
Recommandations

Si l'usage du tabac est clairement influencé par l'environnement social et affectif de l'individu, la dépendance au tabac serait plus fortement influencée par sa personnalité, son patrimoine génétique, sa vulnérabilité psychopathologique. Par ailleurs, la réactivité individuelle aux différents constituants du tabac et les effets sensoriels associés à l'inhalation de la fumée de cigarette peuvent également contribuer au développement et au maintien de la dépendance. Dans ce contexte, l'ensemble des stimuli environnementaux associés à l'usage du tabac sont susceptibles d'engendrer un conditionnement du consommateur. Comme pour d'autres substances psychoactives, une des caractéristiques importantes de la dépendance tabagique est l'apparente incapacité de cesser sa consommation en dépit de la connaissance des effets néfastes du tabac sur la santé. Ainsi, la rencontre de ces différents stimuli peut provoquer une envie compulsive de faire usage du tabac, entretenir la dépendance et représenter une cause de rechute, même après une abstinence prolongée.

Un des obstacles majeurs à l'arrêt du tabagisme repose sur le fait que les fumeurs recherchent au travers de leur consommation de cigarettes, outre ses effets hédoniques, une stimulation de leurs fonctions intellectuelles, un accroissement de leur capacité de concentration ou encore une relaxation, voire un apaisement en situation de stress. De plus, pour beaucoup d'entre eux, l'abstinence s'accompagne, hormis des sensations désagréables associées au syndrome de sevrage, de la perception d'une détérioration de leurs capacités intellectuelles. À l'heure actuelle, il n'est pas clairement établi si l'apport de nicotine entraîne une réelle facilitation des performances cognitives, s'il réduit les conséquences néfastes du sevrage sur ces mêmes performances, ou si les deux processus co-existent.

Si le rôle de l'information concernant les effets néfastes du tabac sur la santé ne semble pas influencer de façon notable le taux d'abstinence à long terme dans la population des fumeurs, des études récentes ont permis de révéler différents facteurs prédictifs de succès dans l'arrêt du tabagisme. La prise en compte de ces facteurs, individuels ou environnementaux, couplée d'une part au développement de modèles pertinents pour une meilleure connaissance de la dynamique du changement comportemental dans le parcours des candidats à l'arrêt et, d'autre part, aux démarches d'accompagnement psychologique et pharmacologique, pourrait aider à l'amélioration des scores dans la renonciation au tabagisme.

Au vu du grand nombre actuel de consommateurs de tabac en France – malgré les interventions politiques, sociales et économiques –, des effets 363

délétères de cette consommation en termes de santé publique et des coûts engendrés, des recherches complémentaires sur le tabagisme s'avèrent indispensables. Par ailleurs, les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les processus de dépendance au tabac demeurent encore largement méconnus. Aussi, les recherches futures bénéficieraient grandement de la mise en place d'une structure pluridisciplinaire. À l'heure actuelle, les travaux demeurent majoritairement centrés sur la nicotine ; or l'état des lieux des recherches suggère que d'autres substances présentes dans la fumée de tabac ou leurs métabolites seraient impliqués pour rendre compte de la forte dépendance tabagique. Il serait nécessaire que des groupes de recherche sur la chimie et la pharmacologie du tabac puissent fournir des outils (cigarettes expérimentales, ligands nicotiques spécifiques...) pour explorer ces nouvelles pistes et mieux comprendre le comportement tabagique et la dépendance.

Prévenir le tabagisme des adolescents et prendre en charge les fumeurs

DEVELOPPER ET EVALUER DES PROGRAMMES DE PREVENTION CIBLANT LES FACTEURS D'INITIATION CHEZ LES ADOLESCENTS

Chez les adolescents, l'initiation au tabac est influencée par la présence de fumeurs dans l'environnement, la pression perçue des pairs, la facilité d'obtention de cigarettes auprès des amis, des parents ou d'autres adultes. Par ailleurs, au cours de la phase d'expérimentation, les jeunes qui deviendront dépendants au tabac tirent un bénéfice pharmacologique immédiat et plus important que les autres jeunes. Pour ces raisons, les professionnels de santé doivent être informés de ces facteurs de risque afin de prendre en charge de manière précoce les adolescents qui sont encore au stade de l'expérimentation du tabac. Chez certains adolescents, l'initiation précoce au tabac est favorisée par les événements indésirables survenant dans l'enfance, l'existence de troubles mentaux, la consommation d'alcool ou de substances psychoactives.

La dépendance au tabac se développe rapidement (de quelques mois à quelques années) après l'initiation. Il est donc indispensable de mobiliser les professionnels de santé, les familles et les enseignants pour qu'ils proposent aux adolescents fumeurs des interventions (médicamenteuses ou non) visant à l'arrêt du tabac le plus tôt possible après l'initiation. L'âge de l'initiation au tabac est prédicteur d'une future dépendance au tabac, et plus l'initiation est précoce, plus le niveau de la dépendance est élevé. Le groupe d'expert recommande de développer parallèlement et à tous les niveaux (médical, social, économique, éducatif) des programmes de prévention pour retarder l'initiation au tabac et de les évaluer.

METTRE EN PLACE DES SERVICES ET DES STRATEGIES D'AIDE AU SEVRAGE ADAPTES EN FONCTION DE L'AGE ET DES SITUATIONS PARTICULIERES

Chez l'adulte

La réussite du sevrage tabagique nécessite une forte motivation et, au cours de son parcours, le candidat à l'arrêt du tabac va passer par différentes phases dont les caractéristiques vont influencer les chances de réussite. À la lumière des connaissances récentes, il est important de prendre en considération les mécanismes de la dynamique de changement comportemental dans les modes d'intervention d'aide au sevrage.

Le syndrome de sevrage est un épisode particulièrement éprouvant pour le fumeur qui tente de s'affranchir de l'usage du tabac et constitue un facteur favorisant la rechute. Le groupe d'experts recommande d'adapter le traitement (pharmacologique et non pharmacologique) au profil du fumeur et d'utiliser toutes les connaissances scientifiques pour rechercher le traitement qui permettrait de réduire les symptômes liés au sevrage et les risques de rechute, qui restent néanmoins très élevés avec les méthodes thérapeutiques actuelles.

Chez l'adolescent

La dépendance chez l'adolescent s'acquiert avec un usage de tabac moindre que chez l'adulte, impliquant la nécessité de disposer d'outils plus sensibles pour la mesurer. Il semble qu'un grand nombre d'adolescents concernés par l'usage du tabac regrettent d'avoir commencé à fumer et expriment le désir d'arrêter. Il est d'une importance majeure qu'ils soient soutenus dans leur démarche par leur famille, le milieu enseignant et les professionnels de santé. Le groupe d'experts recommande d'évaluer toutes les actions de sensibilisation de la population adulte susceptibles d'aider les adolescents fumeurs à s'engager dans la voie de l'arrêt. Il préconise par ailleurs de développer des consultations et des groupes d'échange qui soient adaptés aux adolescents, faciles d'accès et compatibles avec leur mode de vie, et d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge pour cette population, y compris l'utilisation de substituts nicotiniques.

Chez la femme enceinte

Il est connu que la nicotine, comme d'autres composants de la fumée du tabac, traverse aisément la barrière placentaire et que l'usage du tabac pendant la grossesse retentit sur le développement du fœtus, notamment de son cerveau. Le nombre élevé de fumeuses pendant la grossesse justifie, sur le plan de la santé publique, de se poser la question de l'impact de l'exposition *in utero* dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac. Ainsi, un

petit nombre de travaux expérimentaux sur l'animal suggèrent que l'exposition prénatale à la nicotine pendant une période critique du développement pourrait constituer un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance. Des études épidémiologiques (encore insuffisantes) vont dans le même sens.

Au vu de ces travaux, le groupe d'experts recommande d'encourager le sevrage tabagique chez les femmes enceintes, et même, si possible, chez les femmes ayant un projet de grossesse. De plus, il semble judicieux de préférer en première intention une assistance non pharmacologique pour l'aide au sevrage.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de substituts nicotiques dans les populations particulières que sont les femmes enceintes.

Développer des recherches

POURSUIVRE L'IDENTIFICATION DES SOUS-UNITES DES RECEPTEURS NICOTINIQUES ET/OU LEURS COMBINAISONS SUSCEPTIBLES D'ETRE IMPLIQUEES DANS LES PROCESSUS DE DEPENDANCE

Il a été identifié un très grand nombre de récepteurs nicotiques possédant des caractéristiques cinétiques, électrophysiologiques et pharmacologiques variées et susceptibles de répondre de manière différente à la nicotine. Leur composition en sous-unités est déterminante dans leur participation au phénomène de dépendance. L'identification de nouveaux récepteurs et la recherche de leur structure atomique pourraient conduire à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. De plus, la découverte d'effecteurs pharmacologiques de plus en plus spécifiques permet d'envisager l'élaboration de « cocktails » pharmacologiques, agissant différemment sur plusieurs récepteurs nicotiques.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches sur l'analyse des récepteurs nicotiques et leurs implications dans les phénomènes de dépendance. Il recommande également d'accentuer la recherche de substituts à la nicotine plus spécifiques et plus efficaces dans les stratégies de sevrage.

COMPRENDRE LES RELATIONS ENTRE SYSTEMES EFFECTEURS ET MODULATEURS DANS LES MECANISMES DE LA DEPENDANCE

La mise en évidence de l'implication des systèmes dopaminergiques constitue une avancée considérable dans la compréhension des phénomènes de dépendance. Entre autres mécanismes, il est maintenant suggéré que la dopamine pourrait intervenir comme neuromodulateur final après intervention préalable de neurones effecteurs GABAergiques et glutamatergiques.

Le groupe d'experts recommande d'étudier de manière approfondie l'action de la nicotine sur les mécanismes de neuromodulation (dopamine, noradrénaline, sérotonine) et neuroendocriniens (hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes).

**DEVELOPPER LES ETUDES SUR L'INFLUENCE DES EXPOSITIONS REPETEES
A LA NICOTINE SUR LES STRUCTURES CEREBRALES
ET LEUR FONCTIONNEMENT AU COURS DU DEVELOPPEMENT
ET A L'AGE ADULTE**

Il est montré dans les modèles animaux que l'administration répétée de nicotine modifie la morphologie des neurones localisés dans les régions impliquées dans les propriétés renforçantes des drogues et contribue à en modifier les propriétés fonctionnelles.

Lorsque l'imprégnation se fait pendant la période prénatale, une altération durable de l'organisation de certains réseaux cérébraux pourrait être à l'origine de déficits cognitifs observés à l'âge adulte. La participation de ces remaniements à la physiopathologie de la prise de substance reste encore à élucider. Le groupe d'experts recommande de développer des modèles animaux qui soient plus proches de la consommation humaine (quantité, chronicité...) et de rechercher l'influence d'administrations chroniques à la nicotine pendant le développement et chez l'adulte sur l'organisation du cerveau et ses modes de communication.

Les travaux relatifs aux effets de la nicotine et du tabac sur les fonctions cognitives chez l'homme sont encore très controversés et, pour certains, comportent des biais méthodologiques. Les effets cognitifs sont néanmoins intéressants car ils pourraient être renforçateurs du comportement tabagique. Le groupe d'experts recommande des recherches sur les effets cognitifs de la nicotine, et éventuellement d'autres composés de la fumée de tabac, par des études en double insu, avec mesure de la nicotémie et comparaison à un placebo, incluant des fumeurs non abstinents, abstinents, des non-fumeurs, des ex-fumeurs et des fumeurs occasionnels. Il semble nécessaire de tester les effets dans un large éventail de tâches cognitives.

**ETUDIER LE ROLE DES COMPOSANTS NON NICOTINIQUES
ET DES ADDITIFS DANS LA DEPENDANCE**

La fumée de tabac renferme des bêta-carbolines, comme l'harmane et le norharmane, qui ont des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases (MAO). L'action cérébrale de la nicotine est entretenue par différents neuro-modulateurs comme la dopamine qui sont normalement dégradés par ces enzymes. Leur inhibition pourrait donc jouer un rôle dans la dépendance tabagique. Du fait qu'ils potentialisent l'action de ces neuro-modulateurs en empêchant leur élimination, les IMAO auxquels s'exposent les fumeurs

auraient pour conséquence à long terme de maintenir une réponse cérébrale élevée à la nicotine. Le groupe d'experts recommande de mieux comprendre les interactions entre la nicotine et d'autres substances du tabac (y compris certains additifs) dans les mécanismes de neuromodulation. Les composés de la fumée de tabac (acétaldéhyde, bêta-carbolines...) peuvent également agir sur les fonctions cognitives susceptibles d'intervenir dans la dépendance et interférer avec la réussite du sevrage.

MIEUX CONNAITRE LES FACTEURS DE RISQUE DE DEPENDANCE AU TABAC ET PRENDRE EN CONSIDERATION L'EXISTENCE DE PERIODES CRITIQUES D'EXPOSITION (FETUS, NOURRISSON, ADOLESCENT)

Tout individu exposé à un moment ou un autre au tabagisme ne va pas nécessairement devenir dépendant et il est important de pouvoir décrypter certaines dimensions de personnalité ou certaines situations que l'individu devra gérer (notamment les événements stressants) qui sont susceptibles d'émerger comme facteurs de risque d'usage et de dépendance et dont l'impact peut varier au cours de la vie. À ce titre, le groupe d'experts recommande des études épidémiologiques longitudinales en France sur les jeunes en population générale afin d'identifier les facteurs majoritairement associés à l'usage régulier du tabac, à la survenue de la dépendance et à la capacité d'arrêt de la consommation.

Par ailleurs, quelques travaux épidémiologiques suggèrent une augmentation de l'usage du tabac, voire de la dépendance (une seule étude) chez l'enfant ou l'adolescent à la suite d'une exposition élevée *in utero*. Le groupe d'experts recommande d'identifier et d'exploiter les études épidémiologiques existantes qui permettraient d'estimer l'impact de l'exposition prénatale et néonatale au tabac sur le risque d'une dépendance ultérieure et de soutenir les cohortes en cours.

DEVELOPPER DES ETUDES PERMETTANT DE CONNAITRE LES GENES POTENTIELLEMENT IMPLIQUES DANS LA DEPENDANCE ET LES INTERACTIONS GENES-ENVIRONNEMENT

L'intervention de facteurs génétiques dans la dépendance est maintenant bien admise, mais peu de gènes ont été identifiés à ce jour. Les études s'orientent vers la recherche de variants de gènes du métabolisme des substances addictives du tabac, en premier lieu la nicotine, vers les gènes impliqués dans le mécanisme d'action de la nicotine et ceux qui interviennent dans la régulation des voies dopaminergique, sérotoninergique ou adrénergique.

L'objectif est de déterminer les assortiments de variants de gènes, les facteurs environnementaux et leurs interactions. Si la part des gènes impliqués est relativement faible (elle varie en général de 0,4 à 2 %), les interactions entre

certains gènes ou la vulnérabilité à certains facteurs peuvent augmenter considérablement le risque pour un individu (multiplié de 10 à 40 fois). Le groupe d'experts recommande de déterminer quelles composantes de la dépendance au tabac sont génétiquement déterminées, de rechercher la nature des interactions gène-gène et gènes-environnement et d'approfondir les recherches sur les différences génétiques en relation avec la dépendance entre les hommes et les femmes ou les différences selon l'âge.

L'identification des gènes impliqués dans la dépendance tabagique devrait se poursuivre par la recherche des mécanismes biologiques sous-jacents, à savoir s'ils agissent directement en altérant ou en stimulant la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la nicotine (et d'autres substances du tabac) et s'ils interfèrent avec les traits de personnalité ou l'état de dépression. Ils pourraient ne pas être spécifiques de l'action de la nicotine mais d'autres substances du tabac et éventuellement être impliqués dans d'autres types de dépendance. Enfin, il serait important de prendre en compte la balance entre les gènes néfastes et les gènes protecteurs vis-à-vis du risque de dépendance.

La connaissance des influences génétiques pourrait changer radicalement la manière de traiter ou de prévenir la dépendance : détecter les enfants à haut risque ; mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable ; proposer des stratégies plus efficaces pour soulager les patients des symptômes du sevrage ; prescrire en première intention la meilleure approche pharmacologique et/ou psychologique pour aider les fumeurs présentant une comorbidité.

PRECISER LE ROLE DES EFFETS SENSORIELS DU TABAC DANS LA DEPENDANCE ET L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS

L'ensemble des stimuli sensoriels peuvent faire partie du renforcement conditionné du fumeur et, associé à un comportement répétitif et compulsif, peut établir des circuits renforçateurs positifs et contribuer ainsi au maintien de la dépendance tabagique. Le groupe d'experts recommande d'effectuer des recherches pour savoir si les effets sensoriels perpétuent la consommation, s'il existe une tolérance ou sensibilisation aux effets périphériques sensoriels des cigarettes en fonction du temps, quelle est la part des effets sensoriels périphériques dans le besoin de fumer après l'arrêt des cigarettes.

D'autres substances contenues dans la fumée du tabac pourraient participer aux effets sensoriels périphériques du tabac. Aussi, il serait intéressant de savoir si le tabac sans fumée a des propriétés sensorielles. Enfin, on peut se demander si en jouant sur les effets sensoriels périphériques des traitements substitutifs nicotiques à absorption buccale on pourrait augmenter l'efficacité thérapeutique.