



R. MOLIMARD

Centre de Tabacologie Paul Guiraud, VILLEJUIF.

Physiopathologie de la dépendance au tabac

Le mécanisme des dépendances a semblé expliquer, après la démonstration chez l'animal d'un "système de récompense du cerveau" et le fait que la plupart des substances addictives libèrent de la dopamine dans son nucleus accumbens, ce que fait la nicotine. Elle stimule l'éveil, la vigilance, mais relaxe paradoxalement, et élève la glycémie, ce qui peut faciliter l'abstinence de tabac. Mais elle n'est pas addictive et ne peut seule expliquer la puissante addiction au tabac.

Une synergie avec d'autres composants est probablement en cause.

Mais le "geste", les situations psychologiques ou environnementales sont beaucoup plus importantes pour le fumeur que les facteurs pharmacologiques. Comme le stress, la nicotine libère catécholamines, cortisol, qui pourraient graver en mémoire dans l'hippocampe ces situations. Elle ne serait dès lors plus nécessaire à leur prégnance.

Essentielle à l'initiation de la dépendance, elle ne peut seule en assurer l'entretien, qui nécessite d'autres facteurs inconnus.

Tout a vraiment commencé lorsque des rats se sont mis à presser dans leur cage un levier qui déclenchait la stimulation électrique de certaines régions du cerveau, dont le faisceau médian du télencéphale. Ils le pressaient frénétiquement, comme s'ils en éprouvaient un plaisir leur faisant oublier le boire et le manger. Ils le pressaient aussi pour s'auto-injecter la cocaïne, l'amphétamine, les opiacés. Toutes les drogues connues activent un groupe de neurones des noyaux du toit qui sécrètent de la dopamine dans le nucleus accumbens (striatum ventral chez l'Homme).

Tout semblait ainsi résolu. Chaque fois qu'un besoin (faim, soif...) poussait à un comportement d'approvisionnement en éléments essentiels à l'organisme, un "système de récompense du cerveau" suscitait une sensation de plaisir. Cette récompense d'un comportement bénéfique assurait son renouvellement à chaque réapparition du besoin. Un cycle "déficit → besoin → comportement de recherche et d'approvisionnement pour combler ce déficit, récompensé par un plaisir → rassasiement → période de satiété avec utilisation de l'apport → déficit → besoin" était ainsi à la base des régulations vitales automatiques.

La stimulation électrique de ce système court-circuitait ce cycle en procurant un plaisir sans passer par le comportement d'approvisionnement spécifique. De même, la dépendance aux produits se résumait à leur capacité à augmenter la concentration de dopamine dans le nucleus accumbens.

■ LA DÉPENDANCE AU TABAC NE SE RÉSUME PAS À UNE DÉPENDANCE À LA NICOTINE

Ainsi pouvait se construire ce qui n'est cependant qu'un syllogisme, dont voici les trois bras :

- le tabac est puissamment addictif,
- hormis quelques raretés botaniques, le tabac est la seule plante qui produise en abondance la nicotine, substance neurotoxique qui, entre autres, fait sécréter de la dopamine dans l'accumbens,
- donc, la nicotine est responsable de la dépendance au tabac (et la résume).

Cette conception a conduit le *Surgeon General Américain* à intituler son rapport 1988 “*Nicotine Addiction*”. De même, le test de Fagerström, grâce auquel on évalue le degré de dépendance à la cigarette, est universellement connu sous le nom de “test de dépendance à la nicotine”. Or, dans la version initiale à 8 items, le seul faisant référence à la nicotine était le rendement des cigarettes mesuré par la machine à fumer. Encore a-t-il disparu dans la nouvelle version à 6 items. Objectivement, c’est un test de dépendance à la cigarette, c’est tout. Il n’est pas innocent qu’on persiste ainsi à entretenir la confusion, qu’on ne puisse appeler un chat un chat,

Pourtant, une simple logique devrait faire contester cet axiome. On connaît la nicotine depuis près de deux siècles, jamais elle n’a été utilisée à des fins toxicomaniaques, contrairement à toutes les substances purifiées isolées de plantes addictives. Des firmes de produits chimiques la vendent, sans formalités dissuasives, à un prix si bas qu’il découragerait toute tentative de trafic (Fluka : 440€ le litre, soit ce que fournissent 1,2 million de cigarettes !). Expérimentalement, contrairement à la cocaïne ou aux opiacés, il n’a pas été facile d’obtenir que des rats s’autoadministrent la nicotine. Ils ne le font qu’au prix de protocoles complexes qui prêtent le flanc à bien des critiques [1]. De toute façon, si tant est qu’il existe, le pouvoir addictif de la nicotine est extrêmement faible, sans aucune commune mesure avec celui du tabac. Le pourcentage des anciens fumeurs qui continuent plus d’un an à utiliser les médicaments à la nicotine est ridiculement faible, et pourrait parfaitement s’expliquer par un tic comportemental et la crainte de reprendre le tabagisme en cas d’interruption [2].

Un autre argument répété à l’envi ne résiste pas à une critique élémentaire. La dépendance serait liée à la rapidité d’arrivée au cerveau, 7 secondes, de la nicotine inhalée de la fumée d’une cigarette. Or la dépendance au tabac oral est très forte, avec pourtant une cinétique très lente bien différente.

■ A QUOI SERT ALORS LA NICOTINE ?

Certes, si elle ne résume pas la dépendance, la nicotine lui est certainement nécessaire. Les cigarettes sans nicotine ont été un flop commercial. Le fumeur ressent certains de ses effets comme favorables, sans pour autant que cela justifie un accrochage à la cigarette aussi puissant. On peut en retenir trois principaux :

- **L’augmentation de la vigilance, de l’attention**, qui explique sans doute l’intensité du tabagisme dans les équipes

travaillant de nuit. C’est un effet direct de la stimulation du système adrénergique. Les structures d’éveil, locus coeruleus, rétículo activatrice, sont directement activées par les neurones noradrénergiques, ainsi que par l’adrénaline circulante que libère la médullosurrénale.

- **La sensation de détente, de relaxation.** C’est curieux, car la nicotine fait sécréter les hormones du stress, non seulement les catécholamines, mais aussi l’ACTH, le cortisol. Le stress est d’ailleurs le moyen le plus puissant de libération de la dopamine dans le nucleus accumbens, sans qu’il soit toujours vécu comme un plaisir ! Elle devrait donc avoir les mêmes effets que le stress, en particulier augmenter le tonus musculaire sous l’effet de la stimulation catécholaminergique de la substance rétículo, d’où part vers la moelle le faisceau réticulo-spinal. Celui-ci stimule le petit neurone gamma de la corne antérieure, qui fait contracter la partie musculaire des fuseaux neuromusculaires. La conséquence est une réponse motrice réflexe qui accroît le tonus. Il est donc tout à fait paradoxal que les fumeurs éprouvent une sensation de détente et non de tension, et utilisent la cigarette comme “antistress”. Or je pense qu’avant même la description par Nesbitt de ce paradoxe qui porte son nom [3], sa solution a été apportée par Domino qui a montré que fumer une cigarette diminuait le réflexe rotulien, et donc abaissait objectivement le tonus musculaire [4]. Cet effet est vraisemblablement lié à une action médullaire de la nicotine. Normalement, une collatérale rétrograde du neurone moteur de la corne antérieure renvoie à la moelle un double des influx moteurs qui stimule un petit neurone inhibiteur (de Renshaw). Celui-ci freine directement l’activité du neurone moteur. Une telle rétroaction est un mécanisme physiologique très voisin du régulateur de vitesse qui équipe maintenant les automobiles. Or la nicotine stimule directement les récepteurs nicotiques du neurone de Renshaw, et abaisse donc paradoxalement le tonus, le motoneurone ne répondant plus à la stimulation réticulo-spinale.

- **L’élévation glycémique.** La stimulation sympathique mobilise le glucose à partir du glycogène hépatique, à la fois par l’action directe de nerfs glucosécréteurs et par l’augmentation de l’adrénaline circulante. La glycémie matinale des fumeurs est plutôt basse, et pourtant leur hémoglobine glycosylée est élevée [5].

Dans une étude contrôlée d’un timbre à la nicotine, dans le groupe qui n’avait reçu que le timbre placebo, j’ai montré que, par rapport à leur bilan initial en état d’abstinence, ceux qui avaient recommencé à fumer avaient augmenté leur glycémie à la 6^e semaine, ce qui démontre l’action hyperglycémique.

- La dépendance au tabac N'EST PAS une dépendance à la nicotine.
- La nicotine seule n'est pas addictive.
- La nicotine est "addictogène", essentielle à l'établissement de la dépendance.
- Eveil, vigilance, élévation glycémique sont des effets de la nicotine qui peuvent rendre plus confortable l'abstinence tabagique.
- Le rôle synergique d'autres composants du tabac n'est ni élucidé, ni étudié.

miente de la cigarette. Mais leur glycémie initiale était significativement plus basse que ceux qui étaient restés abstinents [6]. Cela suggère que, parmi les fumeurs dépendants, certains auraient trouvé une automédication d'une tendance à l'hypoglycémie, que la cigarette soulagerait plus rapidement que leur petit déjeuner. Les fringales et l'irritation, signes communs de l'hypoglycémie, sont d'ailleurs des signes habituels du syndrome de sevrage tabagique.

Hormis ces effets de la nicotine qui peuvent expliquer qu'elle atténue le syndrome de sevrage, d'autres sont encore mal explorés, étant donné l'aspect très ubiquitaire des récepteurs nicotiques. Hormis les catécholamines, la sérotonine est également impliquée, avec des répercussions sur la régulation de l'humeur. Mais le faible pouvoir addictif de la nicotine est un mystère en comparaison avec la puissance de l'addiction au tabac.

En fait, la dépendance comportementale, dite "psychologique", est le phénomène central. On ne reprend pas une cigarette après dix ans d'abstinence par manque de nicotine, mais par une subtile nostalgie, ou parce qu'on se trouve devant une de ces situations qui sont comme des clochettes de Pavlov dont on n'a pas appris à obtenir l'extinction de l'effet.

■ UN EFFET D'INDUCTION DE LA DÉPENDANCE "PSYCHOLOGIQUE"

C'est à ce titre qu'un travail récent de Cohen peut apporter un nouvel éclairage [7]. Elle a obtenu que des rats s'autoadministrent régulièrement de la nicotine en actionnant un levier qu'ils avaient auparavant appris, affamés, à presser pour obtenir un mini-biscuit. On peut déjà se demander si cette "dépendance" résulte d'une action directe de la nicotine sur le système dopaminergique central de récompense, ou si ces rats

n'ont pas compris que la nicotine élevait leur glycémie à jeun comme le faisait le biscuit. Cohen a alors fait deux groupes de ces rats. A chaque pression du levier, l'un a continué à recevoir de la nicotine, l'autre seulement du sérum salé. Mais elle a associé à ces pressions, pour les deux groupes, un stimulus audio-visuel : une lampe s'allumait et un haut-parleur émettait un son. Rapidement, le groupe qui ne recevait plus de nicotine cessa de presser ce levier, tandis que l'autre continuait à s'autoadministrer la nicotine au même rythme.

Au lieu de simplement conclure à une dépendance à la nicotine, elle a alors supprimé la nicotine. Non seulement le comportement ne s'est pas éteint, mais pendant 3 mois ces rats ont continué à presser ce levier qui ne donnait plus que du sérum salé, et ont même augmenté de 50 % la fréquence de leurs appuis, uniquement pour jouir de ce "spectacle son et lumière". Il ne s'agit pas d'une passion pour le levier, car si l'on supprime le spectacle, les rats arrêtent en quelques jours de le presser.

Tout se passe donc comme si la nicotine avait été indispensable à l'acquisition du comportement pour obtenir ce spectacle, mais n'était plus utile à son maintien prolongé. Elle devenait même un frein à l'augmentation de fréquence des appuis, qui aurait conduit à des doses toxiques aver-sives. Cette constatation est en accord avec certains travaux qui montrent que des fumeurs privés de cigarettes se trouvent mieux soulagés par des cigarettes sans nicotine que par une injection intraveineuse de nicotine ou des gommes à la nicotine [8].

L'interprétation que j'avance est que deux facteurs sont essentiels à la recherche d'une répétition prégnante d'une situation environnementale :

- la situation doit être "marquante", c'est-à-dire associée à un état émotionnel : stress, accident, joie, deuil...
- elle sera d'autant plus marquante si elle est répétée. De telles "situations marquantes" sont vraisemblablement gravées dans l'hippocampe et l'amygdale par l'inondation hormonale qu'elles déclenchent, catécholamines, ACTH, cortisol... Or la nicotine a exactement les mêmes effets hormonaux que le stress et les émotions. Un événement banal comme peut l'être un simple stimulus audiovisuel pour un rat pourrait donc être un événement "marqué" non pas par son effet propre, mais par un "marqueur" associé, la nicotine.

De plus, le fumeur d'un paquet de cigarettes vit 20 fois dans sa journée des événements banals différents : petit déjeuner, pause-cigarette, café après le déjeuner, rencontre convi-

viale... Il leur associe un marquage “externe”, répété chaque jour. Ces événements sont donc “marqués” par la nicotine. Mais le véhicule qui l’apporte, la cigarette, est visible et toujours présent, actif, manipulé, dans toutes ces situations diverses. Il en devient donc le “commun dénominateur”, le seul élément constant, donc le plus important. Tout comme, parce qu’il est l’élément constant d’une série d’émissions télévisées, l’animateur est plus connu et populaire que les invités divers qui se succèdent sur son plateau, qu’ils soient savants ou écrivains en renom.

Ainsi, présente dans une foule de situations de la vie du fumeur, la cigarette deviendrait donc l’objet à tout faire, un véritable compagnon, personnage connu et protecteur permettant de rendre familiers tous les moments difficiles, de ne plus s’y sentir seul et exposé. Cela dépasse largement les effets de la nicotine. C’est pourquoi celle-ci, même si elle est utile à titre médicamenteux dans les premières semaines d’abstinence, ne résout pas tous les problèmes des fumeurs, qui tiennent plus au rôle fonctionnel de son support qu’à la stimulation des récepteurs nicotiques.

■ D’AUTRES COMPOSANTS DU TABAC ?

Et pourtant, le mystère n’est pas entièrement résolu. Car si les différents médicaments à la nicotine ne sont pas adoptés à long terme par les fumeurs, ceux qui passent au tabac oral, à la prise, à la chique, y sont aussi accrochés qu’ils l’étaient à leur cigarette. Plus de la moitié des fumeurs suédois hommes ont abandonné leur cigarette pour le “snus”. Pourtant, pas de fumée conviviale, pas de feu qu’on échange, un plaisir quasi solitaire. L’éventail des substances contenues dans le tabac constitue un cocktail puissamment addictif. Il serait utile d’en connaître les composants indispensables.

On a isolé de la fumée des substances inhibitrices de monoamine-oxydases (IMAO). Elles pourraient rendre compte d’une partie de l’effet anti-dépresseur de la cigarette [9]. Leurs effets sont démontrables chez les fumeurs. L’activité MAO est diminuée dans les plaquettes sanguines [10]. La tomographie à positrons a objectivé une diminution de 40 % de cette activité *in vivo* dans le cerveau [11]. Prolongeant la demi-vie de la dopamine en particulier, ces IMAO suscitent un grand intérêt, en particulier l’harmane et le nor-harmane.

Mais toutes ces molécules sont essentiellement formées par pyrosynthèse lors de la combustion. Elles n’existent

pas dans le tabac frais. On n’a pratiquement pas de données sur leur concentration dans les tabacs oraux, très addictifs. S’en forme-t-il lors de la préparation, des fermentations, des “toastings” à température élevée auxquels on soumet ces tabacs pour développer les arômes ? C’est peu vraisemblable, car le snus n’abaisse pas l’activité MAO des plaquettes sanguines [12]. Cette hypothèse IMAO n’explique donc sans doute pas toute la synergie vraisemblablement en jeu dans la dépendance. Ainsi, elle ne s’écarte pas de l’hypothèse que la dépendance au tabac est une dépendance nicotinique, liée à son action sur le système de récompense.

Une étude par tomographie à positrons est troublante. Elle n’a pu mettre en évidence de sécrétion de dopamine dans le système mésolimbique chez l’Homme, contrairement à ce que l’on a longuement observé chez le rat et d’autres animaux de laboratoire [13]. Cela fragilise énormément la transposition de beaucoup de constructions théoriques à l’Homme, seul “animal” à devenir dépendant du tabac.

Alors, que reste-t-il pour expliquer la dépendance au tabac ? Vraisemblablement pas une molécule bien définie qui en serait à elle seule responsable, comme la morphine pour l’opium. On l’aurait déjà certainement isolée et les toxicomanes l’auraient utilisée. Ou bien alors ce seraient une ou des molécules agissant à concentrations infinitésimales, comme ces phéromones dont on a déjà démontré l’existence chez les mammifères, pas seulement chez les papillons. Certains arômes du tabac joueraient-ils un tel rôle ? Il n’y a pratiquement aucune publication sur le sujet. Vraisemblablement, il s’agit d’une synergie dans laquelle la nicotine a certainement sa place.

Car c’est bien de dépendance **AU TABAC** qu’il s’agit. Rien ne transpire des recherches menées dans les laboratoires de l’industrie du tabac. Les moteurs de recherches retrouvent des montagnes de publications sur la nicotine, en majorité productions de “recherche et développement” financées par les laboratoires pharmaceutiques. Aucun laboratoire public au monde ne travaille sur le tabac en utilisant les techniques qui ont fait leurs preuves. Les premiers endocrinologues ne sont pas allés acheter la testostérone dans les firmes de produits chimiques. Ils sont patiemment partis d’extraits des glandes, à la recherche des molécules qui leur permettraient le miracle de faire pousser la crête du chapon. Pour comprendre la dépendance au tabac, il faudrait d’abord comprendre les mécanismes qui s’opposent à toute recherche sérieuse sur cette plante. ■

Pour en savoir plus

Robert MOLIMARD. *La Fume* (Smoking) (2003) Editions SIDES. et, pour les fumeurs : *Petit Manuel de Défume* (2007), Editions SIDES.

Bibliographie

1. FRENK H, DAR R. Dépendance à la nicotine. Critique d'une théorie. Editions Les Belles Lettres. 2004 ; 1 volume 418 p.
2. HAJEK P, MCROBBIE H, GILLISON F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: Effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Preventive Medicine*, 2007 ; 44 : 230-4.
3. Nesbitt PD. Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J Pers Soc Psychol*, 1973 ; 25 : 137-44.
4. DOMINO EF, VON BAUMGARTEN AM. Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin Pharmacol Ther*, 1969 ; 10 : 72-9.
5. GUTIERREZ-GANZARAIN A, PLAYAN USON J, RUBIO ARANDA E, CASTRO ASCASO MC, HERRERO GARCIA T, ACHA J. Influencia del habito de fumar sobre el metabolismo hidrocarbonado. *Anales de Medicina Interna*, 1993 ; 10 : 583-6.
6. MOLIMARD R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie*, 1996 ; 18 : 171-4.
7. COHEN C, PERRAULT G, GRIEBEL G, SOUBRIE 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 : 145-55.
8. 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 : 253-64.
9. LAGRUE G. La nicotine est-elle un antidépresseur? *Alcoologie*, 1996 ; 18 : 196.
10. BERLIN I, SAID S, SPREUX-VARQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAT JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A et B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry*, 1995 ; 38 : 756-61.
11. FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS S N, LOGAN J, MAC GREGOR R, ALEXOFF D, SHEA C, SCHLYER D, WOLF AP, WARNER D, ZEZULKOVA I, CLIENTO R. Inhibition of monoamine oxydase B in the brains of smokers. *Nature*, 1996 ; 379 : 6.
12. BERGGREN U, ERIKSSON M, FAHLKE C, BLENNOW K, BALLDIN J. Different effects of smoking or use of smokeless tobacco on platelet MAO-B activity in type I alcohol-dependent subjects. *Alcohol and Alcoholism*, 2007 ; 42 : 267-271 ; doi: 10.1093/alcalc/agn031
13. MONTGOMERY AJ, LINGFORD-HUGUES AR, EGERTON A, NUTT DJ, GRASBY PM. The effect of nicotine on striatal dopamine release in man: A [(11)C] raclopride PET study. *Synapse*, 2007 ; 61 : 637-645 [Epub ahead of print].