

Adaptation des techniques de sevrage tabagique au degré de dépendance

L'objectif de cette communication est de rappeler les connaissances neurophysiologiques actuelles sur la dépendance nicotinique afin d'en tirer des applications thérapeutiques. La nicotine est le principal alcaloïde du tabac (10 mg de nicotine par gramme de feuille de tabac séché). La combustion du tabac conduit à la production de fumée qui contient des microparticules de goudron sur lesquelles la nicotine est adsorbée. L'inhalation de fumée entraîne la fixation des microparticules de goudrons sur les parois des alvéoles pulmonaires et l'absorption de la nicotine par voie alvéolaire. La nicotine passe immédiatement dans la circulation systémique et atteint le cerveau en une dizaine de secondes pour y exercer ses propriétés psychoactives (Benowitz, 1988).

Nicotine et addiction

Les substances capables d'induire un comportement d'assuétude, encore appelées substances addictives, possèdent des caractères communs (*US Department of health and human services*, 1988) :

- elles sont douées de propriétés psycho-stimulantes et exercent des effets renforçateurs ;
- elles peuvent induire un comportement d'auto-administration chez l'animal dont l'équivalent chez l'homme est la recherche répétée et la consommation compulsive de ces substances ;
- leur administration permet de supprimer les symptômes de manque apparaissant lors du sevrage.

Les propriétés psychoactives de la nicotine ont été bien démontrées chez l'animal (Heishman et coll., 1994). Elle améliore les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, l'apprentissage ainsi que l'activité locomotrice. Toutefois, chez l'homme, les propriétés psychoactives de la nicotine sont encore l'objet de controverses. Si elle corrige les troubles cognitifs induits par le sevrage chez les fumeurs, elle ne semble pas améliorer les fonctions cognitives chez les sujets non fumeurs ou chez les fumeurs non abstinents.

Les expériences d'auto-administration de nicotine conduites chez l'animal ont conforté l'hypothèse d'une dépendance à la nicotine (figure 1) (Goldberg et coll., 1981). Le principe consiste à implanter dans une veine un cathéter relié à un réservoir de nicotine. L'animal peut ainsi déclencher l'injection d'une dose de nicotine par appui sur un levier. L'administration spontanée et répétitive de ces injections définit le comportement d'auto-administration. Les expériences réalisées chez le singe et chez le rat démontrent la possibilité de déclencher un tel comportement avec la nicotine. Ce comportement d'auto-administration est aboli lorsque la nicotine est remplacée par du sérum physiologique ou associée à la mécamylamine (antagoniste nicotinique) (Corrigall et coll., 1992).

Enfin le sevrage tabagique entraîne un syndrome de manque caractérisé par une envie impérieuse de fumer, une irritabilité, des troubles de l'humeur et du sommeil. L'administration de nicotine par voie sous-cutanée, transdermique ou trans-muqueuse permet de réduire voire de supprimer ces symptômes (Coen et coll., 1997). Toutes ces données expérimentales confirment donc les propriétés addictives de la nicotine.

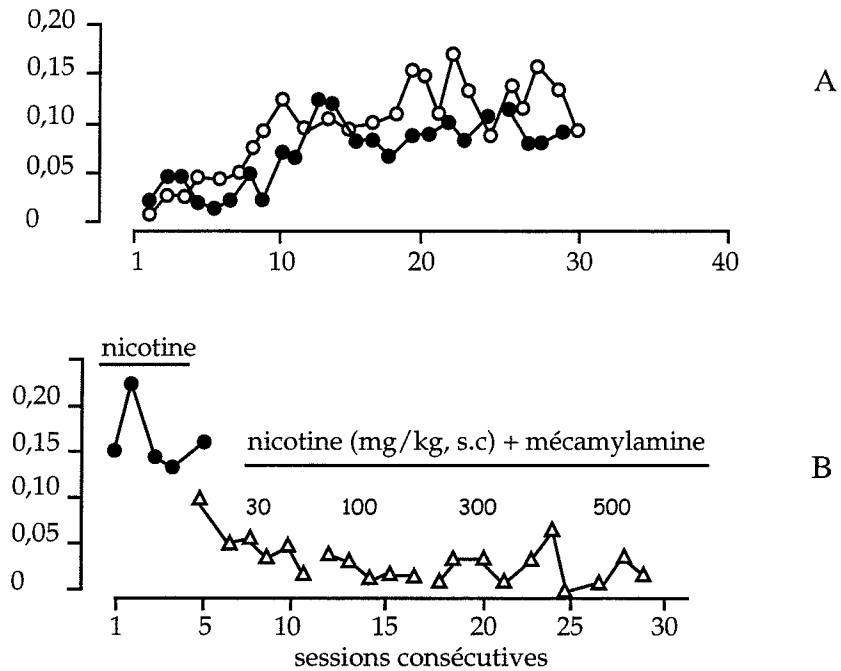


Figure 1 : A) Réponse caractéristique d'un comportement d'auto-administration de nicotine chez deux singes ; B) Abolition du comportement d'auto-administration lorsque l'animal est traité par la mécamylamine, antagoniste spécifique du récepteur nicotinique.

Courbes de réponses : nombre d'appuis/sec sur le déclencheur d'injection de nicotine (en ordonnée) en fonction des sessions (en abscisse) (d'après Goldberg et coll., 1981).

Nicotine et activation de la récompense cérébrale

La stimulation électrique de certaines zones cérébrales induit chez le rat un comportement d'auto-stimulation. Le principe expérimental consiste à appliquer des chocs électriques cérébraux par l'intermédiaire d'une électrode de stimulation reliée à un stimulateur que l'animal déclenche par appui sur un levier (Olds et Milner, 1954). Lorsque l'électrode est implantée dans une région critique, l'animal préfère se stimuler plutôt que satisfaire des besoins vitaux tels que manger ou boire. Les techniques de microdissection et de destruction chimique ont permis d'établir la cartographie des zones cérébrales impliquées dans le comportement d'auto-stimulation et la récompense cérébrale. Il s'agit principalement des voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales (figure 2) constituées par :

- l'aire tegmentale ventrale mésencéphalique (aire A10), contenant les corps cellulaires des neurones dopaminergiques qui se projettent vers le système limbique et les cortex préfrontal et cingulaire ;
- le système limbique constitué par un ensemble de structures formant un anneau (ou limbe) autour du tronc cérébral juste au dessous du cortex cérébral. Il comporte le noyau accumbens (correspondant chez l'homme au striatum ventral), le septum, l'amygdale, les tubercules et le cortex olfactif.

Les neurones de l'aire tegmentale ventrale se projetant dans le noyau accumbens constituent la voie mésolimbique tandis que les neurones se projetant dans le cortex forment la voie mésocorticale. Le système limbique participe au contrôle des émotions et des conduites affectives. Les voies mésocorticales interviennent dans le traitement cognitif des informations et semblent particulièrement sensibles aux situations anxiogènes.

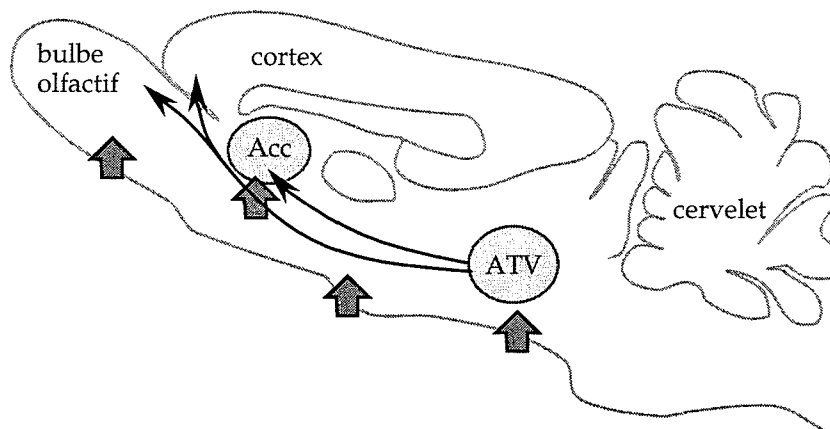


Figure 2 : Coupe sagittale du cerveau de rat : organisation des voies mésolimbiques et mésocorticales

ATV : aire tegmentale ventrale ; Acc : noyau accumbens. Les flèches symbolisent les zones cérébrales où l'implantation des électrodes provoque un comportement d'auto-stimulation.

L'activation du système de récompense cérébrale est déclenchée par la libération de dopamine. La destruction des fibres dopaminergiques ou de ces différents noyaux entraîne la disparition du comportement d'auto-administration chez l'animal. De nombreuses substances exercent leur effet addictif en augmentant le taux de dopamine (Corrigall et coll., 1994). Ainsi, les amphétamines facilitent la libération de dopamine par les fibres dopaminergiques alors que la cocaïne bloque sa recapture synaptique. Dans les deux cas, le résultat est l'augmentation de la concentration synaptique de dopamine et l'activation du système de récompense cérébrale.

Système de récompense cérébrale et récepteurs nicotiques

La nicotine interfère avec le système de récompense cérébrale par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques distribués sur les voies dopaminergiques (Clarke et Pert, 1985 ; Hill et coll., 1993).

La densité des récepteurs nicotique est particulièrement élevée sur les corps cellulaires des neurones de l'aire tegmentale ventrale ainsi que sur les terminaisons nerveuses des voies mésostriatales et mésolimbiques suggérant leur localisation pré-synaptique.

La structure moléculaire de ce récepteur est parfaitement identifiée. Il s'agit d'une glycoprotéine tétramérique trans-membranaire constituée par 4 sous-unités limitant un canal perméable aux cations (Lindstrom et coll., 1995). L'activation du récepteur provoque la mobilisation du calcium intracellulaire.

Le récepteur nicotique joue un rôle capital dans l'activation du système de récompense cérébrale. En effet, lorsque le récepteur nicotique cérébral a été modifié par suppression d'une des sous-unités constitutives chez des souris « *knock out* » le comportement d'auto-administration de nicotine n'apparaît pas (Pidoplichko et coll., 1997). Chez ces animaux, l'injection sous-cutanée de nicotine n'entraîne plus l'élévation du taux de dopamine dans le noyau accumbens contrairement à ce que l'on observe chez les animaux dont le récepteur nicotique est intègre.

Effets de la nicotine sur le système de récompense cérébrale

La nicotine exerce des effets différents sur le système de récompense selon que l'exposition est aiguë ou chronique.

Les expérimentations animales utilisant les techniques de microdialyse cérébrale ont montré que l'administration d'une dose unique de nicotine entraînait une augmentation de la

dopamine intracérébrale dans le noyau accumbens (Corrigall et coll., 1994). Cet effet peut être bloqué par l'injection préalable d'un antagoniste nicotinique dans l'aire tegmentale ventrale mais n'est pas influencé lorsque l'antagoniste est injecté dans le noyau accumbens.

En revanche, l'exposition chronique obtenue par injection sous-cutanée répétée de nicotine entraîne une désensibilisation des récepteurs cérébraux avec pour conséquence une diminution de leur fonction biologique. Ainsi, la libération de dopamine induite par injection d'un bolus de nicotine est fortement diminuée chez les animaux ayant eu une exposition chronique préalable à la nicotine. Ce phénomène de désensibilisation pourrait être responsable de l'augmentation du nombre des récepteurs nicotiques cérébraux observée chez les animaux recevant un traitement prolongé par la nicotine (Schwartz et Kellar, 1983). Un mécanisme analogue pourrait être invoqué chez l'homme pour comprendre l'augmentation des sites cérébraux de fixation de la nicotine chez les fumeurs réguliers (Benwell et coll., 1988). Cette augmentation du nombre de récepteurs constituerait un phénomène de neuro-adaptation visant à compenser la désensibilisation du récepteur.

Les résultats en apparence contradictoires des effets aigus et chroniques de la nicotine sur la libération de dopamine et sur l'activation de la récompense cérébrale témoignent de la complexité des mécanismes de la dépendance (Russell, 1990). Le phénomène de désensibilisation/resensibilisation est transitoire et extrêmement bref de l'ordre de quelques millisecondes. Entre les cigarettes, les récepteurs pourraient rester dans un état désensibilisé tant que le taux de nicotine plasmatique demeure au-dessus d'une certaine valeur seuil. Au-dessous de cette valeur, les récepteurs se sensibilisent à nouveau mettant à disposition un grand nombre de sites actifs inoccupés. La vacuité de ces récepteurs sensibles serait à l'origine du syndrome de manque ressenti par le fumeur. Les récepteurs cérébraux étant resensibilisés, le pic de nicotémie induit par une nouvelle cigarette pourrait stimuler à nouveau la récompense cérébrale, tandis que la nicotémie résiduelle favoriserait le retour des récepteurs à l'état désensibilisé supprimant le syndrome de manque (figure 3).

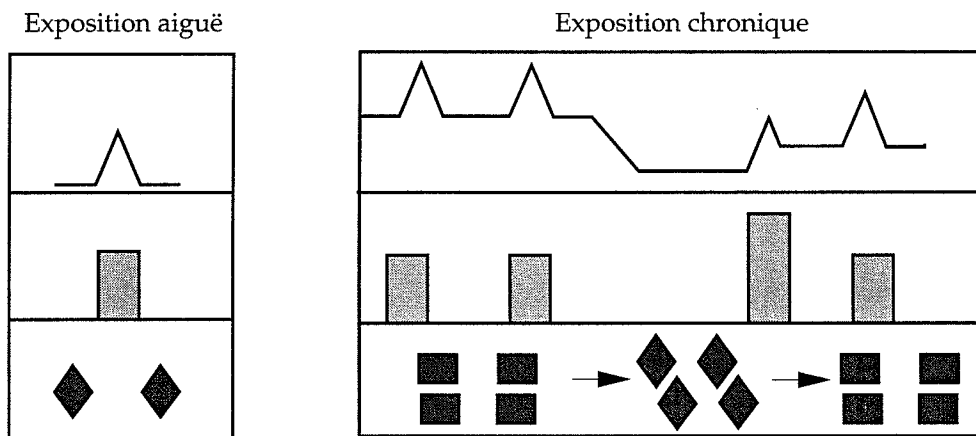


Figure 3 : Évolution du taux de dopamine intracérébrale induit par la nicotine

En cas d'exposition aiguë, le pic de nicotémie induit une augmentation de dopamine intracérébrale associée à un effet renforçateur. La nicotine se fixe sur des récepteurs nicotiques sensibles dont la stimulation provoque une libération de dopamine.

En cas d'exposition chronique, les récepteurs sont désensibilisés. L'organisme compense cette désensibilisation par une augmentation du nombre des récepteurs. La stimulation des récepteurs désensibilisés entraîne une faible augmentation de la dopamine intracérébrale et un effet renforçateur modeste. Lors de la baisse de la nicotémie les récepteurs se resensibilisent. Une nouvelle stimulation entraînera une libération de dopamine équivalente ou supérieure à celle d'une exposition aiguë et sera suivie d'une désensibilisation des récepteurs.

(◇) Récepteur sensible ; (□) Récepteur désensibilisé.

Génétique de la dépendance

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques suggèrent un déterminisme génétique de la dépendance à la nicotine. Cependant, l'interprétation de ces études est rendue difficile par l'interférence de facteurs environnementaux, en particulier l'exemple du tabagisme familial qui exerce une très forte influence sur le comportement de l'adolescent. Le déterminisme génétique pourrait s'exercer à plusieurs niveaux (Austin et Newman, 1983 ; Marks et coll., 1986 ; Carmelli et coll., 1992 ; Noble et coll., 1994 ; Pomerleau, 1995 ; Pianezza et coll., 1998).

Génétique de la tolérance

Après une phase d'initiation, la poursuite du tabagisme serait le résultat d'un subtil équilibre entre les effets renforçateurs positifs de la nicotine et ses effets adverses. En cas de tolérance, les effets adverses disparaissent rapidement et seuls les effets renforçateurs de la nicotine persistent, expliquant la poursuite du tabagisme. En revanche, chez certains sujets les effets adverses se reproduisent et entraînent, en l'absence de tolérance, l'interruption précoce du tabagisme. La faculté de tolérance à la nicotine paraît génétiquement déterminée chez l'animal et pourrait expliquer en partie la prédisposition individuelle au tabagisme.

Génétique du métabolisme de la nicotine

Au plan pharmacologique, seule la forme lévogyre de la nicotine possède des propriétés psycho-actives. Aussi, toute modification de son métabolisme devrait en théorie influencer sa capacité à induire une dépendance pharmacologique. Physiologiquement, la nicotine est métabolisée en cotinine par la mono-oxygénase à cytochrome P450 de type 2A6 (CYP2A6) dont on connaît le polymorphisme génétique. Trois allèles codant pour cette enzyme ont été identifiés : 1 allèle sauvage et 2 allèles nuls ou inactifs. Une étude récente a démontré que parmi les sujets dépendants à la nicotine, les hétérozygotes ou homozygotes pour les allèles inactifs avaient une consommation de cigarettes plus faible que les sujets porteurs des deux allèles sauvages. Cette observation pourrait également avoir des conséquences dans l'adaptation posologique du traitement substitutif.

Génétique du système de récompense cérébrale

Il existe un polymorphisme génétique des récepteurs nicotiques et dopaminergiques cérébraux qui intervient dans la génétique du système de récompense cérébrale. Ainsi deux allèles (A1 et A2) du récepteur dopaminergique D2 ont été identifiés. Il a été montré que l'allèle A1 était représenté en excès chez les sujets ayant une dépendance à l'alcool et/ou à la nicotine.

L'ensemble de ces données récentes confortent la notion d'une prédisposition génétique de la dépendance aux substances addictives dont l'importance par rapport aux facteurs environnementaux reste à déterminer.

Applications thérapeutiques

Les méthodes pharmacologiques d'aide à l'arrêt du tabac reposent principalement sur la prise de substituts nicotiques sous différentes formes galéniques. Depuis peu, le bupropion, un psychotrope, est également utilisé lors du sevrage tabagique.

Substituts nicotiques

Les substituts nicotiques constituent actuellement le traitement de référence du sevrage tabagique, avec un taux de succès de 20 à 25 % d'abstinence à 12 mois (Silagy et coll., 1994).

Il est possible que les rechutes précoces soient dues à un mauvais contrôle du syndrome de manque en rapport avec une adaptation posologique insuffisante. Il est donc essentiel d'utiliser des doses initiales suffisantes, déterminées sur la base des critères cliniques de la dépendance (Questionnaire de Fagerström) et d'adapter ensuite la posologie en fonction de l'intensité des symptômes de manque. Ainsi, dans l'étude de Dale (Dale et coll., 1995) un taux de substitution de 99 % est obtenu avec une posologie de 44 mg/j de nicotine (soit 2 timbres de 30 cm²) chez les sujets fumant 40 cigarettes/j. En revanche, la substitution n'est que de 40 % à la posologie de 22 mg/j. Le taux d'abstinence paraît corrélé au taux de substitution à la quatrième semaine de l'essai avec un taux d'abstinence de 100 % dans le groupe des patients correctement substitués.

Le second paramètre à considérer est le délai des différentes formes galéniques pour assurer une nicotémie « efficace ». Ainsi la gomme ou l'inhalateur permettent d'obtenir des pics de nicotémie plus rapidement que les timbres et assurent un meilleur contrôle des symptômes de manque.

L'association des timbres et des gommes semble donner de meilleurs résultats du fait d'une meilleure pharmacocinétique de la nicotine reproduisant celle de la cigarette (Kornitzer et coll., 1995). Toutefois les associations ne sont pas actuellement recommandées dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'arrêt total et définitif a longtemps été considéré comme la seule stratégie efficace de réduction du risque. Toutefois, beaucoup de fumeurs souhaitent réduire leur consommation sans l'arrêter totalement, faisant envisager une stratégie alternative de réduction de consommation. Néanmoins, il n'est pas formellement démontré que la réduction de consommation entraîne *ipso facto* une réduction parallèle du risque.

Une première étude évaluant la réduction de consommation sur une période de 5 semaines chez 143 fumeurs dépendants a montré qu'il était possible de réduire la consommation de moitié en utilisant les substituts nicotiques en complément des cigarettes (Fagerström et coll., 1997). La consommation quotidienne diminuait de 54 % (en moyenne de 22,6 cigarettes à 10,4 cigarettes) et le CO expiré de 35 % (en moyenne 22,7 à 14,8 ppm). La réduction était plus marquée lorsque le choix du substitut nicotinique (timbre, gommes, tablettes, inhalateur ou spray) était laissé au fumeur en début d'essai. Au terme de l'étude, 93 % des sujets affirmaient que cette expérience leur faisait envisager ultérieurement un arrêt complet.

L'étude de Bolliger et coll. (2000) a confirmé ces résultats et montré qu'une réduction de la consommation quotidienne de cigarettes pouvait être maintenue à 24 mois grâce à une substitution nicotinique orale prolongée. Parmi les fumeurs traités, 9,5 % ont diminué leur consommation de moitié pendant toute la durée de l'étude contre seulement 3 % dans le groupe placebo. Dans cette étude le taux d'arrêt complet à 18 mois analysé au point de prévalence était de 10,5 % dans le groupe traité et de 8,5 % dans le groupe placebo suggérant aux auteurs que la réduction de consommation pouvait inciter à l'arrêt ultérieur. Ce travail souligne deux points essentiels concernant la réduction de consommation. Le premier concerne la faible substitution nicotinique (en moyenne 4,3 cartouches d'inhalateur/j correspondant à un apport nicotinique d'environ 4 mg soit un équivalent de 4 cigarettes). Cette substitution insuffisante rend compte en partie du faible pourcentage de réduction continue enregistrée à 18 mois. La seconde remarque a trait à la réduction du risque. En effet la réduction de consommation s'accompagne d'une modification de la façon de fumer conduisant le fumeur à effectuer une hyperextraction de la nicotine et des produits de combustion. Dans l'étude de Bolliger, ce phénomène explique probablement la faible diminution du taux de CO expiré (environ 20 %) chez les sujets ayant réduit leur consommation de cigarettes de 50 % et ne permet pas d'affirmer que la limitation de la consommation s'accompagne de façon certaine d'une réduction du risque.

Bupropion

Le bupropion (zyban®) est un psychotrope exerçant ses effets par inhibition de la recapture synaptique de la dopamine et de la noradrénaline. Les études cliniques ont montré son efficacité dans le sevrage tabagique avec une relation dose-effet. L'association du bupropion aux substituts nicotiques double le taux d'abstinence par rapport au placebo. Il permet d'obtenir 23 % d'abstinence à 12 mois (Hurt et coll., 1997 ; Jorenby et coll., 1999).

En conclusion, la responsabilité de la nicotine dans la dépendance au tabac repose sur des arguments expérimentaux validés. Les dérivés substitutifs nicotiques ont été les premiers traitements à prouver leur efficacité dans l'aide à l'arrêt du tabac. Actuellement de nouvelles voies de recherche s'orientent vers le développement de molécules psychotropes qui interfèrent avec le système de récompense cérébrale. Néanmoins, quelque soit l'importance de la dépendance pharmacologique, le tabagisme doit être considéré comme un comportement et les traitements pharmacologiques doivent être associés à une prise en charge globale incluant les stratégies cognitives et comportementales afin d'en améliorer les résultats.

François Lebargy
CHU Maison Blanche, Reims

BIBLIOGRAPHIE

- AUSTIN M, NEWMAN B. Genetic influence on smoking. *N Engl J Med* 1993, **328** : 353-354
- BENOWITZ N. Drug therapy Pharmacologic aspect of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988, **319** : 1318-1330
- BENWELL M, BALFOUR D, ANDERSON J. Evidence that smoking increases the density of nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988, **50** : 1243-1247
- BOLLIGER CT, ZELLWEGER JP, DANIELSSON T, VAN BILJON X, ROBIDOU A et coll. Smoking reduction with oral nicotine inhalers : double blind randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000, **321** : 329-333
- CARPELLI D, SWAN G, ROBINETTE D, FABSITZ R. Genetic influence on smoking : a study of male twin. *N Engl J. Med* 1992, **327** : 829-833
- CLARKE P, PERT A. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopamine neurons. *Brain Res* 1985, **348** : 355-358
- COEN LM, COLLINS FL, BRITT DM. The effect of nicotine chewing gum on tobacco withdrawal. *Add Behav* 1997, **22** : 769-773
- CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL. Self administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994, **653** : 278-284
- CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology* 1992, **107** : 285-289
- DALE LC, HURT RD, OFFORD KP, LAWSON GM, CROGHAN IT, SCHROEDER DR. High dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995, **274** : 1353-1358
- FAGERSTRÖM KO, TEJDING R, LUNELL E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications : hope for the recalcitrant smoker ? *Tob Control* 1997, **6** : 311-316.
- GOLDBERG S, SPEALMAN R, GOLDBERG D. Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science* 1981, **214** : 573-575.
- HEISHMAN S, TAYLOR R, HENNINGFIELD J. Nicotine and smoking : a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 345-395.

- HILL JA, ZOLI M, BOURGEOIS JP, CHANGEUX JP. Immunocytochemical localization of a neuronal nicotinic receptor : the beta 2-subunit. *J Neurosci* 1993, **13** : 1551-1568
- HURT RD, SACHS DP, GLOVER ED, OFFORD KP, JOHNSTON JA et coll. A comparison of sustained-released bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1195-1202
- JOENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA, RENNARD SI, JOHNSTON JA et coll.. A controlled trial of sustained-released bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, **340** : 685-691
- KORNITZER M, BOUTSEN M, DRAMAIX M, THIJS J, GUSTAVSSON G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation a placebo controlled clinical trial. *Prev Med* 1995, **24** : 41-47.
- LINDSTROM J, ANAND R, PENG X, GERZANICH V, WANG F, LI Y. Neuronal nicotinic receptor subtypes. *Ann NY Acad Sci* 1995, **757** : 100-116
- MARKS MJ, ROMM E, GAFFNEY DK, COLLINS AC. Nicotine-induced tolerance and receptor changes in four mouse strains. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **237** : 809-819
- NOBLE EP, ST JEOR ST, RITCHIE T, SYNDULKO K, ST JEOR SC et coll. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking : a reward gene ? *Med Hypotheses* 1994, **42** : 257-260
- OLDS J, MILNER PM. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954, **47** : 419-427
- PIANEZZA ML, SELLERS EM, TYNDALE RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998, **393** : 750
- PIDOPLICHKO V, DEBIASI M, WILLIAMS JT, DANI J. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997, **390** : 401-404
- POMERLEAU O. Individual differences in sensitivity to nicotine : implications for genetic research on nicotine dependence. *Behav Genet* 1995, **25** : 161-177
- RUSSELL M. Nicotine intake and its control over smoking. *In* : Nicotine psychopharmacology : molecular, cellular, behavioural aspects. Oxford Scientific Publications, 1990 : 374-418
- SCHWARTZ R, KELLAR K. Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain : regulation in vivo. *Science* 1983, **220** : 214-216
- SILAGY C, MANT D, FOWLER G, LODGE M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994, **343** : 139-142
- US Department of health and human services. The health consequences of smoking : Nicotine addiction : a report of the surgeon general. Public health service, US Government Printing Office, Washington, DC, 1988, DHHS Publication N°(CDC) 88-8406