-vis des degàts du tabac sur la santé	je réagis émotionnellement aux mises en garde sur le tabac
Perception de l'environnement	prise de conscience des effets de son tabagisme sur l'environnement (personnel et matériel)	je me prends à penser que fumer pollue l'environnement
Libération sociale	prise de conscience de modèles de comportement non fumeur	je remarque que les non-fumeurs font valoir leurs droits
Auto-réévaluation	dimension affective de l'enjeu personnel que représente l'arrêt	ma dépendance au tabac me laisse un sentiment d'insatisfaction
Soutien relationnel	disponibilité d'une personne de l'environnement qui apporte son soutien	j'ai quelqu'un pour m'écouter quand j'ai à parler du tabac
Contrôle de stimuli	neutralisation des stimuli incitatifs de l'environnement	j'enlève de chez moi tout ce qui peut me faire penser à fumer
Contre-conditionnement	substitution ou compensation par une autre activité	au lieu de fumer, je fais du sport
Gestion de renforcement	attribution de récompense quand on ne fume pas	les autres me récompensent de ne pas fumer
Auto-libération	sentiment de sa liberté de choisir et de décider de fumer ou non	je me dis que je peux très bien m'arrêter si je le veux.

processus de changement élémentaires (Prochaska et coll., 1988). Ils sont résumés dans le tableau II, avec une définition et un item exemple.

On peut facilement distinguer dans ces indicateurs deux grands types : les 5 premiers sont des processus dits « cognitifs » (qui concernent les processus de la pensée) et les 5 derniers sont des processus comportementaux (qui concernent la gestion de l'action). Les analyses factorielles hiérarchiques confirment cette dualité : elles font émerger deux grands facteurs regroupant chacun de ces sous-ensembles. Nous proposerons néanmoins plus loin une reformulation de cette dualité apparente.

Interaction des stades et des processus

L'un des apports les plus intéressants de l'équipe de Prochaska est la mise en évidence d'un schéma d'interaction entre stades et processus : les fumeurs qui s'arrêtent seuls de fumer ne mobilisent pas toutes ces stratégies en même temps, mais à des moments privilégiés du parcours de changement. Le tableau III résume les résultats d'une série d'analyses discriminantes cherchant à prédire les transitions d'un stade à l'autre à partir des scores sur chacun des dix processus (Prochaska et coll., 1992).

Tableau III : Interaction des stades et des processus du changement

Transition	Non-motivation Espérance	Espérance Préparation	Préparation Action	Action Maintenance
Processus dominants	réévaluation environnementale liberation émotionnelle prise d'information libération sociale	auto-réévaluation	auto-libération (mobilisation de la volonté)	soutien relationnel contre-conditionnement gestion de renforcement contrôle de stimuli

Ces analyses font clairement apparaître que des premiers aux derniers stades, le changement est caractérisé par un triple passage :

- du cognitif au comportemental : ce sont les cinq stratégies cognitives que nous retrouvons parmi les meilleurs prédicteurs des premières transitions, et les stratégies comportementales en fin de parcours ;
- de l'émotion négative à l'émotion positive : on trouve la perception des effets négatifs du tabac (réévaluation environnementale, libération émotionnelle) en début de parcours (passage des stades 1 à 2), et l'anticipation des conséquences positives de l'arrêt (auto-réévaluation) dans le passage des stades 3 à 4 ;
- des motivations externes aux motivations plus internes : prendre de l'information, devenir attentif aux schémas de comportement non fumeur, c'est être centré sur l'extérieur de soi. Passer à l'auto-réévaluation, puis à l'auto-libération (mobilisation de la volonté) et aux stratégies de maintenance, c'est internaliser davantage sa motivation.

Prise de conscience conflictuelle, formation d'une conviction, contre-conditionnement et auto-libération, sont donc en quelque sorte les pendants des quatre modèles du changement que nous avons repérés dans l'étude scientifique du comportement. On trouve ces mêmes mécanismes à l'œuvre, sous des formes diverses, dans le changement spontané, notamment en ce qui concerne le comportement tabagique.

On peut également faire apparaître cette interaction stades-processus de façon plus quantitative, en examinant avec quelle intensité ils sont mobilisés au fil des stades. La figure 2 représente la courbe moyenne de variation des scores cognitif et comportemental, moyennés chacun sur les processus correspondants (moyenne des cinq processus cognitifs d'une part, moyenne des cinq processus comportementaux d'autre part), recalculés sur les données publiées dans Prochaska et coll. (1992).

Ce graphique fait apparaître un phénomène paradoxal, qui n'est sans doute pas sans lien avec la dynamique oscillante déjà discutée à propos des stades : l'évolution naturelle des processus cognitifs au fil des stades est d'abord croissante, jusqu'à un maximum après lequel elle est légèrement décroissante. Les processus comportementaux suivent un schéma d'évolution assez semblable, mais avec un décalage dans le temps : ils atteignent leur maximum plus tardivement dans le parcours. Au centre, on observe un croisement des deux évolutions : les uns croissent tandis que les autres décroissent.

C'est assez remarquable car ces processus cognitifs recouvrent tout ce qu'on a coutume d'appeler en langage courant « la motivation » (information, émotion, prise de conscience ; figure 2). Il est classique de s'interroger (dans tel ou tel stage spécialisé) sur les moyens d'augmenter la motivation des fumeurs à l'arrêt. Les résultats qui viennent d'être présentés nous amènent à contester que c'est en augmentant la motivation qu'on fait avancer un fumeur vers l'arrêt, quand un certain niveau de maturité est déjà atteint. Il y a

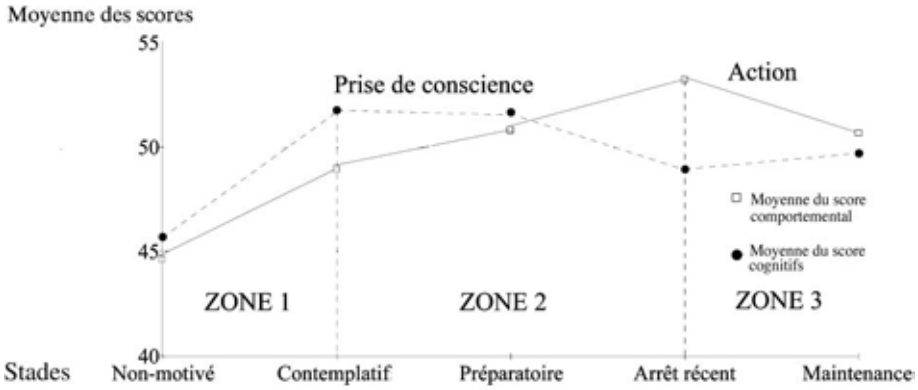


Figure 2 : Evolution de la mobilisation des processus cognitifs et comportementaux

un point de son évolution où, clairement, c'est exactement l'inverse qui se produit spontanément, et nous devrions en tenir compte en pratique. Le mouvement naturel du fumeur qui s'arrête seul, passé un certain stade de maturité à l'arrêt (qu'il faut donc distinguer de la motivation), est de déconflictualiser le changement. Au delà d'une certaine maturation de la décision d'arrêt, vous n'avez plus besoin de penser que le tabac est une chose terrible pour votre santé, ni d'en être culpabilisé. Le niveau d'engagement comportemental est désormais élevé, et les aspects cognitifs sont en quelque sorte dépassés.

Pour les fumeurs qui viennent nous solliciter en consultation, et qui sont donc au moins au stade d'attente du changement, le mouvement naturel du changement ne va pas vers plus de conflictualisation, mais plutôt vers moins, en tous cas à partir du moment où l'action concrète s'engage. Nous devrions donc logiquement, dans ce cadre spécifique d'intervention auprès de fumeurs déjà motivés à l'arrêt, davantage les inciter à l'action, plutôt que d'augmenter sans cesse leur niveau de conflit cognitif, en leur répétant à chaque consultation : « Vous fumez toujours ? Vous savez bien pourtant que ce n'est pas bon pour votre santé... ». Nous savons que les fumeurs sont par ailleurs mieux informés que les non-fumeurs sur les effets du tabac sur la santé (Falomir et coll., 1993). On pourrait dire qu'ils sont surinformés et que cela contribue à construire une psychologie éminemment conflictuelle.

La psychologie du conflit cognitif (Festinger, 1957) nous a depuis longtemps appris que des dispositions de réduction de ce conflit se mettent rapidement en place, en cherchant la réduction du côté du pôle de tension le plus fragile. Chez un fumeur très dépendant et très inquiet de son tabagisme, il est alors plus facile de développer une sur-justification de son tabagisme (finalement, je me sens bien en fumant, et j'en ai besoin, et je ne pourrai probablement pas arrêter de toute manière...) que de diminuer la dépendance. On peut montrer que la sur-conflictualisation du tabagisme par une intervention trop pressante et trop alarmiste peut même mener à des résultats complètement paradoxaux et anti-thérapeutiques, constituant des tabagismes résistants à toute intervention ultérieure (Falomir et coll., 1993). Prochaska et coll. (1992) signalent que l'application d'interventions inadaptées à des fumeurs déjà bien motivés peut conduire à des réactions paradoxales, et à un tabagisme « plus retranché encore » (*entranched smoking*).

Dans le cadre d'une réflexion sur la prévention et l'intervention clinique, nous devrions donc garder à l'esprit les deux règles simples suivantes :
- là où il n'y a ni information ni motivation, appliquer un mode d'intervention informatif classique (enfants...) sur un mode qui n'a pas besoin d'être culpabilisant, ou négatif (mes parents ne sont pas « mauvais » parce qu'ils fument). Informer, prévenir, alerter, ne sont pas des stratégies préventives inadaptées ; on voit simplement qu'elles ne sont adaptées qu'à l'égard des fumeurs non motivés à l'arrêt ;

• là où il y a déjà information et prise de conscience, abandonner le ton paternaliste et viser davantage l'incitation concrète à l'action (fixer d'abord des objectifs faciles à atteindre pour augmenter le sentiment d'efficacité personnelle, faire réfléchir aux stratégies de substitution comportementale, aux modes d'auto-récompense...).

La connaissance que nous avons du changement spontané chez les fumeurs permet certainement de concevoir des modes d'intervention différenciés, mieux fondés, moins intuitifs et (probablement) plus efficaces.

Sur ce dernier point, Velicer et coll. (1993) rapportent des résultats qui confirment que la connaissance des stades mène à des interventions plus efficaces (tableau IV). Ils ont comparé les efficacités (rapportées en pourcentages de fumeurs toujours abstinents au suivi) d'un manuel standard d'aide à l'arrêt avec des conseils génériques, d'un manuel personnalisé adapté au stade de changement du fumeur, du même manuel et d'un système expert ajustant ses conseils à l'évolution du fumeur, du même système avec l'appui d'un conseiller.

Tableau IV : Incidence de plusieurs interventions fondées sur le modèle des stades

	Suivi (mois)			
Condition	Pré-test	6	12	18
I. Manuels standards	0	6,7	9,2	11
II. Manuels individualisés	0	7,0	8,2	18,5
III. Condition II + système expert	0	16,2	20,6	25,2
IV. Condition III + conseiller	0	13,9	17,6	18
Effectifs	756	655	647	602

Les chiffres sont les pourcentages de fumeurs toujours abstinents au suivi.

Le suivi personnalisé et dynamiquement mis à jour (condition III) a donné les meilleurs résultats. Assez curieusement, la présence d'un conseiller a fait baisser l'efficacité (la différence de 25,2 à 18 % d'abstinents est significative). On peut peut-être mettre ce résultat en relation avec les travaux de Falomir et coll. (1993) qui mettent en évidence une moindre efficacité des messages préventifs quand la source du message a une autorité élevée en la matière (un professeur de pneumologie *versus* un ex-fumeur par exemple) et représente une source de pression importante au changement. C'est une autre manière d'apercevoir à quel point la psychologie du fumeur est conflictuelle, et que toute intervention vient prendre sa place dans ce conflit.

Un modèle quantitatif de l'arrêt du tabac

Le développement du modèle dit transthéorique (modèle des stades et processus de changement) a représenté une grande avancée en psychologie clinique. Il pose les fondements d'une clinique moins intuitive et plus quantitative. En pratique cependant, son application demeure limitée.

Limites du modèle en stades

Les fumeurs rencontrés en consultation sont la plupart du temps aux stades d'attente ou de préparation. Ainsi, le modèle en cinq stades devient en pratique un modèle à deux stades, ce qui en réduit beaucoup l'intérêt. Dans l'idéal, il faudrait disposer d'une mesure numérique de maturité du changement, permettant de repérer la position du fumeur sur un axe de changement.

Développement d'un modèle continu

Nous avons proposé plusieurs approches statistiques de ce problème[7] (Noël, 1996, 1999a et 1999b). L'idée générale est d'inverser la perspective de Prochaska : plutôt que de construire une typologie en stades, et d'observer comment les processus sont différemment mobilisés selon ces stades, nous partons des scores de processus eux-mêmes pour tenter d'en extraire l'information sur la maturité du changement. Si deux fumeurs ont le même niveau de maturité (même position sur le continuum cognitivo-comportemental présenté ci-dessus), ils devraient avoir des profils de réponse identiques sur les dix processus de changement. Si l'on sait ranger sur un axe unique tous les fumeurs d'un échantillon assez conséquent, selon leur degré de ressemblance dans le profil de réponse, on dispose du même coup d'une mesure de la maturité de changement, relativement à cet échantillon.

Une métaphore assez simple permet de comprendre le principe de la méthode utilisée. Imaginons que nous voulions faire le film d'un paysage qui défile lors d'un déplacement d'une ville à une autre en train. Imaginons que nous ne puissions pas faire ce film nous-mêmes et que tout ce que nous pouvons faire, c'est obtenir une image instantanée du paysage que voit un voyageur à un instant donné de son voyage (image qu'il transmet par exemple par téléphone portable). L'information sur le paysage complet est évidemment très fragmentaire, sauf si nous interrogeons ainsi un grand nombre de voyageurs. Nous obtiendrons alors un très grand nombre de clichés de points différents du parcours, que nous pourrons chercher à ordonner pour reconstituer une image cohérente.

Une telle méthode permet de tester l'hypothèse d'un parcours homogène : si nous disposons de photographies de plusieurs parcours mélangés, nous ne

7. Cette série de travaux a été financée par la Société de tabacologie et la Ligue nationale contre le cancer

pourrons pas reconstituer un paysage cohérent. De la même façon, il est important de pouvoir reconstituer le parcours de changement des fumeurs, à partir des profils de scores instantanés dont nous disposons sur un échantillon conséquent. Si nous réussissons à réordonner ces profils d'une manière qui fait apparaître des courbes d'évolution des scores suffisamment lisses, nous en tirerons la conviction qu'il y a bien un espace de changement homogène (ce qui ne dit rien des trajectoires, toujours très individuelles, des sujets dans cet espace).

L'analyse montre qu'il en va bien ainsi. Les données sont les réponses de 550 sujets à un questionnaire construit à partir d'une banque d'items initialement développés par Etter et Perneger (Université de Genève). La figure 3 représente les courbes de variation de réponse à deux items caractéristiques (l'un relève de la prise de conscience : « je réfléchis aux moyens de résister à l'envie de fumer », l'autre du contre-conditionnement : « pour faire passer l'envie de fumer, je pense à autre chose »), telles qu'elles apparaissent après cette réordination.

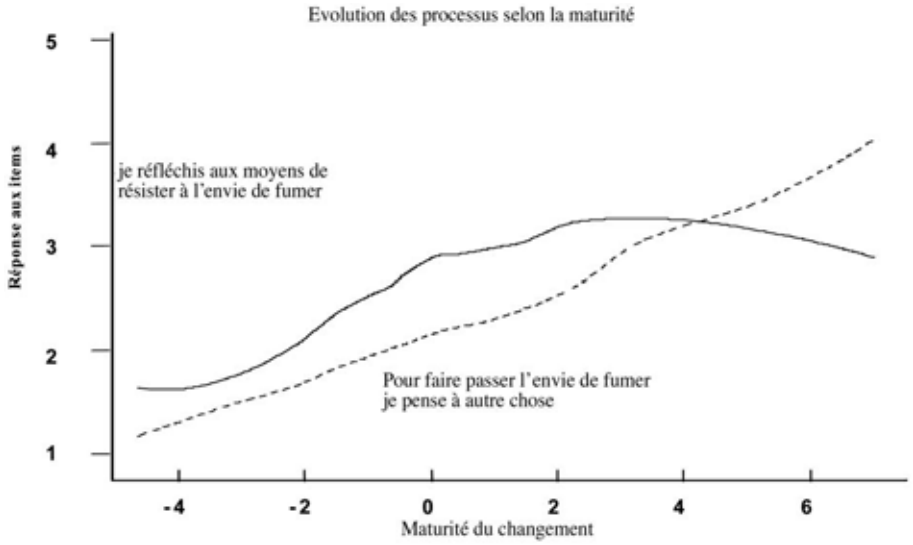


Figure 3 : Reconstruction des courbes de variation de réponse selon la maturité du changement

Le schéma des autres items cognitifs apparaît très semblable à celui du premier item représenté ici : d'abord croissant, puis décroissant, en bonne convergence avec les études longitudinales. Les schémas d'items comportementaux sont globalement croissants, certains d'entre eux montrant une légère décroissance au centre avant de croître à nouveau.

Pour mieux faire apparaître que nous avons bien reconstruit ici une information pertinente du point de vue clinique, on peut voir sur la figure 4 le lien qui existe entre ce score que nous pouvons désormais appeler maturité du changement (pour le différencier de la « motivation ») et le concept classique de stade. Les distributions de scores de maturité par stades font clairement apparaître un ordre naturel qui reproduit fidèlement l'ordre attendu des cinq stades de Prochaska.

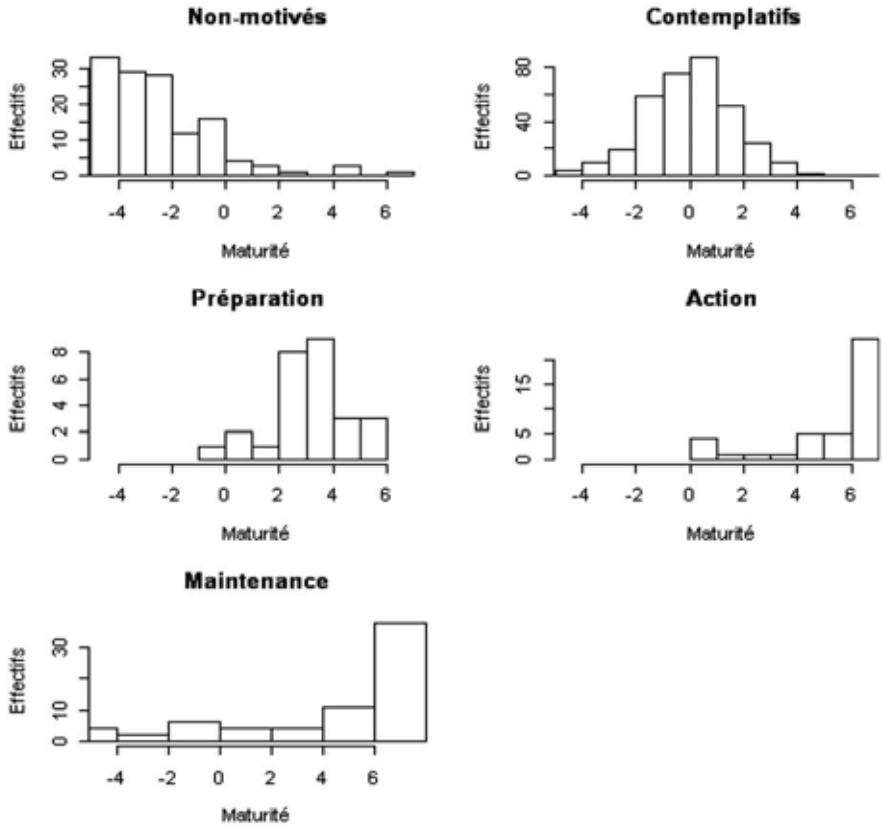


Figure 4 : Lien entre les score de maturité du changement et les stades de Prochaska

Il ne s'agit cependant pas d'une autre manière de dire la même chose : nous sommes passés d'un modèle en catégories discrètes à un modèle numérique continu. Nous sommes capables désormais de différencier entre des sujets à l'intérieur d'un même stade, en particulier des stades 2 et 3, fréquemment rencontrés en clinique.

Applications cliniques

Sur le plan clinique, il reste à inventer et promouvoir des techniques comportementales (en appui des traitements médicamenteux) suffisamment pointues pour venir répondre à la finesse de l'évaluation. Nous ne sommes pas aujourd'hui en mesure de proposer (et nous ne trouvons pas dans la littérature) des modes de traitement comportementaux suffisamment différenciés et flexibles pour pouvoir être testés en relation avec le score de maturité.

Nous aimerions dans l'idéal faire correspondre à la précision descriptive une précision prescriptive associée. On ne peut que regretter à cet égard la difficulté qu'il y a à faire financer en France les recherches comportementales sur ces sujets, pourtant porteurs d'applications.

En pratique, il est commode pour le clinicien de disposer d'un moyen rapide de calculer le score de maturité. L'analyse statistique utilisée dans ces études est trop complexe pour mener à une méthode simple de calcul manuel. Nous avons développé les outils informatiques qui permettent de calculer le score de maturité automatiquement, à partir d'une saisie par le sujet lui-même de ses réponses sur un formulaire informatique (Noël, 2002). Une interface internet est en cours de développement, qui permettrait virtuellement à tout centre de tabacologie disposant d'un accès internet de procéder à ses évaluations en ligne.

Application à l'évaluation de protocoles de traitement

Sur le plan de la recherche sur l'efficacité des traitements, il est désormais possible avec le score de maturité d'introduire un facteur de contrôle supplémentaire dans les études évaluatives. Nous avons illustré cette possibilité en évaluant l'efficacité de l'hypnose dans le traitement du tabagisme sur un échantillon de 140 sujets (Noël, 1996). Ce traitement a montré globalement des taux d'abstinents de 36 %, 17 % et 12 % en fin de protocole puis à 3 et 6 mois de suivi respectivement (les abandons étaient inclus comme échecs).

Dans cette étude, nous avons examiné comment les trois variables de dépendance (mesurée par le test de Fagerström), de sensibilité à l'hypnose (mesurée par le test d'hypnotisabilité de Stanford) et de maturité du changement pouvaient expliquer le résultat thérapeutique en fin de traitement, à 3 mois et à 6 mois de suivi. Les résultats sont représentés sur la figure 5.

Sur ce graphique, les valeurs sont des corrélations avec le résultat : une corrélation positive indique un prédicteur du succès, une corrélation négative un prédicteur de l'échec, une corrélation nulle l'absence de pouvoir prédicteur.

On voit comment en fin de traitement, c'est la dépendance qui a la plus forte corrélation au résultat (dans le sens de l'échec bien sûr). Le poids de l'hypnotisabilité en fin de traitement (0,4) n'est pas significativement différent de zéro. Le point important est que dès trois mois de suivi, la dépendance a

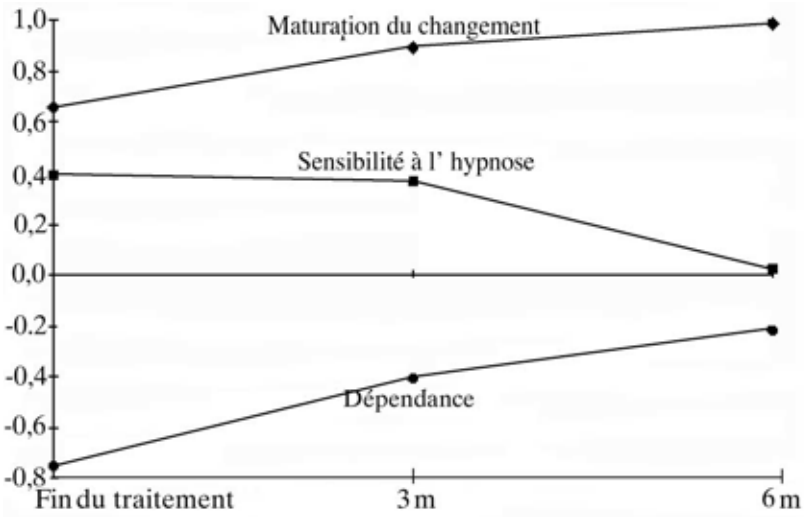


Figure 5 : Contributions relatives de trois facteurs dans l'explication du résultat d'un traitement par hypnose.

perdu la moitié de son poids, tandis que la maturité décisionnelle (ou disposition au changement) a pris une grande importance. Les facteurs décisionnels apparaissent ici déterminants du changement à plus long terme que la dépendance.

Au total, nous sommes amenés à conclure que le succès thérapeutique est ici davantage expliqué par la maturité décisionnelle des fumeurs, telle qu'elle a été mesurée avant tout traitement, que par l'effet de l'agent thérapeutique invoqué, ici l'hypnose. On voit comment cette procédure d'évaluation pourrait être étendue à d'autres protocoles de traitement dont on pourrait quantifier l'agent thérapeutique supposé. Il devient ainsi possible d'évaluer l'efficacité d'un traitement, à maturité décisionnelle contrôlée, ce qui est important pour neutraliser les éventuels effets de sélection implicite de telle ou telle forme de traitement.

En conclusion, l'élaboration de modes d'intervention comportementaux scientifiquement fondés, en appui des thérapies de substitution nicotiniques, est encore aujourd'hui balbutiante. L'examen conjoint des grands axes de echerches sur le changement en psychologie et des stratégies qu'inventent spontanément les fumeurs pour arrêter de fumer révèle des similitudes frappantes. C'est une invitation à penser que les mécanismes du changement comportemental ne sont pas en nombre infini. Nous avons détaillé ceux qui apparaissent de façon robuste dans les recherches depuis la fin des années 1970, et observé comment ils se déployaient dans le temps selon un schéma

dynamique bi-stable. Cette dynamique est structurée par un conflit psychologique au sein duquel toute intervention vient prendre sa place, avec les effets parfois paradoxaux que nous avons décrits. Bien que nous en sachions aujourd'hui beaucoup plus sur les moyens d'évaluer la maturité du changement dans l'arrêt du tabac, nous ne sommes pas en mesure d'en déduire immédiatement des modes d'intervention associés. Ce travail reste à faire.

Yvonnick Noël
Département de psychologie, Université de Rennes II

BIBLIOGRAPHIE

CARBONARI JP, DICLEMENTE CC, SEWELL KB. Stage transitions and the transtheoretical « stages of change « model of smoking cessation. *Swiss J Psychol* 1999, **58** : 134-144

CARTON S, JOUVENT R, WIDLOCHER D. Sensation seeking, nicotine dependence, and smoking motivation in female and male smokers. *Addict Behav* 1994, **19** : 219-227

DICLEMENTE CC, HUGUES SO. Stages of change profiles in alcoholism treatment. *J Subst Abuse* 1990, **2** : 217-235

DICLEMENTE CC, PROCHASKA JO. Processes and stages of self-change : coping and competence in smoking behavior change. *In* : Coping and substance use. SHIFFMAN S, WILLS T. eds, Academic Press, New York 1985 : 319-344

DICLEMENTE, CC, PROCHASKA JO, FAIRHURST SK, VELICER WF, VELASQUEZ MM et coll. The process of smoking cessation : an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* 1991, **59** : 295-304

EYSENCK HJ. The biological basis of personality. Weidenfeld et Nicolson, Londres, 1967

EYSENCK HJ. Dimensions of personality : 16, 5 or 3 ? Criteria for a taxonomic paradigm. *Pers Individ Dif* 1991, **12** : 773-790

FALOMIR JM, MUGNY G, PEREZ JA. Processus de changement et tabagisme. *In* : Influences sociales : la théorie de l'élaboration du conflit. PEREZ JA, MUGNY G eds, Delachaux et Niestlé, Lausanne, 1993

FESTINGER L. A Theory of cognitive dissonance. Row & Peterson, Evanston, 1957

JOULE RV, BEAUVOIS JL. Petit traité de manipulation à l'usage des honnêtes gens. Presses Universitaires de Grenoble, Grenoble, 1987

MCCRAE R, COSTA PT. Validation of the five factor model of personality. *J Pers Soc Psychol* 1987, **52** : 81-90

NOËL Y. Évaluation d'une technique d'hypnothérapie du tabagisme : application de l'analyse du dépliage. Thèse de doctorat, Université de Paris X Nanterre, 1996

NOËL Y. Recovering unimodal latent patterns of change by unfolding analysis : application to smoking cessation. *Psychol Met* 1999a, **4** : 173-191

NOËL Y. An ordination approach to the quantification of smokers' readiness-to-change. *Swiss J Psychol* 1999b, **58** : 123-133

NOËL, Y. S-Expert : un système expert pour l'évaluation de la maturité du changement. VI[e] Congrès de pneumologie de langue française, Nice, 29 janvier 2002

O'KONNOR KP. Individual differences in situational preferences amongst smokers. *Pers Individ Dif* 1980, **1** : 249-257

O'KONNOR KP. A model of situational preferences amongst smokers. *Pers Individ Dif* 1985, **6** : 151-160

PROCHASKA JO. Systems of psychotherapy : a transtheoretical analysis. 3rd Edition, Brooks/Cole, Pacific Grove, 1979

PROCHASKA JO, VELICER WF, DICLEMENTE CC, FAVA J. Measuring processes of change : applications to the cessation of smoking. *J Consult Clin Psychol* 1988, **56** : 520-528

PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC, NORCROSS JC. In search of how people change : applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992, **47** : 1102-1114

VELICER WF, DICLEMENTE CC, ROSSI JS, PROCHASKA JO. Relapse situations and self-efficacy : an integrative model. *Addict Behav*1990, **15** : 271-283

VELICER WF, PROCHASKA JO, BELLIS JM, DICLEMENTE CC, ROSSI JS et coll. An expert system intervention for smoking cessation. *Addict Behav* 1993, **18** : 269-290

ZUCKERMAN M, BALL S, BLACK J. Influences of sensation-seeking, gender, risk, appraisal and situational motivation on smoking. *Addict Behav* 1990, **15** : 209-220

Effets de la nicotine sur l'activité fonctionnelle cérébrale

En fonction de son mode d'administration, la nicotine atteint un pic cérébral en un temps variant de 2 minutes (cigarette, injection) à 10-20 minutes (gomme ou patch). Sa demi-vie pharmacologique est brève, 22 min dans le thalamus et 36 min dans le cortex temporal. Cette cinétique très rapide est en accord avec les propriétés renforçatrices de la nicotine qui sont proportionnelles à la brièveté de l'intervalle entre l'administration et les effets perçus. D'autre part, la clairance cérébrale rapide de la nicotine permet d'expliquer la fréquence à laquelle les cigarettes sont fumées.

En raison des conditions imposées pour les mesures de l'activité fonctionnelle cérébrale et des propriétés pharmacocinétiques de la nicotine, les mesures rapides comme celles du débit sanguin cérébral par tomographie par émission de positons (TEP) ou ultrasonographie Doppler sont bien adaptées à l'étude des effets cérébraux de la nicotine. En revanche, la mesure de l'utilisation cérébrale de glucose l'est nettement moins car elle nécessite environ 45 min pour être réellement quantitative. D'une manière générale, dans l'ensemble des études, les données obtenues vont s'avérer difficiles à comparer en raison de la variabilité de la dose, de la voie d'administration, du mode d'exposition (nicotine ou cigarette) et du temps écoulé entre l'administration de la nicotine ou l'exposition à la cigarette et la mesure du débit ou du métabolisme cérébral.

Les études les plus anciennes, humaines et animales, se sont bornées à identifier les régions dans lesquelles l'activité fonctionnelle cérébrale était modifiée par l'administration de nicotine. Par la suite, les travaux se sont plus spécifiquement focalisés sur les effets de la nicotine sur les aires cérébrales impliquées dans la dépendance. À ce titre, les caractéristiques des substances susceptibles de provoquer une dépendance sont d'augmenter l'activité fonctionnelle dans l'écorce du noyau accumbens (NA) et de stimuler la libération de dopamine dans l'écorce du NA. Ces deux effets sont très spécifiques, se produisent à des doses faibles et sont liés au potentiel addictif. En effet, l'écorce du NA est une structure du circuit mésolimbique dopaminergique fortement impliquée dans la dépendance et la récompense.

Études chez l'animal

La plupart des études chez l'animal donnent des résultats clairs et cohérents et bénéficient de la bonne définition neuro-anatomique des territoires

étudiés. Toutefois, on peut leur reprocher d'être un peu éloignées de la problématique humaine dans la mesure où leurs auteurs ont principalement opté pour une administration intraveineuse de nicotine, qui ne reproduit pas les conditions exactes de l'exposition humaine au tabac.

Débit sanguin cortical

Une première série d'études a utilisé la technique de débit-métrie Laserflow Doppler chez le rat anesthésié. Cette technique permet un suivi temporel continu des variations du débit sanguin capillaire d'une région corticale limitée, mais elle présente l'inconvénient de ne permettre que des mesures qualitatives.

La nicotine (3 µg/kg, i.v.) augmente le débit sanguin du cortex frontal de 10 % à 2 et 5 min après l'injection. À 30 µg/kg, le débit cortical s'accroît dès 30-40 s, atteignant un maximum de 170 % à 10 min, et on observe un retour graduel à la normale en 30 min. Cette réponse est abolie après la destruction du nucleus basalis de Meynert, riche en neurones cholinergiques, et des récepteurs nicotiniques du cortex. Cette activation est notablement réduite chez le rat âgé de 32-36 mois (Uchida et coll., 1997).

L'augmentation du débit sanguin cortical (DSC) persiste lorsque la nicotine (12,5-200 µg/kg, i.v. ; taux plasmatiques de 55 ng/ml à 15 min post-infusion) est administrée simultanément à une stimulation électrique du pallidum ventral (Linville et coll., 1993). La stimulation électrique augmente le débit cortical de 100-160 % ; la nicotine augmente le débit cortical de base de 63 et 109 % respectivement à 100 et 200 µg/kg et potentialise la réponse du débit cortical à la stimulation électrique. Selon les auteurs, ces doses de nicotine n'induisent pas d'effets cardiovasculaires périphériques, suggérant que les effets observés reflètent les effets centraux de la nicotine. Enfin, dans cette étude, il apparaît que les effets observés sont des effets directs de la nicotine et non ceux de son métabolite, la cotinine (Linville et coll., 1993).

Débit sanguin régional

Une deuxième série d'études a mesuré les effets de la nicotine (1,75 mg/kg, s.c.) sur le débit sanguin cérébral local par autoradiographie quantitative à l'aide d'iodoantipyrine marquée au ^{14}C chez le rat vigile (mesures sur 30 s, Hans et coll., 1993). De 1,5 à 3 min après l'injection, le débit sanguin est augmenté de 40-150 % dans 16 régions et demeure inchangé dans 28 autres. Les régions affectées sont les systèmes visuel, auditif, sensorimoteur, cortical et interpédonculaire. Cet effet est lié à l'augmentation linéaire de la vélocité du DSC dans le lit capillaire et à la diminution du temps moyen de transit de 0,3-0,5 à 0,2 s.

Utilisation cérébrale de glucose

La mesure de l'utilisation cérébrale locale de glucose (UCLG) a été réalisée par autoradiographie quantitative à l'aide de 2-désoxyglucose-(^{14}C) (2DG) après une perfusion de nicotine (0,5, 1,58 et 5 µg/kg/min, i.v. ; taux plasmatiques de 10, 39 et 114 ng/ml) chez le rat vigile (mesures sur 45 min, Grünwald et coll., 1987) ou après une injection sous-cutanée de nicotine (0,1, 0,3, 1,0 et 1,75 mg/kg à 2, 15, 60 et 120 min avant la mesure chez le rat vigile (mesures sur 45 min, London et coll., 1988 ; London, 1990). L'UCLG augmente de 20-140 % dans 9 régions (Grünwald et coll., 1987) et de 50-120 % dans 21 régions (London et coll., 1988) sur les 45 étudiées. Les régions affectées sont les systèmes visuel, cortical, thalamique, sensorimoteur, interpédonculaire et mammillaire. L'effet est maximal lorsque la mesure est réalisée 2 min après l'injection de 0,3 mg/kg. L'activation est directement liée à la densité régionale de récepteurs nicotiniques.

Plus récemment, les taux d'UCLG ont été mesurés immédiatement après l'injection intraveineuse de nicotine (0,025 et 0,05 mg/kg) par la méthode autoradiographique au 2DG-(^{14}C) chez le rat vigile avec exploration simultanée de la libération de dopamine dans le NA par microdialyse (Pontieri et coll., 1996). Aux doses utilisées dans cette étude, il est connu que la nicotine entretient son auto-administration. À la dose de 0,05 mg/kg, on observe une augmentation de 23 % de l'UCLG et de 60 % de la libération de DA uniquement dans l'écorce du NA, alors que l'effet dans le cœur du noyau, portion adjacente à l'écorce qui est impliquée dans le contrôle somato-moteur, la nicotine n'a pratiquement pas d'effet sur les deux paramètres étudiés. Ces effets spécifiques de la nicotine sur l'écorce du NA confirment le potentiel addictif de la nicotine.

Une autre étude a comparé les effets de la nicotine (0,03 mg/kg, total de la dose auto-administrée par voie i.v.) et de la cocaïne (0,25 mg/kg, total de la dose auto-administrée par voie i.v.) sur l'expression de la protéine c-Fos (Pich et coll., 1997). On observe une augmentation de l'expression de la protéine c-Fos liée à la nicotine et à la cocaïne dans le cortex préfrontal médial - autre structure du circuit mésolimbique dopaminergique - l'écorce et le cœur du NA ainsi que le noyau caudé, mais pas dans l'amygdale. Ces résultats confirment l'existence d'un substrat neuroanatomique commun pour l'addiction à ces deux substances.

De ces études chez l'animal, il ressort une assez bonne corrélation entre les effets de la nicotine sur le débit sanguin et le métabolisme cérébral. Les deux paramètres de l'activité fonctionnelle cérébrale sont activés, les effets ont la même distribution régionale. Dans les deux cas, les effets sont rapides et assez peu durables et leur distribution régionale montre une interaction directe de la nicotine avec les sites de liaison cérébraux de la nicotine.

Études chez l'homme

Les études chez l'homme sont plus délicates à quantifier que chez l'animal, en particulier pour la cartographie du métabolisme et du débit sanguin cérébral. En effet, la définition neuroanatomique, surtout dans les études les plus anciennes, pourrait souffrir d'imprécisions dans la localisation des territoires cérébraux, ce qui explique peut-être la plus grande variabilité observée dans ces études.

Débit sanguin cortical

Deux études ont abordé les effets de la nicotine sur le débit sanguin cortical mesuré par Doppler transcrânien. Dans la première, le débit sanguin cortical a été mesuré pendant les 5 minutes suivant l'inhalation d'une cigarette chez 8 fumeurs non sevrés en tabac et en caféine et 6 non-fumeurs (Boyajian et Otis, 2000). Après l'inhalation, la vélocité du sang est accrue dans l'artère cérébrale moyenne (ACM, 2-64 %, moyenne 19 %). Le début et la fin de la réponse se produisent dans les secondes qui suivent le début et la fin de la cigarette. Ces mécanismes sont indépendants de l'augmentation de CO_2 et la magnitude des effets est indépendante des rendements par cigarette de nicotine, CO et goudron (selon les rendements estimés par la méthode de test de la *Federal trade commission* fournie par le *National institute of health*).

Dans la seconde étude, chez 23 fumeurs et 24 non-fumeurs, le débit sanguin a été mesuré par Doppler transcrânien avant, immédiatement et 30 min après avoir fumé une cigarette (1,2 mg de nicotine) (Terborg et coll., 2002a). Chez les fumeurs, la vélocité du sang dans l'ACM est plus élevée que chez les non-fumeurs (environ 20 %) à l'état basal, immédiatement et 30 min après la cigarette, ce qui fait envisager une possible modification de la dilatation artériolaire chez les fumeurs entraînant une vélocité de base plus élevée. La réactivité vasomotrice au CO_2 est perturbée chez les fumeurs, ce qui est l'indice d'une dysfonction de l'endothélium.

Il apparaît donc que l'exposition à la nicotine induit des effets généraux sur la vélocité du sang dans l'ACM, aussi bien à l'état basal qu'après l'inhalation de fumée de tabac. Ces effets reflètent une augmentation globale du DSC via de possibles influences complexes sur l'autorégulation.

Une troisième étude utilisant la même technique a mesuré la vélocité sanguine dans différents vaisseaux cérébraux et en périphérie (Morioka et coll., 1997). Les auteurs rapportent une augmentation de la vélocité du sang simultanément dans 4 vaisseaux cérébraux dès 10 s après le début de l'inhalation et une baisse dès 10-20 s après l'arrêt de la cigarette, confirmant l'effet immédiat et la dissipation rapide de la nicotine. Dans cette étude, l'augmentation de la vélocité sanguine est liée à la nicotine et au CO ; l'augmentation de la pression artérielle n'a pas d'effet sur l'autorégulation. En périphérie, on

observe une baisse de la vélocité sanguine. L'effet est proportionnel à la dose de nicotine des cigarettes.

Débit sanguin régional

Quatre études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP au butanol-(^{15}O) ou $H_2{}^{15}O$) ou l'imagerie par caméra gamma (xénon radioactif) ont été réalisées dans des groupes d'une dizaine de fumeurs en abstinence depuis 10 à 24 h. La nicotine a été administrée soit par perfusion i.v. (2,0 µg/kg/min pendant 30 min puis 0,5 µg/kg/min pendant 80 min) pendant une tâche psychométrique (Ghatan et coll., 1998), soit par un spray nasal (1-2,5 mg) (Domino et coll., 2000b ; Zubieta et coll., 2001), soit par l'inhalation de 2 cigarettes (Nakamura et coll., 1999). Le pic de taux circulant de nicotine varie de 16,4 à 28 ng/ml.

La nicotine diminue le DSC dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet, et l'augmente dans le cortex occipital selon une première étude (Ghatan et coll., 1998). Elle augmente le DSC dans le cortex visuel, le thalamus et le cervelet et le réduit dans l'hippocampe selon une seconde étude (Domino et coll., 2000b). Selon une troisième étude, la nicotine réduit le DSC dans le cortex temporal antérieur gauche et l'amygdale droite, et l'augmente dans le thalamus antérieur droit (Zubieta et coll., 2001). Enfin, selon une quatrième étude, la nicotine augmente le DSC dans le cortex frontal, le thalamus, l'hippocampe et le noyau caudé, et ne l'affecte pas dans le reste du cortex, le tronc et le cervelet (Nakamura et coll., 2000).

Des modifications spécifiques liées à l'exposition à la nicotine se produisent dans les régions impliquées dans l'attention, l'éveil, la visuoperception et la performance motrice ; on observe une désactivation des systèmes auditif, somatosensoriel et limbique antérieur. Ces effets expliquent les effets positifs de la nicotine sur la cognition et expliquent les effets négatifs dus à l'abstinence. La cible de la nicotine est le système dopaminergique mésocorticolimbique impliqué dans les apprentissages, la mémoire et les émotions. Comme dans les études animales, les augmentations thalamiques du DSC observées dans plusieurs études sont corrélées à la concentration élevée de récepteurs nicotiniques dans cette structure. Enfin, la diminution du DSC dans le cortex temporal antérieur gauche et l'amygdale droite observée par Zubieta et coll. (2001) est liée à la réintroduction de la substance après une période d'abstinence.

L'étude de Martin-Sölch et coll. (2001) a utilisé la mesure par TEP-$H_2{}^{15}O$ réalisée au cours d'une tâche de reconnaissance connue, associée ou non à une récompense financière chez des fumeurs autorisés à fumer avant la mesure du débit. C'est une des rares études réalisées avec un recalage des régions cérébrales par rapport à l'atlas stéréotaxique du cerveau humain de Talairach permettant une localisation exacte des régions cérébrales sur les images tomographiques. Dans le test avec récompense, le DSC est augmenté

dans le cortex frontal et orbito-frontal, occipital, le gyrus cingulaire, le cervelet et le thalamus dans les deux groupes. De plus, le test avec récompense active le striatum chez les non-fumeurs. Dans le test sans récompense, le DSC est augmenté dans les mêmes territoires chez les non-fumeurs mais uniquement dans le cervelet chez les fumeurs. Il apparaît donc que le cerveau des fumeurs réagit différemment de celui des non-fumeurs à une récompense, cette différence impliquant en particulier les régions riches en dopamine comme le striatum. Ces différences entre fumeurs et non-fumeurs sont une conséquence directe du tabac.

Chez l'homme comme chez l'animal, les travaux les plus récents mettent l'accent sur l'activation par la nicotine des circuits liés à la dépendance et sur le pouvoir addictif de la molécule. À cet égard, la mesure du débit sanguin cérébral a été réalisée par TEP-$H_2{}^{15}O$ après l'inhalation d'une cigarette contenant ou non de la nicotine ou une injection i.v. de nicotine équivalente à la quantité absorbée après l'inhalation d'une cigarette chez des fumeurs non sevrés (Rose et coll., 2003) ou chez des fumeurs et des ex-fumeurs abstinents pendant 12 h et recevant une gomme à mâcher contenant de la nicotine (4 mg, Ernst et coll., 2001). Dans ce second cas, la mesure était réalisée au cours d'une tâche impliquant la mémoire de travail et les taux plasmatiques de nicotine étaient de 6,2 et 8,9 ng/ml, respectivement chez les ex-fumeurs et fumeurs.

La nicotine augmente le DSC dans le cortex frontal gauche et le diminue dans l'amygdale gauche. Dans la formation réticulée droite, le DSC est relié à la nicotine selon une courbe en U inversée et fortement liée au désir de cigarette et au degré de dépendance de l'individu. La nicotine influence les régions cérébrales impliquées dans l'attention, la vigilance et la récompense et suggère la notion de circuits spécifiques liés à la dépendance au tabac (Rose et coll., 2003).

Dans la réalisation d'une tâche impliquant la mémoire de travail, en condition placebo, l'activation prédomine dans l'hémisphère gauche chez les ex-fumeurs et dans le droit chez les fumeurs. Après administration de nicotine, l'activation est réduite chez les fumeurs et accrue chez les ex-fumeurs. La latéralisation de l'activation suggère que l'exposition chronique à la nicotine ou le sevrage affectent les stratégies cognitives utilisées dans les tâches de mémoire. De plus, l'absence de stimulation de l'activation dans le cerveau des fumeurs après absorption de nicotine reflète un phénomène de tolérance (Ernst et coll., 2001).

Imagerie fonctionnelle en résonance magnétique (IRMf)

Les études ont été réalisées chez des fumeurs abstinents depuis 10 à 12 h avant la mesure du débit par IRMf réalisée après injection de nicotine (0,75, 1,50 et 2,25 mg/70 kg) (Stein et coll., 1998) ou après la présentation d'images évocatrices du fait de fumer (Due et coll., 2002).

La nicotine augmente la sensation de bien-être et le DSC dans le noyau accumbens, l'amygdale et les lobes cingulaire et frontal. Cet effet est corrélé avec les propriétés connues de la nicotine dans l'éveil et le renforcement. L'implication de ces régions a été démontrée pour la cocaïne, l'amphétamine et les opiacés, ce qui suggère une action similaire de la nicotine au niveau du renforcement et de la dépendance (Stein et coll., 1998).

Chez les fumeurs, les images reliées au tabac augmentent le signal dans le circuit mésolimbique de dépendance (amygdale postérieure droite, hippocampe postérieur, aire tegmentale ventrale et thalamus médian) et les régions impliquées dans l'attention visuo-spatiale (cortex préfrontal, pariétal et gyrus fusiforme). Chez les non-fumeurs, il n'y a pas de différence dans le signal IRMf entre les images liées au tabac et les images neutres. Chez les fumeurs en manque, les images liées au tabac activent les circuits d'attention et de récompense au même titre que la nicotine elle-même, ce qui confirme le pouvoir addictif du tabac (Due et coll., 2002).

Les investigations menées chez l'homme montrent que la nicotine augmente le DSC, en particulier dans les régions liées à l'attention, l'éveil et l'activité visuo-spatiale et visuo-motrice. Toutefois, on observe une certaine hétérogénéité dans les résultats ; celle-ci reflèterait :
- les effets brefs de la nicotine, donc le rôle majeur du délai entre l'exposition et la mesure ;
- la dose de nicotine et la durée du sevrage ;
- la faiblesse de la résolution spatiale de la technique TEP ;
- l'absence de contrôle de la prise de caféine.

Enfin, les effets sont soit liés à l'action directe de la nicotine sur les récepteurs nicotiniques (thalamus), soit indépendants de la distribution des récepteurs.

Utilisation cérébrale de glucose

La mesure des effets de la nicotine sur l'UCLG chez l'homme a été réalisée par TEP au fluorodésoxyglucose-(^{18}F). Les résultats obtenus sont hétérogènes en raison de la variabilité dans la durée de la mesure et dans le délai entre l'administration de nicotine et la mesure. La plupart des auteurs observent une baisse de métabolisme (pour revue, voir Volkow et coll., 1999). Une étude récente montre une diminution globale du métabolisme mais, après normalisation, des augmentations dans le thalamus, le cortex frontal et cingulaire, visuel et occipito-temporal (Domino et coll., 2000a). Les effets de la nicotine sur l'UCLG doivent être interprétés avec précaution car les études nécessitent des mesures longues (30-60 min) et ne sont pas nécessairement représentatives de l'effet de la nicotine en tant que tel puisque les études temporelles dynamiques montrent l'immédiateté et la brièveté de la réponse.

Activité électro-encéphalographique (EEG)

Une revue de la littérature sur les effets de la nicotine sur l'EEG a été réalisée par Domino (2001). L'objet principal de son étude était de déterminer si la nicotine ou la cigarette améliore ou normalise les fonctions cérébrales chez le fumeur abstinent depuis 10-24 h. Chez le sujet normal en condition de repos, yeux fermés, l'EEG montre une prédominance d'ondes alpha dans le cortex pariétal/occipital. Chez le sujet privé de tabac, la fréquence des ondes alpha est diminuée et la nicotine augmente la fréquence de ces ondes. Il apparaît donc que la nicotine induit soit une normalisation soit une stimulation du rythme alpha dominant. Les résultats varient en fonction de l'étude, du type de fumeurs et de la dose de nicotine.

Nicotine et pathologie cérébrale

Deux études se sont intéressées aux effets de l'exposition à la nicotine sur les conséquences neuropathologiques de l'ischémie cérébrale chez le rat. Deux modèles ont été étudiés, l'un d'ischémie globale par occlusion intermittente des deux carotides (2 à 4 fois toutes les 2 min pendant 6 min, Kagitani et coll., 2000) et l'autre d'ischémie focale transitoire réversible (1 h) de l'artère cérébrale moyenne (Wang et coll., 1997).

Dans le modèle d'ischémie globale, la nicotine (30-100 µg/kg, i.v.) a été administrée de manière aiguë. Dans ce cas, le débit sanguin de base est augmenté par la nicotine dans l'hippocampe. L'administration de nicotine 5 min avant l'occlusion atténue la diminution de DSC et les dommages neuronaux dans l'hippocampe. Dans ce modèle, l'augmentation par la nicotine du DSC protège des lésions ischémiques dans l'hippocampe (Kagitani et coll., 2000).

Dans le modèle d'ischémie focale, la nicotine est administrée de manière chronique à la dose de 45 mg/kg/jour pendant 14 jours par des mini-pompes s.c. Les taux plasmatiques de nicotine et de cotinine après 14 jours atteignent respectivement 88 et 364 ng/ml. Dans ce cas, l'exposition à la nicotine induit une diminution du débit sanguin cérébral (35-40 %) dans la périphérie du cœur de l'infarctus cérébral, une augmentation des dommages (+ 36 %) et de l'œdème (+ 121 %) dans le pallidum et une aggravation du score neurologique. Les effets de la nicotine sont associés à une déplétion du pool de t-PA (*tissue plasminogen activating factor*) capillaire libre qui joue un rôle clé dans la fibrinolyse (Wang et coll., 1997).

Ces deux études mènent à des résultats contradictoires. Les différences sont sans doute liées au fait que le travail a été réalisé sur des modèles différents, ischémie focale *versus* globale. Dans un cas, le traitement est chronique et dans l'autre, il est aigu. Le traitement par la nicotine a également des effets variables sur le débit sanguin cérébral ; on observe une diminution dans le

traitement chronique et une augmentation dans le traitement aigu. Ces données attirent toutefois l'attention sur le fait qu'une exposition chronique à la nicotine dans un modèle d'ischémie focale, ce qui est la situation humaine classique, est délétère au niveau du débit sanguin cérébral et de la mort neuronale, ce qui n'est pas étonnant car la survie neuronale dans ces modèles dépend du niveau de débit résiduel et la baisse de débit induite par la nicotine compromet possiblement la survie d'une partie de la zone de pénombre qui entoure le cœur de l'infarctus. Toutefois, les résultats de ces études doivent être considérés avec prudence en raison des doses élevées de nicotine utilisées par les auteurs.

Par ailleurs, une étude a été réalisée sur les conséquences circulatoires d'une exposition prénatale à la nicotine (Arbeille et coll., 1994). Le travail a été effectué sur 5 brebis gestantes témoins et 5 brebis recevant une injection i.m. quotidienne de 10 mg/kg de nicotine. La mesure des vélocités sanguines par Doppler a été réalisée dans les artères ombilicales, utérines et cérébrales fœtales. L'index de résistance cérébrale est augmenté à 180 j dans le groupe nicotine indiquant une réduction de la perfusion cérébrale. Les indices ombilicaux sont augmentés à 80 et 130 j. Le rapport cérébro-placentaire est augmenté chez les fœtus exposés à la nicotine, ce qui reflète une redistribution des flux fœtaux au détriment du cerveau. Ces modifications hémodynamiques utérines, placentaires, et surtout cérébrales fœtales, sont associées à une mortalité périnatale élevée.

Chez l'homme, une première étude s'est intéressée à la mesure du débit et de l'hémodynamique par Doppler transcrânien et spectroscopie dans le proche infrarouge avant, pendant et après une cigarette (0,9 mg de nicotine) (Terborg et coll., 2002b). Le tabac augmente la vélocité du sang dans l'ACM, l'hémoglobine totale (Hbtot) et l'oxyhémoglobine (Oxyhb). Après la cigarette, l'augmentation de la vélocité du sang et de l'Hbtot persiste alors que l'Oxyhb retourne à sa valeur de base. L'augmentation de l'Oxyhb uniquement pendant la consommation de tabac et l'absence de changement de l'index d'oxygénation du tissu cérébral montrent que le tabac n'augmente pas le DSC. L'augmentation de la vélocité est due à un accroissement de la vasoconstriction de l'ACM. Les auteurs en concluent que les effets combinés du tabac sur les artères et les artérioles pourraient contribuer à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les fumeurs.

Enfin, un article de revue a abordé les effets potentiels de la nicotine sur la structure des vaisseaux cérébraux (Dager et Friedman, 2000). Les hypointensités de la matière blanche (HMB) sont considérées comme un reflet des altérations des petits vaisseaux. On observe une augmentation marquée de l'HMB chez de nombreux fumeurs et une augmentation de cette prévalence chez les fumeurs atteints de démence ou de psychose maniaco-dépressive. Toutefois, il faut rester prudent pour établir une relation dans ce

contexte, étant donné que tous les fumeurs ne sont pas atteints d'HMB et d'autres approches seront nécessaires pour approfondir cette potentielle relation.

En conclusion, la nicotine augmente le débit sanguin et le métabolisme cérébral en particulier dans les régions riches en récepteurs nicotiniques et impliquées dans l'attention, la mémoire et la visuo-motricité ou dans la dépendance. Les études fonctionnelles bien menées confirment le pouvoir addictif de la nicotine. Les résultats hétérogènes dans la distribution des effets de la nicotine au niveau des différentes régions cérébrales sont liés aux erreurs potentielles des études les plus anciennes dans la localisation exacte des structures, au choix du mode d'administration de la nicotine (injection, spray nasal, gomme à mâcher ou cigarette ce dernier mode faisant intervenir l'effet des différents constituants du tabac) et enfin à l'absence quasi généralisée de contrôle de la prise de caféine, qui a des effets vasoconstricteurs cérébraux et qui peut donc masquer ou inhiber les effets de la nicotine sur la perfusion cérébrale. Le risque potentiel de l'exposition chronique à la nicotine dans certaines pathologies cérébrales reste à confirmer.

Astrid Nehlig
Inserm U 405, Strasbourg

BIBLIOGRAPHIE

ARBEILLE P, FIGNON A, BOSC M, BODART S. Changes in the utero-placental and fetal cerebral circulations induced by nicotine in the ovine fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994, **23** : 51-56

BOYAJIAN RA, OTIS SM. Acute effects of smoking on human cerebral blood flow : a transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neuroimaging* 2000, **10** : 204-208

DAGER SR, FRIEDMAN SD. Brain imaging and the effects of caffeine and nicotine. *Ann Med* 2000, **32** : 592-599

DOMINO EF. Nicotine and tobacco dependence : normalization or stimulation ? *Alcohol* 2001, **24** : 83-86

DOMINO EF, MINOSHIMA S, GUTHRIE SK, OHL L, NI L et coll. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 2000a, **101** : 277-282

DOMINO EF, MINOSHIMA S, GUTHRIE SK, OHL L, NI L et coll. Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse* 2000b, **38** : 313-321

DUE DL, HUETTEL SA, HALL WG, RUBIN DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues : evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 954-960

ERNST M, MATOCHIK JA, HEISHMAN SJ, VAN HORN JD, JONS PH et coll. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 4728-4733

GHATAN PH, INGVAR M, ERIKSSON L, STONE-ELANDER S, SERRANDER M et coll. Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* 1998, **136** : 179-189

GRÜNWALD F, SCHRÖCK H, KUSCHINSKY W. The effect of an acute nicotine infusion on the local cerebral glucose utilization of the awake rat. *Brain Res* 1987, **400** : 232-238

HANS FJ, WEI L, BERECZKI D, ACUFF V, DEMARO J et coll. Nicotine increases microvascular blood flow and flow velocity in three groups of brain areas. *Am J Physiol* 1993, **265** : H2142-H2150

KAGITANI F, UCHIDA S, HOTTA H, SATO A. Effects of nicotine on blood flow and delayed neuronal death following intermittent transient ischemia in rat hippocampus. *Jpn J Physiol* 2000, **50** : 585-595

LINVILLE DG, WILLIAMS S, RASZKIEWICZ JL, ARNERIC SP. Nicotinic agonists modulate basal forebrain control of cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **267** : 440-448

LONDON ED. Effects of nicotine on cerebral metabolism. *Ciba Found Symp* 1990, **152** : 131-140

LONDON ED, CONNOLLY RJ, SZIKSZAY M, WAMSLEY JK, DAM M. Effects of nicotine on local cerebral glucose utilization in the rat. *J Neurosci* 1988, **8** : 3920-3928

MARTIN-SÖLCH C, MAGYAR S, KUNIG G, MISSIMER J, SCHULTZ W et coll. Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 2001, **139** : 278-286

MORIOKA C, KONDO H, AKASHI K, MATSUMURA K, OCHI N et coll. The continuous and simultaneous blood flow velocity measurement of four cerebral vessels and a peripheral vessel during cigarette smoking. *Psychopharmacology* 1997, **131** : 220-229

NAKAMURA H, TANAKA A, NOMOTO Y, UENO Y, NAKAYAMA Y. Activation of frontolimbic system in the human brain by cigarette smoking : evaluated by a CBF measurement. *Keio J Med* 2000, **49** (Suppl. 1) : A122-A124

PICH EM, PAGLIUSI SR, TESSARI M, TALABOT-AYER D, VAN HUIJSDUINEN RH et coll. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997, **275** : 83-86

PONTIERI F, TANDA G, ORZI F, DI CHIARA G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996, **382** : 255-257

ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC, MATHEW RJ, LONDON ED et coll. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 323-333

STEIN EA, PANKIEWICZ J, HARSCH HH, CHO JK, FULLER SA et coll. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain : a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1009-1015

TERBORG C, BRAMER S, WEILLER C, ROTHER J. Short-term effects of cigarette smoking on CO_2-induced vasomotor reactivity in man. A study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci* 2002a, **205** : 15-20

TERBORG C, BIRKNER T, SCHACK B, WITTE OW. Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics. A combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci* 2002b, **205** : 71-75

UCHIDA S, KAGITANI F, NAKAYAMA H, SATO A. Effects of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changing in the effects during aging in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1997, **228** : 203-206

VOLKOW ND, FOWLER JS, DING YS, WANG GJ, GATLEY SJ. Imaging the neurochemistry of nicotine actions : studies with positron emission tomography. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 2) : S127-S132

WANG L, KITTAKA M, SUN N, SCHREIBER SS, ZLOKOVIC BV. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997, **17** : 136-146

ZUBIETA J, LOMBARDI U, MINOSHIMA S, GUTHRIE S, NI L et coll. Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 906-913

Effets du tabac sur les neurones sérotoninergiques

D'une façon générale, les effets nocifs du tabac sur la santé sont bien connus. En ce qui concerne les maladies psychiatriques, des études épidémiologiques ont montré que la consommation de tabac peut intervenir dans le développement de troubles psychiatriques, mais les liens biologiques entre tabac et pathologies psychiatriques sont encore assez mal connus, et de très nombreux travaux de recherche dans ce domaine sont à développer. Nous avons créé, avec le Professeur Molimard, un pôle de recherche en tabacologie à l'hôpital Paul Guiraud. L'hôpital Paul Guiraud est un grand hôpital psychiatrique (15 services de psychiatrie, desservant un bassin de population de plus d'un million de personnes) propice à la mise en place de travaux de recherche. Outre le nombre très important de malades suivis, l'hôpital Paul Guiraud dispose d'une consultation de tabacologie et d'un laboratoire de recherche chez l'animal. Une étude épidémiologique portant sur la consommation de tabac chez les malades mentaux est en cours (financée par la Mildt[8] et la Ligue contre le cancer). Chez l'animal, nous étudions des effets de différents composants du tabac sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal chez le rat. En effet, certaines catégories de maladies mentales sont intimement liées à un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques, et notre hypothèse de travail est qu'un aspect important des liens entre tabac et troubles mentaux pourrait s'expliquer par des effets du tabac sur ces systèmes sérotoninergiques.

Tabac, systèmes sérotoninergiques et troubles psychiatriques

On trouve dans la littérature un certain nombre de travaux concernant les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques chez l'adulte.

Conséquences psychiatriques de la consommation de tabac à l'âge adulte

Schématiquement, ces liens (dans le cadre qui nous intéresse, qui est celui du support biologique de ces troubles) concernent trois ordres de pathologies, la

8. Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie

dépendance aux substances psychoactives, la schizophrénie et la dépression (les liens entre tabac et troubles de la personnalité constituent également un cadre important de recherches, mais la question du support biologique de tels liens est toujours difficilement abordable). Les liens entre le tabac et la dépendance aux drogues ou la schizophrénie passent, au moins théoriquement, par les systèmes dopaminergiques, avec dans le cas de la schizophrénie une hyperactivité endogène des systèmes dopaminergiques et un blocage de ces systèmes par les neuroleptiques et, dans le cas de la dépendance aux drogues (ainsi probablement que dans le cas des traitements chroniques par les neuroleptiques), un besoin de recourir aux drogues pour activer les systèmes dopaminergiques ; c'est l'hypothèse de l'automédication. De leur côté, les liens entre le tabac et la dépression soulèvent la question des liens entre tabac et systèmes sérotoninergiques (pour les raisons exposées plus loin).

Il existe de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques qui font penser qu'il existe des liens étroits entre la consommation de tabac et la dépression (pour revue, voir Malone et coll., 2003). À ce titre, les fumeurs souffrent de dépression deux fois et demi plus souvent que les non-fumeurs, les fumeurs se suicident deux fois plus que les non-fumeurs, la moitié des déprimés fument (alors qu'il y a 30 à 35 % de fumeurs dans la population générale), le sevrage du tabac provoque des états dépressifs chez les personnes sans antécédent dépressif, et les personnes qui ont des antécédents de dépression ont beaucoup plus de difficulté à arrêter le tabac que les autres.

Les arguments en faveur d'une relation étroite entre dépression et sérotonine (5-HT) sont les suivants (pour revue, voir Manji et coll., 2001) :
• le mode d'action des antidépresseurs, qui tous augmentent la transmission sérotoninergique et modifient l'activation d'un sous-type de récepteur sérotoninergique, le récepteur 5-HT1A ;
• la 5-HT est impliquée dans les comportements qui sont perturbés dans la dépression : sommeil, prise alimentaire, sexualité (et dans les sécrétions hormonales perturbées chez les déprimés : corticoïdes et hormones sexuelles) ;
• la 5-HT est surtout impliquée dans l'inhibition des comportements agressifs et la dépression est considérée comme une agressivité retournée contre soi-même ;
• il existe une baisse d'un métabolite de la 5-HT, le 5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid), dans le liquide céphalorachidien des sujets déprimés ;
• on retrouve fréquemment chez les déprimés une baisse du tryptophane plasmatique (acide aminé essentiel précurseur de la 5-HT) ;
• une déplétion en tryptophane a des effets dépressogènes ;
• les précurseurs de la 5-HT (le 5-HTP) ont des effets thérapeutiques chez les déprimés ;
• les études portant sur les plaquettes sanguines des déprimés (fixation de l'imipramine sur les récepteurs plaquettaires, affinité pour la 5-HT, agrégation

des plaquettes qui est sérotonine-dépendante) montrent fréquemment des anomalies chez ces patients ;
• les réponses endocriniennes aux stimulations sérotoninergiques (prolactine et cortisol) sont anormales chez les individus déprimés ;
• à l'anatomopathologie de cerveaux de déprimés (suicidés), on retrouve des anomalies des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2 dans le cortex frontal et l'hippocampe ;
• à la caméra à positons, on retrouve une augmentation des récepteurs 5-HT2 dans le cerveau des déprimés ;
• les effets des antidépresseurs sur les récepteurs 5-HT1A sont en accord avec les théories plastiques et neurotrophiques de la dépression.

L'ensemble de ces arguments, associé au fait que très peu d'arguments permettent de soutenir une hypothèse autre que sérotoninergique de la dépression (avec peu d'arguments solides en faveur de la participation de la noradrénaline, de la dopamine ou d'un autre neurotransmetteur), font que la théorie sérotoninergique de la dépression est la théorie prédominante aujourd'hui. De telle sorte que toute étude biologique recherchant des facteurs favorisant la survenue d'une dépression, la consommation de tabac par exemple, passe d'abord par l'étude de l'effet de ces facteurs sur les systèmes sérotoninergiques. C'est la principale raison pour laquelle nous avons entrepris une étude des effets des composants du tabac sur les systèmes sérotoninergiques.

Conséquences du tabagisme maternel

Les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques sont aussi illustrés par les conséquences du tabagisme maternel chez les enfants, une fois devenus adultes (pour revue, voir Ernst et coll., 2001). Plusieurs conséquences psychopathologiques ont été décrites chez les enfants de mères fumeuses : la maladie hyperkinétique, les troubles des conduites, le retard scolaire, la dépendance aux substances psychoactives et la dépression (même si certaines de ces études demanderaient à être reproduites). Pour chacun de ces troubles (en dehors des troubles des conduites), on dispose d'hypothèses neurobiologiques assez bien construites, qui font toutes intervenir des neurotransmetteurs cérébraux : la noradrénaline dans la maladie hyperkinétique, les systèmes cholinergiques (et plus particulièrement dans leur rapport avec le développement de l'hippocampe) dans le retard scolaire, la dopamine dans la dépendance aux drogues, et, comme on l'a vu, la sérotonine dans la dépression. Même si la physiopathologie des troubles des conduites est encore très mal connue, on sait que ces troubles se manifestent en règle générale par une impulsivité et une agressivité, qui sont des troubles sérotonine-dépendants (Brown et coll., 1979), si bien que, comme dans le cas de la dépression, l'hypothèse d'un lien entre ces troubles et un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques reste l'hypothèse la plus solide.

Approche des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques

La question des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques se pose donc dans deux perspectives. Premièrement, l'action directe du tabac à l'âge adulte sur les systèmes sérotoninergiques conduit à des anomalies qui pourraient vulnérabiliser ces systèmes et favoriser la survenue d'épisodes dépressifs (ainsi que vraisemblablement des troubles des conduites). Deuxièmement, l'action du tabac sur le cerveau en développement (au cours de la période prénatale), capable de produire un trouble du développement des systèmes sérotoninergiques (ou de systèmes interagissant à l'âge adulte avec les systèmes sérotoninergiques), conduit à la mise en place d'une vulnérabilité à la dépression (et peut-être aux troubles des conduites) à l'âge adulte.

Nous avons donc entrepris chez l'animal des études des effets du tabac sur les systèmes sérotoninergiques dans deux protocoles expérimentaux, le premier chez des animaux adultes sains, le second chez des adultes exposés prénatalement à la nicotine. Quel que soit le protocole, les méthodes expérimentales utilisées pour étudier les systèmes sérotoninergiques sont les mêmes.

Nous étudions les effets sur les neurones sérotoninergiques de différents composés du tabac : nicotine et harmanes (harmane, harmaline, norharmane). Étant donné que les harmanes ont des effets inhibiteurs sur les monoamine-oxydases (IMAO), nous étudions aussi les effets de deux catégories d'IMAO sur les neurones sérotoninergiques (un IMAO-A, le moclobémide, et un IMAO-B, la clorgyline, sachant que l'harmane inhibe l'IMAO-A et la norharmane l'IMAO-B).

Méthodes expérimentales

Des rats Sprague-Dawley sont utilisés (rats mâles exclusivement dans l'étude des animaux adultes sains, rats mâles et femelles pour les animaux – et leurs contrôles – exposés prénatalement à la nicotine). Les animaux sont anesthésiés à l'hydrate de chloral, fixés et maintenus dans un cadre stéréotaxique. Une électrode en tungstène est descendue dans le raphé à proximité des neurones sérotoninergiques. Les neurones sérotoninergiques sont connus pour avoir une activité spontanée particulière : ils ont des décharges lentes et régulières caractéristiques ; les critères permettant de les reconnaître sont les ceux d'Aghajanian (Aghajanian et coll., 1978). La détection du signal neuronal, son enregistrement et son analyse consistent en plusieurs étapes : pré-amplification et amplification du signal (utilisant un amplificateur Neurolog qui amplifie 1 000 à 2 000 fois le signal), puis conversion du signal analogique en signal numérique (par un logiciel Cambridge Instruments), et enfin utilisation d'un logiciel de traitement des données numérisées (logiciel Spike 2). Cela permet une analyse très fine (fréquence et amplitude des

décharges) des neurones sérotoninergiques étudiés. Une voie veineuse jugulaire est posée par où sont injectés les produits à tester. Chaque neurone est enregistré sur une période de 20 et 45 minutes. Les produits testés sont ceux précédemment cités : la nicotine, les différentes harmanes (harmane, harmaline, norharmane), et des IMAO (moclobémide et clorgyline).

Pour l'étude développementale, des minipompes (Alzet) sont installées en sous-cutané chez les rates gravides, ce qui permet de libérer de la nicotine de façon régulière et progressive (correspondant environ à la consommation de 20 cigarettes par jour chez la femme) dans la circulation maternelle entre le 4^{e} et le 20^{e} jour de gestation. Les neurones sérotoninergiques des petits devenus adultes (nés des mères traitées par la nicotine et des mères contrôles chez lesquelles des pompes Alzet ont été posées mais délivraient une solution de sérum physiologique dépourvue de nicotine) sont ensuite étudiés comme décrit précédemment.

Principaux résultats

Nous avons à ce jour obtenu un certain nombre de résultats chez le rat adulte sain (il ne s'agit pas d'animaux dont la mère a été traitée, Touiki et coll., 2003). La nicotine (20 µg) et l'harmane (330 et 660 µg), mais ni la norharmane (330 et 660 µg) ni le moclobémide (2 200 µg), inhibent (c'est-à-dire diminuent la fréquence des décharges) les neurones sérotoninergiques. La nicotine inhibe l'activité des neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et peu durable (un effet déjà rapporté par d'autres auteurs (Engberg et coll., 2000) que nous avons reproduit précisément comme décrit par ces auteurs). Nous montrons que l'harmane inhibe les neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et plus durable que la nicotine (les administrations répétées d'harmane apparaissent avoir des effets inhibiteurs cumulatifs, ce qui n'est jamais le cas avec la nicotine). La norharmane n'inhibe pas (ou parfois seulement très faiblement) les neurones sérotoninergiques. Le moclobémide n'a pas d'effet sur les neurones sérotoninergiques dans nos conditions expérimentales (ce qui montre que l'effet observé avec l'harmane n'est pas lié à son activité IMAO). Les résultats obtenus avec l'harmane, la norharmane et le moclobémide n'ont jamais été décrits précédemment dans la littérature. Ils démontrent que la consommation de tabac a, sur les neurones sérotoninergiques, des effets qui ne sont pas seulement liés à une action de la nicotine, mais aussi à une action de l'harmane, cette dernière apparaît cumulative, donc potentiellement plus toxique que celle de la nicotine). Ces résultats incitent à tester d'autres composants du tabac. En résumé, et dans le cadre des troubles psychiatriques sérotonine-dépendants, nous concluons que la nicotine n'est certainement pas le seul composé responsable des effets nocifs du tabac.

En conclusion, ces résultats démontrent que le tabac peut altérer le fonctionnement des neurones sérotoninergiques par l'intermédiaire d'au moins deux

de ses composés : la nicotine et l'harmane. Cela renforce l'hypothèse qui propose que certains troubles psychiatriques qui apparaissent épidémiologiquement associés à la consommation de tabac le sont vraisemblablement parce que plusieurs composés du tabac altèrent le fonctionnement des systèmes sérotoninergiques. Ces troubles sérotonine-dépendants sont d'abord la dépression, mais potentiellement aussi les troubles des conduites (on a vu qu'une dimension importante des troubles des conduites, l'impulsivité, est sérotonine-dépendante). La reconnaissance d'un support biologique à une observation épidémiologique donne un impact beaucoup plus important à cette dernière, et apporte des éléments très solides pour argumenter (auprès de diverses instances, qu'elles soient scientifiques, politiques ou médiatiques) le discours de la prévention relatif à la consommation de tabac.

Les études doivent se poursuivre avec d'autres composés tels que l'harmaline et la cotinine. Il sera aussi nécessaire d'étudier les effets d'associations de divers composés, par exemple nicotine et harmane. Des agonistes et antagonistes des divers composés (quand ils existent) devront être testés. Les effets de traitements chroniques, en particulier avec des IMAO, devront aussi être étudiés. Enfin, des études identiques devront être poursuivies chez des animaux adultes nés de mères traitées par la nicotine (ces études ont déjà débuté dans le laboratoire).

Renaud de Beaurepaire
Laboratoire de psychopharmacologie
Hôpital Paul Guiraud, Villejuif

BIBLIOGRAPHIE

AGHAJANIAN GK, WANG RY, BARABAN J. Serotoninergic and non-serotoninergic neurons of the dorsal raphe : reciprocal changes in the firing induced by peripheral nerve stimulation. *Brain Res* 1978, **153** : 169-175

BROWN GL, GOODWIN FK, BALLENGER JC, GOYER PF, MAJOR LF. Agression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979, **1** : 131-139

ENGBERG G, ERHARDT S, SHARP T, HAJOS M. Nicotine inhibits firing activity of dorsal raphe 5-HT neurons in vivo. *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol* 2000, **362** : 41-45

ERNST M, MOOLCHAN ET, ROBINSON ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Ado Psychiatry* 2001, **40** : 630-641

MALONE KM, WATERNAUX C, HAAS GL, COOPER TB, LI S, MANN JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 773-779

MANJI HK, DREVETS WC, CHARNEY DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med* 2001, **7** : 541-547

TOUIKI et coll. Harmane inhibits serotoninergic raphe neurons. *Soc Neurosci Abs*, New-Orleans, 2003 (sous presse)

Dépendance au tabac et recherche

L'épidémiologie a démontré la nocivité du tabac. La dépendance au tabac est un phénomène aux composantes multiples. Les pressions sociologiques, les susceptibilités individuelles psychologiques et génétiques s'allient à un support pharmacologique. La dépendance est aussi forte quelle que soit la forme d'administration, cigarettes, cigares, prise nasale ou chique. Tous ces aspects mériteraient un énorme effort de recherche à la mesure des conséquences du tabagisme sur la santé publique. Interdictions, campagnes d'affiches et émissions télévisées pavées de bonnes intentions ne suffisent pas à le réduire significativement. L'efficacité de la prévention et de la thérapeutique, comme pour toute discipline, ne peut se passer de recherche.

Thèmes de recherche

La première approche scientifique du tabagisme est due au Pr. Russell. Elle est le fruit de la rencontre de ce psychiatre londonien avec un biochimiste, Feyerabend, qui mit au point le dosage biologique de la nicotine et de son métabolite, la cotinine. Tous les travaux ultérieurs trouvent leur source dans la démarche de cette équipe.

Selon une définition de l'OMS de 1975, la dépendance résulte de l'interaction d'un produit avec un organisme vivant. Cette définition est un peu réductrice. Le fumeur n'est pas un organisme vivant isolé. La dépendance ne se résume pas à son interaction avec le tabac. Il ne réagit pas avec sa seule physiologie, mais avec sa raison et ses états affectifs. De plus, il baigne dans un environnement social. Tous les facteurs de ces interactions devraient être explorés si l'on veut en extraire les armes pour atténuer les conséquences néfastes de l'usage du tabac.

Tabac

C'est du tabac que le fumeur devient dépendant. La nicotine est son principal alcaloïde. Elle n'est abondante que dans le tabac. Il était donc normal qu'elle soit considérée comme responsable de la dépendance. Un des critères en est que la consommation s'adapte pour préserver un apport optimal de substance addictive. Russell a montré que le fumeur modifiait sa façon de fumer lorsqu'on changeait la longueur de ses cigarettes ou leur rendement en nicotine et goudrons. Incriminant la nicotine, il a décrit ce phénomène comme

un titrage de la nicotine (*nicotine titration*, Russell et coll., 1980). Cependant, il commençait déjà à se poser la question suivante : *is nicotine important in smoking ?* (Kumar et coll., 1977).

Nicotine

Depuis longtemps, la nicotine est un outil d'étude du système nerveux autonome. Elle stimule à faible dose mais paralyse à dose forte des récepteurs ganglionnaires à l'acétylcholine, dits nicotiniques. Ils ont été mis en évidence dans le système nerveux central. Elle stimule des neurones de l'aire tegmentale ventrale qui libèrent de la dopamine dans le noyau accumbens. Comme c'est un effet commun à la plupart des produits addictifs, il était tentant de formuler le syllogisme : les drogues addictives libèrent de la dopamine dans l'accumbens, la nicotine fait de même ; elle est donc la molécule responsable de l'addiction au tabac.

Pourtant, lorsqu'un chimiste isole une molécule d'une plante addictive, elle supplante rapidement la plante originelle. On ne mâche pas de feuille de coca et on ne fume plus l'opium de France, on utilise la cocaïne et la morphine. La nicotine n'a jamais fait l'objet d'un tel usage toxicomaniaque. Sa toxicité ne peut l'expliquer : les toxicomanes trouvent vite les dilutions et les voies d'administration adéquates. Même dans des circonstances de guerre où les cigarettes s'achetaient au marché noir, elle n'a jamais été un objet de trafic. Le prix de nicotine extra-pure est en 2003 de 350 euros le litre chez Fluka, soit 0,00035 euro le mg, soit l'équivalent de 150 paquets de cigarettes pour un euro. Aucune « drogue » n'est aussi bon marché...

On obtient facilement que des rats appuient avec une fréquence élevée sur des leviers pour s'auto-injecter de la cocaïne. Quelques rares équipes dans le monde ont réussi à obtenir de telles auto-administrations de nicotine (Corrigall et Coen, 1994). L'analyse des protocoles expérimentaux n'est pas toujours très convaincante. Lorsque avant de passer à la nicotine on doit affamer les animaux pour les entraîner à presser sur un levier afin d'obtenir de la nourriture, ou à s'injecter de la cocaïne, on peut discuter de l'interprétation à donner aux résultats positifs.

D'autres effets de la nicotine que ceux sur les structures cérébrales dopaminergiques la font peut-être participer indirectement au processus de dépendance.

Ainsi, la détente est un des effets que les fumeurs recherchent le plus dans une cigarette, paradoxalement associée à une stimulation centrale. Elle pourrait être la perception d'une réelle relaxation musculaire vraisemblablement liée à la stimulation de l'interneurone de Renshaw, comme le suggère l'inhibition du réflexe rotulien observée par Domino et Von Baumgarten (1969).

Les modifications nutritionnelles et hormonales induites par le tabagisme nécessitent des recherches, tant pour leurs effets sur la dépendance que pour leurs conséquences pathologiques. La nicotine élève la glycémie, ce qui pourrait participer à la dépendance de certains fumeurs. Le pourcentage de succès

d'arrêt du tabac est plus faible si la glycémie à jeun est plus basse (Molimard, 1996) et la glycémie est plus élevée chez les ex-fumeurs (Molimard et coll., 1997). La prise de poids est un obstacle psychologique à l'arrêt du tabac, surtout dans la population féminine.

Après que Fernö puis Fagerström, de la firme LEO-Suède, ont montré que la gomme à la nicotine aidait au sevrage tabagique, une vague d'enthousiasme a déferlé sur le monde scientifique pour attribuer à la nicotine le pouvoir addictif du tabac. Les laboratoires pharmaceutiques se sont mis à investir dans la recherche sur la seule nicotine. La masse des publications ainsi suscitée a occulté tout ce qui pouvait faire la spécificité du tabac, à tel point qu'en 1988 le rapport du *Surgeon general* aux États-Unis a été intitulé *« Nicotine addiction »*. Un nombre impressionnant de travaux a concerné les gommes, puis les timbres, puis le spray nasal et les inhalateurs. Cependant, malgré une pression publicitaire énorme et une grande demande du public pour une aide concrète et efficace pour cesser de fumer, les résultats sont décevants. Le succès commercial n'est pas aussi brillant que les firmes l'espéraient. La nicotine fait au mieux passer de 20 à 40 % les succès de sevrage à un an, et encore seulement si une aide psychologique importante est associée. Depuis qu'aux États-Unis les substituts nicotiniques ont été disponibles *over the counter* (OTC : pouvant être achetés sans ordonnance), les résultats ne sont plus visibles passé 3 mois (Pierce et Gilpin, 2002). Une méta-analyse récente a certes montré que la nicotine OTC était aussi efficace que la nicotine sur prescription (Hughes et coll., 2003), mais le taux de succès de 7 % qu'elle signale après 6 mois est désespérément bas. Malgré les efforts de recherche-développement de l'industrie pharmaceutique et la sophistication des formes galéniques, il apparaît clairement que la nicotine ne résume pas la dépendance au tabac comme la morphine, la cocaïne ou l'alcool le font pour leurs sources respectives.

Si la dépendance à la nicotine est difficile à démontrer, le tabac est au contraire prodigieusement addictif. Résumer la dépendance au tabac à une seule dépendance à la nicotine est un saut sémantique, d'autant qu'il clôt à l'avance un champ de recherches fructueux.

Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)

La découverte dans la fumée de tabac de composés inhibant les monoamines oxydases (MAO) ouvre des perspectives pouvant expliquer la discordance entre le puissant pouvoir addictif du tabac et le faible pouvoir renforçateur de la nicotine. L'activité MAO a été trouvée basse chez les fumeurs *ex vivo* dans les plaquettes sanguines (Berlin et coll., 1995a) et *in vivo* dans le cerveau par tomographie par émission de positrons (Fowler et coll., 1996). Ceci montre que des produits inhibiteurs, dont l'harmane, sont en concentration suffisante dans la fumée de cigarette pour être efficaces. Prolongeant la durée de vie de la dopamine, ces IMAO pourraient renforcer et prolonger l'effet de la nicotine. Un effet « antidépresseur » du tabac pourrait ainsi s'expliquer. De

plus, un IMAO-A s'est montré actif pour aider à l'arrêt du tabac (Berlin et coll., 1995b) et des essais avec la sélégiline (IMAO-B) donneraient des résultats cliniques encourageants (Thornton et Stitzer, 2002).

Cependant, ces IMAO sont des produits de pyrosynthèse ; le tabac natif n'en contient pratiquement pas. Ceci constitue une grande objection à cette explication de la dépendance pharmacologique, à moins qu'ils soient présents dans les tabacs à mâcher ou à priser, ce que nous ne savons pas mais qui est possible du fait de la torréfaction subie par ces produits.

De nombreux aldéhydes très réactifs et irritants pour les bronches existent dans la fumée. Parmi eux, l'acétaldéhyde a été considéré comme addictif. Pour une part au moins, cet effet pourrait être lié à une synthèse de bêta-carbolines, dont l'harmane et le norharmane, par condensation avec le tryptophane et des indolealkylamines. Ces dérivés pourraient donc être formés *in vivo* (Airaksinen et Kari, 1981).

Autres alcaloïdes

Les données publiées sur la composition du tabac, ses modifications lors de la préparation et de la combustion, de même que la pharmacologie des différents composants sont très pauvres. Nous ne savons pratiquement rien de la pharmacologie des alcaloïdes mineurs, anabasine, anatabine, myosmine, et de leurs éventuels effets synergiques. Les effets pharmacologiques de métabolites de la nicotine, comme la cotinine, sont insuffisamment étudiés.

Arômes

Les fumeurs se disent très sensibles aux arômes du tabac. L'homme ne peut suivre la trace odorante d'un gibier dans l'herbe, mais son univers olfactif est beaucoup plus riche et complexe qu'on le croit. La cuisine, la parfumerie, la capacité de déterminer l'origine et le millésime d'un vin le démontrent amplement. Nous vivons dans un monde d'odeurs, attractives ou répulsives. Qui sait si de subtiles émanations du tabac n'auraient pas sur le fumeur des effets voisins de quelque phéromone participant au processus addictif ? Le silence de la littérature mondiale sur le sujet est impressionnant. Avec comme seuls mots clés *tobacco* et *aromas*, on ne retrouve sur Medline qu'une seule publication, datant de 20 ans, et encore ne concerne-t-elle que des méthodes, pas une description des arômes. Cette pénurie de connaissances est paradoxale s'agissant d'une plante d'usage aussi répandu et dont les dégâts sont aussi importants (Podlejski et Olejniczak, 1983). On peut imaginer un vaste champ de recherches dans ce domaine totalement inexploré, du moins hors des laboratoires de l'industrie du tabac. La Société de tabacologie avait accordé une bourse à une étudiante qui se proposait d'étudier les réactions de nouveau-nés exposés à l'odeur de nicotine ou d'extraits de tabac selon que la mère était ou non fumeuse, en relation avec les travaux de Schaal (Schaal et

coll., 2000). Malheureusement, cette étudiante a abandonné sa thèse pour des raisons matérielles.

Ainsi, les molécules responsables de la dépendance au tabac sont loin d'être aussi définies que pour d'autres produits addictifs. La focalisation sur la nicotine fait oublier que la véritable dépendance est celle au tabac. En démêler les facteurs serait donc essentiel et pourrait de plus éclairer certains mécanismes généraux des dépendances.

Réduction du risque

Ces composants addictifs ne constituent au maximum qu'une infime partie de la nocivité du tabac, car ni le monoxyde de carbone (CO), ni les nitrosamines, ni les hydrocarbures poly-aromatiques n'ont été incriminés comme inducteurs potentiels de dépendance. C'est une situation très différente des autres produits, où la molécule addictive elle-même est responsable de désordres psychiques et somatiques (un alcool aussi pur que la vodka rend compte à la fois de l'addiction et des dégâts de l'alcoolisme). Il serait donc théoriquement possible de diminuer le risque qu'encourent ceux qui ne peuvent se passer de tabac, en diminuant le rapport « substances nocives/substances addictives » dans ce qu'ils absorbent. À l'instar du thé ou du café, on pourrait même imaginer des substances purifiées exemptes de facteurs nocifs, qui supplanteraient le tabac en apportant au fumeur le soulagement du manque et les effets de relaxation et de stimulation qu'il souhaite. Une voie pragmatique dans ce sens a été ouverte par les Suédois qui ont éliminé les nitrosamines de leur tabac oral *(snus)*. Seule la recherche académique désintéressée pourrait faire progresser ces connaissances nécessaires.

Comportement du fumeur

La façon dont un fumeur modifie sa consommation face à des changements de composition et de rendement des cigarettes, à des modifications environnementales ou sous l'influence de traitements divers pourrait être riche d'enseignement. En collaboration avec l'Université de technologie de Compiègne, nous avons mis au point un système de télémesure basé sur l'émission infrarouge du foyer de combustion de la cigarette. Il permet d'évaluer à distance à l'insu du fumeur, donc sans modifier son comportement naturel, la fréquence, la durée et le volume des bouffées, et d'apprécier la quantité de nicotine et de goudrons qu'il retire d'une cigarette (Molimard et coll., 1992 ; Carles et coll., 1994). Faute de chercheurs et de crédits, ce dispositif est inexploité, mais de telles méthodes pourraient donner des résultats immédiatement applicables.

Psychologie et sociologie

Si les propriétés pharmacologiques du tabac sont nécessaires à l'installation et au maintien de la dépendance, celle-ci se complique de comportements acquis, de phénomènes sociologiques, qui la rendent difficile à combattre. La recherche est également nécessaire pour analyser les processus psychosociologiques en œuvre, de façon à proposer des approches éducatives et réglementaires adaptées, évitant au maximum les effets pervers. Des décisions et des actions généralement coûteuses sont bien souvent mises en pratique sur la base d'idées simplistes non vérifiées, sources de gaspillage d'argent public, pour des résultats nuls voire même nocifs.

Prévention du tabagisme

Nous ne savons pas quels leviers efficaces pourraient être mis en œuvre pour prévenir l'induction du tabagisme. Il faut reconnaître que toutes les solutions dictées par le « bon sens » ont été des échecs, comme le démontre la longue et vaste étude de cohorte du *Hutchinson smoking prevention project* (Perterson et coll., 2000).

Nous savons grâce aux travaux de Choquet et Ledoux (1994) que le tabagisme est un des signes les plus fidèles d'un « mal-être » de l'adolescent. La « recherche de sensations » est également une des caractéristiques des populations à risque (Carton, 1992). Le tabagisme est donc un symptôme. Il est vraisemblable que les actions à son encontre pourraient être plus efficaces si elles étaient moins ciblées spécifiquement sur le tabac. Une articulation est nécessaire entre les recherches générales de psychologie de l'adolescent et leur application à la prévention du tabagisme. Des facteurs jouant dans la prime enfance, voire *in utero*, mériteraient étude.

Arrêt du tabac

Un vaste champ de recherches est encore très inexploré, concernant la meilleure façon de faire passer les messages de prévention, les incitations à l'arrêt (l'étude des modifications psychologiques du fumeur lors de l'arrêt, des freins tels que la crainte des modifications d'identité...). Il serait primordial d'analyser les phénomènes psychologiques aboutissant au changement.

Dans une étude multi-centrique contrôlée en cours au sein de la Société de tabacologie, nous cherchons à juger de l'effet d'une information précoce sur le tabagisme dans les premières semaines des études d'infirmière, à la suite d'un travail réalisé parmi les étudiants en médecine (Carles et coll., 1995). Dans cette étude de cohorte, nous étudions la valeur prédictive d'un questionnaire mis au point par Yvonnick Noël et Jean-François Etter, à partir duquel un algorithme tente de chiffrer le degré de motivation au changement. Un tel outil pourrait être précieux dans les études cliniques des thérapeutiques d'aide à l'arrêt.

Thérapeutique

L'industrie pharmaceutique est en mesure de diligenter des études sur les produits qu'elle envisage de commercialiser, mais elle ne peut mettre sur le marché que des médicaments rentables. Or, l'effort financier à accomplir si tous les besoins devaient être satisfaits est d'une ampleur qui mettrait en péril d'autres priorités de santé. Évaluer des moyens thérapeutiques peu onéreux susceptibles d'être utilisés dans des programmes de masse – applicables aussi bien en France que dans les pays en développement – devrait être un souci de la recherche publique. À titre d'exemple, et contrairement à une opinion répandue, une fraction importante de la nicotine ingérée (1/3) passe dans la circulation systémique sans destruction hépatique. Compte tenu du prix extrêmement bas de la nicotine, cela justifierait des études sur des formes orales (Westman et coll., 2001). Il est évident que les études nécessaires, la fabrication et la distribution de tels médicaments ne peuvent être envisagées que par des structures publiques.

Évaluation des mesures législatives

Interdictions, taxations, nombre de mesures visant à réduire le tabagisme sont prises sur la base d'arguments passionnels sans étude scientifique préalable réelle de leur impact, souvent en fonction de travaux américains dont la transposition dans la culture française demanderait généralement une adaptation.

Les effets pervers éventuels mériteraient une meilleure appréciation. Ainsi en est-il des augmentations de taxes. La diminution des ventes observée peut traduire en effet un déplacement de la consommation vers des formes d'usage plus nocives qu'il serait nécessaire d'évaluer par des marqueurs d'absorption de composés de la fumée.

Obstacles à la recherche sur le tabac

Nous sommes en droit de se poser des questions sur les causes de cette carence de recherche.

Industrie du tabac

La recherche sur le tabac lui-même est la chasse gardée de l'industrie tabagière. Il est difficile de lui prêter l'intention maligne de nuire. Un fumeur régulier est pour elle une rente extraordinaire. Le voir mourir prématurément est un manque à gagner qu'elle souhaiterait certainement éviter. Elle devrait

donc chercher à diminuer réellement le risque lié au tabagisme, et investir dans la recherche des substances addictives du tabac. Mais la compétition commerciale oblige les firmes au secret. Si l'une découvre qu'une molécule prend une part importante dans l'addiction, elle ne va pas publier cette information pour que les autres s'en emparent. De plus, les effets d'une véritable diminution de la dangerosité du tabac ne sont appréciables qu'à long terme. Les hommes du marketing veulent des résultats immédiats. Ils ont donc préféré exploiter l'argument publicitaire fallacieux que constituent les cigarettes dites « légères », plutôt que de s'attaquer à une réelle réduction du risque dont profiteraient tous ceux qui ne s'arrêteront jamais.

C'est la recherche académique qui, depuis plus de vingt ans, a démontré le caractère fallacieux de ces appellations (Kozlowski et coll., 1982). Il est clair que l'industrie du tabac ne souhaite pas voir se développer une telle recherche. La puissance des lobbies tabagiers est sans doute pour beaucoup dans l'ignorance des pouvoirs publics, qui continuent malgré toutes les preuves de leur inanité à exiger des réductions des rendements en nicotine et goudrons mesurés par les machines à fumer, et en sont actuellement seulement à demander la suppression sur les emballages de cigarettes des mentions trompeuses « légères », « ultra-légères », « *mild* », « *extra-mild* ».

Industrie pharmaceutique

Il n'est pas possible d'attendre de cette industrie quelque recherche sur le tabac lui-même. Elle se définit désormais comme « industrie du médicament ». Les produits naturels ne sont pas brevetables en tant que tels, seuls les procédés de préparation le sont. De plus, la tendance est à ne commercialiser que des molécules uniques et purifiées. Il n'est donc pas dans sa logique de chercher à extraire du tabac quelque produit rare, qui pourrait se révéler hautement addictif, ou un mélange complexe qui serait difficile à définir et non commercialisable. Elle n'investit donc que sur des formes galéniques nouvelles de nicotine. Tirant bénéfice des travaux sur les neuromédiateurs, elle est prête à essayer dans l'arrêt du tabac des molécules en général psychotropes mis au point dans d'autres buts, ce qui est le cas du bupropion. Son objectif étant de vendre des médicaments, on ne peut de plus compter sur elle pour financer des études psychologiques portant sur le comportement des fumeurs, sur les processus de changement qui aboutissent à l'arrêt du tabac. De même, les travaux nécessaires de psychologie de l'adolescent et de sociologie qui pourraient aboutir à des démarches de prévention efficaces sont hors de ses préoccupations.

Organismes de recherche publique

Alors que depuis des décennies leurs épidémiologistes ne cessent de leur démontrer que le tabac est un des facteurs de mortalité et de morbidité les plus importants, il est paradoxal que les grands organismes de recherche n'en

aient pas encore fait une priorité. En 1989, participant à un groupe de travail sur l'arrêt du tabac, j'avais déjà attiré l'attention sur ce problème. Cela a abouti à la publication d'un ouvrage, mais sans autre suite concrète (Molimard et Schwartz, 1990). En 1995, nous avons été, avec Serge Karsenty, les seuls membres de l'Inter-commission Inserm « Conduites normales et pathologiques en matière de consommation » ayant un intérêt pour le tabac. Trois appels d'offres Inserm-Cnam, ont montré la carence presque totale en projets vraiment centrés sur le tabac. Mieux, nous avons dû entendre dénigrer un des rares projets bien structurés venant d'un excellent laboratoire de nutrition qui abordait le problème essentiel des relations entre le tabagisme et le poids corporel. Le rapporteur n'avait dans le domaine du tabac aucune compétence particulière autre que d'être un fumeur de pipe invétéré. Or les fumeurs considèrent le tabac comme indispensable à la vie. Même s'ils s'en défendent, ils sont prêts à combattre tout ce qui pourrait attenter à ce soutien. Cela est la seule explication d'une agressivité qui a évidemment trouvé un écho favorable au sein d'une commission où chacun trouvait un peu son compte à voir éliminer de la compétition un projet tellement loin de ses préoccupations propres. En trois ans, un seul contrat a été financé pour un laboratoire de psychologie. Aucune référence au tabac n'a été faite lors de la présentation officielle des travaux de l'Inter-Commission (Molimard, 1997a et b).

Le fonctionnement structurel responsable d'une telle inadéquation entre le besoin de recherche et les choix d'objectifs mériterait à lui seul une étude. Tout chercheur considère naturellement sa discipline et ses propres thèmes de recherche comme primordiaux et trouve notoirement insuffisants les moyens dont il dispose, ce qui est hélas souvent la vérité. Il n'y a pas de possibilité de création d'unités Inserm sur le thème du tabac, puisque un minimum de chercheurs est nécessaire et que les docteurs que nous avons formés n'ont pas acquis le statut de chercheur. Les contrats qui sont la base de la politique de financement vont à des structures bien équipées. L'anonymat démocratique des votes ne fait que traduire le désintérêt de l'écrasante majorité pour le thème lui-même. Même à l'occasion d'appel d'offres ciblés sur le tabac, ce sont les projets bien ficelés l'introduisant habilement dans le protocole qui ont plus de chances d'être financés, sans que cela signifie que le demandeur ait l'intention réelle d'infléchir la politique de son laboratoire hors de ses objectifs naturels. Les choix stratégiques étant faits dans des instances où ne figure personne qui se consacre à l'étude du tabac, il n'y a aucun espoir qu'il en sorte jamais une décision volontariste pour créer les structures nécessaires au développement d'une recherche efficace. C'est le type même d'une spirale de sous-développement.

Activistes de l'anti-tabagisme

Pour ces personnes, le tabac étant défini comme le mal absolu, le démon, il suffit de le combattre. Un « bon sens » primaire leur suffit pour commanditer

des actions spectaculaires médiatiques, faire édicter des réglementations, promulguer des lois. La recherche est considérée comme un luxe, susceptible de les amputer d'une part de leurs subsides pour des résultats aléatoires et de toute façon inutiles.

Addictologie

La vogue du terme « addiction » a beaucoup desservi le développement de la recherche sur le tabac. Les addictions partagent évidemment des mécanismes communs. La recherche neurophysiologique aidera certainement à comprendre la dépendance tabagique. Mais voie finale commune ne signifie pas identité complète. Pour un même résultat, la sortie de route d'une automobile peut dépendre aussi bien de l'alcoolémie du conducteur que de l'éclatement d'un pneu. Un fumeur n'est pas obligatoirement alcoolique. Contrairement à ce qui a été affirmé, la consommation de tabac n'augmente pas après sevrage alcoolique. Focaliser la recherche sur l'étude du phénomène de dépendance en général avec comme modèle les opiacés est une manière indirecte d'occulter les problèmes spécifiques du tabac.

Chaque discipline se voit comme essentielle. Elle considère, souvent hélas à juste titre, ne pas recevoir des pouvoirs publics l'intérêt qu'elle mérite et les financements correspondants. L'union faisant la force, regrouper tous les comportements de dépendance sous une même bannière peut effectivement être vu comme un moyen d'attirer l'attention et les crédits. Mais si toutes les disciplines de l'addictologie sont insuffisamment développées, tant au point de vue de la recherche que des structures de soins, la tabacologie a des années-lumière de retard sur elles. Son implantation hospitalière n'est faite que de vacataires, sans accès aux commissions médicales d'établissement, sans pouvoir auprès des Ddass (Directions départementales des affaires sanitaires et sociales). Utiliser la tabacologie pour augmenter sa force d'impact est une chose, lui reconnaître une place au soleil est une autre affaire.

Fumeurs

Le moteur qui devrait impulser la recherche serait la demande des fumeurs. Mais les prévisions marketing de ventes de substituts nicotiniques étaient lourdement erronées. Dans les enquêtes, 70 % des fumeurs répondent qu'ils souhaiteraient arrêter. Mais ils expriment ainsi leur conscience qu'il faudrait qu'ils le fassent. Il ne s'agit pas là de leur véritable désir. Contrairement au sida, où une énorme pression d'opinion a en quelques années suscité d'immenses et fructueux efforts, les fumeurs considèrent la cigarette comme vitale, et tout ce qui pourrait aboutir à la leur supprimer comme dangereux. Il en est certainement de même pour toutes les dépendances. Je ne crois pas que les alcooliques ou les toxicomanes veuillent vraiment d'une recherche qui risquerait de les priver de leur support dans la vie.

Solutions envisageables

Si le désir de voir se développer une véritable recherche sur le tabac apparaissait au niveau des pouvoirs publics, une politique volontariste serait nécessaire.

La voie efficace, compte tenu des obstacles précités, serait de créer une structure pérenne dans un lieu unique qui puisse constituer un noyau dur de recherche. Le regroupement géographique de disciplines différentes et complémentaires me semble important. Un « effet campus » favoriserait les échanges et créerait la dynamique nécessaire à ce que l'étude du tabac ne soit pas considérée comme une activité accessoire de laboratoires dispersés.

Autour de ce lieu pourrait s'organiser un réseau d'unités apportant des collaborations permanentes ou occasionnelles. La concertation au sein de ce réseau, doté d'un conseil scientifique, définirait les stratégies de développement. Les unités externes trouveraient auprès du noyau dur un soutien logistique spécifique. Associé au réseau, ce noyau dur ouvrirait déjà des possibilités de carrière à de jeunes chercheurs, et offrirait des structures d'accueil spécifiquement formatrices.

Constituer un noyau dur

Cet Institut de tabacologie devrait comporter au minimum :
- un laboratoire d'analyses biologiques qui serait spécialisé dans le dosage des composés du tabac. Il disposerait et mettrait au point des micro-méthodes permettant des études sur les petits animaux de laboratoire. Ce laboratoire offrirait à des équipes externes sa logistique analytique ;
- des laboratoires de pharmacologie comportant un laboratoire de neuro-psycho-pharmacologie animale, lequel serait destiné à l'étude pharmacologique des divers composants extraits du tabac et de leurs éventuelles synergies. L'accent serait mis sur leurs propriétés addictives et leurs effets sur les structures cérébrales. Un laboratoire de pharmacologie clinique situé au sein de l'Institut serait consacré à l'étude du comportement humain vis-à-vis de modifications de produits consommés ou de conditions environnementales. Il réaliserait des études de stade I de produits susceptibles d'utilisation thérapeutique. L'interaction entre le tabac et les psychotropes est également un champ de recherches fructueux ;
- une consultation de tabacologie. Elle permettrait de recruter des sujets volontaires pour des études et de donner à l'extérieur une image ouverte de cet institut ;
- une unité de statistiques. Elle devrait traiter les problèmes internes au noyau dur. Ouverte sur les études externes, elle fournirait une assistance à l'élaboration des protocoles et au traitement des données d'études cliniques ou expérimentales ;
- un centre de documentation et un secrétariat.

Nous tentons depuis des années de regrouper au CHS Paul Guiraud à Villejuif ce qui pourrait constituer l'embryon d'un tel centre. L'exemple de l'*Institute of psychiatry* de Londres suggérait que sa localisation au sein d'un hôpital psychiatrique pouvait être favorable. Un laboratoire de neuro-psychopharmacologie, fondé par le Dr Borenstein, directeur à l'École pratique des hautes études, existe depuis quarante ans dans l'établissement. Il est actuellement animé par le Dr de Beaurepaire, qui travaille sur les effets de l'harmane et de la nicotine sur l'activité électrique du septum chez le rat, ainsi que sur les modifications du développement neuronal sur les embryons de rates gestantes traitées par la nicotine. Le laboratoire de biologie de l'hôpital est dirigé par Monsieur Niel, maître de conférences de chimie analytique à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry. Il pratique désormais les dosages de cotinine plasmatique et d'hémoglobine oxycarbonée dans le cadre d'une étude financée par la Mildt (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie). Notre laboratoire est équipé pour des études expérimentales sur le comportement du fumeur. Actuellement, il se consacre essentiellement à l'étude de cohorte dans les instituts de formation en soins infirmiers. Nous disposons d'une consultation de tabacologie, ouverte gratuitement à tout fumeur extérieur à l'établissement, mais avec une expérience particulière des patients psychiatriques hospitalisés ou ambulatoires qui constituent une population d'un intérêt particulier. L'intensité du tabagisme des schizophrènes et l'effet des psychotropes posent d'importants problèmes biologiques qui pourraient être la source de progrès dans la compréhension et la thérapeutique de la dépendance au tabac.

Des collaborations permanentes

Des unités de recherche très spécialisées devraient développer des secteurs d'activité spécialement consacrés au tabac. Ces secteurs d'activité feraient partie intégrante du noyau dur, bien que la lourdeur des équipements éventuels rendrait difficile dans un premier temps leur réunion géographique à celui-ci. Plus spécifiquement, les unités devraient comporter :

- un laboratoire de chimie dédié à la recherche et à l'extraction des composés addictifs du tabac. L'étude partirait du tabac oral ou à priser, addictif mais exempt de produits de pyrosynthèse et de pyrolyse. Ce laboratoire pourrait mettre des produits d'extraction à la disposition d'équipes externes. À titre d'exemple, nous avions obtenu un extrait de tabac dépourvu de nicotine du laboratoire CNRS d'extraction des substances naturelles de Gif-sur-Yvette ;
- un laboratoire d'étude de la fumée, disposant de machines à fumer. Il évaluerait l'extraction des composés addictifs et nocifs dans la fumée de cigarettes. Il devrait disposer d'une machine à fabriquer des cigarettes expérimentales de type industriel pour les mettre à la disposition des laboratoires d'étude du comportement ;

• un laboratoire d'analyse des arômes spécifiques du tabac, en relation également avec les laboratoires d'étude du comportement humain ;
• un laboratoire de psychologie expérimentale, étudiant les déterminants de l'induction et de l'arrêt du tabac. Actuellement, un laboratoire (à l'université de Lille III) travaille déjà sur les processus de changement qui amènent à l'arrêt du tabac, et un autre (à la Salpêtrière) sur les éléments psychologiques favorisant l'induction du tabagisme chez les jeunes, tels que la recherche de sensations.

Des collaborations occasionnelles

Les contrats sur appels d'offres semblent ne pouvoir répondre à eux seuls au besoin de recherche sur le tabac. Ce ne sont pas des mesures pérennes. On les voit mal orienter, de façon permanente, des laboratoires vers ce domaine de recherche. Ils ne résoudront pas le problème du recrutement de chercheurs spécialisés. Au mieux, ils permettront à des laboratoires bien équipés et travaillant sur des thèmes voisins du tabagisme d'apporter une pierre à l'édifice. Sauf exception, il est douteux qu'ils en poussent beaucoup à faire du tabac un de leurs thèmes favoris.

Le réseau définissant les stratégies peut orienter les offres ciblées. Dans la mesure où les équipes qui obtiendraient des contrats pourraient s'appuyer sur un organisme permanent leur apportant un soutien logistique, on pourrait espérer au contraire que certaines y trouvent une voie. De jeunes chercheurs y trouveraient formation et possibilités de carrière. Ce serait la sortie du sous-développement.

Moyens financiers

La recherche sur le tabac et son usage justifierait un investissement financier à la mesure de l'ampleur du problème de santé publique que pose le tabagisme. Paradoxalement, l'investissement est actuellement dérisoire, malgré l'énorme tribut que paient les fumeurs, aux compagnies tabagières, à l'État, aux compagnies pharmaceutiques et en cotisations à l'Assurance maladie. C'est principalement là que devraient être recherchées les ressources nécessaires.

Fonds publics

Ces fonds correspondent essentiellement aux taxes perçues sur la vente du tabac et aux cotisations relevant de l'Assurance maladie.

Taxes sur le tabac

Un milliard d'euros de recettes fiscales provenant des taxes devrait théoriquement permettre de financer largement un tel programme. Certains États

américains, comme la Californie, consacrent à la lutte contre le tabac, et en particulier à la recherche, un pourcentage des taxes.

Ces fonds ont surtout servi à développer la recherche sur la nicotine. Cependant, les grandes institutions américaines, *National cancer institute* (NCA) et *National institute of drug abuse* (NIDA), commencent à comprendre que la recherche sur le tabac ne peut ni être laissée aux mains de l'industrie du tabac, ni se résumer à la recherche-développement sur la nicotine que mène l'industrie pharmaceutique. Elles ont créé le 18 octobre 1999 les *Transdisciplinary tobacco use research centers*. Ces centres de recherche bénéficient d'un financement de 70 millions de dollars sur 5 ans, auxquels s'ajoutent 14 millions de dollars de la *Robert Wood Johnson foundation* : « *…with each center organized around a special theme, researchers will tackle a wide range of studies that include culture, genetics, animal models of behavior, and innovative treatments. Investigators will study the prevention of tobacco use, initiation of tobacco use, and addiction.* »

Toutefois, la liste des centres et des thèmes jusqu'à présent retenus ne sort guère des schémas traditionnels : « identification des facteurs qui dès la prime enfance déterminent l'induction et l'arrêt du tabagisme », « prédicteurs de l'addiction à la nicotine chez l'animal et l'homme », « traitement des fumeurs résistants et des rechutes »… Aucun ne semble s'intéresser pour l'instant à l'explication de l'extraordinaire hiatus entre le puissant pouvoir addictif du tabac et les faibles propriétés renforçatrices de la nicotine.

Assurance maladie

Les fumeurs représentent une partie importante des cotisants, mais aussi des dépenses. Historiquement, l'Assurance maladie est orientée vers le traitement des pathologies déclarées. Bien qu'elle ait à bénéficier de la prévention, elle n'y consacre pas encore une partie très importante de son budget. Concernant le tabagisme, elle n'a pas encore pris conscience de l'importance de la recherche et finance surtout des campagnes médiatiques, essentiellement animées par l'Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé). Mais elle s'est associée à l'Inserm pour des financements de contrats, et cette voie pourrait être développée.

Fonds privés

Les deux industries qui bénéficient le plus des fumeurs pourraient idéalement participer à un effort de financement de la recherche.

Industrie pharmaceutique

Il y a peu de chances de voir cette industrie financer des recherches sans incidence directe sur la vente de ses produits. Une preuve en est son désengagement total du soutien à la politique de bourses de la Société de tabacologie. Dans cet esprit, il n'est pas très surprenant que, pour promouvoir ses

substituts nicotiniques, un grand groupe pharmaceutique mondial consacre 13 millions de dollars par an à sponsoriser une écurie automobile de formule 1 (O'Connor, 2003). On aurait pu espérer que l'argent des candidats à l'arrêt du tabac aille à une recherche qui pourrait les aider, plutôt qu'à inciter des chercheurs de sensations fortes à des rodéos routiers meurtriers.

Industrie du tabac

L'industrie du tabac souhaiterait certes redorer quelque peu son image. Elle propose ainsi de participer à la prévention du tabagisme chez les jeunes et est favorable aux mesures d'interdiction de vente aux mineurs. Mais tout comme ces propositions, celles concernant la recherche sont biaisées car l'industrie n'est évidemment pas favorable à ce qu'émergent des moyens efficaces de prévention et de cessation. Par ailleurs, elle ne souhaite pas de recherches indépendantes sur le tabac, qui pourraient tester et contrarier les solutions qu'elle propose.

De plus, la violence croissante des campagnes contre cette industrie fait que toute relation avec elle est considérée comme une trahison de la cause de l'anti-tabagisme. Les chercheurs les plus honnêtes qui en accepteraient un financement se condamneraient à la mort scientifique.

Cependant, un accord avait été signé le 3 décembre 1987 entre Madame Michèle Barzach, alors ministre de la Santé, et les représentants des principaux fabricants de tabac, Seita, Philip Morris, Rothmans, BAT, Reynolds et l'Association des fournisseurs communautaires de cigarettes. Les cigarettiers s'engageaient à financer une recherche sur le tabac sous un contrôle public. Cet accord n'a pas été appliqué parce que la Seita, pourtant alors organisme d'État qui aurait dû en assurer la mise en œuvre, s'est dérobée à ses engagements en fondant une structure de recherche externe à laquelle elle a donné la dénomination d'Association de recherche sur les nicotianées (ARN), dénomination trompeuse puisqu'elle n'a pas le statut légal des associations, qu'elle en contrôle entièrement l'activité et en assure le financement exclusif. L'accord n'est toutefois pas caduc, puisqu'il prévoit expressément qu'il demeurera en vigueur, sauf nouvel accord entre les parties. Il devrait donc être possible de le ranimer.

Cependant, faire payer la recherche par une contribution volontaire des cigarettiers serait quand même leur concéder un droit de regard. Une taxation de leurs bénéfices, ou une part des taxes sur le tabac spécialement consacrée à un fonds de recherche, serait une solution plus saine.

Associations contre le cancer

La Ligue nationale contre le cancer, dans la lutte contre le tabagisme, s'oriente actuellement plutôt vers des campagnes médiatiques. Elle ne participe plus au financement des bourses de la Société de tabacologie. L'Association pour la recherche sur le cancer (ARC) n'a jamais répondu à des

demandes dans ce sens. De toute façon, on ne peut espérer de ces organisations que des subventions ponctuelles à des projets de recherche.

Mutuelles et compagnies d'assurances privées

Leur motivation serait analogue à celle de l'Assurance maladie. De plus, le rôle du tabagisme dans d'autres secteurs de risque qu'elles couvrent (incendie, accident automobile) pourrait être une incitation supplémentaire à participer au financement d'une recherche qui viserait à le réduire.

En conclusion, l'absence quasi totale de recherche est paradoxale, compte tenu des connaissances sur la dangerosité du tabac. Comme pour toute discipline, on ne peut escompter de progrès sensibles sans recherche. L'éventail des thèmes de recherche est extrêmement large. Les études sur la plante et ses produits sont actuellement le domaine exclusif de l'industrie du tabac. Pourtant, la nicotine est loin de résumer le phénomène addictif. D'autres composants devraient être identifiés et étudiés (IMAO, arômes...). Mieux connaître les facteurs de la dépendance, qui sont vraisemblablement différents des facteurs nocifs du tabac, est un préalable à une éventuelle réduction du risque. L'étude des réactions comportementales du fumeur vis-à-vis des composants du tabac et des facteurs environnementaux et thérapeutiques est un instrument essentiel d'analyse.

Une meilleure connaissance des facteurs psychosociologiques liés à l'induction du tabagisme, à la maturation de l'évolution vers l'arrêt et au soutien de la démarche de cessation donnerait une efficacité aux actions de prévention et d'incitation à cesser de fumer, ainsi que des armes plus efficaces aux thérapeutes.

De nombreuses forces s'opposent au développement de la recherche : industrie du tabac, industrie pharmaceutique, inadaptation structurelle des organismes de recherche, activisme anti-tabagique, concept d'addictologie. La demande de recherche au niveau de l'opinion publique est presque inexistante. Seule une action volontariste des pouvoirs publics pourrait la faire émerger.

Une politique exclusivement basée sur des appels d'offres, même ciblés, ne peut être efficace à ce stade de sous-développement. La création d'une structure de recherche minimale entièrement et exclusivement dédiée à l'étude du tabac (Institut de tabacologie), autour de laquelle pourrait se développer un réseau de collaborations permanentes ou occasionnelles, pourrait permettre d'élaborer une stratégie efficace et permettre l'émergence d'équipes performantes.

Robert Molimard
Société de Tabacologie, Hôpital Paul Guiraud, Villejuif

BIBLIOGRAPHIE

AIRAKSINEN MM, KARI I. Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I : Occurrence, origin and metabolism. *Med Biol* 1981, **59** : 21-34

BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A et B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995a, **38** : 756-761

BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY JM, OLIVARES R et coll. A reversible monoamine oxydase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Therap* 1995b, **58** : 444-452

CARLES P, MOLIMARD M, MARTIN C, MOLIMARD R. Rendement d'une cigarette en nicotine et en goudrons évalué par télémesure de l'émission infrarouge du cône de combustion. *Sem Hôp Paris* 1994, **70** : 398-399

CARLES P, MARTIN C, MOLIMARD R. Smoking among medical students. Effects of a short address at the beginning of studies. *In :* Tobacco and health. SLAMA K ed, Plenum Press, New York 1995 : 721-723

CARTON S. Recherche de sensations et émotions. Leurs relations de dépendance dans la dépression et le tabagisme. Thèse de doctorat en psychologie. Université Paris V - René Descartes, 1992 : 248 p

CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents, enquête nationale. Les Éditions Inserm, Paris 1994

CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT3 antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 67-71

DOMINO EF, VON BAUMGARTEN AM. Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin Pharmacol Ther* 1969, **10** : 72-9

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736

HUGHES JR, SHIFFMAN S, CALLAS P, ZHANG J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob Control* 2003, **12** : 21-27

KOZLOWSKI LT, RICKERT WS, POPE MA, ROBINSON JC. Estimating the yields to smokers of tar, nicotine and carbon monoxide from the "lowest-yield" ventilated-filter cigarettes. *Br J Addict* 1982, **77** : 159-65

KUMAR R, COOKE EC, LADER MH, RUSSELL MA. Is nicotine important in tobacco smoking ? *Clin Pharmacol Ther* 1977, **21** : 520-529

MOLIMARD R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* 1996, **18** : 171-174

MOLIMARD R. Derrière les mots. 2. La dépendance au tabac et son interaction avec les autres conduites de dépendance. *In* : Dépendance et conduites de consommation. Les Éditions Inserm, Paris 1997a : 5

MOLIMARD R. La dépendance au tabac et son interaction avec les autres conduites de dépendance. *In* : Dépendance et conduites de consommation. Les Éditions Inserm, Paris 1997b : 97-118

MOLIMARD R, SCHWARTZ JL. Le traitement de la dépendance tabagique. Les Éditions Inserm – La Documentation française, Paris 1990 : 334 p

MOLIMARD R, ANDRIEUX H, BANDON D, MOLIMARD M, FUHRMAN S et coll. Méthode de télémesure de la fume par luminance infrarouge. *Sem Hôp Paris* 1992, **68** : 1302-1303

MOLIMARD R, VARSAT B, MARTIN C, RENE MN. Glycémie et tabagisme. Étude sur 3114 sujets. *Alcoologie* 1997, **19** : 161-162

O'CONNOR A. BMW-Williams quits habit in style. *The Times* 2003, April 16

PETERSON AV Jr, KEALEY KA, MANN SL, MAREK PM, SARASON IG. Hutchinson Smoking Prevention Project : long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention--results on smoking. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1979-1991

PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-1264

PODLEJSKI J, OLEJNICZAK W. Methods and techniques in the research of tobacco flavour. *Nahrung* 1983, **27** : 429-436

RUSSELL MAH, SUTTON SR, FEYERABEND C, SALOJEE Y. Smoker's response to shortened cigarettes : dose reduction without dilution of tobacco smoke. *Clin Pharmacol Ther* 1980, **27** : 210-218

SCHAAL B, MARLIER L, SOUSSIGNAN R. Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000, **25** : 729-737

THORNTON JA, STITZER ML. Effects of selegiline (l-deprenyl) during smoking and short-term abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **163** : 213-220

WESTMAN EC, TOMLIN KF, PERKINS CE, ROSE JE. Oral nicotine solution for smoking cessation : a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 391-396

Annexes

Annexe 1
Échelle d'évaluation des effets de la cigarette*

Évaluez s.v.p. les effets de la cigarette que vous venez de fumer et répondez aux questions suivantes en cochant une des réponses possibles :

Pas du tout	1
Très peu	2
Légèrement	3
Modérément	4
Beaucoup	5
Énormément	6
Extrêmement	7

	1	2	3	4	5	6	7
1. Cette cigarette vous a-t-elle donné satisfaction ?							
2. Avez-vous aimé le goût de cette cigarette ?							
3. Avez-vous éprouvé une sensation de vertige après avoir fumé cette cigarette ?							
4. Cette cigarette vous a-t-elle calmé (e) ?							
5. Cette cigarette vous a-t-elle aidé à mieux vous concentrer ?							
6. Cette cigarette vous a-t-elle rendu plus éveillé (e) ?							
7. Cette cigarette vous a-t-elle permis d'atténuer votre faim ?							
8. Cette cigarette vous a-t-elle donné la nausée ?							
9. Cette cigarette vous a-t-elle rendu moins irritable ?							
10. Avez-vous aimé la sensation de la fumée dans la gorge et dans la poitrine ?							
11. Cette cigarette a-t-elle immédiatement coupé votre envie de fumer ?							

Scores

Satisfaction : questions 1 + 2 (satisfaction, goût agréable)

Récompense psychique : questions 4 + 5 + 6 + 7 + 9 (effet calmant, effet sur la concentration, effet sur la vigilance, effet sur l'appétit, effet sur l'irritabilité)

Aversion : questions 3 + 8 (vertige, nausées)

Sensations plaisantes : question 10 (sensations plaisantes dans la gorge, poitrine)

Réduction de l'envie de fumer : question 11 (effet sur le désir de fumer)

* *Cigarette evaluation scale* (CES), J.E. Rose et F. Behm, traducteurs : F. Behm et I. Berlin

Annexe 2
Échelle d'évaluation sensorielle des bouffées de cigarette*

Évaluez s.v.p. les bouffées de la cigarette que vous venez de fumer et répondez aux questions suivantes en cochant une des réponses possibles :

Pas du tout	1
Très peu	2
Légèrement	3
Modérément	4
Beaucoup	5
Énormément	6
Extrêmement	7

	1	2	3	4	5	6	7
1. À quel point avez-vous aimé les bouffées de cette cigarette ?							
2. Les bouffées de cette cigarette étaient-elles satisfaisantes ?							
3. Le contenu en nicotine des bouffées était-il élevé ?							
4. Les bouffées de cette cigarette étaient-elles comparables à celles de votre cigarette habituelle ?							
5. En utilisant la même échelle, déterminez l'impact des bouffées de fumée dans les régions suivantes :							
6. Sur la langue ?							
7. Dans le nez ?							
8. Dans la gorge ?							
9. Dans la trachée ?							
10. Dans la poitrine ?							

* *Sensory questionnaire*, J.E. Rose et F. Behm, traducteurs F. Behm et I. Berlin

Annexe 3
Questionnaire de dépendance tabagique pour les adolescents*

		Oui	Non
1.	Avez-vous déjà essayé d'arrêter de fumer mais vous ne pouviez pas ?		
2.	Fumez-vous actuellement parce que c'est vraiment difficile d'arrêter ?		
3.	Avez-vous déjà pensé que vous fumez parce que vous êtes dépendant(e) du tabac ?		
4.	Avez-vous déjà eu des envies impérieuses de fumer ?		
5.	Avez-vous déjà senti que vous aviez vraiment eu besoin d'une cigarette ?		
6.	Est-ce difficile de ne pas fumer aux endroits où c'est interdit comme par exemple à l'école ?		
Quand vous avez essayé d'arrêter de fumer ... ou quand vous n'avez pas fumé depuis un certain temps...			
7.	Avez-vous trouvé difficile de vous concentrer sur votre travail parce que vous ne pouviez pas fumer ?		
8.	Avez-vous été plus irritable parce que vous ne pouviez pas fumer ?		
9.	Avez-vous senti un besoin urgent, une envie impérieuse de fumer ?		
10.	Vous êtes-vous senti(e) nerveux (se), incapable de rester tranquille, ou angoissé(e) parce que vous ne pouviez pas fumer ?		
11.	Vous êtes-vous senti(e) triste ou déprimé(e) parce que vous ne pouviez pas fumer ?		

* *Hooked on nicotine checklist* (HONC), DiFranza et coll. (2002a) et O'Loughlin et coll. (2002), traducteur : I. Berlin

Annexe 4
Questionnaire de Fagerström pour la tolérance

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?
   - a moins de 15
   - b de 15 à 25
   - c plus de 25
2. Quelle marque fumez-vous ?
   Taux de nicotine de vos cigarettes ?
   - a moins de 0,8 mg
   - b de 0,8 à 1,5 mg
   - c plus de 1,5 mg
3. Avalez-vous la fumée ?
   - a jamais
   - b parfois
   - c toujours
4. Fumez-vous de façon plus rapprochée au début de la journée ?
   - a oui
   - b non
5. À quel moment fumez-vous votre première cigarette ?
   - a dans la 1/2 heure qui suit le lever
   - b plus tard
6. Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?
   - a la première
   - b une autre
7. Fumez-vous, même si une maladie (grippe, angine...) vous oblige à rester au lit ?
   - a oui
   - b non
8. Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits (cinéma, métro, salle d'attente) ?
   - a oui
   - b non

Annexe 5
Test de Fagerström pour la dépendance à la nicotine

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 minutes	3
De 6 à 30 minutes	2
De 31 à 60 minutes	1
Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits où c'est interdit ?	
Oui	1
Non	0
À quelle cigarette de la journée vous serait-il le plus difficile de renoncer ?	
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 à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	
Oui	1
Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes si malade que vous devez rester au lit presque toute la journée ?	
Oui	1
Non	0