

État de la recherche en 2015

Comprenons-nous la dépendance au tabac?

Comme un bracelet électronique...

Cet article a été publié par la revue "Médecine" (2015)11,3: 109-15 (John Libbey Eurotext), qui nous a donné aimablement l'autorisation de le reproduire sur ce site.

La très forte dépendance au tabac ne se résume pas à une dépendance à la nicotine, ni à une simple habitude. Existe-t'il dans le tabac d'autres substances qui y jouent un rôle? Quelques résultats expérimentaux le laissent supposer, hélas très rares faute d'intérêt pour de telles recherches.



"Tabac, comprendre la dépendance pour agir".

Tel était le titre de l'expertise collective de l'INSERM en 2004 [1]. Où en est-on 10 ans plus tard?

La publication du rapport du Surgeon General [2] a fait de la dépendance au tabac une pure addiction à la nicotine. Ce rapport est à la base d'une grande mystification commerciale. Une avalanche de publications, essentiellement financées par l'industrie pharmaceutique, a submergé la littérature [3]. Les fumeurs ont consacré aux *substituts nicotiques* des dépenses considérables. Les lobbies pharmaceutiques ont alors réussi à faire croire aux autorités que ces médicaments étaient de première importance pour la Santé Publique. Quand elles veulent limiter les dépenses de la Sécurité Sociale, il est scandaleux qu'ils aient pu lui faire prendre en charge pour les acheter un forfait annuel de 50€ par fumeur, et maintenant 150€ pour les jeunes et les femmes enceintes.

Mais, supposant le problème résolu, ce rapport a paralysé la recherche, car ce discours est bien bouclé. Tout effort critique est diabolisé comme financé par l'industrie du tabac. Or il y a 30 ans, j'étais bien seul à mettre en cause le rôle central de la nicotine dans la dépendance au tabac. D'abord pour de simples arguments de raison, à savoir le contraste entre la puissance de cette dépendance et l'absence totale d'intérêt manifesté par les fumeurs pour la nicotine seule. Aucune drogue au monde n'est aussi bon marché, elle n'a jamais été utilisée par les toxicomanes. Tous mes échecs expérimentaux m'ont conforté dans cette certitude. Je n'ai jamais pu en rendre des rats dépendants, quand ils raffolaient de la cocaïne. Sur ce site, j'ai

récemment exposé pourquoi l'addiction à la nicotine était un mythe qui a empoisonné les esprits depuis près de 30 ans [4].

Le vent semble tourner. Même Fagerström met de l'eau dans son vin. L'auteur du célèbre et omniprésent *Test de dépendance à la nicotine* voudrait qu'on le nomme désormais *Test de dépendance à la cigarette* [5]. Une revue générale d'une équipe néozélandaise fait le point sur les recherches animales portant sur les extraits de tabac [6].

Pour répondre aux demandes d'aide pour s'arrêter de fumer après que Doll a établi en 1950 le lien entre tabac et cancer du poumon, l'acupuncture, médecine parallèle, est entrée dans les consultations hospitalières. Formés à prescrire des médicaments, les médecins étaient démunis. Un marché potentiel considérable s'ouvrait.

Le tabac est très addictif. Il contient la nicotine. Un syllogisme pouvait donc faire titrer le rapport 1988 du Surgeon General: "Nicotine Addiction", opportunément contemporain de la mise sur ce marché des gommes à la nicotine !

Ni ses maigres succès thérapeutiques, ni la masse des études promotionnelles financées par l'industrie ne arrivaient à confirmer ce rôle addictif de la nicotine. Depuis des décennies, elles monopolisent l'effort de recherche. Elles occultent tout travail scientifique sur l'addiction au tabac, hormis par de rares équipes sans ressources.

Le vent tourne. L'addiction est à la cigarette, pas à la nicotine. Mais elle grave en mémoire les situations environnementales et les affects associés à l'initiation au tabac, y compris le comportement de fume lui-même. La survenue ultérieure de telles situations et affects induit le besoin de le répéter, sans être un besoin de nicotine. Une expérience chez le rat démontre le rôle essentiel de cet acquis comportemental, ce que confirme l'analyse de l'utilisation de la cigarette électronique.

L'animal réagit différemment à l'injection de nicotine pure ou d'extraits de tabac. Le tabac contient donc des substances actives, éventuellement facilitant l'addiction, isolément ou en synergie avec la nicotine. On ne les a pas encore identifiées. Mais qui serait prêt à financer ces recherches quand ni l'État, ni les fabricants de tabac, ni les compagnies pharmaceutiques n'ont d'intérêt à ce que les fumeurs arrêtent d'alimenter leurs profits.

Quant aux fumeurs, ils voudraient bien qu'on les aide à s'arrêter, mais... n'en ont pas envie.

Effets biologiques comparés de la nicotine et du tabac

La nicotine n'est pas une molécule inerte. Elle joue certainement un rôle dans les effets du tabac sur le cerveau du fumeur. Elle se lie tout particulièrement à des récepteurs à l'acétylcholine, dont les $\alpha 4\beta 2$. Ces récepteurs cholinergiques *nicotiniques* sont très répandus dans le système nerveux. Ils modulent l'activité des neurones qui sécrètent des neuromédiateurs tels que dopamine, sérotonine, acide γ -aminobutyrique (GABA), glutamate... Ils ont surtout été étudiés sur les circuits dopaminergiques du tronc cérébral (*nucleus accumbens*, *aire tegmentale ventrale* (VTA) impliqués dans le « Système de récompense du cerveau », ce qui évoque un rôle dans le phénomène de dépendance. Cependant la nicotine a un effet beaucoup plus faible sur ces structures que les produits addictifs comme la cocaïne,

l'amphétamine ou la morphine. Comme elle altère la transmission sérotoninergique, on peut aussi l'associer avec les effets de anti-dépresseurs de la cigarette.

Mais la nicotine a des effets pharmacologiques qui ne traduisent pas un effet addictif direct. Elle stimule la sécrétion des hormones de stress, qui préparent un animal à combattre ou à fuir. Ainsi, elle fait libérer dans le cerveau de la noradrénaline, en particulier dans le *locus coeruleus*, qui réveille face à un danger et maintient la vigilance, pouvant expliquer le fréquent tabagisme des personnes qui travaillent de nuit. Elle mobilise le glucose à partir du glycogène hépatique, à la fois en stimulant la médullosurrénale, ce qui libère de l'adrénaline dans le sang, et par les nerfs gluco-sécréteurs agissant directement sur le foie. Cette hyperglycémie rapide met à la disposition des muscles le carburant nécessaire à une action immédiate. Mais, contrairement à une situation de stress où, comme l'indique ce nom, on est « tendu », les fumeurs disent que fumer les « relaxe ». C'est dû à la stimulation particulière par la nicotine d'un petit neurone de la moelle épinière (neurone de Renshaw) qui joue le rôle de limiteur de vitesse des influx nerveux. Il s'oppose à l'augmentation du tonus musculaire qu'elle aurait dû provoquer par son action sur le cerveau. C'est une véritable relaxation musculaire perçue par le fumeur, mise en évidence par l'abolition du réflexe rotulien sous l'effet de la cigarette. [7]

Pour se protéger contre des animaux trop voraces, certaines plantes produisent des poisons, en particulier du système nerveux, dont elles sont dépourvues. Ces substances ressemblent étroitement à des molécules qui transmettent des messages entre les neurones des animaux. Souvent comparées à de fausses-clés, elles bloquent ou affolent la transmission naturelle.

La nicotine affecte des neurones qui normalement réagissent à l'acétylcholine en produisant des « neurotransmetteurs » comme la dopamine. Certains groupes de neurones constituent une partie que l'on a appelée « système de récompense du cerveau » (striatum, nucleus accumbens, aire tegmentale ventrale...). Un rat porteur d'une électrode implantée dans une telle zone peut apprendre rapidement à la stimuler électriquement en appuyant sur un levier placé dans sa cage. Il le fait sans arrêt, oubliant de boire et de manger, comme si chaque pression était récompensée par un plaisir. Ce phénomène a suscité un grand intérêt pour l'étude des addictions. D'autant qu'en pressant sur un levier l'animal peut aussi s'auto-injecter de nombreuses drogues qui activent fortement ces mêmes zones cérébrales (morphine, cocaïne, amphétamine).

Exposition à la fumée

Sans que le lien soit établi avec le phénomène de dépendance, il est clair que les effets de la fumée sur le cerveau sont différents de ceux de la nicotine seule. Deux seules études ont comparé l'exposition à la fumée à la nicotine orale. Elles ont dosé dans le cerveau la tyrosine-hydroxylase (TH), les récepteurs à la dopamine, au GABA. Dans l'aire tegmentale ventrale, la fumée diminue la TH. Elle augmente l'expression du récepteur GABA1, tandis que la nicotine la diminue. L'expression du récepteur GABA2 augmente dans les deux groupes, mais seule la fumée augmente l'expression du mRNA. Enfin, seule la fumée augmente le niveau du récepteur D1-like.

Extraits aqueux

Le tabac frais, pourtant riche en nicotine, n'a jamais été utilisé par les fumeurs ou les chiqueurs. On s'intéressera donc au tabac séché ou fermenté. La préparation des extraits aqueux a vraisemblablement une grande importance. On collecte la fumée provenant d'une machine à fumer en la faisant barboter dans une solution saline, ce qui est proche de ce que reçoit un fumeur. L'extraction peut aussi se faire à partir de mégots, où se sont condensés des produits de combustion. On peut aussi partir de tabac non-fumé, car la dépendance à la chique, à la prise et au snus est très forte, suggérant que les produits de pyrolyse ne sont pas indispensables à l'addiction. Certes ces tabacs sont parfois un peu grillés (*toasting*) pour développer des arômes par réaction de Maillard. Ils pourraient donc contenir des substances néoformées par ce début de combustion. Cependant, certains tabacs, comme la Chemma ou la Neffa populaires en Afrique du Nord n'en contiennent pas. Dans leur préparation, on utilise cependant de la cendre de bois. Cet effet alcalinisant favorise l'absorption de la nicotine, mais aussi d'autres substances comme d'autres alcaloïdes du tabac.

La quantité de nicotine dans les extraits aqueux peut varier selon l'acidité du solvant solution. Il faut donc la doser, pour comparer leurs effets avec des solutions de même concentration en nicotine pure. Pour extraire les goudrons des filtres, on a ajouté un peu d'éthanol aux solutions salines, ce qui peut être insuffisant. Les solvants organiques seraient plus efficaces, en particulier pour les substances très volatiles et en faible quantité comme les arômes, qui peuvent avoir un rôle important. Mais ils peuvent laisser des traces et ne sont pas hydrosolubles. À ma connaissance, on n'a pas utilisé comme solvant le CO₂ supercritique, qui ne laisserait aucune trace et dont le pouvoir solvant est considérable. L'administration chez le rat ou la souris a été de préférence intra-péritonéale, sous cutanée ou intraveineuse, car la voie respiratoire par aérosols pose de gros problèmes techniques et de dosage.

Des différences ont été observées. Sur des cultures de neuroblastome, un extrait augmente l'*up-régulation* des récepteurs nicotiques (augmentation de la quantité de récepteurs lors de traitements prolongés par la nicotine). Un extrait de fumée, lipophile mais ayant un certain degré d'hydrosolubilité, contient une ou plusieurs substances non-nicotiques qui inhibent la capture de dopamine dans le *striatum* de la souris. En administration aiguë, la nicotine diminue le transport de dopamine dans le *nucleus accumbens*, tandis que l'extrait l'augmente.

En électrophysiologie, un travail de notre laboratoire est cité par la revue néozélandaise [8]. Comparant les effets de la nicotine, de l'extrait de tabac et de l'extrait de fumée par voie intraveineuse., nous avons montré que tous trois inhibaient les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal chez le rat, mais qu'à dose égale de nicotine les extraits étaient beaucoup plus actifs que la nicotine seule (de fumée -85%, de tabac -75%, nicotine -52%). Cette inhibition est rapidement réversible. La mécamylamine, qui bloque les récepteurs nicotiques, la supprime complètement, ce qui suppose que cette inhibition est liée à leur activation.

Molécules spécifiques

Une part de l'effet de la nicotine pourrait revenir à son principal métabolite, la *cotinine*. C'est un puissant inhibiteur de la synthèse du cortisol. Elle a été commercialisée aux USA comme antidépresseur (Scotine®). Le tabac contient d'autres alcaloïdes. La *nornicotine* a une activité biologique voisine de celle de la nicotine. En trop grande quantité dans le tabac, elle lui confère un mauvais goût aversif. L'absence du radical méthyle sur l'azote du cycle pyrrolidine de la nicotine (NOR= Nitrogen Ohne Radical) permet à la nornicotine de former une

nitrosamine grès cancérigène (N-Nitrosornicotine). De même pour l'azote du cycle piperidine de l'anatabine et de l'anabasine. Cette dernière a été utilisée en URSS pour traiter la dépendance tabagique. Elle est encore commercialisée dans certains pays sous le nom de Gamibasin®. L'anatabine est utilisée pour des vertus anti-inflammatoires.

On trouve dans la fumée de l'acétaldéhyde. Mais il est aussi présent en plus grande quantité dans le tabac non fumé. On le trouve aussi dans des sources extérieures très variées, produits alimentaires comme le pain ou les fruits, car c'est une étape de la fermentation des sucres et finalement de l'éthanol vers l'acide acétique. C'est pourquoi on l'incrimine dans la dépendance alcoolique, justement fréquemment associée au tabagisme.

La découverte dans la fumée de produits inhibant les monoamine-oxydases (IMAO) a soulevé beaucoup d'intérêt. Les IMAO sont connus depuis longtemps comme médicaments. Ils s'opposent à la dégradation oxydative des catécholamines et de la sérotonine, dont la nicotine stimule la sécrétion. Ils renforcent donc son action. La tomographie à positrons (TEP-Scan) a montré que l'activité des monoamine-oxydases était réduite de 30 à 40% chez les fumeurs, ce qui confirme leur rôle effectif aux doses fournies par la fumée. Les IMAO-A sont des antidépresseurs (moclobémide, befloxatone) plus spécifiques de la noradrénaline et de la sérotonine, les IMAO-B de la dopamine (sélégiline utilisée dans la maladie de Parkinson). L'acétaldéhyde lui-même n'est pas un IMAO comme certains le croient. Mais, à l'instar d'autres aldéhydes comme le formaldéhyde, il réagit avec des amines biologiques pour former des IMAO. L'harmane résulte d'une réaction in vivo entre la tyramine et l'acétaldéhyde, le nor-harmane avec le formaldéhyde. Ce sont des bêta-carbolines, respectivement inhibiteurs de MAO-A et de MAO-B. Ils sont présents dans le sang des fumeurs, mais à des niveaux que ne peut expliquer leur seule présence dans la fumée, car il existe aussi une synthèse endogène. Ce sont des agonistes inverses des récepteurs aux benzodiazépines, mais aussi des ligands des récepteurs imidazoline comme l'est la clonidine. Nous les avons étudiés dans notre laboratoire [9]. L'harmane inhibe les neurones sérotoninergiques du raphé chez le rat de façon beaucoup plus durable et marquée que la nicotine, quand le norharmane et la sélégiline sont sans effet. Il stimule les neurones dopaminergiques mésolimbiques [10]. Cependant, harmane et norharmane sont des produits de pyrosynthèse. Or je n'ai pu trouver de référence signalant leur présence dans le tabac non fumé, chique ou prise, ce qui met en cause leur rôle éventuel dans la dépendance.

Bien que contenant la nicotine, le tabac frais n'a jamais été utilisé, contrairement à la feuille de coca, au thé ou au café verts. Quelque chose doit donc se développer lors du séchage et de la fermentation. La combustion n'est pas nécessaire, car le tabac prisé ou chiqué provoque une forte dépendance, même dans les marques qui ne le torréfient pas. Chemma, Neffa). L'activité de la fumée ou des extraits de tabac ou de fumée sur des structures du Système de récompense du cerveau a été comparée à celle de la nicotine seule à dose équivalente. Les différences observées suggèrent que d'autres substances que la nicotine puissent participer à la dépendance.

Parmi elles, l'acétaldéhyde, produit lors de la fermentation des sucres du tabac frais et dans les sauces sucrées et lors de la combustion a été incriminé et des inhibiteurs de monoamine-oxydases (IMAO) présents dans la fumée. Ils empêchent la destruction de substances comme la dopamine, que fait sécréter la nicotine. Ils prolongent donc son action. Certains médicaments utilisés depuis longtemps en psychiatrie sont des IMAO. Cependant leur présence n'a pas été démontrée dans les tabacs non fumés.

L'activité particulière des extraits ne peut être expliquée par ces seuls produits.

Effets comportementaux

De nombreux modèles expérimentaux ont cherché à explorer les effets comportementaux de la nicotine et du tabac, en supposant qu'ils expliqueraient l'addiction.

Activité locomotrice

La nicotine augmente les mouvements du rat dans une cage, mesurée en général par l'interruption de faisceaux infrarouges. Les IMAO accentuent et prolongent cet effet. Nous l'avons observé avec l'harmane [11] et avec la sélégiline, un IMAO-B [12]. Il faut noter que dans ces deux études la nicotine était administrée en boisson, ce qui confirme que le premier passage hépatique ne la détruit pas complètement.

Sensibilisation locomotrice

Il s'agit d'une réponse augmentée à l'administration de la majorité des "drogues" à la suite d'une administration répétée. Ce phénomène nécessite la stimulation répétée des récepteurs alpha1b-adrénergiques et 5-HT2A mais semble en revanche indépendant de la transmission dopaminergique. Cependant la sensibilisation à la nicotine est relativement faible et transitoire. [13]. Les résultats de l'exposition à la fumée, à nicotémie identique, sont faibles et contradictoires. Quant aux extraits, ils provoquent une sensibilisation correspondant à leur teneur en nicotine.

En désensibilisant les auto-récepteurs à la sérotonine 5-HT2A, les IMAO favorisent la sensibilisation à la nicotine [14].

Discrimination de drogues

On entraîne un animal entraîné à recevoir un biscuit lorsqu'il presse un levier après avoir eu une injection d'un produit, et un autre levier s'il a reçu ou du sérum salé, ou un autre produit supposé avoir des effets intéroceptifs voisins. On cherche à savoir s'il est capable de différencier les produits selon le choix des leviers.

La nicotine est différenciée du solvant. Une étude a évalué les effets d'extraits aqueux de tabac à concentration égale de nicotine. La discrimination par rapport au solvant est atténuée aux fortes doses, comme si des composants non-nicotiniques antagonisaient les effets de la nicotine, ou étaient particulièrement discriminés.

Préférence de place

Il s'agit d'habituer un rat à séjourner dans deux cages qu'il peut facilement différencier, rayures des parois, structure du plancher. Dans l'une d'elles, il reçoit une injection du produit à tester, dans l'autre du sérum salé. Il est alors placé dans un sas mettant en communication les deux cages. On compte le temps passé dans chacune, et la préférence éventuelle pour celle où il a reçu le produit. Le protocole tient compte des éventuelles préférences initiales. Bien que certains auteurs aient publié des résultats en faveur d'une préférence pour la nicotine, cet effet est faible. La Société de Tabacologie avait donné à un thésard une bourse sur ce thème dans un laboratoire spécialisé dans le comportement animal. Mais après deux ans d'efforts, ce boursier a abandonné ce sujet faute de résultats.

Une étude cependant a montré qu'une exposition à la fumée d'une heure quotidienne entraînait après 8 semaines une préférence pour la cage initialement la moins choisie.

Seuils d'auto-stimulation intracrânienne

On implante des électrodes dans le faisceau médian du mésencéphale, où une intense auto-stimulation électrique peut être obtenue avec de faibles intensités. La nicotine abaisse le seuil d'intensité chez le rat et la souris, suggérant qu'elle renforce les mécanismes de récompense. À

l'interruption d'un traitement prolongé par la nicotine, les animaux manifestent un syndrome clinique de sevrage, précipité par la mécamylamine qui bloque les récepteurs cholinergiques nicotiniques. Ils s'auto-stimulent à un rythme plus élevé, ce qui suggère une diminution de l'effet de récompense.

L'exposition chronique à la fumée n'abaisse pas les seuils de stimulation, et l'interruption ne produit pas de manifestations de sevrage, que peut cependant déclencher la mécamylamine, ce qui suggère une exposition nicotinique un peu faible par la fumée.

Aux doses modérées en nicotine, les extraits aqueux abaissent les seuils comme la nicotine à dose égale. Mais à forte dose, la nicotine les augmente, ce qui suggère un effet aversif. Par contre à dose très élevée, les extraits n'augmentent pas les seuils, ce qui suggère que des composants non-nicotiniques s'opposent aux effets aversifs de fortes doses de nicotine.

De nombreux tests ont évalué l'action de la nicotine et du tabac sur le comportement.

Simplement, la nicotine stimule l'activité locomotrice des animaux, ce qu'accroît son administration répétée (sensibilisation). Les IMAO renforcent cet effet.

Les animaux peuvent reconnaître les drogues qui leur sont injectées. Exprimer une préférence pour un lieu où ils ont reçu des injections de nicotine serait un bon critère de dépendance. Mais ce test est rarement concluant.

Les rats apprennent vite à s'auto-administrer opiacés, amphétamine ou cocaïne en intraveineuse. Obtenir des animaux s'auto-administrant de la nicotine serait la pierre de touche pour démontrer et étudier la dépendance au tabac. Malgré des protocoles compliqués, on obtient difficilement l'auto-administration de nicotine et de tabac, les résultats publiés sont difficilement reproductibles. Ils sont souvent sujets à critiques en fonction des liens d'intérêt des équipes de chercheurs avec les laboratoires commercialisant la nicotine médicamenteuse.

Autoadministration

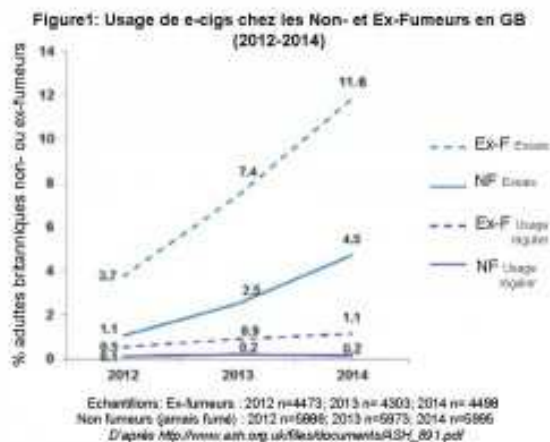
C'est évidemment chercher à reproduire chez l'animal le comportement humain. En pressant sur un levier placé dans la cage (ou en coupant un faisceau infrarouge lorsqu'il met son museau dans un trou), l'animal déclenche une administration (nourriture, boisson ou injection intraveineuse)

Nicotine

Chez le rat, la nicotine seule n'a qu'un très faible pouvoir renforçateur. Certains ont pu obtenir qu'ils s'en auto-administrent, mais au prix d'une sélection sévère dans certaines souches d'animaux, et de protocoles compliqués où l'on amorce l'auto-administration par de la nourriture ou l'injection d'autres substances addictives. J'ai pendant des années cherché à obtenir dans mon laboratoire que des rats s'auto-administrent de la nicotine, et à reproduire des publications. Je n'ai abouti qu'à des échecs [15, 16].

L'Homme n'a pas non plus d'appétence particulière pour la nicotine. Pourtant, la cotinémie de 50 fumeurs participant à une étude clinique sur des cigarettes à rendement extrêmement faible en nicotine montre que 40% des fumeurs n'observeraient pas le protocole et fumeraient des cigarettes classiques, contrairement à leurs déclarations [17]. Cependant, les liens de l'auteur avec l'industrie pharmaceutique sont patents et anciens. De plus, des fumeurs privés de cigarettes préfèrent à la gomme à la nicotine des cigarettes sans nicotine. Elles seules

diminuent la consommation de cigarettes riches en nicotine, ce que ne fait pas la gomme, ce qui montre l'importance majeure du facteur non-pharmacologique de la dépendance [18].



Cette opinion est renforcée par

l'expérience des cigarettes électroniques. En effet, si la majorité des fumeurs qui les essaient commencent par des concentrations élevées de nicotine dans les liquides qu'ils utilisent, Ils reviennent peu à peu à des teneurs plus faibles, et 4,2% finissent par se satisfaire de liquides sans nicotine. [19]. Cette étude n'a porté que sur 111 vapoteurs, mais sur les sites spécialisés l'évaluation va de 10% jusqu'à même 20% d'utilisateurs de cigarettes sans nicotine. Avoir été exposé à la nicotine en tant que fumeur semble nécessaire à leur usage, car si, en 2014, 50,6% des fumeurs britanniques ont essayé une cigarette électronique et 17,6% vapotent régulièrement, l'utilisation régulière chez des personnes qui n'ont jamais fumé est négligeable [20]. (Figure 1)

Certes la nicotine n'est pas exempte d'effets pharmacologiques, qui peuvent expliquer pourquoi elle est appréciée par certains fumeurs. Elle favorise la vigilance et la concentration, elle provoque une relaxation que les fumeurs interprètent comme une psychique, alors qu'elle ne témoigne que d'un relâchement du tonus musculaire par action directe de la nicotine sur la moelle épinière, et elle augmente rapidement la glycémie. Ces effets favorables ne peuvent cependant expliquer à eux seuls le phénomène de dépendance, mais peuvent pour une part rendre compte de l'attachement à la cigarette électronique..

Mais la nicotine peut avoir un effet à long terme tout à fait intéressant. Il est tout à fait lié à la dépendance. Il a été montré par une ancienne thésarde de mon laboratoire, travaillant dans un laboratoire pharmaceutique. Elle avait réussi, par les stratagèmes habituels, à ce que des rats s'auto-injectent de la nicotine par pression d'un levier. Mais, avant de conclure qu'ils en étaient dépendants, elle associa la pression du levier à un signal lumineux et sonore, tandis que pour la moitié des rats, les auto-injections n'apportaient plus de nicotine. Dans ce groupe, les pressions sur le levier cessèrent rapidement, montrant que ces signaux à eux seuls ne suffisaient pas à entretenir le comportement.

Chez les rats habitués à presser le levier pour recevoir à la fois nicotine et signaux, elle supprima la nicotine. Etonnamment, les rats continuèrent à le presser, augmentant même la fréquence de leurs appuis, pendant les 3 mois avant qu'elle mit fin à l'expérience, ce qui est considérable par rapport à la durée de vie des rats [21]. Cette persistance du comportement alors qu'il n'y a plus de nicotine "récompensante" est passionnante et voici l'interprétation que je propose: Le stress, les émotions fortes font sécréter de la noradrénaline dans l'amygdale et l'hippocampe qui sont impliqués dans la mémoire. Or on sait que les situations émotionnellement chargées sont fortement mémorisées. Ce sont des événements marquants. Or la nicotine a le même effet noradrénergique. Ainsi toute situation, même banale, répétée

alors qu'on fume une cigarette sera marquée par la nicotine. La cigarette, les gestes de sa manipulation sont partie de l'image environnementale et des affects ainsi marqués. Mais après que la nicotine a fait son œuvre, elle ne fait pas strictement partie du besoin de cigarette, qui se trouve réveillé toutes les fois que se présente une situation où l'on fumait. Elle calme d'ailleurs beaucoup moins ce besoin qu'une cigarette sans nicotine (Cf. Réf.4).

Certaines molécules favorisent l'auto-administration de nicotine. Ce sont essentiellement des IMAO. Un prétraitement par la tranylcypromine, IMAO irréversible non-sélectif, accroît nettement l'auto-administration de nicotine chez le rat [22]. L'acétaldéhyde en a également favorisé l'acquisition chez le rat jeune [23]. Et-ce par la synthèse d'IMAO? De même le méthyl-phénidate (Ritaline®). Cet inhibiteur de la recapture des catécholamines augmente la concentration de dopamine dans la fente synaptique, mais aurait aussi un effet IMAO-A.

Acétaldéhyde

Je n'ai pas trouvé de publication montrant que l'acétaldéhyde seule provoquait chez le rat une auto-administration intraveineuse. Une seule publication montre que les rats préfèrent une solution orale d'acétaldéhyde à de l'eau [24]. Cependant, bien que l'absorption ait été de 4 mg environ par rat (200g) lors d'une session de 30 minutes, le taux plasmatique n'a été que de 0,0073 mg/ml, ce qui témoigne d'une faible absorption, ou plus vraisemblablement d'un métabolisme très rapide. De plus, la concentration chez les témoins était de 0,0045, traduisant un apport extérieur ou endogène important. Enfin, aucune différence de concentration cérébrale n'a été trouvée entre les deux groupes, ce qui rend assez vaine la discussion sur les effets centraux. Je trouve étonnant que dans la discussion, le problème des comportements induits par l'odeur des aliments n'a pas été abordé. Or l'odorat du rat est particulièrement fin lorsqu'il s'agit de trouver de la nourriture. L'odeur de l'acétaldéhyde peut expliquer les ravages qu'ils font dans les greniers où sont stockés les pommes et autres fruits. Aucune autre molécule du tabac ou de la fumée ne s'est montrée capable d'induire seule une auto-administration.

Fumée

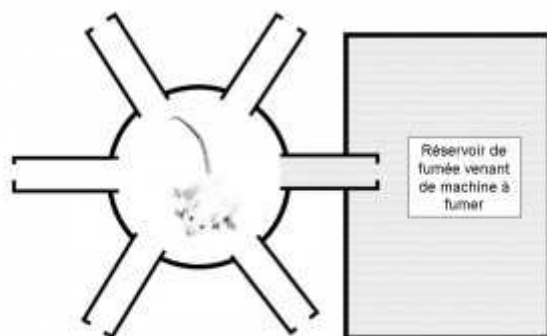


Figure 2: 20 rats. Deux fois par jour, contraints dans des tubes en plexiglas, ils avaient été exposés pendant 3 mois à la fumée de cigarettes. Placés dans cuve en plexiglas donnant accès à 6 mêmes tubes, dont l'un aboutissait à la fumée, tous ont exploré tous les tubes, SAUF ce dernier [réf. 15]

L'exposition à la fumée n'induit pas de dépendance chez le rat. Nous avons testé 20 rats, 10 mâles et 10 femelles, qui avaient été soumis pendant 3 mois à un enfumage biquotidien dans une recherche sur les cancers respiratoires (cf. réf.15). Ayant le choix entre l'eau, une solution de nicotine ou une infusion de tabac, ils ont immédiatement abandonné la solution de nicotine, mais conservé une petite consommation significative d'infusion de tabac. Enfin, placés dans un boîte circulaire d'où partent 6 tubes, cinq donnant à l'air libre et le dernier à de la fumée, tous les rats ont exploré tous les tubes, sauf celui conduisant à la fumée.

Aucun travail n'a publié de résultat positif. Tous ont constaté une aversion pour la fumée. Les

animaux fuient en général son effet irritant. Sans doute ont-ils intégré au fil de l'évolution ce signal de danger. Seul l'Homme apparemment lui trouve un intérêt, ce qui suppose que la fumée de tabac lui apporte hormis la nicotine d'autres principes actifs éventuellement décelables chez l'animal.

Il faut noter qu'il est curieux de constater que les enfants élevés dans le café- bar de leurs parents, jadis considérablement enfumé, n'ont pas été signalés comme étant particulièrement devenus fumeurs. Mais la nicotine qu'ils inhalaient passivement n'était pas associée au geste de prendre une cigarette et avec les évènements affectifs éventuellement associés.

Il est difficile d'obtenir que la nicotine soit auto-administrée par les animaux. Ses effets pharmacologiques de stimulation, d'éveil, de relaxation et d'élévation glycémique peuvent être appréciés par les fumeurs, mais ne justifient pas la dépendance au tabac. Cependant, elle peut comme le fait le stress fixer en mémoire aussi bien des situations environnementales et psychiques contemporaines de son administration que le comportement de fume associé. Comme le montre l'expérience des utilisateurs de cigarettes électroniques, le besoin de répétition de ce comportement gravé en mémoire peut être beaucoup plus important que la satisfaction d'un besoin en nicotine.

Autres pistes

Le goût sucré?

La nourriture est un renforçateur inné de comportement d'ingestion. L'odeur attire, le goût accroche, le comportement s'installe durablement si l'organisme y trouve un bénéfice. Ainsi le goût sucré est-il apprécié, car il anticipe l'arrivée au cerveau du glucose, sa seule source énergétique. Les rats, après une brève néophobie, boivent avidement une solution de saccharine plus que l'eau. Mais ils détectent facilement le levier qui leur fera s'auto-injecter du glucose [25].

De nombreux arguments plaident en faveur du rôle du sucré dans la dépendance au tabac. Ainsi la diffusion mondiale des cigarettes de "goût américain", aux dépens des tabacs bruns que la fermentation a privés de sucres, pourrait pour une part être liée à la saveur sucrée du miel et des mélasses des "sauces" complexes qui imbibent leurs tabacs.

Le diabète se caractérise par une difficulté à l'entrée du glucose dans les cellules, que ce soit par manque d'insuline ou par insulino-résistance. L'hyperglycémie est une réaction pour compenser la baisse du glucose cellulaire. Or les diabétiques sont connus pour la prévalence et la résistance de leur tabagisme. Ils ressentiraient donc l'élévation rapide de la glycémie sous l'effet de la nicotine comme une compensation favorable. Dans une étude contrôlée d'un patch à la nicotine sur l'arrêt du tabac que j'ai coordonnée, la glycémie à jeun était mesurée le matin de l'arrêt sans qu'ils aient fumé et 6 semaines plus tard, après l'arrêt du traitement. Chez ceux ayant reçu le placebo, la glycémie initiale de ceux qui avait repris une cigarette était plus basse 6 semaines plus tard chez ceux qui avaient repris une cigarette ($0,83 \pm 0,01$ g/l, $n=101$ vs $0,90 \pm 0,03$ g/l, $n=25$, $p<0,05$). Par rapport à la glycémie initiale, chez tous les participants, la glycémie était restée stable et plus basse chez ceux restés abstinents, tandis qu'elle s'était élevée chez ceux qui refumaient, ce qui témoigne de l'effet hyperglycémiant chronique de la nicotine ($+ 4,7 \pm 1,3$ %, $n=218$, (p par rapport à zéro) $<0,001$ vs $-1,3 \pm 2,0$ % $n=76$, (ns), $p<0,01$) [26]. La streptozotocine provoque un diabète expérimental chez le rat, car elle détruit

les cellules à insuline des ilots de Langerhans. L'auto-administration de nicotine est favorisée chez ces animaux [27].

Les résultats de l'auto-administration de nicotine chez l'animal visant à démontrer son rôle dans la dépendance au tabac sont inconstants. On est loin des rythmes et de la régularité d'auto-administration de cocaïne ou d'opiacés. Mettre en évidence un effet subtil nécessite une sélection des animaux selon la souche, voire un tri par des tests locomoteurs de sensibilité à la nicotine, ou l'élimination d'animaux "non-répondeurs". Ce qui semblait la pierre de touche de la dépendance est-il si spécifique? Les rats pressent-ils le levier pour avoir la nicotine, ou ressentir son effet hyperglycémiant rapide?

Les grands fumeurs qui adoptent la cigarette électronique commencent en général pas des liquides à forte teneur en nicotine, mais diminuent habituellement les doses, voire arrivent à se satisfaire de liquides qui en sont dépourvus. Pourquoi continuent-ils alors? Est-ce le goût sucré du propylène-glycol ou du glycérol, qui sont de véritables sucres puisqu'ils entrent dans les circuits métaboliques des glucides? Les défumeurs mangent souvent des bonbons pour apaiser le manque de cigarettes en comblant leur besoin glycémique, mais cela ne leur suffit pas en général, et la prise de poids consécutive devient un facteur de reprise du tabac.

La répétition?

La répétition d'un geste est un facteur de stabilisation rassurant, face au temps qui passe et modifie inexorablement et irréversiblement les corps et l'environnement, face aux stress. On l'observe déjà chez les enfants, qui aiment répéter les mêmes jeux, et se faire répéter sans se lasser la même histoire. Répéter, c'est RE-VIVRE. Les gestes de fume, si souvent répétés se sont inscrits dans les structures de la mémoire par les contacts répétés avec la nicotine, qui n'est désormais plus nécessaire, comme le montre le travail de Caroline Cohen. C'est sans doute une des raisons du succès de la cigarette électronique. Un facteur important de l'accrochage au tabac est la diversité des situations apprises qui appellent à fumer, et particulièrement les situations sociales. Ainsi l'extension au vapotage des prohibitions de fumer dans des espaces publics interdit à la cigarette électronique de remplacer la fume dans des conditions où elle pourrait être un substitut efficace, en particulier sociales.

Mais hormis cette prégnance du geste qui fait de la cigarette un moyen de résoudre une foule de problèmes de l'existence, y-aurait-il dans le tabac d'autres raisons qui le rendent si accrocheur?

Une synergie moléculaire?

Cette voie semblait s'ouvrir avec la découverte des IMAO dans la fumée. Cependant l'accrochage au tabac non fumé est puissant, alors qu'on ne peut trouver de publication qui y retrouve des IMAO. De plus, depuis leur découverte dans la fumée, aucune publication clinique n'a montré que l'association d'un IMAO à la nicotine seule entraînait une dépendance, ou favorisait l'arrêt du tabac.

Certains alcaloïdes du tabac comme l'anabasine, ou des alcaloïdes végétaux voisins comme la cytosine se sont montrés actifs pour aider à arrêter de fumer, mais sans grande différence d'activité par rapport à la seule nicotine. À ma connaissance, l'effet addictif éventuel d'une synergie de l'association des différents alcaloïdes présents dans le tabac n'a été l'objet d'aucune étude. Les moteurs de recherche comme Pubmed sont totalement muets sur ce point, qui aurait mérité d'être exploré. Cela démontre bien l'absence de recherche élémentaire sur le tabac, totalement focalisée sur des recherches-développement consacrées à la seule nicotine.

Des arômes particuliers?

Les fabricants de liquides pour cigarettes électroniques proposent beaucoup d'arômes

rappelant ceux de tabacs variés. Mais apparemment aucun n'a déclenché une adhésion bien différente de celle des arômes plaisants d'autres types.

Des molécules inconnues?

La dépendance au tabac est encore un mystère. Diffuserait-il quelque arôme subtil, non décelé faute de travaux ou d'outils suffisamment précis? Je suis émerveillé par l'explosion des découvertes récentes de molécules guidant le comportement, jouant avec les structures cérébrales de mémorisation et de récompense. Des molécules parfois très simples comme le 2-méthyl-2-buténal, la phéromone qui attire le lapereau vers le mamelon de sa mère [28]. L'odorat de l'Homme est dit inférieur à celui du chien, pourtant que de richesse dans les parfums, l'analyse des arômes d'un vin ! Des effluves sont capables de modifier nos comportements. Ils déclenchent une attraction, comme ces chauds parfums de cuir qu'on pulvérise sur le skai des voitures neuves, ou des réactions de défense, comme ces gens "qu'on a dans le nez", "qu'on ne peut pas sentir". Je rêve qu'on découvre que le tabac asservit l'Homme grâce à l'équivalent d'une phéromone encore non identifiée. Titillant quelques cellules vomériennes, évolution de l'organe de Jacobson, elle mènerait par le bout du nez les priseurs certes, mais aussi les fumeurs. Car certains même (j'en étais), trouvant insuffisante l'olfaction rétro-nasale, adoptent le tic d'inhaler par le nez la fumée fraîche qu'ils ont prise en bouche et laissent échapper de leurs lèvres. Alors, le tabac exercerait-il une attraction répondant à de tels puissants signaux? Une telle hypothèse me séduit beaucoup.

Références

** Anciens boursiers de la Société de Tabacologie*

- 1.- Tabac, comprendre la dépendance pour agir. Expertise collective. INSERM Ed.(2004) 1 vol 473p.
- 2.- Nicotine Addiction. A report of the Surgeon General. (1988) 1 vol. 639p
- 3.- 28485 références sur Pubmed avec les mots-clés "nicotine dependence"
- 4.- Molimard R. Le mythe de l'addiction à la nicotine: <http://www.formindep.org/Le-mythe-de-l-addiction-a-la.html>
- 5.- Molimard R. <http://www.formindep.org/Fagerstrom-trouve-son-chemin-de.html>
- 6.- Brennan KA, Laugesen M, Truman P. Whole tobacco smoke extracts to model tobacco dependence in animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2014) 47: 53–69
- 7.- Domino EF, Von Baumgarten AM : Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1969 ; 10 : 72-9
- 8.-Touiki K*, Rat P, Molimard R, Chait A, de Beaurepaire R. Effects of tobacco and cigarette on serotonergic raphe neurons in the rat smoke extracts. *Neuroreport* (2007)18, 925–9.
- 9.- Touiki K*, Rat P, Molimard R, Chait, A, de Beaurepaire R.. Harmane inhibits serotonergic dorsal raphe neurons in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* (2005)182: 562–9.
- 10.- Arib O*, Rat P, Molimard R, Chait A, Faure P, Beaurepaire (de) R . Electrophysiological characterization of harmane-induced activation of mesolimbic dopamine neurons. *European Journal of Pharmacology* (2010) 629 : 47–52
- 11.- Molimard R, Martin C: Nicotine et IMAO. Stimulation de l'activité locomotrice du rat par l'association harmane-nicotine. *Alcoologie* (1998)20; 192-3
- 12.- Ohiami-Masseron S*, Martin C, Molimard R: Nicotine et IMAO-B. Stimulation de l'activité locomotrice du rat par l'association sélégiline-nicotine. *Alcoologie* (1998)20; 193-4
- 13.- Villegier* AS, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (2003)76, 267–274.

- 14.- Lanteri C, Vallejo SJH, Salomon L, Doucet EL, Godeheu G, Torrens Y, Houades V, Tassin JP. Inhibition of Monoamine Oxidases Desensitizes 5-HT_{1A} Autoreceptors and Allows Nicotine to Induce a Neurochemical and Behavioral Sensitization *The Journal of Neuroscience* (2009) 29(4): 987-97
- 15.- Molimard R : Modèles animaux de la dépendance tabagique. C.R. 1ère Journée de la Dépendance Tabagique. Paris, 11 Décembre 1982. Modèles animaux 1ère journée Dépendance tabagique.pdf. Télécharger sur <http://www.tabac-humain.com/livres>
- 16.- Le Houezec J*, Molimard R. Rôle de la nicotine dans l'induction et l'entretien de la dépendance au tabac. *Presse Méd.* (1986) 15 : 1873-6.
- 17.- Benowitz NL, Nardone N, Hatsukami DK, and Donny EC : Biochemical Estimation of Non-Compliance with Smoking of Very Low Nicotine Content Cigarettes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2014); Published Online 1 November 21, 2014;doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1040
- 18.- Johnson MW, Bickel WK, Kirshenbaum AP. Substitutes for tobacco smoking: a behavioral economic analysis of nicotine gum, denicotinized cigarettes, and nicotine-containing cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* (2004)74(3): 253-64
- 19.- Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating Nicotine Levels Selection and Patterns of Electronic Cigarette Use in a Group of “Vapers” Who Had Achieved Complete Substitution of Smoking. *Subst Abuse.* (2013) 7: 139–46
- 20.- Association Smoking and Health: http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_891.pdf
- 21.- Cohen C*, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in Rats several weeks after nicotine withdrawal: Reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, Rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology.* (2005) 30(1):145-55.
- 22.- Villegier AS*, Loftipour S, McQuown SC, Belluzi JD, Leslie FM. Tranilcypromine enhancement of nicotine self-administration. *Neuropharmacology* (2007) 52(6):1415-25
- 23.- Belluzzi JD, Wang R and M Leslie FM. Acetaldehyde Enhances Acquisition of Nicotine Self-Administration in Adolescent Rats. *Neuropsychopharmacology* (2005) 30, 705–712
24. Peana AT, Muggironi G, Diana M. Acetaldehyde-Reinforcing Effects: A Study on Oral Self-Administration Behavior. *Front Psychiatry.* (2010) 1: 23.
- 25.- Le Magnen J. *Neurobiology of feeding and nutrition.* Academic Press (1992) 1 vol. 396p
- 26.- Molimard R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* (1996) 18 : 171-4.
- 27.- O'Dell LE, Natividad LA, Pipkin JA, Roman F, Torres I Jurado OV, Friedman TC, Tenayuca JM, Nazarian A. Enhanced nicotine self-administration and suppressed dopaminergic systems in a rat model of diabetes. *Addict Biol.* (2014) 19(6):1006-19
- 28.-Schaal B, Coureaud G, Langlois D, Ginies C, Semon E, Perrier G. Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone. *Nature* (2003)424: 68–72