

## 3

## Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la nicotine sont à prendre en considération afin de mieux comprendre les mécanismes de la dépendance au tabac (Benowitz, 1990 ; Le Houezec, 2003).

La plupart des études se sont intéressées à la nicotine parce qu'elle est le principal alcaloïde du tabac, représentant 90 à 95 % du contenu total en alcaloïdes. Les alcaloïdes sont synthétisés dans les racines de tabac puis sont transportés dans les feuilles selon un gradient de concentration. La nicotine est plus concentrée dans les feuilles du sommet de la plante que dans les feuilles basses. Il y a des différences de contenu en alcaloïdes selon les variétés de plants de tabac. Le mélange de différentes variétés est d'ailleurs un moyen de contrôler le contenu en nicotine des produits tabagiques. Le contenu en alcaloïdes dépend aussi de la façon dont le tabac est traité après la récolte. Les tabacs blonds utilisés dans les cigarettes sont séchés par un flux d'air chaud dans des conditions hygrométriques contrôlées (*flue-curing*). Un tel traitement produit une fumée de tabac acide (pH 5-6). Les tabacs bruns utilisés dans les cigarettes européennes ou pour les tabacs à pipe ou à cigare, sont séchés au soleil ou à l'air libre (*air-curing*) après avoir subi une fermentation, dont le rôle est de baisser le contenu en alcaloïdes, naturellement plus élevé dans les tabacs bruns que dans les tabacs blonds. Ce traitement rend la fumée plus alcaline (pH 6-7 pour les cigarettes, pH 8 pour le tabac à pipe ou à cigare).

La nicotine est une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique. Le stéréoisomère naturel est la L-nicotine, qui est pharmacologiquement de 5 à 100 fois plus active (suivant le type d'activité spécifique) que le d-isomère (Jacob et coll., 1988). Ce dernier est présent en faible quantité dans la fumée de tabac (jusqu'à 10 % du contenu en nicotine de la fumée), mais est absent du tabac lui-même, indiquant qu'une racémisation partielle se produit lors de la combustion.

En dehors de la nicotine, il existe de nombreux alcaloïdes du tabac présentant une parenté structurelle avec elle et qui pourraient avoir une importance pharmacologique non négligeable. Ces alcaloïdes mineurs représentent 8 à 12 % du contenu total en alcaloïdes. Le tabac commercialisé est principalement produit à partir de *Nicotiana tabacum*. Dans certaines variétés de tabac,

les concentrations de nornicotine (*N. tomentosa*) ou d'anabasine (*N. glauca*) sont plus élevées que les concentrations de nicotine (Wilbert, 1987). La nornicotine et l'anabasine ont des propriétés pharmacologiques qualitativement similaires à celles de la nicotine. De plus, certains de ces alcaloïdes mineurs pourraient influencer les effets de la nicotine, mais, à l'heure actuelle, il n'y a pas eu d'étude sur les effets pharmacologiques des alcaloïdes mineurs du tabac chez l'homme.

## Pharmacocinétique de la nicotine

Le devenir de la nicotine dans l'organisme va directement influencer le comportement du fumeur et participer à la dépendance.

### Absorption

L'absorption de la nicotine à travers les membranes cellulaires est dépendante du pH. En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes. À pH physiologique (pH = 7,4), environ 31 % de la nicotine est sous forme non ionisée et traverse aisément et rapidement les membranes. La façon dont le tabac est traité après récolte puis utilisé peut induire des différences considérables dans la vitesse et l'importance de l'absorption de la nicotine. Les utilisations rituelles (magico-religieuses) telles que la chique, le léchage, l'absorption sous forme de boisson, ou l'administration rectale de dérivés du tabac, reposent sur une absorption gastro-intestinale de la nicotine (Wilbert, 1987). En milieu alcalin, la nicotine est rapidement absorbée à travers les muqueuses buccale et nasale en raison de la finesse de leur épithélium et de leur abondante irrigation sanguine. L'utilisation de ces voies d'administration (tabac à chiquer, prise) produit des nicotémies significatives, car elles évitent l'effet du premier passage hépatique (Le Houezec et Benowitz, 1991). La nicotine déglutie est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Après absorption par le système porte, la nicotine subit le métabolisme hépatique présystémique, de sorte que sa biodisponibilité est relativement faible (30-40 %). C'est pourquoi il est important d'éviter le plus possible de déglutir sa salive lorsque l'on utilise une forme orale de substitution nicotinique.

Le pH de la fumée de tabac à pipe ou à cigare est alcalin, c'est pourquoi les fumeurs primaires de pipe ou de cigare (qui n'ont jamais fumé de cigarettes) n'ont pas besoin d'inhaler la fumée pour obtenir des nicotémies conséquentes (*National cancer institute*). Le pH de la fumée de tabac blond, trouvé dans la majorité des cigarettes consommées actuellement, est acide. Contrastant avec le tabac à pipe ou à cigare, cette fumée ne permet qu'une faible absorption buccale, même si elle est retenue plus longtemps dans la bouche.

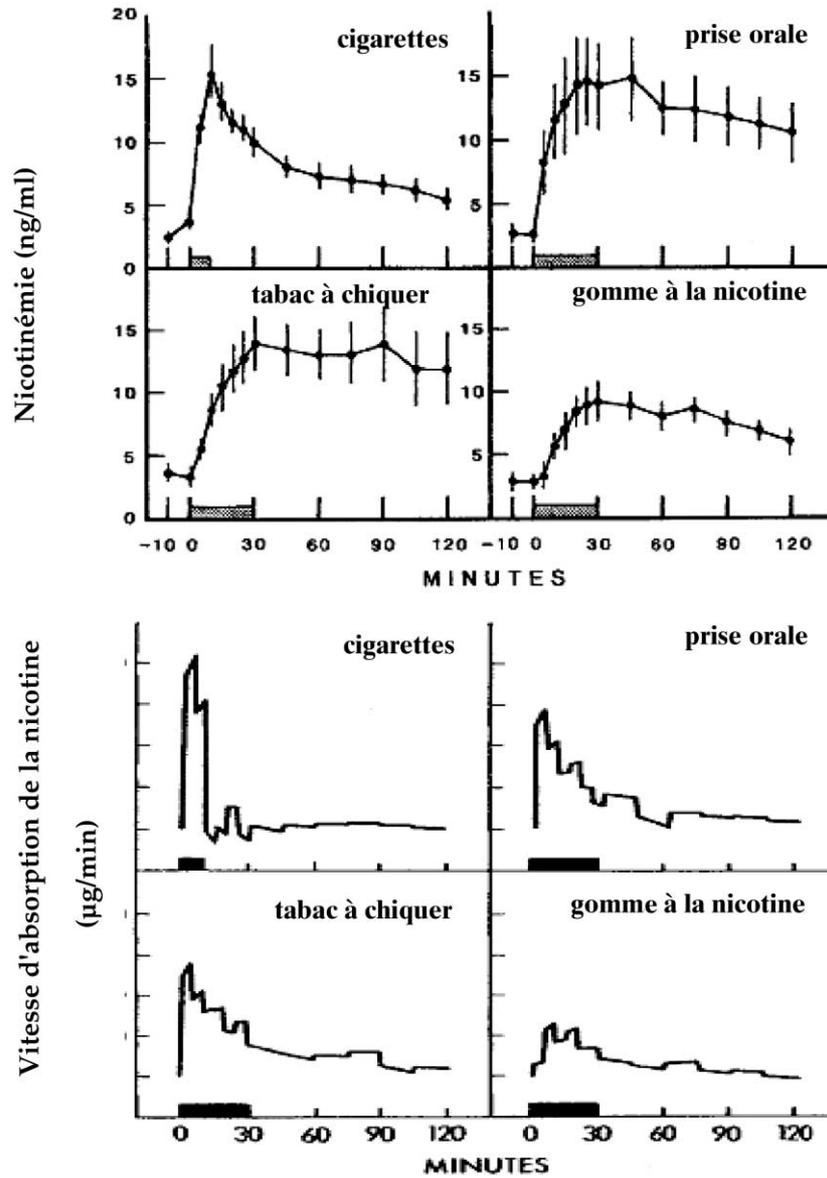
30 L'inhalation est donc nécessaire pour permettre à la nicotine d'être absorbée

par l'énorme surface de l'épithélium alvéolaire. Dans les poumons, la nicotine est rapidement absorbée par la circulation systémique. Cette absorption est facilitée car le flux sanguin des capillaires pulmonaires est élevé. Chaque minute, la totalité du volume sanguin passe par ces vaisseaux. La nicotémie augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette, et atteint un pic plasmatique à la fin de celle-ci. Ainsi, la nicotine absorbée à partir de la fumée de tabac se distribue rapidement dans divers organes, dont le cerveau.

La cinétique d'absorption de la nicotine peut être examinée en détail en utilisant les données pharmacocinétiques et la technique mathématique de la déconvolution (Benowitz et coll., 1988). Cette procédure implique une administration intraveineuse de nicotine pour déterminer sa cinétique d'élimination, puis la mesure de la nicotémie après absorption de nicotine par la fumée de cigarette ou par un autre mode d'administration. En utilisant les concentrations plasmatiques après n'importe quel mode d'administration et la fonction représentant la courbe d'élimination calculée après la dose intraveineuse, cette technique permet d'estimer la vitesse d'absorption de la nicotine à tout instant. Cette méthode montre que la nicotine est absorbée très rapidement à partir de la fumée de cigarette, et que cette absorption est terminée à la fin de la consommation de celle-ci. Au contraire, l'absorption à partir de produits non fumés (chique, prise, gomme à la nicotine) subit un certain délai et atteint un pic environ 30 minutes après le début de l'administration (figure 3.1). L'absorption se poursuit pendant plus de 30 minutes après que le produit a été retiré de la bouche. Cette dernière phase reflète probablement l'absorption retardée de la nicotine déglutie (absorption intestinale). Les données individuelles de cette étude montrent que l'absorption de la nicotine varie considérablement en fonction des individus, à la fois en ce qui concerne la vitesse et l'importance de l'absorption.

Le comportement tabagique est complexe, et les fumeurs peuvent contrôler très précisément la dose qu'ils s'administrent bouffée par bouffée. Cette dose de nicotine est dépendante de l'intensité, de la durée et du nombre de bouffées, de la profondeur de l'inhalation, et du degré de dilution de la fumée avec l'air inspiré. À cause de la complexité de ce procédé d'administration, il est impossible de prédire la dose de nicotine absorbée à partir du contenu en nicotine du tabac. Dans une étude, la dispersion de la dose absorbée par des sujets expérimentaux était de 0,4 à 1,6 mg par cigarette, et n'était pas corrélée au taux de nicotine des cigarettes fumées (Benowitz et Jacob, 1984). Ceci a été récemment confirmé dans un large échantillon de fumeurs ( $n = 2\ 031$ ) montrant qu'indépendamment du rendement théorique en nicotine des cigarettes (allant de  $\leq 0,1$  à  $\geq 1,0$  mg par cigarette), les fumeurs tendent à extraire en moyenne un peu plus de 1 mg de nicotine par cigarette (de 0,97 à 1,39 mg) (Jarvis et coll., 2001).

Le même phénomène est observé avec le tabac mâché et la gomme à la nicotine utilisée dans l'aide au sevrage tabagique. L'intensité avec laquelle le produit est mâché, la quantité de nicotine déglutie, et des paramètres locaux



**Figure 3.1 : Nicotinicémies et vitesses d'absorption de la nicotine en fonction du type de produit consommé.**

Figures du haut : nicotinicémies moyennes ( $n = 10$  pour chaque produit) après consommation de cigarette (1,3 cigarette en 9 minutes), prise orale (*oral snuff*, 2,5 g), tabac à chiquer (7,9 g), ou de gomme à la nicotine (2 gommes à 2 mg). Figures du bas : vitesse d'absorption de la nicotine d'après la méthode de déconvolution (d'après Benowitz et coll., 1988).

d'absorption (muqueuse buccale) peuvent influencer l'absorption finale. Une variation de 1 à 3 a été observée dans une étude dans laquelle des mâcheurs de gomme utilisaient 10 gommes par jour, mâchées chacune pendant 30 minutes (Benowitz et coll., 1987). Cependant, puisque l'absorption de nicotine par la gomme est lente et persiste longtemps après l'arrêt, l'ajustement des doses ne peut être aussi précis qu'avec la fumée de cigarette.

### Distribution

Fumer est un mode unique d'administration car l'entrée dans la circulation sanguine se fait directement par le système veineux pulmonaire plutôt que par la circulation systémique ou portale. D'après les données physiologiques, la nicotine atteint le cerveau en 9 à 19 secondes (Benowitz, 1990), plus rapidement qu'après une injection intraveineuse. La nicotine est ensuite amplement et rapidement distribuée dans l'ensemble du corps avec un volume de distribution à l'équilibre de l'ordre de 180 litres (2,6 l/kg).

Une simulation des concentrations en nicotine dans différents organes après absorption pulmonaire a été réalisée à partir de données obtenues chez le lapin (Benowitz et coll., 1990). Les concentrations artérielles et cérébrales augmentent très rapidement après l'exposition pulmonaire, puis déclinent sur une période de 20 à 30 minutes, alors que la nicotine se redistribue dans d'autres tissus, en particulier les muscles squelettiques. Au cours des toutes premières minutes, la concentration est beaucoup plus élevée dans le sang artériel que dans le sang veineux. Cette différence a été observée à la fois chez le lapin, après injection intraveineuse rapide (Porchet et coll., 1987), et chez l'homme, après consommation de cigarette (Henningfield et coll., 1990). Par la suite, les concentrations veineuses décroissent plus lentement, reflétant la redistribution à partir des tissus corporels et la vitesse d'élimination. Le rapport des concentrations cérébrale/veineuse est le plus élevé à la fin de la période d'exposition, puis décroît progressivement dès que la phase d'élimination entre en jeu. L'importance de ce déséquilibre entre ces concentrations est discutée parallèlement aux effets pharmacologiques dans le paragraphe sur la tolérance.

Au contraire de l'inhalation, l'absorption par les voies orale, nasale ou transdermale produit une augmentation graduelle de la concentration cérébrale, avec des rapports de concentrations cérébrale/veineuse et artérielle/veineuse proches de l'unité. La figure 3.2 représente les nicotémies artérielle (cigarette) et veineuse (cigarette, gomme) obtenues après la consommation d'une cigarette, la prise d'une gomme à 4 mg de nicotine ou l'application d'un patch de nicotine dosé à 15 mg /16 h.

### Élimination

La nicotine est métabolisée principalement dans le foie et, à un degré beaucoup moindre, au niveau des poumons et des reins. L'excrétion rénale de

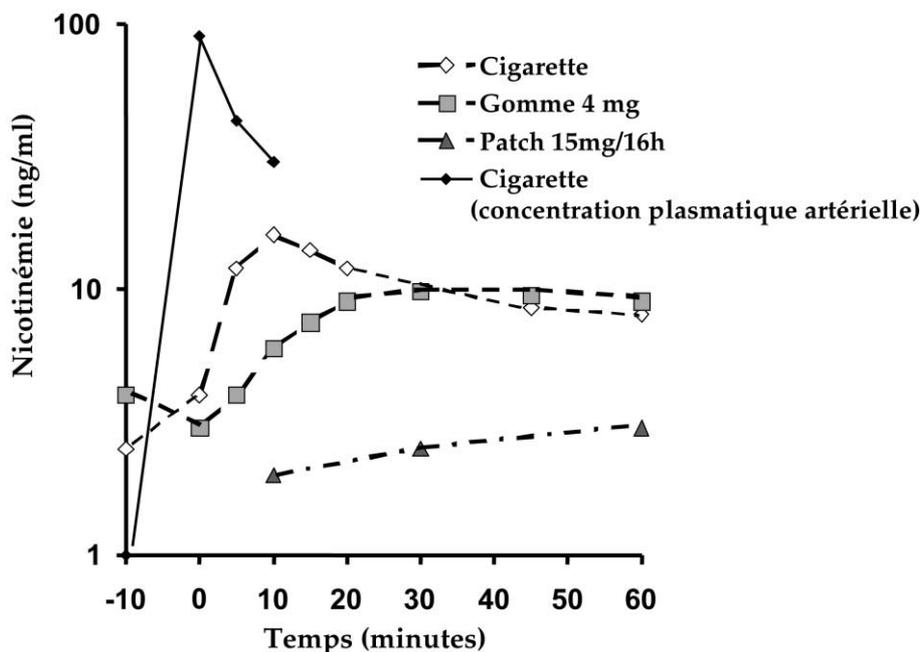


Figure 3.2 : Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette, d'une gomme nicotine à 4 mg, ou application d'un patch de nicotine à 15 mg/16h (d'après Henningfield, 1995)

nicotine non transformée dépend du pH et du flux urinaires, et représente habituellement 5 à 10 % de l'élimination totale (figure 3.3). La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures) (Benowitz et coll., 1982).

Les métabolites primaires de la nicotine sont la cotinine et le N'-oxyde de nicotine (figure 3.4). La cotinine est le produit d'une oxydation hépatique par des cytochromes P450 (Benowitz et coll., 1990). Elle est ensuite elle-même métabolisée, sauf pour environ 17 % qui sont excrétés inchangés dans l'urine. La trans-3'-hydroxycotinine est le métabolite majeur de la cotinine. Le N'-oxyde de cotinine et la 5'-hydroxycotinine ont aussi été identifiés dans l'urine humaine. La demi-vie de la cotinine étant plus longue (environ 16 heures), elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, en particulier pour vérifier l'abstinence tabagique d'un fumeur sevré ou pour ajuster le traitement de substitution nicotinique. La trans-3'-hydroxycotinine, dont la concentration urinaire est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la cotinine, pourrait aussi être un marqueur de choix lorsqu'une méthode d'analyse de routine sera disponible (Benowitz et coll., 2003).

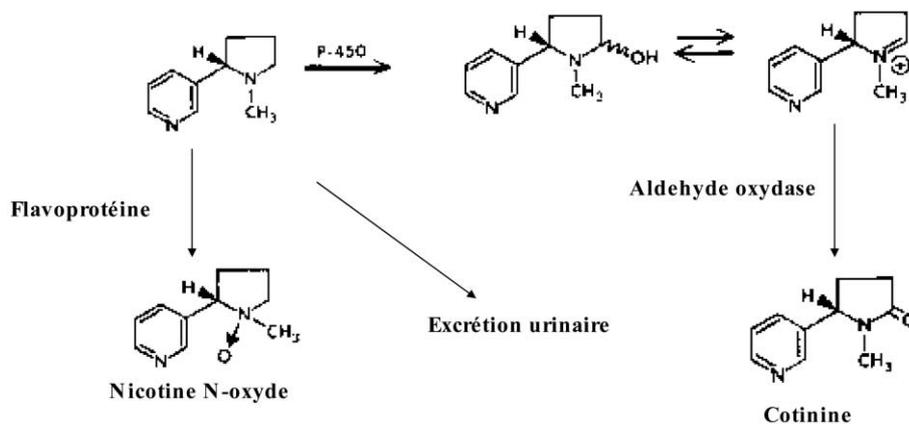


Figure 3.3 : Principales voies métaboliques de la nicotine

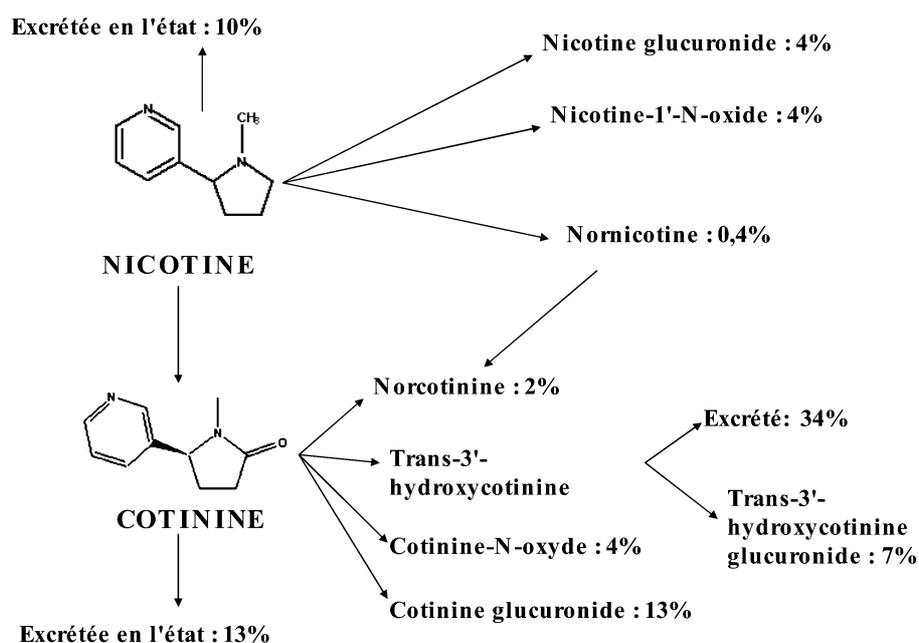


Figure 3.4 : Métabolisme de la nicotine (d'après Vainio et Tuominen, 2001)

Les pourcentages indiqués correspondent à la quantité relative des différents métabolites présents dans les urines.

### Exposition chronique à la nicotine

La connaissance de la demi-vie d'élimination d'une substance pharmacologique est utile pour prédire la quantité accumulée dans l'organisme au cours

d'une administration répétée et le profil de son élimination lorsque l'administration est interrompue. Avec une demi-vie d'élimination de l'ordre de 2 heures pour la nicotine, la nicotémie augmente régulièrement sur une période de consommation de 6 à 8 heures (3 à 4 demi-vies) et persiste à un niveau significatif pendant environ la même durée après l'arrêt. Ainsi, la consommation de cigarettes expose le fumeur à des concentrations pharmacologiquement actives 24h/24. Cependant, comme nous le verrons dans le paragraphe sur la pharmacodynamie, une tolérance s'installe graduellement au cours de la journée envers de nombreux effets de la nicotine. L'abstinence nocturne permet d'éliminer une très grande partie de la nicotine accumulée et une resensibilisation vis-à-vis de ses effets.

### **Différences interindividuelles**

Il existe de très importantes variations interindividuelles quant aux vitesses d'absorption et d'élimination de la nicotine chez les fumeurs. Compte tenu du fait que la clairance de la nicotine peut varier d'un facteur 1 à 4 selon les individus, une personne présentant une clairance élevée peut avoir une nicotémie quatre fois plus faible qu'une personne consommant la même quantité de nicotine mais dont la clairance est faible (Benowitz et coll., 1990). Le tabagisme est cause d'une augmentation du métabolisme de nombreuses substances (Zevin et Benowitz, 1999). Cependant, une abstinence courte chez les fumeurs (1 à 2 semaines) a été associée à une augmentation de clairance plutôt qu'à une diminution. Il est possible que ce phénomène soit plutôt dû à un métabolite de la nicotine ou à l'un des plus de 3 000 composés de la fumée de tabac. Il existe aussi des différences liées au sexe (Benowitz et Jacob, 1984). La clairance de la nicotine est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Toutefois, Russell et coll. (1980) ont montré par l'étude de 330 fumeurs, que les hommes et les femmes avaient des nicotémies similaires en moyenne, mais que les hommes fumaient davantage, ce qui est en accord avec une possible compensation chez les hommes de leur élimination plus rapide.

Des différences ethniques dans le métabolisme de la nicotine ont aussi été rapportées, elles pourraient expliquer en partie les différences observées entre, d'une part, la consommation de cigarettes et/ou l'absorption de nicotine par cigarette et, d'autre part, les différences observées en termes de risque de cancer lié au tabagisme dans différentes populations (Benowitz et coll., 1999 et 2002). Ces différences devraient être prises en compte lorsque l'on utilise la cotinine comme biomarqueur du tabagisme ou lors d'un ajustement des doses de substitution nicotinique au cours d'un traitement de sevrage.

Finalement, puisque l'extraction hépatique de la nicotine est élevée (60-70 %), la clairance de la nicotine devrait aussi dépendre du flux sanguin hépatique. Donc, tout événement physiologique affectant le flux sanguin hépatique tel que l'exercice, les repas ou la prise de médicaments pourrait avoir une influence significative sur le métabolisme de la nicotine.

## Pharmacodynamie de la nicotine

Les propriétés pharmacodynamiques de la nicotine sont également importantes à considérer lorsque que l'on aborde les aspects psychologiques ou subjectifs de la dépendance (Le Houezec, 2003).

### Nicotine et dépendance

La nicotémie augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette et culmine lorsque le fumeur éteint sa cigarette. La nicotine atteint ainsi très rapidement divers organes, et en particulier le cerveau. Les effets de la nicotine sur le système dopaminergique sont décrits comme un élément majeur de ses effets renforçateurs chez l'animal et l'homme (Vézina et coll., 1991 ; Corrigan et coll., 1992 ; Balfour, 2001). Des récepteurs cholinergiques nicotiques sont présents sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et sur leurs terminaisons dans le noyau accumbens. Les modulations de libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la nicotine conduisent au maintien du comportement d'auto-administration en contribuant à la fois au renforcement positif de la nicotine inhalée dans la fumée de tabac et à l'évitement du renforcement négatif (anhédonie ou dysphorie) induit par l'abstinence (Balfour, 2001).

Cependant, la nicotine n'est pas le seul composé de la fumée de tabac qui puisse intervenir dans le mécanisme de dépendance, et d'autres facteurs comme les effets sensoriels (chaleur, vue, odeur) sont sans doute impliqués (Pickworth et coll., 2002). Il a ainsi été suggéré que le menthol contenu dans certaines cigarettes pourrait favoriser le transfert de la nicotine et d'autres substances de la fumée vers le système pulmonaire et ainsi augmenter le potentiel de dépendance. Cependant, des études récentes semblent écarter cette hypothèse en montrant qu'il n'y a pas d'association évidente entre ce type de cigarette et les indicateurs de dépendance ou les taux d'abstinence, même en contrôlant la provenance ethnique des fumeurs ou leurs caractéristiques démographiques (Hyland et coll., 2002 ; Muscat et coll., 2002).

### Tolérance

La tolérance est habituellement définie comme une diminution des effets d'une substance pharmacologique après répétition des doses ou, en d'autres termes, le besoin d'augmenter les doses pour obtenir un effet identique à celui de la première dose. La tolérance pharmacodynamique peut être définie plus avant comme une réduction de l'effet observé pour une concentration donnée au niveau du site récepteur de cette substance (souvent estimée par la concentration sanguine). La tolérance pharmacocinétique implique une induction enzymatique (métabolique) qui résulte en une diminution de l'effet pharmacologique après répétition des doses. Ce second type de tolérance n'apparaît pas comme un mécanisme significativement impliqué dans le

développement de la tolérance envers la nicotine. Si une tolérance se développe après seulement une ou deux prises, elle est définie comme tolérance aiguë. Si elle se développe plus lentement, après un usage prolongé, la tolérance est dite chronique. On a parfois tendance à appeler tolérance les différences interindividuelles de sensibilité envers une substance ; mieux vaut parler dans ce cas de « sensibilité aiguë ».

Bien que les études sur la tolérance aiguë envers la nicotine aient débuté avec les travaux de Langley et ses collaborateurs il y a plus d'un siècle, peu de choses ont été mises en évidence jusqu'à très récemment sur les relations entre les effets de la nicotine et sa concentration sanguine. Les effets de la nicotine donnée en injection prolongée par voie veineuse (Benowitz et coll., 1982), ou de manière à simuler la consommation de cigarettes par des séries d'injections sous forme de bolus toutes les 30 minutes pendant 3 heures (Rosenberg et coll., 1980), ont montré le même type de réponse qu'après consommation de cigarettes. L'accélération cardiaque et l'accroissement de la pression artérielle apparaissent rapidement après le début de l'administration, mais n'augmentent ensuite que modérément lorsque la nicotémie continue de croître. Ces données indiquent un développement très rapide d'une tolérance aiguë aux effets cardiovasculaires, mais il s'agit d'une tolérance incomplète car ces réponses restent supérieures à leur niveau de base avant l'injection. Au contraire, la température cutanée, reflétant l'effet vasoconstricteur de la nicotine, suit de façon inversement proportionnelle l'augmentation et la diminution de la nicotémie, ne montrant par là aucun signe de tolérance.

Cependant, comme mentionné plus haut dans la discussion sur la cinétique de distribution de la nicotine, la concentration veineuse peut ne pas refléter directement la concentration au niveau du site d'action. Afin d'examiner l'importance de cette cinétique de distribution dans le développement apparent d'une tolérance aiguë envers la nicotine, Porchet et collaborateurs (1987) ont comparé les effets d'une pré-injection lente et d'une pré-injection rapide (2 min) suivie d'une injection prolongée (30 min). Les nicotémies mesurées, similaires dans les deux situations, ne permettaient pas d'expliquer l'effet sur l'accélération cardiaque plus intense observé dans la condition de pré-injection rapide comparée à la pré-injection lente. Les concentrations cérébrales ont alors été simulées à partir d'un modèle prenant en compte les cinétiques de distribution dans le sang artériel et dans le cerveau mesurées chez l'animal. Alors qu'une analyse pharmacodynamique des effets fondée sur les données veineuses, et sous-estimant les concentrations cérébrales, indiquait une tolérance aiguë, une analyse fondée sur les concentrations cérébrales estimées ne montrait aucune tolérance. En d'autres termes, la concentration cérébrale de nicotine reflète plus exactement la réponse cardiaque que ne le fait la concentration veineuse.

38 Plus tardivement en revanche, un pic de nicotémie observé vers 30 minutes n'était pas accompagné d'un effet sur la fréquence cardiaque. Ceci

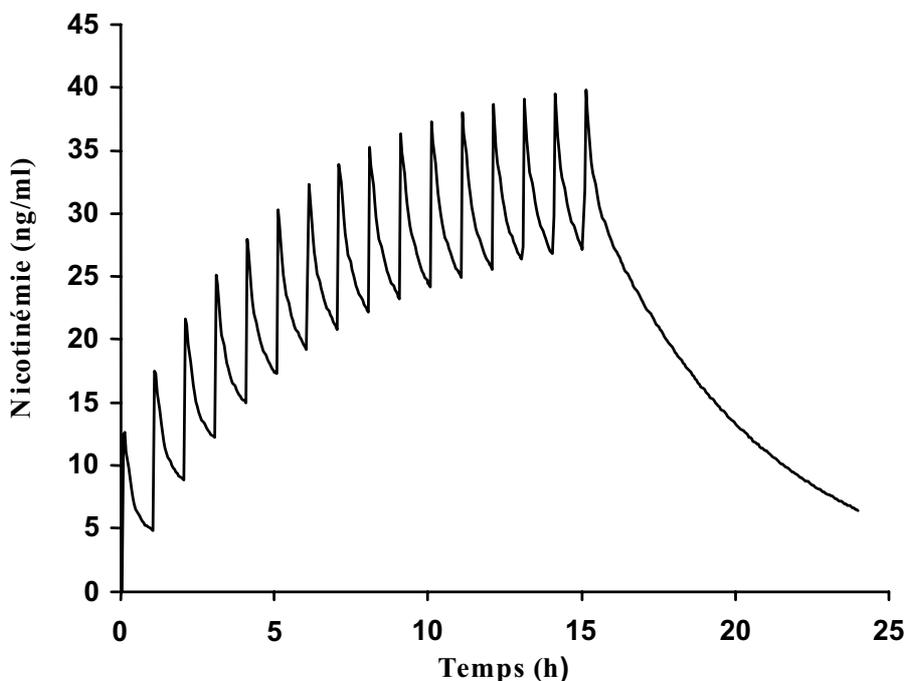
ne peut alors pas être interprété comme l'effet d'une tolérance due à une cinétique de distribution mais bien comme une réelle tolérance. Pour définir le décours temporel de l'apparition et la disparition de cette tolérance, une nouvelle étude a été conduite dans laquelle les sujets ont reçu des paires d'injections prolongées séparées par des intervalles temps variables (Porchet et coll., 1988). Malgré une nicotémie plus élevée après la seconde injection qu'après la première (accumulation des doses), les effets cardiaques et subjectifs étaient moindres lorsque les injections étaient séparées de 60 ou 120 minutes. Si 210 minutes séparaient les deux injections, les réponses de base étaient totalement restaurées. Le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique développé à partir de ces données indique une demi-vie de mise en place et de régression de la tolérance d'environ 35 minutes. Ainsi, après 1,5 à 2 heures (3 demi-vies) d'exposition à une concentration d'équilibre (*steady state*), la tolérance est presque entièrement développée. Ce modèle suggère aussi que la tolérance n'est pas totale, et que persistent 20 à 25 % de l'effet pharmacologique attendu pour une telle nicotémie dans un état de non-tolérance.

Les études pharmacodynamiques suggèrent que les effets de la nicotine perdurent tout au long du cycle quotidien de consommation tabagique, malgré le développement d'une certaine tolérance aiguë. L'intervalle séparant deux cigarettes est probablement influencé en partie par les fluctuations de cette tolérance au cours de la journée. La première cigarette de la journée produit un effet pharmacologique substantiel mais, dans le même temps, la tolérance commence à croître. Le temps s'écoulant jusqu'à la cigarette suivante pourrait être déterminé par le temps nécessaire à une certaine régression de la tolérance, mais avant que ne se développent de trop sévères symptômes de sevrage. Avec le nombre de cigarettes fumées, la nicotine s'accumule dans l'organisme, provoquant une tolérance plus importante et, lorsque la nicotémie décroît, des symptômes de sevrages plus intenses. Des concentrations cérébrales transitoirement élevées après chaque cigarette pourraient permettre de dépasser partiellement la tolérance, mais leurs effets renforçateurs auraient tendance à s'estomper au cours de la journée. Avec une demi-vie de 2 heures, la nicotine est pratiquement éliminée en totalité après une nuit d'abstinence, permettant ainsi la resensibilisation envers ses effets (Benowitz, 1990). Une resensibilisation totale peut cependant nécessiter plusieurs jours d'abstinence (Lee et coll., 1987). La tolérance chronique envers la nicotine, mal connue, nécessiterait des études plus approfondies chez l'homme.

### Propriétés des récepteurs nicotiniques

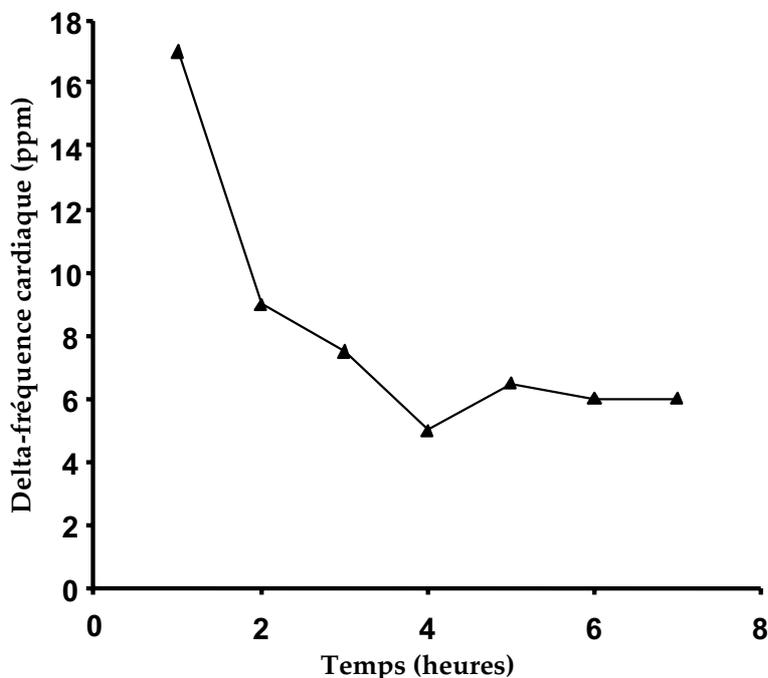
Les propriétés des récepteurs nicotiniques sont également importantes à prendre en compte, car elles aident à mieux comprendre la dépendance (Le Houezec, 1998). Des pics et des creux de nicotémie sont apparents au cours de la consommation de cigarettes mais, au fur et à mesure de la journée,

les taux correspondant aux nicotinémiés basses (creux) augmentent graduellement pour finalement atteindre un plateau (*steady state*) qui est maintenu jusqu'à la consommation de la dernière cigarette de la journée (figure 3.5). La tolérance aiguë se développe graduellement au cours de la journée avec l'augmentation de la nicotémie, puis disparaît au cours de la nuit avec la décroissance de celle-ci (Benowitz et coll., 1990). Ainsi, la fréquence cardiaque du fumeur augmente avec les premières cigarettes de la journée mais, avec l'apparition de la tolérance aiguë, cet effet diminue progressivement (figure 3.6). Cette tolérance aiguë pourrait être liée à la désensibilisation des récepteurs nicotiques : lorsque la nicotine se lie au récepteur, une modification allostérique de celui-ci apparaît et il ne peut plus répondre à la nicotine pendant un certain temps (Balfour, 1990 ; Wonnacott, 1990).



**Figure 3.5 : Simulation de la nicotémie d'un fumeur au cours de la journée basée sur des données pharmacocinétiques moyennes (une cigarette par heure pendant 16 heures)**

La tolérance chronique liée au tabagisme n'a pas été aussi bien étudiée et son rôle dans la dépendance est moins connu. Cependant, l'administration de nicotine chez le rat produit une augmentation du nombre de récepteurs nicotiques cérébraux. Il semble que ce phénomène se produise aussi chez



**Figure 3.6 : Effet de la consommation de la 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>... cigarette de la journée sur le rythme cardiaque, illustrant le phénomène de tolérance aiguë à la nicotine (L. Molander, communication personnelle)**

ppm : pulsations par minute

les fumeurs, car le nombre de leurs récepteurs nicotiniques est augmenté de 50 % par rapport aux non-fumeurs (Benwell et Balfour, 1985). Cette *up-regulation* du nombre de récepteurs pourrait être la conséquence de leur désensibilisation, mais nous n'en avons pas de preuve directe pour l'instant (Wonnacott, 1990). Des études récentes suggèrent que l'*up-regulation* ne serait pas due à une synthèse accrue de nouveaux récepteurs, mais plutôt à une diminution de leur renouvellement. Cependant, nous ne savons pas si les propriétés renforçantes de la nicotine sont soumises ou non à une tolérance aiguë ou chronique (Marks et coll., 1992). Si la tolérance se développe de cette façon, il est possible que les concentrations cérébrales élevées de nicotine obtenues après chaque bouffée puissent partiellement dépasser cet état de tolérance et stimuler quelques récepteurs actifs en produisant des effets pharmacologiques et subjectifs notables, jouant ainsi un rôle dans la dépendance (USDHHS, 1988 ; Benowitz et coll., 1990 ; Clarke, 1993).

**En conclusion**, la cigarette est le mode d'administration du tabac qui a supplanté tous les autres, car sa façon de délivrer la nicotine au cerveau (arrivée très rapide) produit des renforcements positifs centraux importants.

Les autres modes d'administration de la nicotine ne permettent pas une arrivée aussi rapide de la nicotine au cerveau. En particulier, la nicotine des produits de substitution est absorbée beaucoup plus lentement et, si elle permet d'atténuer les symptômes de sevrage, elle ne procure pas les effets positifs renforçateurs de la nicotine fumée. Le fumeur est capable d'obtenir la quantité de nicotine dont il a besoin quel que soit le type de cigarettes fumées, même avec les cigarettes dites « légères ». En inhalant davantage et plus profondément la fumée, il compense leur plus faible rendement théorique et obtient la même dose de nicotine (ce qui rend en fait ces cigarettes sans doute plus dangereuses). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la nicotine en font une substance psychoactive « idéale ». En raison de sa courte demi-vie, le fumeur doit fumer fréquemment au cours de la journée et obtient ainsi un grand nombre de renforcements positifs associés à tous les comportements quotidiens (une personne fumant un paquet par jour inhale environ 200 bouffées quotidiennement, et bénéficie de 200 renforcements). La tolérance aiguë à la nicotine fait que les effets négatifs (comme l'augmentation de la fréquence cardiaque) disparaissent rapidement au cours de la journée, mais cette tolérance n'étant pas totale, il est sans doute possible au fumeur d'obtenir des effets positifs centraux, même en fin de journée. La tolérance disparaissant au cours de la nuit avec la resensibilisation des récepteurs, le rythme nyctéméral est « idéal » pour entretenir la dépendance au quotidien. La tolérance chronique qui fait aussi disparaître bon nombre d'effets négatifs (par exemple nausées et vertiges) participe sans doute aussi à ce phénomène, mais elle a été moins bien étudiée.

## BIBLIOGRAPHIE

BALFOUR DJK. Nicotine as the basis of the tobacco smoking habit. *In* : Psychotropic drugs of abuse. Section 130. The international encyclopedia of pharmacology and therapeutics. BALFOUR DJK ed, Pergamon press, New York 1990 : 453-481

BALFOUR DJK. The role of mesolimbic dopamine in nicotine dependence. *Psychology* 2001, **12** : <http://psycprints.ecs.soton.ac.uk/view/topics/nicotine-addiction.html>

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Central nicotine binding sites : A study of post-mortem stability. *Neuropharmacology* 1985, **24** : 1135-1137

BENOWITZ NL. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. *In* : The biology of nicotine dependence (Ciba foundation symposium 152). Wiley, Chichester 1990 : 186-209

BENOWITZ NL, JACOB P3rd, JONES RT, ROSENBERG J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **221** : 368-372

BENOWITZ NL, JACOB P3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984, **35** : 499-504

42 BENOWITZ NL, JACOB P3rd, SAVANAPRIDI C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. *Clin Pharmacol Ther* 1987, **41** : 467-473

BENOWITZ NL, PORCHET H, SHEINER L, JACOB PIII. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use : comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988, **44** : 23-28

BENOWITZ NL, PORCHET H, JACOB PIII. Pharmacokinetics, metabolism, and pharmacodynamics of nicotine. *In* : Nicotine psychopharmacology : molecular, cellular, and behavioural aspects. WONNACOTT S, RUSSELL MAH, STOLERMAN IP eds, Oxford University Press, Oxford 1990 : 112-157

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, FONG I, MODIN G, HERRERA B, JACOB PIII. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **291** : 1196-1203

BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB PIII. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 108-115

BENOWITZ NL, POMERLEAU OF, POMERLEAU CS, JACOB PIII. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res* 2003, **5** : 621-624

CLARKE PB. Nicotine dependence - mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1993, **59** : 83-95

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992, **107** : 285-289

HENNINGFIELD JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1196-1203

HENNINGFIELD JE, LONDON E, BENOWITZ NL. Arterial-venous differences in plasma concentrations of nicotine after cigarette smoking. *JAMA* 1990, **263** : 2049-2050

HYLAND A, GARTEN S, GIOVINO GA, CUMMINGS KM. Mentholated cigarettes and smoking cessation : findings from COMMIT. Community Intervention trial for Smoking Cessation. *Tob Control* 2002, **11** : 135-139

JACOB P3rd, BENOWITZ NL, COPELAND JR, RISNER ME, CONE EJ. Disposition kinetics of nicotine and cotinine enantiomers in rabbits and beagle dogs. *J Pharm Sci* 1988, **77** : 396-400

JARVIS MJ, BOREHAM R, PRIMATESTA P, FEYERABEND C, BRYANT A. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers : evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 134-138

LEE BL, BENOWITZ NL, JACOB P3rd. Influence of tobacco abstinence on the disposition kinetics and effects of nicotine. *Clin Pharm Ther* 1987, **41** : 474-479

LE HOUZEC J. Nicotine : abused substance and therapeutic agent. *J Psychiatry Neurosci* 1998, **23** : 95-108

LE HOUZEC J. Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy : a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, **7** : 811-819

LE HOUZEC J, BENOWITZ NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991, **12** : 681-699

- MARKS MJ, PAULY JR, GROSS SD, DENNERIS ES, HERMANS-BORGMAYER I et coll. Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci* 1992, **12** : 2765-2784
- MUSCAT JE, RICHIE JP Jr, STELLMAN SD. Mentholated cigarettes and smoking habits in whites and blacks. *Tob Control* 2002, **11** : 368-371
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Smoking and tobacco control monographs. Monograph 9 : Cigars : health effects and trends. (<http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/9/>)
- 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
- PORCHET HC., BENO WITZ NL, SHEINER LB, COPELAND JR. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest* 1987, **80** : 1466-1471
- PORCHET HC, BENO WITZ NL, SHEINER LB. Pharmacodynamic model of tolerance : application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **244** : 231-236
- ROSENBERG J, BENO WITZ NL, JACOB P, WILSON KM. Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 1980, **28** : 516-522
- RUSSELL MA, JARVIS M, IYER R, FEYERABEND C. Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentrations in smokers. *Br Med J* 1980, **280** : 972-976
- USDHHS (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No(CDC) 88-8406, 1988 : 643p
- VEZINA P, HERVE D, GLOWINSKI J, TASSIN JP. The effect of acute and repeated nicotine injections on brain dopamine activation : comparisons with morphine and amphetamine. In : Effects of nicotine on biological systems. ADLKOEFER F, THURAU K eds, Birkhäuser, Basel 1991 : 351-353
- WILBERT J. Tobacco and shamanism in South America. Psychoactive plants of the world. SCHULTES RE, RAFFAUF RF eds, Yale University Press, New Haven and London 1987
- WONNACOTT S. The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Pharmacol Sci* 1990, **11** : 216-219
- ZEVIN S, BENO WITZ NL. Drug interactions with tobacco smoking : an update. *Clin Pharmacokinet* 1999, **36** : 425-438