

8

Effets sensoriels de la cigarette

Il est largement accepté que la principale substance responsable de la dépendance tabagique est la nicotine. Or, si la nicotine est administrée sous ses formes pharmaceutiques ou par voie intraveineuse, ses effets sont moins renforçants que ceux du tabac. La nicotine, administrée comme traitement substitutif nicotinique (TSN : gomme à mâcher, dispositif transdermique, inhalateur, comprimé sublingual ou comprimé à sucer), facilite l'arrêt de la consommation du tabac (des cigarettes) mais son efficacité est limitée. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer cette limitation dans l'efficacité du traitement substitutif :

- la dose de nicotine est insuffisante ;
- les intervalles d'administration sont mal adaptés aux intervalles d'utilisation des cigarettes ;
- la biodisponibilité des TSN est inférieure à celle des cigarettes ;
- la pharmacocinétique des TSN imite mal la pharmacocinétique de la nicotine délivrée par les cigarettes ;
- la consommation des cigarettes est associée à des comportements spécifiques (automatismes, gestuelle, situations déclenchant la consommation) qui ne sont pas reproduits par les TSN ;
- les cigarettes produisent des effets sensoriels non reproduits par les TSN : sensation de chaleur, goûts, odeurs, sensations particulières dans les voies respiratoires hautes qui peuvent être de type irritatif, le plaisir que procure l'inhalation de la fumée...

Ce chapitre a pour objectif de faire le point sur les données existant sur le rôle des effets sensoriels du tabac dans la dépendance tabagique. Cette analyse concerne les résultats sur les effets sensoriels périphériques de la cigarette puisqu'il n'y a pas d'études sur d'autres types de tabac.

Les effets sensoriels de la cigarette peuvent être dus à la nicotine, à la fumée de la cigarette et au menthol pour les cigarettes mentholées. Il n'est pas exclu que d'autres substances présentes dans la fumée du tabac, pour l'instant inconnues ou non étudiées, puissent également avoir des effets sensoriels.

Effets sensoriels de la nicotine

La nicotine possède des propriétés sensorielles. Aux concentrations faibles, elle déclenche la sensation d'odeurs ; aux concentrations élevées, son administration nasale entraîne des sensations de brûlure et de picotement. Cet effet irritant est probablement médié par des récepteurs cholinergiques nicotiniques périphériques exprimés sur les fibres afférentes du trijumeau. La perception de l'effet irritant de la nicotine est dose-dépendante et liée au stéréoisomère S(-)-nicotine (Thuerauf et coll., 1999), isomère principal de la nicotine dans la fumée du tabac.

Une étude récente visait à déterminer si les fumeurs et les non-fumeurs étaient capables de discriminer les énantiomères R(+) et S(-)-nicotine et si l'évaluation hédonique de la nicotine était similaire ou non dans les deux catégories de sujets (Thuerauf et coll., 2000). Des concentrations croissantes de R(+) et S(-)-nicotine ont été administrées sur la muqueuse nasale de 15 fumeurs et 15 non-fumeurs selon un plan expérimental équilibré et croisé. Les non-fumeurs comme les fumeurs ont été capables de différencier les deux énantiomères au niveau de l'odeur et des sensations d'irritation locale. Les fumeurs ont trouvé les deux énantiomères de nicotine plus plaisants que les non-fumeurs. Les concentrations irritantes ont été considérées par les fumeurs comme moins désagréables, par comparaison aux non-fumeurs, mais seulement avec la S(-)-nicotine, ce qui suggère le développement d'une tolérance chez les fumeurs vis-à-vis des concentrations relativement élevées de S(-)-nicotine.

En accord avec ces dernières conclusions, il a été montré que les fumeurs, en état tabagique, avaient un seuil d'olfaction pour la nicotine plus élevé que les non-fumeurs. Cette différence de seuil était indépendante de la mentholation des cigarettes ; le seuil olfactif diminuait après une vingtaine d'heures d'abstinence pour s'approcher de celui des non-fumeurs (Rosenblatt et coll., 1998). Ces observations suggèrent que les récepteurs olfactifs pour la nicotine subissent une désensibilisation à l'origine d'une tolérance réversible.

Effets sensoriels de la cigarette non attribuables à la nicotine

Rose et coll. (1993) ont évalué les effets de l'inhalation de différents types de fumée, à savoir :

- des bouffées « riches en nicotine, effets sensoriels forts » contenant 7/8^e des substances de la fumée tirée d'une cigarette Winston 85 mm ;
- des bouffées « faibles en nicotine, effets sensoriels faibles » pour lesquelles l'appareillage utilisé ne laissait passer que 1/8^e des substances contenues dans la fumée d'une cigarette Winston 85 mm ;

- des bouffées de cigarette Winston 85 mm « faibles en nicotine, effets sensoriels forts » contenant seulement 0,006 mg de nicotine (1/5^e de la dose de nicotine contenue dans une bouffée habituelle) dans un volume moyen des bouffées de 40 ml, avec des concentrations de la fumée en gaz et en CO similaires aux bouffées « riches en nicotine, effets sensoriels fort ».

Les sujets inhalaient plus de bouffées dans la condition « faible en nicotine, effets sensoriels faibles » mais inhalaient la fumée de la même manière dans la condition « faible en nicotine, effets sensoriels forts » que dans la condition « riche en nicotine, effets sensoriels forts ». Ces résultats suggèrent fortement que les fumeurs régulent leur consommation tabagique en fonction des sensations périphériques plutôt que du contenu des bouffées en nicotine. Les conditions « riche en nicotine, effets sensoriels forts » et « faible en nicotine, effets sensoriels forts » réduisaient davantage, et de manière significative, l'envie de fumer que la solution de fumée pauvre en gaz propulseurs et faible en nicotine.

L'importance, pour les fumeurs, des sensations périphériques est démontrée par les études suivantes. Après une nuit d'abstinence, des fumeurs dépendants recevaient, selon un plan expérimental croisé, une perfusion i.v. continue de nicotine ou une perfusion i.v. de nicotine en bolus ; ces perfusions étaient associées ou non à l'inhalation d'une cigarette dépourvue de nicotine (cigarette dénicotinisée). Les conditions expérimentales contrôles étaient la perfusion de sérum physiologique et la cigarette habituelle des fumeurs. (Westman et coll., 1996).

Les perfusions de nicotine, en continu ou en bolus, assurant une concentration plasmatique similaire à ce que les fumeurs obtiennent avec les cigarettes, n'entraînaient pas de satisfaction et diminuaient moins l'envie de fumer ou l'irritabilité que les cigarettes, avec ou sans nicotine. En revanche, le fait d'avoir fumé une cigarette sans nicotine, associé ou non à l'administration i.v. de l'alkaloïde, augmentait la satisfaction et réduisait autant l'envie de fumer et l'irritabilité que la cigarette habituelle. La nicotine i.v. n'entraînait aucune sensation périphérique, contrairement aux cigarettes – avec ou sans nicotine. Cette étude préliminaire a été reproduite avec des effectifs plus élevés et en utilisant le même plan et les mêmes conditions expérimentales (Rose et coll., 2000) (figure 8.1). Les résultats ont confirmé ce qui avait été observé dans l'étude précédente (Westman et coll., 1996), à savoir :

- la combinaison de nicotine i.v. et de cigarettes dénicotinisées produisait les mêmes effets que les cigarettes habituelles ;
- les cigarettes sans nicotine associées à une perfusion de sérum physiologique diminuaient l'envie de fumer dans les mêmes proportions que les cigarettes habituelles et étaient considérées comme aussi satisfaisantes que celles-ci ;
- les perfusions de nicotine sans cigarette associée diminuaient modestement l'envie de fumer, et les fumeurs demeuraient insatisfaits.

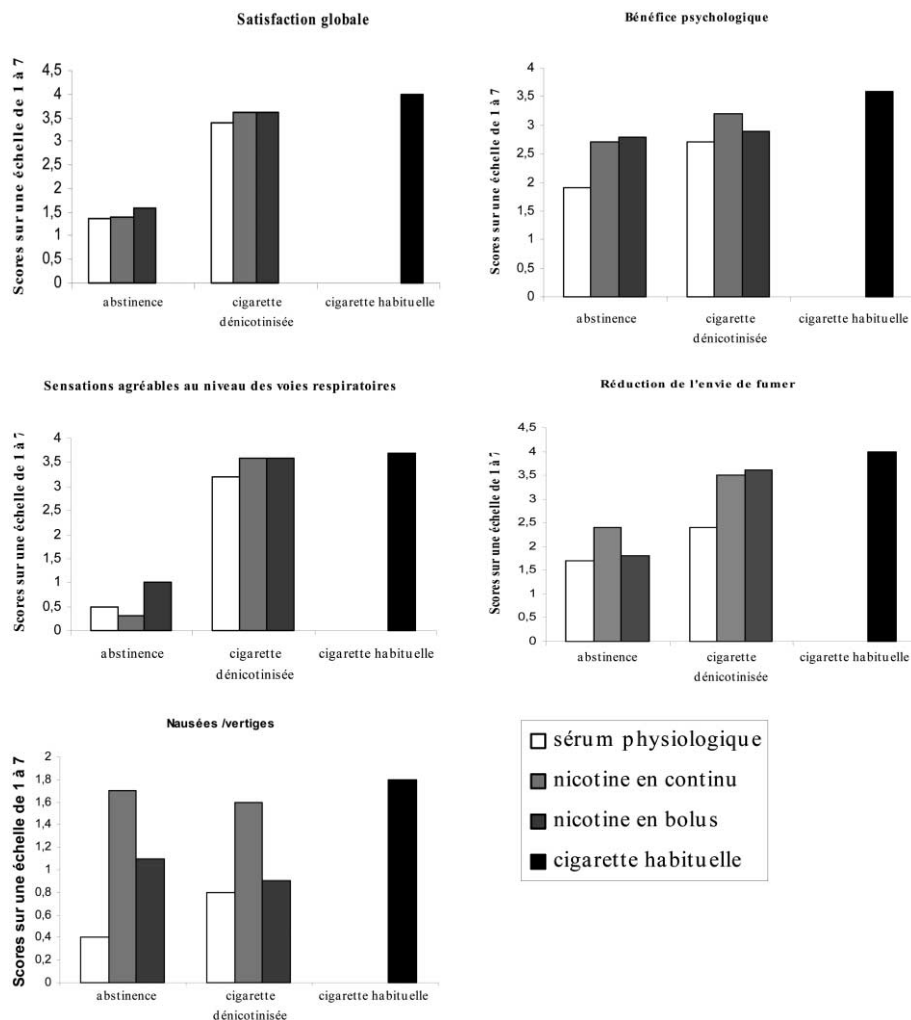


Figure 8.1 : Scores moyens d'évaluation pour les trois types de perfusion et les différents types de cigarette (d'après Rose et coll., 2000)

Soixante fumeurs ont reçu, selon un plan expérimental en groupe parallèle (n = 20/groupe) et en double aveugle, une perfusion de sérum physiologique (placebo) ou de nicotine (0,01 %) administrée d'une façon continue ou en bolus, résultant en des concentrations plasmatiques de nicotine similaires à celles observées après avoir fumé des cigarettes. Pendant les perfusions, les sujets fumaient une cigarette sans nicotine (nicotine < 0,1 mg, goudron < 9 mg) ou ne fumaient pas. La situation contrôle consistait en la perfusion de sérum physiologique, associée à la consommation par les sujets de leur cigarette habituelle. Le degré de satisfaction procuré par la consommation de cigarette, la réduction de l'envie de fumer qui s'ensuivait et le plaisir des sensations au niveau des voies respiratoires étaient significativement plus élevés avec la cigarette habituelle et la cigarette sans nicotine, indépendamment de l'administration i.v. de nicotine ou de sérum physiologique.

Il est intéressant de remarquer que l'administration i.v. de nicotine en bolus entraînait des sensations plus fortes au niveau des voies respiratoires que la perfusion continue ou le sérum physiologique, confirmant ainsi que la nicotine elle-même possède des effets sensoriels, nécessitant vraisemblablement une oscillation des concentrations plasmatiques de nicotine.

Ces résultats montrent l'importance des sensations induites par les cigarettes dans les voies aériennes. Par ailleurs, ils n'excluent pas la possibilité que les effets sensoriels des cigarettes soient dus à des substances autres que la nicotine dont l'effet central est associé aux effets périphériques sensoriels, comme le suggère l'impact positif chez le fumeur des cigarettes dénicotinisées.

Si les effets sensoriels périphériques des cigarettes jouent un rôle dans la dépendance tabagique, ils sont susceptibles d'être au moins partiellement reproduits par un agent irritant. La capsaïcine, substance irritante du poivre chilien, a été ajoutée à raison de 2 g de solution de capsaïcine à 0,01 % pour 1 g de tabac à des cigarettes faibles en goudron (1 mg) et en nicotine (0,1 mg). L'effet de ces cigarettes a été comparé à celui des cigarettes faibles en goudron et en nicotine mais ne contenant pas de capsaïcine, ainsi qu'à celui des cigarettes commerciales à contenu habituel en nicotine (1,1 mg) et en goudron (17 mg).

Au cours des 4 heures que durait l'étude, les fumeurs inhalaient significativement moins de bouffées de cigarettes contenant de la capsaïcine ou de cigarettes commerciales que de cigarettes faibles en goudron et en nicotine. Les cigarettes à capsaïcine diminuaient autant l'envie de fumer que les cigarettes commerciales, mais l'affect négatif était plus élevé avec ces cigarettes à capsaïcine faibles en nicotine et goudron en comparaison avec les cigarettes à contenu habituel en nicotine et en goudron (Behm et Rose, 1994). Il semble donc que les effets périphériques sensoriels participent à la suppression de l'envie de fumer, mais les effets centraux de la cigarette (comme les effets sur l'humeur) apparaissent liés à la nicotine.

Une autre manière d'étudier les effets sensoriels périphériques des cigarettes est d'évaluer si la réduction de l'envie de fumer engendrée par l'inhalation d'une cigarette est affectée par une anesthésie locale des voies aériennes. Pour cela, huit fumeurs ont reçu par voie inhalée de la lidocaïne (4 %) ou un placebo (sérum physiologique). Les sujets ont d'abord fumé via un appareil qui délivrait la fumée d'une cigarette de façon contrôlée concernant le nombre et le volume des bouffées, puis ils ont eu la possibilité de fumer *ad libitum* pendant 15 minutes. La diminution de l'envie de fumer sous anesthésie locale était significativement plus faible qu'en absence d'anesthésie pendant la période de tabagisme contrôlé. Pendant la période *ad libitum*, il n'y avait plus de différence significative entre l'anesthésie et le placebo, vraisemblablement parce que l'effet anesthésiant de la lidocaïne s'était dissipé (Rose et coll., 1985).

Perkins et coll. (2001) ont cherché à savoir si l'effet renforçateur des stimuli visuels et olfactifs des cigarettes est identique chez les fumeurs des deux sexes.

Dans une première étude, les auteurs ont évalué les conséquences d'un blocage sensoriel : les individus fumaient deux cigarettes en portant des lunettes de natation très foncées et un pince-nez fermant les narines. Dans les conditions contrôles, ils portaient des lunettes de natation transparentes et un pince-nez qui n'obstruait pas les narines. Dans le cas du blocage visuel et olfactif, les cigarettes étaient jugées significativement moins satisfaisantes que dans les conditions contrôles. De plus, le nombre de bouffées inhalées était significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes.

Dans une seconde étude, le travail a été enrichi par un plan expérimental croisé qui incluait une session de blocage visuel et olfactif, de blocage uniquement visuel ou olfactif ainsi qu'une session en absence de tout blocage sensoriel. Les résultats ont montré que le degré de satisfaction associé à la cigarette était plus faible chez les femmes que chez les hommes lorsque les stimuli olfactifs étaient exclus, cette différence entre les hommes et les femmes n'étant pas observée lorsque les seuls stimuli visuels étaient bannis.

Ce travail souligne l'importance des stimuli visuels et olfactifs dans l'appréciation de la cigarette et le fait que les femmes sont probablement plus sensibles aux effets sensoriels de la cigarette que les hommes.

Effets sensoriels de la mentholation

L'étude des effets sensoriels de la mentholation des cigarettes est pertinente parce que 70-80 % des fumeurs noirs américains d'origine africaine consomment de préférence des cigarettes mentholées (Cummings et coll.1987).

Il est bien établi que, pour le même niveau de dépendance tabagique, les Américains d'origine africaine fument moins de cigarettes par jour que les Américains d'origine européenne (Pérez-Stable et coll., 1998). Entre autres hypothèses, il a été évoqué que la mentholation contribuerait à la dépendance tabagique par son effet sur le métabolisme hépatique de la nicotine et de la cotinine (Sellers, 1998) et/ou par ses effets sensoriels (Pickworth et coll., 2002).

Pickworth et coll. (2002) ont examiné, dans une étude croisée et en double aveugle, les effets des cigarettes mentholées comparés à ceux des cigarettes non mentholées. La teneur en nicotine des deux types de cigarette était soit faible (0,2 mg), soit forte (2,5 mg).

Les cigarettes à dose élevée de nicotine, comme attendu, augmentaient la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique en comparaison des cigarettes à dose faible en nicotine. La mentholation n'avait pas d'impact sur les variables cardiovasculaires. Le nombre de bouffées par cigarette ainsi que

les effets sensoriels de la cigarette (voir annexe 1 : Échelle de l'évaluation des effets de la cigarette) ou l'appréciation de la cigarette (voir annexe 2 : Échelle d'évaluation sensorielle des bouffées de cigarette) n'étaient pas non plus influencés par la mentholation. En revanche, les participants étaient davantage satisfaits avec les cigarettes à dose de nicotine élevée qu'avec celles à dose faible, et préféraient les premières. De même, les sensations périphériques étaient plus intenses avec les cigarettes à dose élevée de nicotine, indépendamment de la mentholation.

La mentholation des cigarettes n'influence probablement pas le seuil olfactif (Rosenblatt et coll., 1998).

En conclusion, les effets sensoriels périphériques de la cigarette semblent jouer un rôle renforçateur positif non négligeable dans la dépendance au tabac. Cette propriété est due en grande partie, et de manière dose-dépendante, à la nicotine présente dans la fumée du tabac. Cependant, la nicotine administrée par voie générale ne possède pas, ou peu, cet effet périphérique, ce qui suggère que les effets sensoriels propres de la nicotine sont liés à la stimulation des récepteurs nicotiniques périphériques directement activés par la nicotine contenue dans la fumée du tabac.

L'ensemble des stimuli sensoriels peut faire partie du renforcement conditionné du fumeur et, associé à un comportement répétitif et compulsif, peut établir des circuits renforçateurs positifs et contribuer au maintien de la dépendance tabagique.

Il semble par ailleurs que la mentholation n'ait pas d'effet sensoriel périphérique.

Enfin, il convient de noter que les différentes études citées ont toutes été réalisées en aigu et ne répondent pas à un certain nombre de questions :

- Les effets sensoriels périphériques perpétuent-ils la consommation de tabac ?
- Existe-t-il des variations d'amplitude des effets périphériques sensoriels des cigarettes en fonction du temps ? Autrement dit, existe-t-il des variations de sensibilisation et de tolérance au niveau sensoriel et quel est le rôle de ces variations dans le maintien de la dépendance au tabac ?
- Quelle est la participation des substances, autres que la nicotine et le menthol, et également contenues dans la fumée du tabac, dans les effets sensoriels périphériques de la fumée du tabac ?
- Quelle est la part des effets sensoriels périphériques dans le besoin de fumer après l'arrêt des cigarettes ?
- Le tabac sans fumée a-t-il des propriétés sensorielles ?
- Les traitements substitutifs nicotiniques, et en particulier ceux administrés par voie buccale (gommes, comprimés à sucer, comprimés sublinguaux), ont-ils des effets sensoriels périphériques et, le cas échéant, ces effets contribuent-ils à leur efficacité thérapeutique ?

BIBLIOGRAPHIE

- BEHM FM, ROSE JE. Reducing craving for cigarettes while decreasing smoke intake using capsaicin-enhanced low tar cigarettes. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 143-153
- CUMMINGS KM, GIOVINO G, MENDICINO AJ. Cigarette advertising and black-white differences in brand preference. *Public Health Rep* 1987, **102** : 698-701
- PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB PI, BENOWITZ NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998, **208** : 152-156
- PERKINS KA, GERLACH D, VENDER J, GROBE J, MEEKER J, HUTCHINSON S. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 141-150
- PICKWORTH WB, MOOLCHAN ET, BERLIN I, MURTY R. Sensory and physiologic effects of menthol and nonmenthol cigarettes with differing nicotine delivery. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 55-61
- ROSE JE, TASHKIN DP, ERTLE A, ZINSER MC, LAFER R. Sensory blockade of smoking satisfaction. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **23** : 289-293
- ROSE JD, BEHM FM, LEVIN ED. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 891-900
- ROSE JD, BEHM FM, WESTMAN EC, JOHNSON M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **67** : 71-81
- ROSENBLATT MR, OLSMSTEAD RE, IWAMOTO-SCHAAP PN, JARVIK ME. Olfactory thresholds for nicotine and menthol in smokers (abstinent and nonabstinent) and nonsmokers. *Physiol Behav* 1998, **65** : 575-579
- SELLERS EM. Pharmacogenetics and ethnoracial differences in smoking. *JAMA* 1998, **280** : 179-180
- THUERAUF N, KAEGLER M, DIETZ R, BAROCKA A, KOBAL G. Dose-dependent stereoselective activation of the trigemina sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 236-243
- THUERAUF N, KAEGLER M, RENNER B, BAROCKA A, KOBAL G. Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and nonsmokers : are there limitations in replacing the sensory components of nicotine ? *J Clin Psychopharmacol* 2000, **20** : 472-478
- WESTMAN EC, BEHM FM, ROSE JD. Dissociating the nicotine and airway sensory effects of smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 309-315