

LE PHÉNOMÈNE DE DÉPENDANCE

Professeur Robert MOLIMARD

On juge un arbre à ses fruits. Qu'on puisse continuer à s'infliger une substance dont on connaît parfaitement la nocivité, même quand on en a souffert dans sa chair, comme le démontre la difficulté à s'arrêter de boire si l'on a une cirrhose du foie ou de fumer lorsqu'on vient de faire un infarctus montre bien que ce n'est pas un produit banal de consommation. De là la tentation de qualifier de **drogues** de telles substances, ce qui les diabolise en leur attribuant un pouvoir maléfique intrinsèque. Ainsi, le *Surgeon General* Koop, conjointement avec le Dr Mahler, Directeur de l'OMS à l'époque, n'hésitaient pas en 1988 à qualifier la nicotine de **drogue dure**.

Mais qu'est-ce qu'une **drogue**? On n'en vend plus dans les drogueries. La connotation en français n'a pas la neutralité du *drug* anglo-saxon, qui englobe tout produit que l'on peut se procurer dans les *drugstores*. Un mot doit recouvrir un concept commun. Tout le monde pense savoir ce qu'il faut mettre derrière celui de drogue, pourtant on n'est pas d'accord sur les produits auxquels mettre cette étiquette. On pense sans hésitation à l'héroïne et la cocaïne. On commence à hésiter avec le cannabis. Faut-il y inclure la banale colle des rayons de supermarché?

Les drogues ont-elles en commun d'être illégales? Cette définition juridique a le bénéfice de la clarté, mais ne saurait satisfaire le chercheur qui cherche à comprendre le comportement humain. Ont-elles en commun d'être hors-culture? Mais certaines cultures tolèrent parfaitement l'usage de ce que nous qualifions de drogues dures, d'autres se refusent à admettre l'alcool. Ont-elles en commun de troubler le fonctionnement du cerveau, de faire "planer", de modifier la personnalité, voire de pousser à des excentricités ou des actes répréhensibles? Dans ce cas, bien que personne n'oserait qualifier d'assemblée de drogués le banquet annuel des anciens combattants, il faudrait y inclure l'alcool. Une drogue est-elle un produit dont on ne peut se passer facilement? Il faut alors y inclure le tabac, bien qu'il ne perturbe en aucune façon le fonctionnement mental, mais en exclure le LSD dont on ne fait le plus souvent qu'un usage occasionnel voire unique. On s'est longtemps battu dans les couloirs de l'OMS pour savoir si le tabac était *habituating* ou *addicting*. On a finalement renoncé à trouver une définition *intentionnelle*, c'est à dire à définir un cadre qui englobe tout ce que l'on peut entendre par drogue, et l'on a décidé d'introduire la notion de **dépendance**, à laquelle on a donné une *définition opérationnelle*, en se bornant à décrire le phénomène. A ce titre, bien qu'il y ait eu beaucoup d'autres versions, il n'y a pas un mot à changer à la définition donnée par l'OMS en 1975:

DÉPENDANCE AUX SUBSTANCES

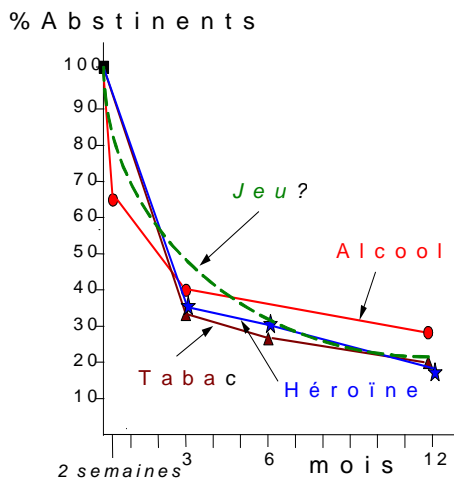
*Un état, psychique et parfois physique, résultant de **l'interaction** entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des **réponses** comportementales ou autres qui comportent **toujours** une **compulsion** à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La **tolérance** peut être présente ou non".*

Le terme **réponse** est à prendre dans le sens particulier de la physiologie du comportement. Presser sur un levier pour obtenir d'un distributeur automatique la délivrance d'un biscuit est une **réponse**. Le biscuit, qui récompense le comportement, est dénommé **renforçateur** ou *renforcement*, car il augmente la probabilité de survenue des réponses.

Cette définition se garde de qualifier le produit de **drogue**. Elle met l'accent sur **l'interaction**, c'est à dire le lien qui attache à la substance. Pour elle, le produit n'est pas chargé de quelque puissance maléfique qui accroche. C'est le sujet qui s'accroche à lui. Cela se passe dans le cerveau.

Si l'on se décide à ne plus parler de drogues, la notion de **drogues dures** et de **drogues douces** devient vide de sens. Estimer la force d'un produit revient à mesurer celle du lien qu'il crée. On peut évaluer la facilité à être accroché, mais le meilleur critère me semble plutôt la difficulté à s'en détacher, tant il est des colles qui semblent bien prendre mais ne tiennent pas avec le temps. Les courbes de survie dans l'abstinence de sujets qui s'arrêtent de boire, de fumer ou de se piquer à l'héroïne sont tout à fait superposables. Mieux, il est clair que si l'on avait tracé la même courbe pour ceux qui essaient de s'arrêter de jouer, elle eût été comparable, bien qu'il n'y ait là aucun produit.

Quel que soit le produit auquel quelqu'un est accroché, ce produit est dur **pour lui.**

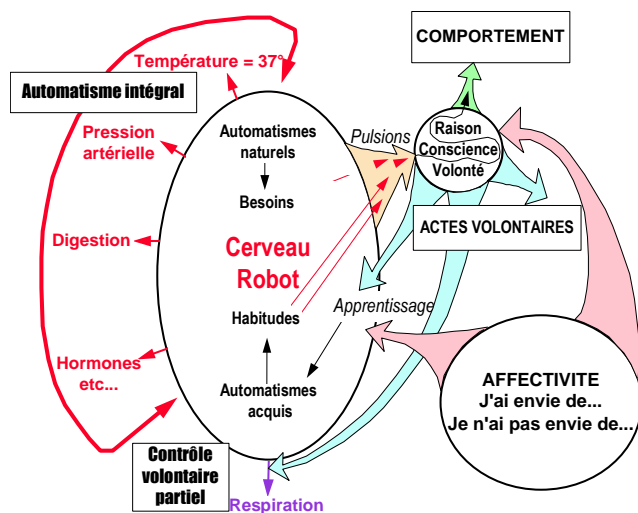


Mon sentiment est qu'on devrait sémantiquement bien séparer la notion de **Drogue** et celle de **Dépendance**. On devrait réserver le terme de drogue aux produits qui altèrent le fonctionnement psychique. Il est ainsi des drogues, comme le LSD, les champignons hallucinogènes, qui ne génèrent pas de dépendance, des produits qui génèrent une dépendance psychique comme le tabac, ou physique comme les corticoïdes, les bêta-bloqueurs, et des produits comme l'héroïne, la cocaïne et l'alcool, qui génèrent les deux

Le deuxième moyen d'apprécier la force du lien de dépendance est de mesurer les sacrifices que l'on est prêt à faire pour obtenir le produit, en temps en argent. A ce titre, c'est le tabac qui soutire le plus d'argent aux plus pauvres de la planète.

Une troisième possibilité est de mesurer le pourcentage de gens qui deviennent dépendants par rapport à ceux qui ont essayé. Tout devient alors plus clair. Un même produit peut engendrer des attitudes très différentes. Quatre-vingts pour cent des gens qui boivent régulièrement de l'alcool y cherchent simplement un plaisir hédonique, une convivialité dont ils se passeront facilement si cela devient nécessaire. Pour 10%, c'est une drogue terrible qui les conduira à la déchéance sociale et à la mort. Entre les deux, 10% vont jouer les ludions, plonger dans la boisson et refaire surface, au prix de tentatives épuisantes pour contrôler leur consommation dans des limites **raisonnables**.

La *force* d'une substance n'est donc pas dans le produit, mais dans le cerveau de celui qui le consomme, dont cela amène à analyser le fonctionnement.

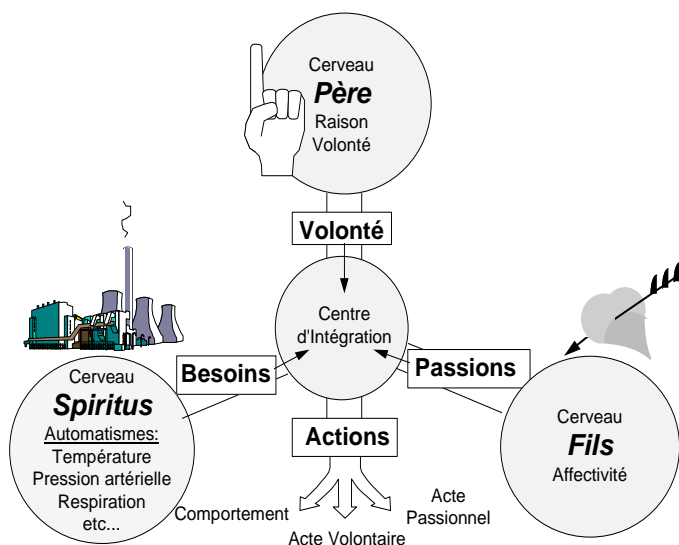


L'homme de la rue n'attribue au cerveau qu'une activité consciente, aboutissant à la réalisation d'actes volontaires à la suite de raisonnements logiques. Mais la physiologie élémentaire sait bien que ce n'est que la partie émergée de l'iceberg, et que cette activité *noble* n'est possible que parce que sont contrôlées automatiquement, en majeure partie par le cerveau, une foule de paramètres vitaux. Automatisme intégral pour la régulation de la température corporelle, de la pression artérielle, du débit cardiaque, des adaptations circulatoires, des phénomènes digestifs, des sécrétions hormonales, de la posture, du tonus musculaire, de l'équilibration etc... Automatisme partiellement contrôlable pour la respiration, qui règle finement

notre $paCO_2$, paO_2 et le pH sanguin. On peut volontairement s'arrêter de respirer, ou hyperventiler pour gonfler un matelas pneumatique. On voit bien qu'il ne s'agit là que de prises de contrôle temporaires, et que la lutte entre le cerveau conscient, rationnel et volontaire et le cerveau automatique est perdue d'avance. Nous ne sommes pas construits pour résister à la pression de structures en charge de régulations vitales.

L'air étant partout, l'automate peut à lui seul assurer la régulation de nos échanges gazeux en réglant finement le fonctionnement de la pompe respiratoire. Mais les besoins de notre machine vitale sont plus étendus. Il faut l'approvisionner en eau et en fuels. L'activité de recherche de nourriture et de boisson passe nécessairement par la partie consciente et rationnelle du cerveau. Les capteurs internes du cerveau automatique, lorsqu'ils détectent un déficit, adressent des messages au cerveau conscient qui les ressent comme des besoins impérieux et va se mettre au service de l'approvisionnement.

Même s'il en a l'apparence, l'acte qui en résulte n'est donc pas un acte volontaire, car il n'est pas la conséquence d'un raisonnement logique, mais un **comportement**. Sa caractéristique est qu'il cherche à être réalisé de façon impérieuse et compulsive, contre la raison et contre une volonté contraire. C'est exactement ce qui caractérise le mode d'expression du comportement de dépendance. Tout se passe donc comme si une force émanant du cerveau automatique exigeait un approvisionnement en une substance étrangère à l'organisme, comme si elle était indispensable à la survie.



"Dieu a fait l'Homme à son image", ce à quoi Voltaire répondait "Oui mais, depuis, l'Homme le lui a bien rendu". Lorsque les théologiens du III^e Siècle introduisirent le concept de Sainte Trinité, donnant l'image d'une divinité unique pourtant composée de trois parties indépendantes, on peut se demander si ils n'auraient pas pris pour modèle, Voltairiens avant l'heure, ce fonctionnement mystérieux du cerveau de chacun d'entre nous, où une décision d'action est prise comme un compromis entre trois forces très indépendantes, celle de la raison, du jugement, celle de l'affectivité, du coeur, qui, selon Pascal, "a ses raisons que la raison ne connaît point", et celle des besoins vitaux.

A l'appui de cette thèse, qui ferait du *Spiritus Sanctus* le support des fonctions vitales, je ferai remarquer qu'en latin le mot *spiritus* ne signifie pas *esprit*, mais *souffle*. On en retrouve la racine dans "respiration", *inspiration*, *expirer*, *soupir*. Or il est clair qu'en ces temps anciens, le signe essentiel de la vie était la respiration, et que c'est toujours le cas, à en croire un slogan récent incitant à l'arrêt du tabac "le souffle c'est la vie".

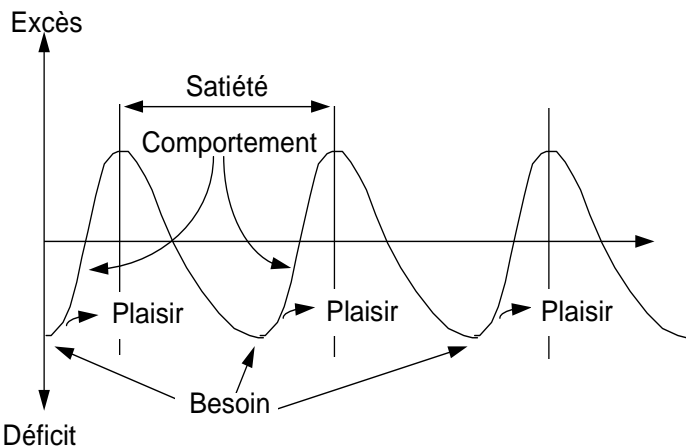
Il est nécessaire de comprendre le fonctionnement basique de ces structures cérébrales automatiques. Elles se préoccupent avant tout de **régulations**, c'est à dire de maintenir un équilibre homéostatique garantissant les meilleures conditions de fonctionnement de l'organisme. Or à la base de toute régulation, on retrouve **un système oscillant**. Régulé à 19°, le thermostat d'un radiateur n'assure pas une température constante de 19° dans la pièce. Quand la température baisse au dessous d'un niveau *plancher*, il met le radiateur en marche jusqu'à ce qu'elle atteigne un niveau *plafond*. Il coupe alors le chauffage jusqu'à ce que la température baisse à nouveau au niveau de la valeur définie comme plancher. Ainsi, tout au long de l'hiver, la température n'est pas fixe à 19°, mais oscille autour de cette valeur affichée. Il en est ainsi pour le réglage de notre température corporelle, avec évidemment une complexité de régulation beaucoup plus grande. Si nous considérons le comportement alimentaire, on peut le considérer comme initié par un déficit qui s'exprime par un besoin, la *faim*. Celle-ci **sort le loup du bois**, proverbe qui exprime bien le caractère compulsif et irrationnel du comportement. Celui-ci, ayant satisfait à un besoin vital, est récompensé par un **plaisir**, récompense qui garantit en quelque sorte que ce comportement sera à nouveau effectué lorsque le besoin reviendra. Survient alors un rassasiement qui arrête le comportement. Tenter de le poursuivre est pénalisé au contraire par l'apparition d'un déplaisir, d'un dégoût. Ceci démontre bien que l'origine de ce plaisir que j'appellerai **archaïque** n'est pas dans la qualité de la nourriture absorbée, mais dans le fait qu'elle assouvit la faim. Il se différencie d'un plaisir **hédonique** lié aux qualités organoleptiques d'un aliment en ce qu'il est inépuisable. On ne se lasse jamais du plaisir d'ingurgiter n'importe quelle nourriture lorsqu'on est affamé.

Ce rassasiement marque le début d'une période de **satiété**, qui se définit comme l'intervalle qui sépare la fin d'un repas du début du repas suivant. Ainsi, l'équilibre nutritionnel est assuré grâce à la répétition périodique d'un cycle **besoin-comportement** récompensé par un **plaisir-rassasiement-satiété-besoin** contrôlé par le cerveau automatique.

Nous sommes dépendants d'une foule de choses, de l'eau qu'on boit, de l'air qu'on respire, de la température extérieure. La dépendance est un mécanisme normal extrêmement puissant. Des raisons biochimiques complexes qui commencent à peine à être élucidées peuvent expliquer pourquoi certaines substances interfèrent avec ces cycles comportementaux, les **parasitant** au profit d'un approvisionnement qui ne nous est pas indispensable et nous est parfois nocif.

La dépendance à une substance est un comportement d'auto-administration automatique très peu sensible à la volonté, évoquant l'autorégulation de l'approvisionnement, comparable à la régulation d'approvisionnement en substances indispensables à la vie, comme la nourriture, par un cycle où se succèdent besoin, comportement récompensé par un plaisir, rassasiement, satiété jusqu'à l'apparition d'un nouveau besoin.

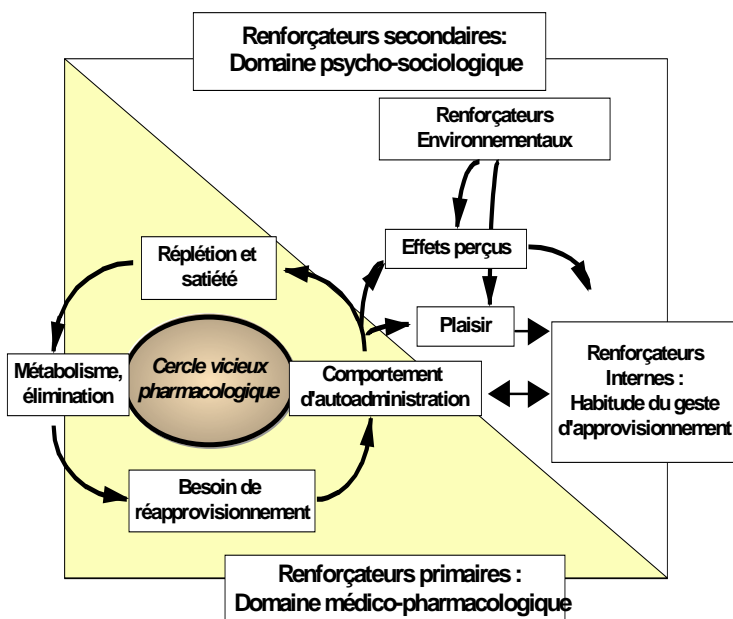
Tout se passe comme si des structures cérébrales qui contrôlent l'approvisionnement en substances nécessaires à la vie étaient "**piratées**" et se mettaient au service d'un approvisionnement régulier en substances étrangères à nos besoins réels



Mais le cerveau automatique est également bien utile en ce qu'il est capable d'acquérir de nouveaux automatismes, qui nous permettent d'accomplir des tâches fastidieuses sans ressentir de fatigue particulière et en pensant à autre chose, comme conduire une voiture pendant de longs trajets ou dans des encombrements urbains. Le mécanisme d'acquisition de ces automatismes est l'**apprentissage**. A la base de tout apprentissage, la **répétition**. Toute tâche répétée un certain nombre de fois devient plus facile à mesure qu'elle s'automatise. Jadis, les instituteurs étaient appelés des répétiteurs. Plus un geste est répété souvent, plus il est

automatique et devient lui même involontaire et prégnant. La substance qu'on s'auto-administre est dite **renforceur primaire**. Viennent s'y adjoindre une foule de **renforceurs secondaires**, liés à une liaison pavlovienne entre son absorption et une situation interne ou environnementale. On ne mange pas que pour régler sa glycémie, la nourriture ingérée étant le renforceur primaire. On mange aussi parce qu'il est l'heure de se mettre à table, qu'on vous offre un gâteau, pour tromper l'ennui, fêter ou se consoler. Une foule de signaux deviennent des appels à consommer, et d'autant plus que le niveau plasmatique du renforceur primaire baisse vite, car plus le réapprovisionnement doit être fréquent, plus nombreuses seront les situations associées.

La dépendance installée apparaît donc comme un système extrêmement complexe, où se mêlent et s'entrelacent des besoins primaires et de très nombreux facteurs biologiques personnels, psychologiques, culturels, l'influence des habitudes et des facteurs environnementaux et sociologiques.



La prise en charge des sujets dépendants doit donc tenir compte de tous ces aspects pour atteindre au maximum d'efficacité.

LA DÉPENDANCE AU TABAC

Clairement, le tabac induit une dépendance. Que 70% des patients ayant eu un infarctus du myocarde, 50% des opérés de cancer du poumon refusent, que plus du tiers des médecins pourtant avertis du risque fument autant que la population générale en dit long sur la force de ce comportement.

Contrairement au jeu pathologique, un support pharmacologique est certain. **Il n'y a**

pas de tabagisme sans tabac. Les substituts qu'ont trouvés les fumeurs pendant la guerre, eucalyptus, armoise etc... n'ont jamais acquis droit de cité. Quant aux gestes d'approvisionnement, ils sont d'une grande variété. Il n'y a guère de

commun entre priser, chiquer, fumer la pipe ou la cigarette, sinon un commun dénominateur: le tabac. Un seul point intéressant: hormis certaines pratiques chamaniques où sont recherchés les effets aigus toxiques, le tabac n'a jamais été consommé sous forme de boisson, comme le thé ou le café, ce qui peut donner à réfléchir sur les facteurs pharmacologiques que recherche le consommateur.

Cherche-t'il les effets pharmacologiques de la nicotine?

Elle est un candidat sérieux au titre de substance addictive du tabac. C'est l'alcaloïde le plus abondant du tabac, on ne le trouve en quantité importante que dans le tabac. Elle a des effets pharmacologiques qui pourraient être recherchés et qui seront étudiés ultérieurement en détail.

Effets psycho-actifs. Les fumeurs disent que la cigarette les stimule et qu'elle améliore les performances psychiques. Mais, privé de tabac, le fumeur ressent un syndrome de sevrage qui le perturbe énormément. Le soulagement que lui apporte la cigarette ne lui permet que de retrouver un fonctionnement normal. Il n'y a pas d'études prouvant que l'effet favorable aille au delà. Chez les non-fumeurs, la nicotine a été rarement étudiée, ne serait-ce que pour des raisons éthiques, et semble plutôt perturber les sujets. Dans mon laboratoire, nous n'avons pas trouvé de différence de performances à des tests de mémorisation et psychométriques entre des fumeurs, des non-fumeurs et des sujets en sevrage vus de semaine en semaine. Si ces effets sur l'attention et la mémoire étaient si nets qu'ils puissent expliquer l'usage du tabac, c'est dans les classes préparatoires aux concours difficiles qu'on devrait trouver les fumeurs, et non dans les structures de rattrapage.

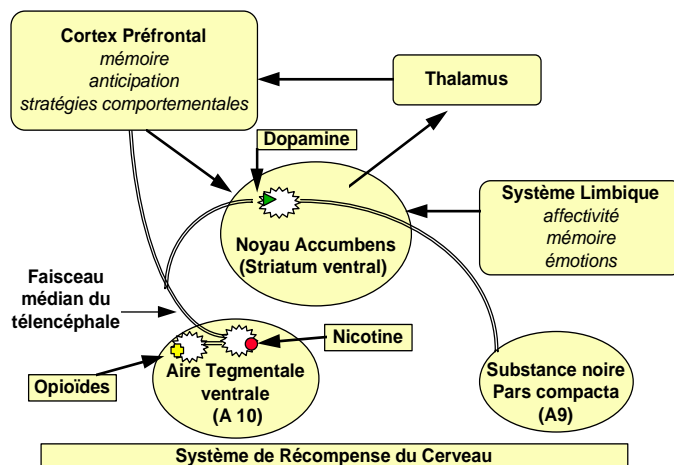
Effets anxiolytiques. La nicotine libère des catécholamines, tout comme la réaction de Cannon qui est une réponse à l'agression. Cette levée d'anxiété constitue le *paradoxe de Nesbitt*. Parmi les explications données, une sorte de mithridatisation par habitude à une imprégnation quasi permanente par les catécholamines, un effet gabaergique central de la nicotine, mais aussi la perception d'une relaxation musculaire réelle liée à la stimulation nicotinique de l'inter-neurone de Renshaw, qui inhibe le motoneurone α .

Effets glycémiques. La nicotine élève la glycémie et pourrait chez certains fumeurs être une automédication leur permettant de combattre les sensations désagréables d'une hypoglycémie spontanée.

Effets hormonaux. Parmi ceux-ci, la stimulation de la sécrétion d'ACTH, qui stimule la production de cortisol. Chaque molécule d'ACTH provient de la scission d'une préhormone, la proopiomélanocortine, qui donne par ailleurs une molécule de β -endorphine, aux vertus sédatives.

Dans tous ces effets, il est bien difficile de trouver un apport positif justifiant qu'on fume. Pas d'euphorie particulière, pas de perte libératrice de contrôle de soi, pas de rêves, d'hallucinations, d'augmentation des performances.

Hormis la réponse vague "c'est bon une bonne cigarette", le fumeur poussé dans ses retranchements ne trouve comme raison à fumer que le besoin impérieux de combler un manque pénible. A ce titre, le tabagisme peut être considéré comme un **modèle d'addiction pure**, et ce n'est pas son moindre intérêt. Or on sait que la nicotine, parmi tous ses points d'action, peut stimuler les neurones de l'aire tegmentale ventrale, qui sécrètent de la dopamine dans le *nucleus accumbens*.

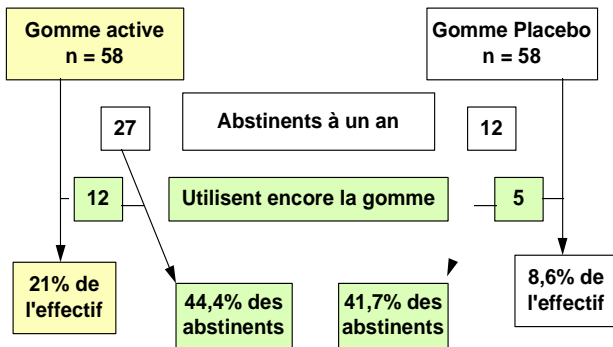


De nombreux travaux considèrent qu'il s'agit là d'une pièce centrale du système de récompense du cerveau, par lequel un comportement utile est naturellement récompensé par un plaisir. On a montré que tous les produits induisant un comportement addictif stimulaient ce circuit.

Pendant, il y a des objections à considérer la nicotine comme la **substance addictive du tabac**. En effet, contrairement aux autres molécules pures extraites de produits addictogènes, la nicotine n'a jamais été utilisée à des fins *toxicomaniaques*. Les modèles animaux publiés sont rares et peu reproductibles.

Pourtant, cette régulation n'est pas aussi étroite qu'on a bien voulu l'affirmer. Certains fumeurs qui n'inhalent pas ont des nicotémies très basses, tout en étant très accrochés au tabac. On peut tout aussi bien regarder le phénomène de titration comme un effet *plafond*, le fumeur s'arrêtant de fumer avant que la nicotémie atteigne un niveau qui deviendrait désagréable. Ce sont les effets cholinergiques vagues qui rendent pénible la première cigarette. La nicotine diminue la consommation de tabac, et l'effet thérapeutique dans le sevrage pourrait être aussi dû à ce phénomène.

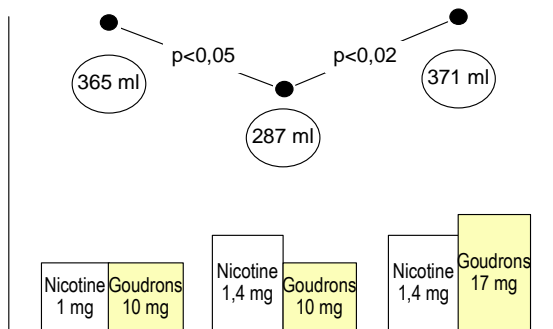
ETUDE RANDOMISEE DE LA GOMME A LA NICOTINE
M. JARVIS et all. *Brit. Med. J.* (1982) 285, 635-642



Cet effet du traitement par la nicotine n'est d'ailleurs pas considérable, moindre que ce qu'on aurait pu attendre de l'utilisation de la drogue pure pour sevrer un drogué, de la morphine pour sevrer un opiomane. Dans un travail de Jarvis, l'utilisation prolongée de gomme à la nicotine par les sujets qui ont arrêté de fumer ne diffère pas de celle de gomme placebo, ce qui n'est pas en faveur d'une addiction à la gomme nicotine. Enfin, comme on absorbe fatalement de la nicotine en fumant, il est clair que si le fumeur cherche un autre produit dans le tabac dont il régule l'absorption, il régulera par voie de conséquence celle de nicotine, que l'on pourrait alors voir comme un simple *traceur*

On ne peut donc écrire l'identité *Nicotine* \equiv *Tabac*..

Volume de fumée inhalé par cigarette en fonction des rendements en nicotine et en goudrons



D'après WOODMAN G et coll. *Eur..J. Respir. Dis.* 1987; 70: 316-21.

Woodman a fait fumer des cigarettes avec un air chargé en krypton radioactif. Un compteur Geiger sur la poitrine permettait d'évaluer la quantité de fumée réellement inhalée par le sujet. Il a montré clairement que l'inhalation diminuait si l'on augmentait le rendement en nicotine des cigarettes, mais qu'elle augmentait si l'on augmentait leur rendement en goudrons, comme si le fumeur recherchait quelque chose venant avec les goudrons. S'agit-il d'arômes, dont nous ne savons rien, de ces nombreux autres alcaloïdes du tabac, dont la pharmacologie est très mal connue?

Des études récentes ont permis de retrouver dans la fumée des substances inhibitrices de monoamine-oxydases (IMAO), parmi lesquelles l'harmane et le norharmane. On connaît l'effet antidépresseur des IMAO, et l'on sait que des syndromes dépressifs se manifestent à l'arrêt du tabac. L'attachement au tabac pourrait alors être une automédication chez certains déprimés. Mais chercher "la" substance addictive du tabac tient peut-être de la chasse à la licorne. Ce serait le cas si l'addiction n'était pas l'effet d'une seule molécule, mais d'une savante synergie entre divers composants. A titre d'exemple, l'inhibition des monoaminoxidases est capable de prolonger et d'amplifier les effets catécholaminergiques de la nicotine, comme nous l'avons montré dans mon laboratoire sur la locomotricité du rat avec l'harmane et avec la selegiline, qui est un IMAO-B. La stimulation locomotrice par la nicotine est attribuée à la libération de dopamine dans le *nucleus accumbens*. Malgré cet effet des IMAO et un traitement prolongé, les rats n'ont pas développé de choix préférentiel pour la solution de nicotine. On le voit, le champ de recherches est immense, et, hormis la pharmacologie propre de la nicotine, inexploré.

Le rôle de la nicotine apparaît donc comme vraiment mystérieux. L'échec commercial des cigarettes sans nicotine laisse supposer qu'elle est indispensable. Pourtant, la nicotine seule n'a jamais été utilisée à des fins toxicomaniaques, et les fumeurs n'aiment pas les substituts nicotiniques, qui n'entraînent pas vraiment de dépendance.

Une réponse pourrait être donnée par l'expérience réalisée par Caroline Cohen, qui a préparé sa thèse de sciences dans mon laboratoire et travaille maintenant dans un centre de recherches pharmaceutiques. Elle a choisi des rats d'une race sensible. Elle a sélectionné ceux qui s'agitaient le plus lorsqu'on leur injectait de la nicotine. Elle les

a mis à jeun le soir pour qu'ils arrivent affamés le matin dans une cage d'expérience équipée d'un levier-actif qui distribuait des mini-biscuits. Un autre levier sans effet servait de témoin. Quand les rats, rapidement, ont appris à presser le bon levier, elle lui a fait cesser de distribuer des biscuits, et il a désormais commandé une injection intraveineuse de nicotine diluée dans du sérum salé. Les rats se mirent à presser ce levier jusqu'à 5 fois plus souvent que le levier-témoin qui ne faisait injecter que le solvant. De ces rats elle a fait deux groupes. L'un continuait à recevoir la nicotine, l'autre simplement le sérum salé. Elle a alors associé à la pression des leviers-actifs un spectacle son et lumière pour rats: une lampe s'allumait pendant une seconde tandis qu'un son retentissait, puis l'injection arrivait. (Le levier-témoin ne faisait injecter que le solvant, sans aucun spectacle). Après une dizaine de jours, les rats recevant la nicotine ont continué à presser leur levier, sans changement, mais ceux qui recevaient le solvant n'ont pas jugé le spectacle suffisamment intéressant pour le presser plus souvent que le levier-témoin.

Un chercheur moins averti que Caroline aurait conclu que les rats étaient vraiment dépendants de la nicotine. Elle non. Elle a supprimé la nicotine, les deux leviers ne faisaient plus injecter que du sérum salé. Et le miracle est arrivé: Pendant **DEUX MOIS** les rats ont continué à presser ce levier **uniquement pour avoir le spectacle son et lumière!** Ils continueraient sans doute encore si elle n'avait pas arrêté l'expérience. De plus, ils se sont mis à **AUGMENTER** au fil du temps le nombre de leurs appuis, jusqu'à 50% de plus que quand il donnait de la nicotine. Ce n'était pas un attachement au levier, car quand elle a supprimé le spectacle, les pressions se sont faites de plus en plus rares, pour devenir identiques sur les deux leviers en une quinzaine de jours.

Cette expérience démontre que la nicotine n'est pas nécessaire au maintien d'un comportement. Plusieurs travaux aux USA ont montré que la nicotine seule, même injectée par voie intraveineuse, diminuait moins le besoin de fumer que des cigarettes sans nicotine. Les fumeurs préfèrent ces cigarettes aux gommes à la nicotine. Mieux, en ces temps de prohibition de la fumée dans les pubs, de fausses cigarettes que l'on n'allume pas et qui ne contiennent ni tabac ni nicotine ont un certain succès commercial. On se contente de manipuler ces tubes en plastique, imitant parfois le papier pour faire plus vrai, et d'en aspirer des arômes de vanille, de menthol ou d'herbes diverses. (Ciganot, Yixing Herbal Cigarettes, Smoker's Option). Certaines cigarettes électroniques, qui produisent même une vapeur qui donne l'illusion de la fumée grâce au propylène glycol, ne contiennent même pas de nicotine.

On peut comprendre que des rats aient appris à s'injecter la nicotine dans ces conditions expérimentales, puisque c'était le même levier qui leur donnait le biscuit alors qu'ils étaient affamés. Leur glycémie était donc certainement basse. Or la nicotine a un peu le même effet que le biscuit, elle augmente la glycémie. Cela peut expliquer pourquoi ils se mettent à appuyer pour s'injecter la nicotine. Mais pourquoi continuer, uniquement pour le son et lumière, alors qu'il n'y a plus de nicotine? J'avance une hypothèse qui éclaircirait le mystère de la dépendance. Elle pourrait expliquer pourquoi la nicotine a tout compte fait si peu d'importance, quand les situations qui appellent à fumer en ont autant, et pourquoi elle est indispensable à l'acquisition de la dépendance.

"Oh temps, suspends ton vol..."

Inexorablement, le temps s'écoule. Une des particularités de l'Homme est qu'il a toujours eu le rêve de l'arrêter, de le fixer. Les fresques rupestres, l'écriture, les livres, les statues, les dessins, la peinture, la photographie sont ces tentatives désespérées pour que tout ne soit pas emporté dans le néant par le long fleuve de la vie, pas toujours tranquille. Mais avant ces extensions artificielles de mémoire, nous portions déjà en nous cette nécessité de se faire des points de repère, comme un danseur de valse fixe successivement l'orchestre, le bar, l'entrée, avant que, l'œil fixe, il voie passivement dans un vertige défilé devant lui une bande indistincte multicolore.

Chacun a dans sa vie des **ÉVÈNEMENTS MARQUANTS**. En général, c'est parce qu'ils ont provoqué une émotion forte, ou un stress important. Une explication est que le cerveau a été à cette occasion inondé par des hormones (adrénaline et noradrénaline), qui vont fixer ces événements dans la mémoire. Cela rappelle un peu les photos que l'on prend au cours d'un voyage. Au bout d'un certain temps, on a oublié les détails du voyage. Les souvenirs finissent par se résumer à la succession des photos, que l'on se repasse avec plaisir. La répétition stabilise dans la mémoire ces événements repères, et les enfants nous lassent souvent avec leurs jeux répétitifs. *"Papa, raconte nous encore l'histoire de..."*. Ces repères sont rassurants, et indispensables à notre équilibre dans un environnement mouvant.

Or la nicotine agit tout à fait comme le stress. Elle inonde le cerveau d'adrénaline et favorise la mise en mémoire. Elle aurait donc permis aux rats d'y graver l'évènement **son et lumière**. Elle est donc nécessaire pour faire associer dans le cerveau la pression sur le levier et le spectacle. Mais une fois l'association faite et consolidée par répétition, son rôle est terminé. Le spectacle pour un rat n'est pas suffisamment intéressant pour qu'il soit un **événement marquant**, mais sa répétition en présence de nicotine en a fait un **ÉVÈNEMENT MARQUÉ** par l'effet d'un agent totalement étranger à l'évènement, la nicotine.

Les circonstances diverses où l'on fume sont donc des **événements marqués**. Marqués, car ce n'est pas la situation elle-même qui provoque le marquage, c'est l'action d'un objet extérieur, la cigarette. Mais, dans ce cas, fumer **FAIT PARTIE** de la situation gravée, la cigarette est dans le tableau, elle est sur la photo. On reproduira avec plaisir cette situation, mais on ne la dissociera pas de la cigarette. Elle aussi sera gravée dans la mémoire. Si le photographe vient toujours se mettre sur la photo, il devient l'élément constant de toutes les situations photographiées, donc le plus important. C'est ce qui fait la célébrité des présentateurs de journal télévisé, ou d'animateurs d'interviews, qui éclipsent celle de leurs invités.

L'intéressant dans le travail de Caroline, c'est que les rats qui continuent pendant plus de 2 mois à appuyer sur leur levier uniquement pour avoir leur spectacle son et lumière, alors qu'ils n'ont plus de nicotine, **AUGMENTENT** peu à peu la fréquence de leurs appuis. Ils ne l'ont pas fait quand ils recevaient la nicotine, car augmenter la dose les aurait sans doute rendus malades. On sait que la nicotine **freine** la consommation de cigarettes, et qu'elle n'est pas appréciée par les fumeurs. Tout se passe donc comme si elle avait été indispensable pour mémoriser, marquer la situation, mais était ressentie par la suite comme une intruse, parasite, empêchant le plein développement du comportement. Un peu comme on apprécie au début la présence du copain qui vous a fait rencontrer votre copine, mais au bout d'un certain temps on trouve qu'il s'incrute un peu, et qu'on serait bien mieux seul avec elle.

Un fumeur me disait ainsi avec quelque regret d'avoir repris que, lors de sa dernière tentative, il avait été surpris de l'intensité inconnue avec laquelle il avait vécu des instants agréables, comme apprécier un paysage, écouter de la musique. Comme si la cigarette aurait été **de trop** en ces moments. C'est tout à fait opposé à ce que craignent les fumeurs, qui se disent: "*Comment pourrais-je vivre et apprécier ces instants de bonheur sans cigarette?*".

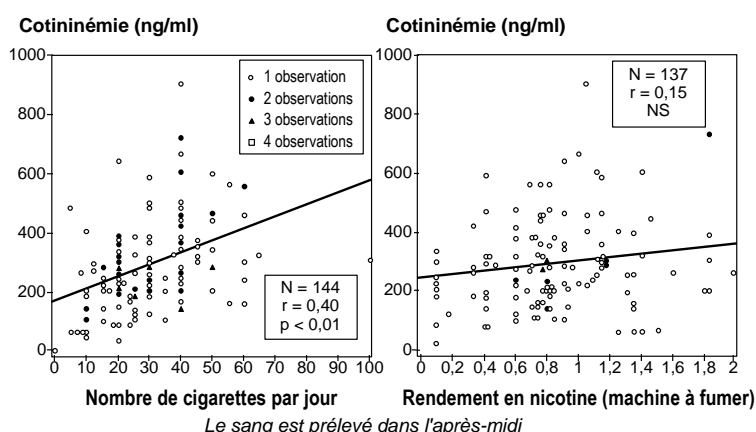
L'absorption des composants de la fumée par le fumeur

Lorsqu'on boit 100ml d'une boisson alcoolisée à 10%, on peut affirmer que 10ml d'alcool pur sont entrés dans l'organisme et ont été absorbés. Peut-on en dire autant sachant le nombre de cigarettes fumées et leur force?

La cotinine est le métabolite principal de la nicotine. Sa demi-vie plasmatique d'une quinzaine d'heures en fait un marqueur du tabagisme moyen. Un travail de Benowitz montre que le nombre de cigarettes quotidiennes ne prédit que très mal la cotinémie. Certes la corrélation entre les deux variables est positive et significative, mais le coefficient de corrélation r n'est que de 0,4. Or le carré du coefficient de corrélation r^2 mesure le pourcentage de la variance de la cotinémie qui peut être expliquée par le nombre de cigarettes fumées, soit 16% dans le cas présent.

Cotinémie en fonction du nombre de cigarettes fumées et de leur rendement en nicotine

D'après BENOWITZ NL et coll. New Eng. J. Med. 1983; 139-42



C'est très peu, et l'on peut juger de l'importance de la dispersion des mesures individuelles, puisqu'il se trouve un fumeur de 5 cigarettes par jour qui arrive à avoir une cotinémie deux fois supérieure à celle d'un fumeur de 5 paquets.

Cette faible corrélation tient à ce que la fumée est un fluide gazeux, et que le fumeur peut à son gré, en modifiant le nombre des bouffées qu'il tire d'une cigarette, leur volume, le pourcentage de la bouffée qu'il va finalement inhaler, après l'avoir mêlée à de l'air extérieur

comme un véritable carburateur de précision, la profondeur de l'inhalation etc... S'y ajoutent les variations individuelles du métabolisme de la nicotine et de la cotinine, qui ne sont pas des marqueurs chimiquement stables. L'absence totale de corrélation avec le rendement en nicotine tel qu'il est imprimé sur les paquets de cigarettes est plus troublant encore, car il pose le problème de l'intérêt des cigarettes légères.

Pour comprendre ce point, il faut comprendre comment est mesuré ce rendement. Une cigarette est constituée d'un boudin de tabac enveloppé de papier fin. On continue à estimer à un gramme la quantité de tabac, en faisant référence à l'ancienne gauloise sans filtre, mais les cigarettes actuelles n'en contiennent guère que 750mg, et même

500mg. Le tabac contenant de 15 à 20 mg et jusqu'à 25mg de nicotine par gramme, ce boudin de tabac contient donc de 8 à 20mg de nicotine. On peut encore diminuer cette quantité en incorporant du tabac reconstitué, sorte de papier fait avec des nervures de feuilles de tabac, très appauvri en nicotine par les lavages. **Il n'y a pas de goudrons dans le tabac.** Les goudrons sont des produits synthétisés lors de sa combustion. Vouloir les doser dans le tabac à rouler est une ineptie. Lorsque la cigarette comporte un filtre, celui ci est relié au corps de la cigarette par le papier manchette, souvent coloré pour imiter le liège.

Afin d'assurer une constance dans la force et le goût de leurs cigarettes, les manufacturiers, bien avant la guerre de 1939, ont mis au point un système de contrôle basé sur le **rendement** en nicotine et goudrons dans des conditions standard de fume. Une **machine à fumer** a été construite dans ce but. Elle comporte une seringue mécanique qui aspire des bouffées de fumée. Celle-ci traverse un filtre Cambridge épais ayant des pores de $0,3\mu$ de diamètre. En amont du filtre, le porte-filtre maintient la cigarette par des **lèvres artificielles** en caoutchouc qui assurent l'étanchéité sans la comprimer. Les bouffées sont aspirées selon standard international suivant, basé sur la façon de fumer en moyenne à l'époque, à savoir des bouffées de 35ml prises en deux secondes à intervalle d'une minute. Un fil tendu est placé à 23 mm de l'extrémité buccale de la cigarette, ou 8mm avant le filtre ou 3mm avant la manchette s'il existe un filtre. La combustion du fil libère un interrupteur qui arrête la machine.

Les particules de la fumée sont retenues par le filtre Cambridge sous forme d'un dépôt brunâtre dénommé "**condensat**". On mesure l'augmentation du poids du filtre, on dose l'eau et la nicotine du condensat. Le reste, où *plusieurs milliers de substances ont été identifiées*, est appelé **goudrons**. C'est le résultat de ces dosages qui est imprimé sur les paquets de cigarettes. Il n'exprime donc pas une **teneur** de la cigarette en nicotine et goudrons, mais un **rendement** obtenu dans des conditions très précises, qui spécifient en particulier l'hygrométrie du local où étaient stockées les cigarettes avant le contrôle, la température de la pièce, son hygrométrie, la vitesse de l'air autour de la machine etc...

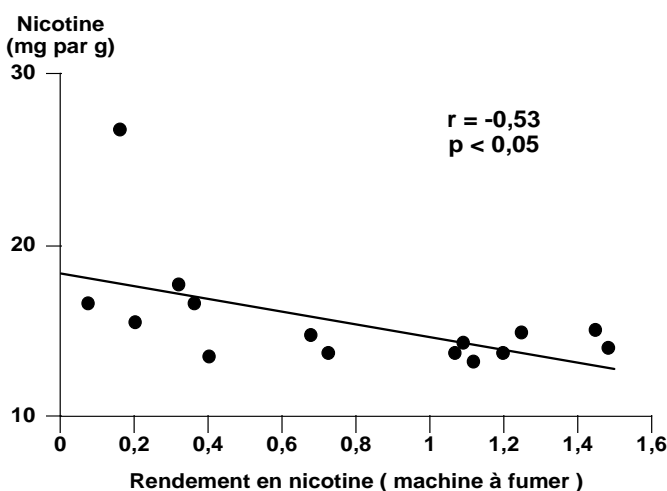
On est donc très loin des conditions réelles de fume par un fumeur.

Pour faire des cigarettes légères, beaucoup pensent qu'on utilise du tabac léger. Bien au contraire, plus le rendement en nicotine est faible, plus on utilise des tabacs corsés, ce qui est logique car ils sont plus riches en arômes, et qu'il faut bien que le fumeur trouve quelque avantage à ces cigarettes pour qu'elles se vendent. Les moyens de réduire le rendement en nicotine et goudrons sont les suivants:

1.- *Mettre un peu moins de tabac par cigarette.* Pour garder un volume acceptable, on utilise le *tabac reconstitué*.

On récupère les nervures des feuilles, auparavant jetées, qu'on transforme en un papier fin. Découpé en fines lanières, il foisonne beaucoup et occupe beaucoup de volume. Il perd beaucoup de nicotine et d'arômes dans les eaux de lavage, au point qu'on en réincorpore une partie (ce qui est à la base du procès fait aux USA aux compagnies tabagères, accusées d'ajouter de la nicotine au tabac *pour le rendre plus addictif*).

TENEUR EN NICOTINE DU TABAC DES CIGARETTES EN FONCTION DU RENDEMENT EN MACHINE A FUMER



2.- *Favoriser la pyrolyse et diminuer la pyrosynthèse.* Une combustion plus vive augmente la destruction de la nicotine et diminue la production de goudrons. Le tabac reconstitué, aérant la cigarette, ainsi que l'utilisation de papiers poreux permettent d'augmenter l'aération du foyer de combustion.

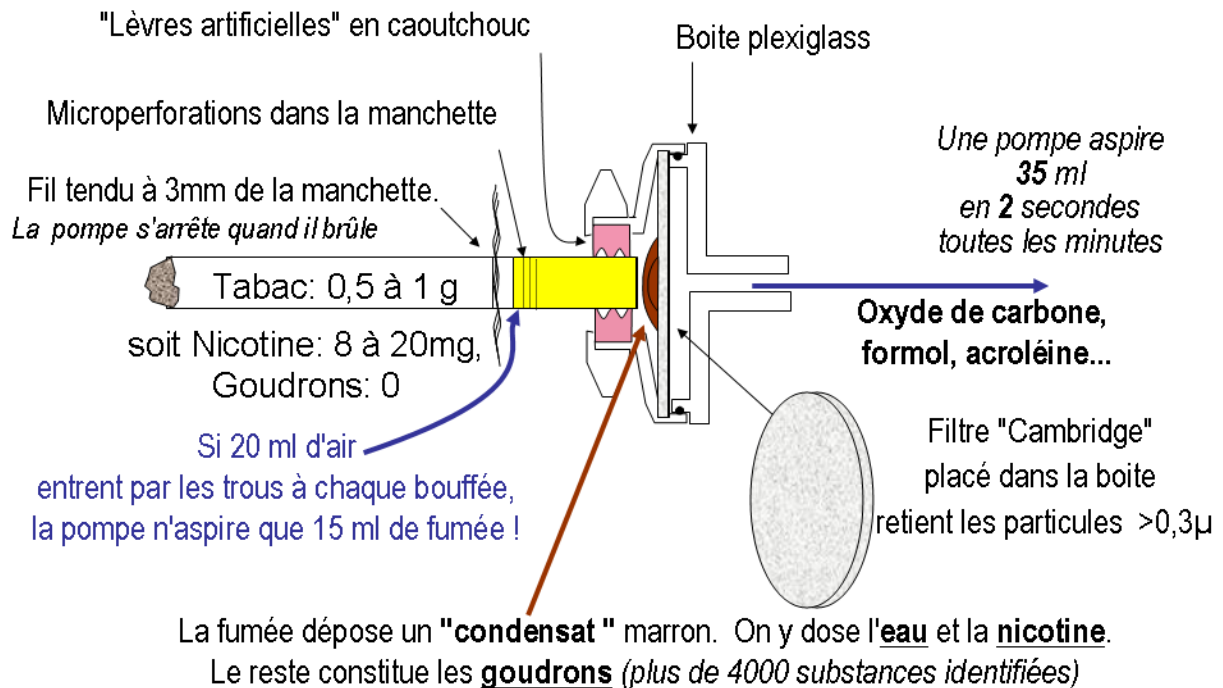
3.- *Munir la cigarette de filtres sophistiqués.*

4.- *Ventiler la cigarette.* Des trous microscopiques sont percés dans le papier manchette.

Lorsque la machine aspire une bouffée de 35ml, une partie passe par ces événements, qui est simplement de l'air de la pièce. Si 20ml arrivent par cette voie, seuls 15ml de fumée traverseront le filtre Cambridge. La ventilation, en refroidissant les filtres des cigarettes, augmente par ailleurs leur efficacité.

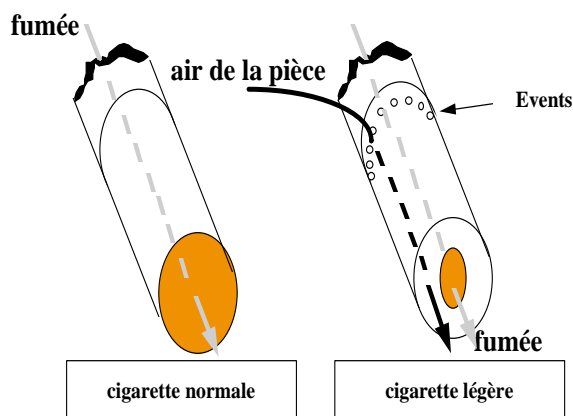
LE MYSTÈRE DES CIGARETTES LÉGÈRES :

La machine à fumer



Il est facile de différencier le mégot d'une cigarette légère en regardant l'extrémité buccale du filtre. En effet, l'air qui est entré par les événements de ventilation n'a aucune raison de colorer le filtre dont la périphérie reste claire.

La fumée ayant coloré le centre, l'aspect est celui d'une cocarde, alors que le filtre d'une cigarette non ventilée est uniformément coloré.



Mais un fumeur a plus d'un tour dans son sac pour obtenir ce qu'il souhaite, même d'une cigarette ultralégère. Il peut tirer des bouffées plus importantes, et l'on estime à plus de 80ml le volume moyen des bouffées prises d'une cigarette légère.

Cette augmentation se fait par l'augmentation de la durée d'aspiration, plus de 4 secondes, et non par sa vitesse, qui demanderait un effort plus important. Il peut tirer des bouffées plus fréquentes et un plus grand nombre de bouffées de sa cigarette, au lieu de la laisser se consumer en pure perte pendant une minute. Il peut laisser des mégots plus courts, voire fumer un peu du filtre.

Dans tous ces cas, la cocarde sera d'une coloration plus intense, et son centre plus large. En tenant sa cigarette, il peut boucher avec ses doigts une partie des événements, et cela se reconnaît au caractère excentré de la cocarde. Il peut les boucher tous, soit en enfonçant profondément le filtre dans la bouche, et les traces de rouge à lèvres trahissent ce comportement chez les femmes. Certains ont même trouvé que la cigarette était meilleure en entourant le filtre de ruban scotch. Dans ce cas, la coloration du filtre devient uniforme.

Il peut simplement enlever le filtre.

Il peut aussi modifier son comportement d'inhalation, inhaler toute la bouffée, inhaler plus profondément, ce qui expliquerait une tendance à la diminution des cancers des grosses bronches chez les fumeurs de cigarettes légères, mais aussi l'augmentation des cancers distaux et des phénomènes emphysemateux.

Regardez dans la rue, dans les cendriers. Vous verrez tous les types de mégots, de la cigarette jetée presque entière au filtre à demi-consumé, et l'énorme variabilité de la coloration des filtres pour une même marque de cigarettes et une même longueur de mégot. Cela vous confortera dans l'idée que le nombre de cigarettes fumées n'est qu'une faible approche de l'intoxication réelle qui est le seul paramètre qui compte du point de vue de la santé.

Si l'on ajoute que le nombre de cigarettes vendues n'est lui même qu'une approche assez imprécise du nombre des cigarettes fumées, car la contrebande, les mégots récupérés qui sont une forme particulièrement nocive de consommation ne sont pas comptabilisés, on voit combien on doit être prudent pour apprécier les effets d'une politique de prévention et prendre des décisions éventuellement inefficaces voire porteuses d'effets pervers.