

Ce document présente la synthèse des travaux et les recommandations 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.

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 Salpêtrière, 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 HOUZEZEC, 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 (hausse 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 sensibilisation, 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 21^e siècle. La dépendance tabagique touche actuellement 1 milliard d'individus.

En France, d'après l'enquête EROPP 2002¹ 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 toxicomanies (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.

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 Escapad¹ 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.

334 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).

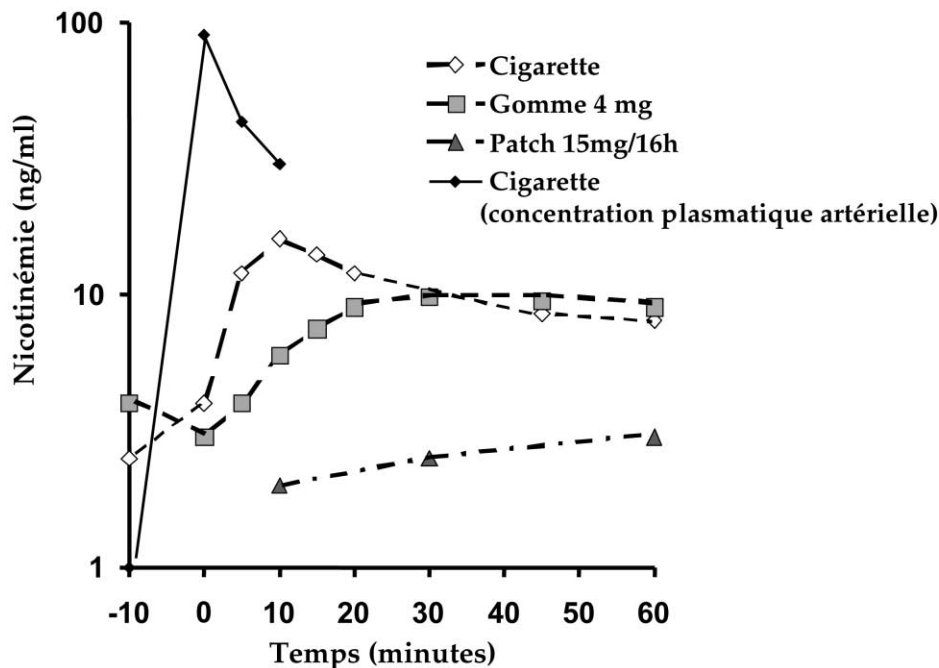
En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes, tandis qu'en milieu alcalin, la nicotine est rapidement absorbée (en particulier par les muqueuses buccale et nasale en raison de la finesse de leur épithélium et de leur abondante irrigation sanguine). Ainsi, l'utilisation de tabac à chiquer ou à priser produit des nicotémies 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 nicotémie 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 nicotiques 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.

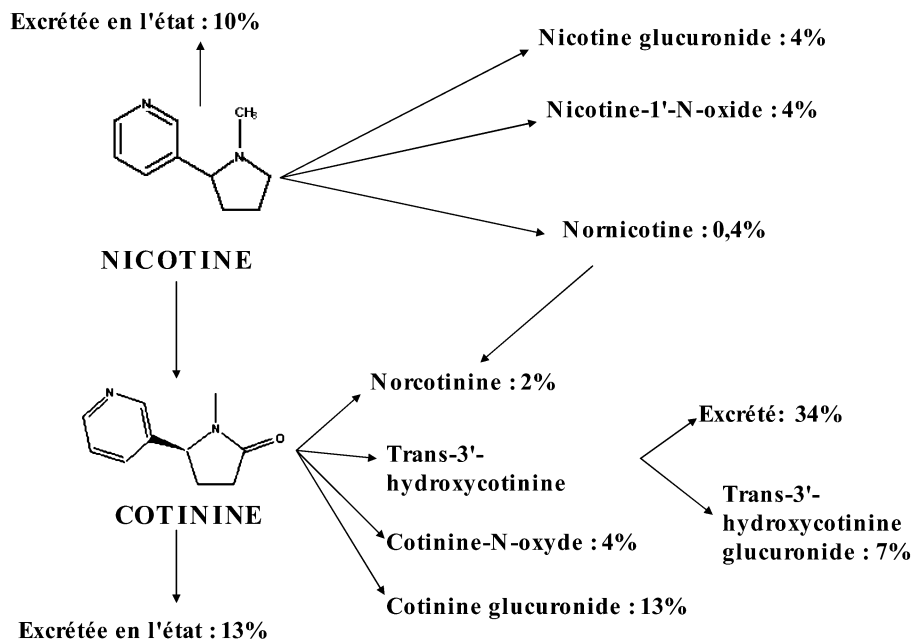
Il existe de très importantes variations interindividuelles quant aux vitesses d'absorption et d'élimination de la nicotine chez les fumeurs ainsi que des variations liées au sexe. Des différences ethniques dans le métabolisme de la



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 nyctéméral 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 nicotiques 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 nicotiques 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.

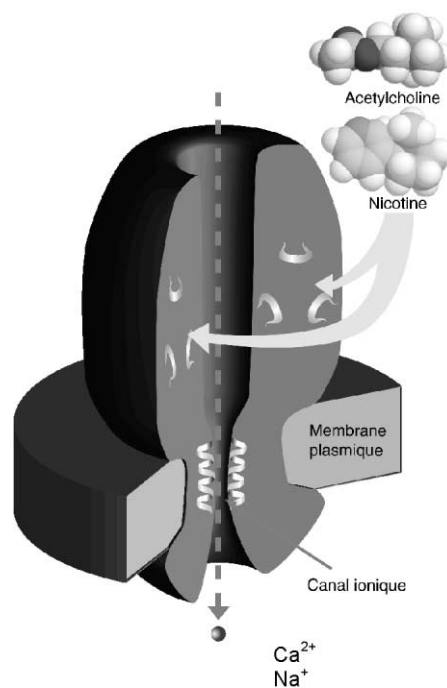
Les récepteurs nicotiques sont formés de cinq sous-unités arrangées de manière symétrique autour du pore ionique. Des progrès récents ont permis de connaître la structure des parties extracellulaire et transmembranaire à une résolution quasi atomique. Cependant, les structures connues ne représentent 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 nicotiques 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.

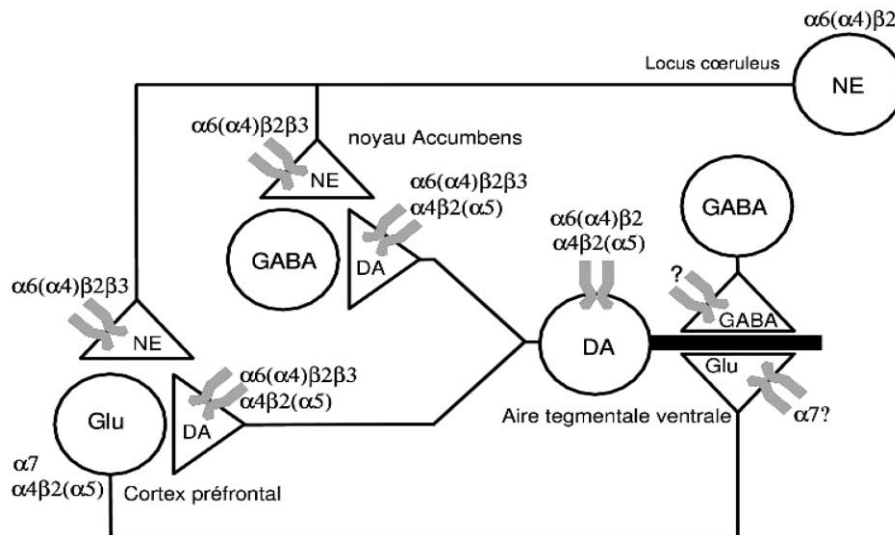
Les sous-unités des récepteurs sont exprimées par des cellules différentes, dans des territoires variés. En particulier, certaines sous-unités sont exprimées dans toutes les structures impliquées dans les dépendances, comme par exemple le cortex cérébral, les structures hippocampiques, l'amygdale, le 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

nicotiques responsables de cette modulation. Les neurones dopaminergiques portent de grandes quantités de récepteurs nicotiques ($\alpha4\beta2$, $\alpha6\beta2$ et $\alpha4\alpha6\beta2$ avec une participation variable des sous-unités $\alpha5$ et $\beta3$) 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 nicotiques $\alpha7$ situés sur les terminaisons glutamatergiques en provenance du cortex, terminaisons qui sont en contact avec les neurones dopaminergiques. Finalement, les récepteurs nicotiques $\alpha6\beta2\beta3$ et/ou $\alpha4\alpha6\beta2\beta3$ localisés sur les terminaisons en provenance du locus coeruleus 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 nicotiques 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 différenciellement plusieurs de ces récepteurs.





Localisation des récepteurs nicotiniens identifiés dans les structures catécholaminergiques du mésencéphale

NE : noradrénaline ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-amino-butyrrique ; GLU : glutamate

SYNTHÈSE

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 D₁ et D₅) qui stimulent l'activité de l'adénylyl cyclase par l'intermédiaire de protéines G et les récepteurs de type D2 (sous-types D₂, D₃, D₄) négativement couplés à cette enzyme.

Les souris mutantes ou des agents pharmacologiques sélectifs ont permis d'impliquer les récepteurs D₁, D₂ et D₃ de la dopamine dans la dépendance aux drogues. Ces récepteurs sont exprimés dans le noyau accumbens, contrairement aux récepteurs D₄ et D₅ 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 D₁, D₂ et D₃ de la dopamine dans les effets renforçants de la nicotine.

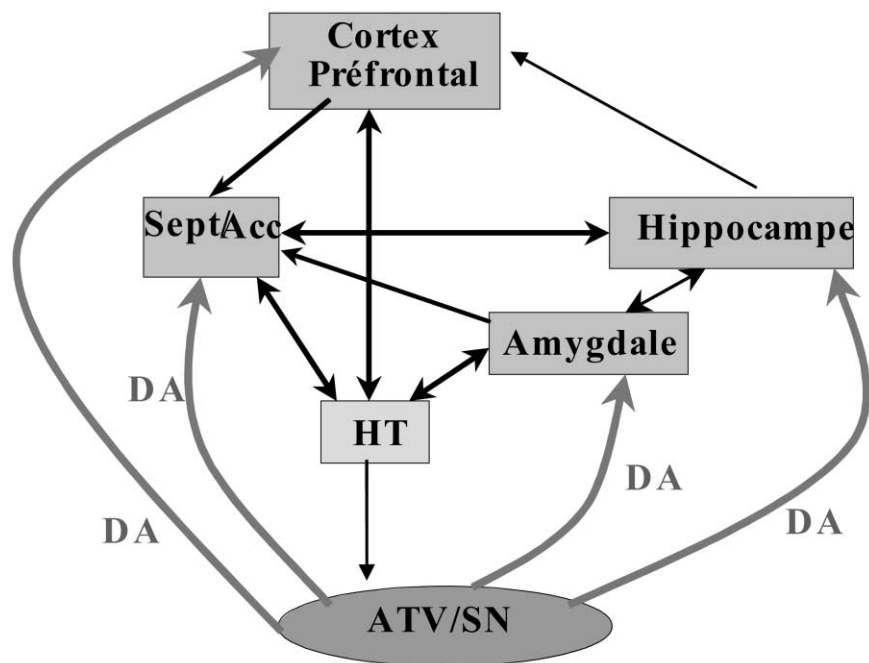
L'administration de 6-hydroxydopamine (une neurotoxine détruisant les neurones dopaminergiques) dans le noyau accumbens du rat provoque une diminution de l'auto-administration de nicotine. La plupart des auteurs semblent tenir pour acquise l'implication des voies dopaminergiques dans les effets renforçants 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 nicotiques de l'acétylcholine présents dans l'aire tegmentale ventrale qui semblent contribuer aux effets récompensants de la nicotine. Toutefois, les récepteurs nicotiques 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 nicotiques, 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 D₃ 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 coeruleus 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 nicotiques 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 (MAO) 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 nicotiques 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 coeruleus, entre autres par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs nicotiques 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 nicotiques (contenant la sous-unité $\alpha 7$) 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 nicotiques 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 nicotiques 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 renforceurs 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 nicotémie, 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'éteindre 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 réplique 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 abstinentes, 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, adrénérgique 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 contre-coup, (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 contre-conditionnement : 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'auto-récompense...).

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 363

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 nicotiques 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 prédictif 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 nicotiques.

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 nicotiques dans les populations particulières que sont les femmes enceintes.

Développer des recherches

POURUIVRE 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 nicotiques 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 nicotiques.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur l'analyse des récepteurs nicotiques 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 nicotémie 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 neuro-modulateurs 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 neuro-modulateurs 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 (FETUS, 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 adrénérgique.

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 nicotiques à absorption buccale on pourrait augmenter l'efficacité thérapeutique.