

J'ai rédigé ce document sur la dépendance et la recherche, qui arrive en conclusion de l'ouvrage d'expertise collective édité par l'INSERM en 2004: "*Tabac Comprendre la dépendance pour agir*", pages 445-462



Dépendance au tabac et recherche

Au musée du Castel Vecchio à Vérone, on peut voir un tableau de Palma il Giovane, peint autour de 1500. Venise... Au premier plan, on jette des cadavres verdâtres dans la lagune, tandis que le Doge en costume d'ors, entouré de notables et d'ecclésiastiques, implore paumes offertes, le regard levé vers le ciel. Dans un nuage qui le nimbe, un Christ en gloire porte sa croix, aidé par des angelots voletant. Le titre : *"Il doge Alvise Mocenigo implora la cessazione della pesta a Venezia"*.

La peste n'a été vaincue qu'après la mise en évidence du rôle du rat et de sa puce et la découverte du bacille par Yersin. Une prophylaxie efficace devint alors possible, en attendant les antibiotiques. Très peu de temps après la publication des premiers cas de SIDA, la recherche s'est mise en route, avec des financements multiples. Le virus a été isolé, les mesures prophylactiques définies, des médicaments actifs apparaissent et les possibilités de vaccination sont explorées.

Rien de tel pour le tabac et le tabagisme. La lutte en est encore aux incantations, exorcismes, autodafés, processions avec bannières et litanies psalmodiées, sermons, prières qui trouvent leurs équivalents dans les grands congrès, campagnes d'affiches, slogans, interventions télévisées de grands prêtres et chasse aux sorcières. Paradoxalement, ce qui est reconnu comme une des plus grandes causes de morbidité et de mortalité ne fait l'objet d'aucune recherche publique autre qu'épidémiologique. Ni laboratoires, ni chercheurs. C'est ce constat qui nous a fait fonder en 1983 la Société de Tabacologie, dont le but est de *"promouvoir la recherche scientifique sur le tabac et le tabagisme et en diffuser les résultats"*. Vingt ans après, le Président de la République déclare la guerre au tabac. Mais alors qu'il présente la recherche comme essentielle dans le plan de lutte contre le cancer, il ne l'évoque toujours pas dans l'éventail des mesures contre le tabagisme.

La politique de la Société de Tabacologie fut d'utiliser ses subventions pour attribuer des bourses d'études à des préparations de thèses sur le tabac. C'était faire d'une pierre deux coups : former un noyau de jeunes chercheurs, et attirer leurs laboratoires d'accueil vers ce champ de recherche. Sur les 35 bourses que nous avons attribuées, 23 ont abouti à une thèse. Cependant, l'échec est total. Deux docteurs seulement ont trouvé une carrière universitaire en psychologie et continuent leur travail sur le tabagisme. Une seule diplômée en sciences de la vie poursuit ses recherches sur les dépendances dans l'industrie pharmaceutique. D'autres ont intégré le marketing pharmaceutique, d'autres font de l'informatique dans des banques ! L'absence de perspectives de carrière anéantit et décrédibilise notre action.

L'intérêt de la recherche

L'épidémiologie a démontré la nocivité du tabac. Elle doit suivre l'évolution de l'épidémie de tabagisme. Mais elle n'apportera rien pour la combattre. La dépendance au tabac est un phénomène aux composantes multiples. Les pressions sociologiques, les susceptibilités individuelles psychologiques et génétiques s'allient à un support pharmacologique. La dépendance est aussi forte quelle que soit la forme d'administration, cigarettes, cigares, prise nasale ou chique. Tous ces aspects mériteraient un énorme effort de recherche à la mesure des conséquences du tabagisme sur la santé publique. Interdictions, campagnes d'affiches et émissions télévisées pavées de bonnes intentions ne suffisent pas à le réduire significativement. L'efficacité de la prévention et de la thérapeutique, comme pour toute discipline, ne peut se passer de recherche.

Les thèmes de recherche

La première approche scientifique du tabagisme est due au Pr. M.A.H. Russell. Elle est le fruit de la rencontre de ce psychiatre londonien avec un biochimiste, Feyerabend, qui mit au point le dosage biologique

de la nicotine et de son métabolite, la cotinine. Tous les travaux ultérieurs trouvent leur source dans la démarche de cette équipe.

Selon une définition de l'OMS en 1975, la dépendance résulte de *l'interaction* d'un produit avec un organisme vivant. Cette définition est un peu réductrice. Le fumeur n'est pas un organisme vivant isolé. La dépendance ne se résume pas à son interaction avec le tabac. Il ne réagit pas avec sa seule physiologie, mais avec sa raison et ses états affectifs. De plus, il baigne dans un environnement social. Tous les facteurs de ces interactions devraient être explorés si l'on veut en extraire les armes pour atténuer les conséquences néfastes de l'usage du tabac .

Le tabac

C'est du tabac que le fumeur devient dépendant. La nicotine est son principal alcaloïde. Elle n'est abondante que dans le tabac. Il était donc normal qu'elle soit considérée responsable de la dépendance. Un des critères en est que la consommation s'adapte pour préserver un apport optimal de substance addictive. Russell a montré que le fumeur modifiait sa façon de fumer lorsqu'on changeait la longueur de ses cigarettes ou leur rendement en nicotine et goudrons. Incriminant la nicotine, il a décrit ce phénomène comme un titrage de la nicotine (*nicotine titration*). (Russell et coll, 1980). Cependant, il commençait déjà à se poser la question : "*Is nicotine important in smoking?*" (Kumar et coll, 1977).

La nicotine

Depuis longtemps, la nicotine a été un outil d'étude du système nerveux autonome. Elle stimule à faible dose mais paralyse à dose forte des récepteurs ganglionnaires à l'acétylcholine, dits *nicotiniques*. Ils ont été mis en évidence dans le système nerveux central. Elle stimule des neurones de l'aire tegmentale ventrale qui libèrent de la dopamine dans le *nucleus accumbens*. Comme c'est un effet commun à la plupart des produits addictifs, il était tentant de formuler le syllogisme : (1) les drogues addictives libèrent de la dopamine dans l'*accumbens*, (2) la nicotine fait de même, (3) elle est donc la molécule *responsable* de l'addiction au tabac.

Pourtant, lorsqu'un chimiste isole une molécule d'une plante addictive, elle supplante rapidement la plante originelle. On ne mâche pas de feuille de coca, on ne fume plus l'opium de France, on utilise la cocaïne et la morphine. La nicotine n'a jamais fait l'objet d'un tel usage toxicomane. Sa toxicité ne peut l'expliquer : les toxicomanes trouvent vite les dilutions et les voies d'administration adéquates. Même dans des circonstances de guerre où les cigarettes s'achetaient au marché noir, elle n'a jamais été un objet de trafic. Le prix de nicotine extra pure est en 2003 de 350 € le litre chez FLUKA, soit 0,00035 € le mg, l'équivalent de 150 paquets de cigarettes pour un euro. Aucune "*drogue*" n'est aussi bon marché...

On obtient facilement que des rats appuient avec une fréquence élevée sur des leviers pour s'auto-injecter de la cocaïne. Quelques rares équipes dans le monde ont réussi à obtenir de telles auto-administrations de nicotine (Corrigal et Coen, 1994). L'analyse des protocoles expérimentaux n'est pas toujours très convaincante. Lorsqu'avant de passer à la nicotine on doit affamer les animaux pour les entraîner à presser sur un levier afin d'obtenir de la nourriture, ou à s'injecter de la cocaïne, on peut discuter de l'interprétation à donner aux résultats positifs. Souches de rats, détails techniques,... je n'ai pour ma part essuyé pendant 20 ans que des échecs. Pourtant, avec les mêmes techniques, mes rats pressaient un levier plusieurs centaines de fois par jour pour obtenir de la cocaïne, dont les effets sur l'*accumbens* sont dits identiques.

D'autres effets de la nicotine que ceux sur les structures cérébrales dopaminergiques la font peut être participer indirectement au processus de dépendance.

Ainsi, la détente est un des effets que les fumeurs recherchent le plus dans une cigarette, paradoxalement associée à une stimulation centrale. Elle pourrait être la perception d'une réelle relaxation musculaire vraisemblablement liée à la stimulation de l'interneurone de Renshaw, comme le suggère l'inhibition du réflexe rotulien vue par Domino (Domino et Von Baumgarten, 1969).

Les modifications nutritionnelles et hormonales induites par le tabagisme nécessitent des recherches, tant pour leurs effets sur la dépendance que pour leurs conséquences pathologiques. La nicotine élève la glycémie, ce qui pourrait participer à la dépendance de certains fumeurs. Le pourcentage de succès d'arrêt du tabac est plus faible si la glycémie à jeun est plus basse (Molimard, 1996) et la glycémie est plus élevée chez les ex-fumeurs (Molimard et coll, 1997). La prise de poids est un obstacle psychologique à l'arrêt du tabac, surtout dans la population féminine.

Après que Fernö puis Fagerström, de la firme LEO- Suède, eurent montré que la gomme à la nicotine aidait au sevrage tabagique, une vague d'enthousiasme a déferlé sur le monde scientifique pour attribuer à la nicotine le pouvoir addictif du tabac. Les laboratoires pharmaceutiques se sont mis à investir dans la recherche sur la seule nicotine. La masse des publications ainsi suscitée a occulté tout ce qui pouvait faire la spécificité du tabac, à tel point qu'en 1988 le rapport du *Surgeon General* a été intitulé "*Nicotine Addiction*". Un nombre impressionnant de travaux a concerné les gommes, puis les timbres, puis le spray nasal et les inhalateurs. Cependant, malgré une pression publicitaire énorme et une grande demande du public pour une aide concrète et efficace pour cesser de fumer, les résultats sont décevants. Le succès commercial n'est pas aussi brillant que les firmes l'espéraient. La nicotine fait au mieux passer de 20 à 40% les succès de sevrage à un an, et encore seulement si une aide psychologique importante est associée. Depuis qu'aux USA les "substituts nicotiques" ont été disponibles "*over the counter*" (OTC), les résultats ne sont plus visibles passé 3 mois (Pierce et Gilpin, 2002). Une méta-analyse récente a certes montré que la nicotine OTC était aussi efficace que la nicotine sur prescription (Hughes et coll, 2003), mais le taux de succès de 7% qu'ils signalent après 6 mois est désespérément bas. Malgré les efforts de recherche-développement de l'industrie pharmaceutique et la sophistication des formes galéniques, il apparaît clairement que la nicotine ne résume pas la dépendance au tabac comme la morphine, la cocaïne ou l'alcool le font pour leurs sources respectives.

Si la dépendance à la nicotine est difficile à démontrer, le tabac est au contraire prodigieusement addictif. Résumer la dépendance au tabac à une seule dépendance à la nicotine est un saut sémantique que je me garderai de faire, d'autant qu'il clôt à l'avance un champ de recherches que j'imagine fructueux.

Inhibiteurs de monoamine oxydases (IMAO)

La découverte dans la fumée de tabac de composés inhibant les monoamine oxydases (MAO) ouvre des perspectives pouvant expliquer la discordance entre le puissant pouvoir addictif du tabac et le faible pouvoir renforçateur de la nicotine. L'activité MAO a été trouvée basse chez les fumeurs *ex vivo* dans les plaquettes sanguines (Berlin et coll, 1995) et *in vivo* dans le cerveau par tomographie par émission de positons (Fowler et coll, 1996). Ceci montre que des produits inhibiteurs, dont l'harmane, sont en concentration suffisante dans la fumée de cigarette pour être efficaces. Prolongeant la durée de vie de la dopamine, ces IMAO pourraient renforcer et prolonger l'effet de la nicotine. Un effet "antidépresseur" du tabac pourrait ainsi s'expliquer. De plus, un IMAO-A s'est montré actif pour aider à l'arrêt du tabac (Berlin et coll., 1995) et des essais avec la sélégiline (IMAO-B) donneraient des résultats cliniques encourageants (Thornton et Stitzer, 2002).

Cependant, ces IMAO sont des produits de pyrosynthèse ; le tabac natif n'en contient pratiquement pas. Ceci constitue une grande objection à cette explication de la dépendance pharmacologique, à moins qu'ils soient présents dans les tabacs à mâcher ou à priser, ce que nous ne savons pas mais qui est possible du fait de la torréfaction subie par ces produits.

De nombreux aldéhydes très réactifs et irritants pour les bronches existent dans la fumée. Parmi eux, l'acétaldéhyde a été considéré comme addictif. Pour une part au moins, cet effet pourrait être lié à une synthèse de bêta-carbolines, dont l'harmane ou le norharmane, par condensation avec le tryptophane et des indolealkylamines. Ces dérivés pourraient donc être formés *in vivo* (Airaksinen et Kari, 1981).

Autres alcaloïdes

Les données publiées sur la composition du tabac, ses modifications lors de la préparation et de la combustion, de même que la pharmacologie des différents composants sont très pauvres. Nous ne savons pratiquement rien de la pharmacologie des alcaloïdes mineurs, anabasine, anatabine, myosmine et de leurs

éventuels effets synergiques. Les effets pharmacologiques de métabolites de la nicotine, comme la cotinine, sont insuffisamment étudiés.

Arômes

Les fumeurs se disent très sensibles aux arômes du tabac. L'homme ne peut suivre la trace odorante d'un gibier dans l'herbe, mais son univers olfactif est beaucoup plus riche et complexe qu'on le croit. La cuisine, la parfumerie, la capacité de déterminer l'origine et le millésime d'un vin le démontrent amplement. Nous vivons dans un monde d'odeurs, attractives ou répulsives. Qui sait si de subtiles émanations du tabac n'auraient pas sur le fumeur des effets voisins de quelque phéromone participant au processus addictif. Le silence de la littérature mondiale sur le sujet est impressionnant. Avec comme seuls mots clés "*tobacco*" et "*aromas*", on ne retrouve sur Medline qu'une seule publication datant de 20 ans, encore ne concerne-t-elle que des méthodes, pas de description des arômes. Cette pénurie de connaissances est paradoxale s'agissant d'une plante d'un usage aussi répandu et dont les dégâts sont aussi importants. (Podlejsli et Olejniczak, 1983). On peut imaginer un vaste champ de recherches dans ce domaine totalement inexploré, du moins hors des laboratoires de l'industrie du tabac. La Société de Tabacologie avait accordé une bourse à une étudiante qui se proposait d'étudier les réactions de nouveau-nés exposés à l'odeur de nicotine ou d'extraits de tabac selon que la mère était ou non fumeuse, en relation avec les travaux de Schaal (Schaal et coll, 2000). Malheureusement, cette étudiante a abandonné sa thèse pour des raisons matérielles.

Ainsi, les molécules responsables de la dépendance au tabac sont loin d'être aussi définies que pour d'autres produits addictifs. La focalisation sur la nicotine fait oublier que la véritable dépendance est celle au tabac. En démêler les facteurs serait donc essentiel et pourrait de plus éclairer certains mécanismes généraux des dépendances.

Réduction du risque

Ces composants addictifs ne constituent au maximum qu'une infime partie de la nocivité du tabac, car ni le monoxyde de carbone (CO), ni les nitrosamines, ni les hydrocarbures poly-aromatiques n'ont été incriminés comme inducteurs potentiels de dépendance. C'est une situation très différente des autres produits où la molécule addictive elle-même est responsable de désordres psychiques et somatiques (un alcool aussi pur que la vodka rend compte à la fois de l'addiction et des dégâts de l'alcoolisme). Il serait donc théoriquement possible de diminuer le risque qu'encourent ceux qui ne peuvent se passer de tabac, en diminuant le rapport "substances nocives / substances addictives" dans ce qu'ils absorbent. A l'instar du thé ou du café, on pourrait même imaginer des substances purifiées exemptes de facteurs nocifs, qui supplanteraient le tabac en apportant au fumeur le soulagement du manque et les effets de relaxation et de stimulation qu'il souhaite. Une voie pragmatique dans ce sens est ouverte par les Suédois qui ont éliminé les nitrosamines de leur tabac oral (*snus*). Seule la recherche académique désintéressée pourrait faire progresser ces connaissances nécessaires.

Comportement du fumeur

La façon dont un fumeur modifie sa consommation face à des changements de composition et de rendement des cigarettes, à des modifications environnementales ou sous l'influence de traitements divers pourrait être riche d'enseignement. En collaboration avec l'Université de Technologie de Compiègne, nous avons mis au point dans mon laboratoire un système de télémessure basé sur l'émission infrarouge du foyer de combustion de la cigarette. Il permet d'évaluer à distance à l'insu du fumeur, donc sans modifier son comportement naturel, la fréquence, la durée et le volume des bouffées, et d'apprécier la quantité de nicotine et de goudrons qu'il retire d'une cigarette. (Molimard et coll., 1992 ; Carles et coll., 1994). Faute de chercheurs et de crédits, ce dispositif est inexploité, mais de telles méthodes pourraient donner des résultats immédiatement applicables.

Psychologie et sociologie

Si les propriétés pharmacologiques du tabac sont nécessaires à l'installation et au maintien de la dépendance, celle-ci se complique de comportements acquis, de phénomènes sociologiques, qui la rendent difficile à combattre. La recherche est également nécessaire pour analyser les processus psychosociologiques en œuvre, de façon à proposer des approches éducatives et réglementaires adaptées, évitant au maximum les effets pervers. Des décisions, des actions souvent coûteuses sont bien souvent entreprises sur la base d'idées simplistes non vérifiées, source de gaspillage d'argent public, pour des résultats nuls voire même nocifs.

Prévention du tabagisme

Nous ne savons pas quels leviers efficaces pourraient être mis en œuvre pour prévenir l'induction du tabagisme. Il faut reconnaître que toutes les solutions dictées par le "*bon sens*" ont été des échecs, comme le démontre la longue et vaste étude de cohorte du Hutchinson Smoking Prevention Project (Perterson et all., 2000).

Nous savons grâce aux travaux de Marie Choquet (Choquet et Ledoux , 1994) que le tabagisme est un des signes les plus fidèles d'un "*mal-être*" de l'adolescent. La "*recherche de sensations*" est également une des caractéristiques des populations à risque. (Carton, 1992). Le tabagisme est donc un symptôme. Il est vraisemblable que les actions à son encontre seront peut être plus efficaces si elles sont moins ciblées spécifiquement sur le tabac. Une articulation est nécessaire entre les recherches générales de psychologie de l'adolescent et leur application à la prévention du tabagisme. Des facteurs jouant dans la prime enfance, voire *in utero* mériteraient étude

Arrêt du tabac

Un vaste champ de recherches est encore très inexploré, concernant la meilleure façon de faire passer les messages de prévention, les incitations à l'arrêt. L'étude des modifications psychologiques du fumeur lors de l'arrêt, des freins tels que la crainte des modifications d'identité. Surtout est importante une analyse des phénomènes psychologiques aboutissant au changement.

Dans une étude multi-centrique contrôlée en cours au sein de la Société de Tabacologie, nous cherchons à juger de l'effet d'une information précoce sur le tabagisme dans les premières semaines des études d'infirmières, à la suite d'un travail réalisé parmi les étudiants en médecine (Carles et coll, 1995). Dans cette étude de cohorte, nous étudions la valeur prédictive d'un questionnaire mis au point par Yvonnick Noël et Jean-François Etter, à partir duquel un algorithme tente de chiffrer le degré de motivation au changement. Un tel outil pourrait être précieux dans les études cliniques des thérapeutiques d'aide à l'arrêt.

Thérapeutique

L'industrie pharmaceutique est en mesure de diligenter des études sur les produits qu'elle envisage de commercialiser, mais elle ne peut mettre sur le marché que des médicaments rentables. Or, l'effort financier à accomplir si tous les besoins devaient être satisfaits est d'une ampleur qui mettrait en péril d'autres priorités de santé. Evaluer des moyens thérapeutiques peu onéreux susceptibles d'être utilisés dans des programmes de masse devrait être un souci de la recherche publique, applicables aussi bien en France que dans les pays sous-développés. A titre d'exemple, et contrairement à une opinion répandue, une fraction importante de la nicotine ingérée (1/3) passe dans la circulation systémique sans destruction hépatique. Compte tenu du prix extrêmement bas de la nicotine, cela justifierait des études sur des formes orales. (Westman et coll., 2001). Il est évident que les études nécessaires, la fabrication et la distribution de tels médicaments ne peuvent être envisagés que par des structures publiques.

Evaluation des mesures législatives

Interdictions, taxations, nombre de mesures visant à réduire le tabagisme sont prises sur des arguments passionnels sans étude scientifique préalable réelle de leur impact, souvent en fonction de travaux américains dont la transposition dans la culture française n'est pas nécessairement adaptée.

Les effets pervers éventuels mériteraient une meilleure appréciation. Ainsi en est-il des augmentations de taxes. La diminution des ventes observée peut traduire en effet un déplacement de la consommation vers des formes d'usage plus nocives qu'il serait nécessaire d'évaluer par des marqueurs d'absorption de composés de la fumée.

Obstacles à la recherche sur le tabac

On est donc en droit de se poser des questions sur les causes de cette carence de recherche. J'y vois la collusion de nombreuses forces contraires, quand un véritable moteur est absent.

Industrie du tabac

La recherche sur le tabac lui-même est la chasse gardée de l'industrie tabagière. Il est difficile de lui prêter l'intention maligne de nuire. Un fumeur régulier est pour elle une rente extraordinaire. Le voir mourir prématurément est un manque à gagner qu'elle souhaiterait certainement éviter. Elle devrait donc chercher à diminuer réellement le risque à fumer, et investir dans la recherche des substances addictives du tabac. Mais la compétition commerciale oblige les firmes au secret. Si l'une découvre qu'une molécule prend une part importante dans l'addiction, elle ne va pas publier cette information pour que les autres s'en emparent. De plus, les effets d'une véritable diminution de la dangerosité du tabac ne sont appréciables qu'à long terme. Les hommes de marketing veulent des résultats immédiats. Ils ont donc préféré exploiter l'argument publicitaire fallacieux que constituent les cigarettes dites "légères", plutôt que de s'attaquer à une réelle réduction du risque à fumer dont profiteraient tous ceux qui ne s'arrêteront jamais.

D'autant que c'est la recherche académique qui, depuis plus de 20 ans, a démontré le caractère fallacieux de ces appellations (Kozłowski et coll, 1982). Il est clair que l'industrie du tabac ne souhaite pas voir se développer une telle recherche. La puissance des lobbies tabagiers est sans doute pour beaucoup dans l'ignorance des pouvoirs publics, qui continuent malgré toutes les preuves de leur inanité à exiger des réductions des rendements en nicotine et goudrons mesurés par les machines à fumer, et en sont actuellement seulement à demander la suppression sur les emballages de cigarettes des mentions trompeuses "légère, ultra-légères, mild, extra-mild" .

Industrie pharmaceutique

Il n'est pas possible d'attendre de cette industrie quelque recherche sur le tabac lui-même. Elle se définit désormais comme "*Industrie du médicament*". Les produits naturels ne sont pas brevetables en tant que tels, seulement les procédés de préparation. De plus, la tendance est à ne commercialiser que des molécules uniques et purifiées. Il n'est donc pas dans sa logique de chercher à extraire du tabac quelque produit rare, qui pourrait se révéler hautement addictif, où un mélange complexe qui serait difficile à définir et non commercialisable. Elle n'investit donc que sur des formes galéniques nouvelles de nicotine. Tirant bénéfice des travaux sur les neuromédiateurs, elle est prête à essayer dans l'arrêt du tabac des molécules en général psychotropes préparées dans d'autres buts, ce qui est le cas du bupropion. Son objectif étant de vendre des médicaments, on ne peut de plus compter sur elle pour financer des études psychologiques portant sur le comportement des fumeurs, sur les processus de changement qui aboutissent à l'arrêt du tabac. De même, les travaux nécessaires de psychologie de l'adolescent, de sociologie qui pourraient aboutir à des démarches de prévention efficaces sont hors de ses préoccupations.

Organismes de recherche publique

Alors que depuis des décennies leurs épidémiologistes ne cessent de leur démontrer que le tabac est un des facteurs de mortalité et de morbidité les plus importants, il est paradoxal que les grands organismes de recherche n'en aient pas encore fait une priorité. En 1989, participant à un groupe de travail sur l'arrêt du tabac, j'avais déjà attiré l'attention sur ce problème. Cela a abouti à la publication d'un ouvrage, mais sans autre suite concrète (Molimard et Schwartz, 1990). En 1995, nous avons été, avec Serge Karsenty, les seuls membres de l'Inter-Commission INSERM "*Conduites normales et pathologiques en matière de*

consommation" ayant un intérêt pour le tabac. J'ai tenté en vain de montrer la nécessité de la recherche à son sujet. Lors de trois appels d'offres INSERM-CNAM, j'ai pris conscience de la carence presque totale en projets vraiment centrés sur le tabac. Mieux, nous avons dû entendre dénigrer un des rares projets bien structurés venant d'un excellent laboratoire de nutrition qui abordait le problème essentiel des relations entre le tabagisme et le poids corporel. Le rapporteur n'avait dans le domaine du tabac aucune compétence particulière autre que d'être un fumeur de pipe invétéré. Or, les fumeurs considèrent le tabac comme indispensable à la vie. Même s'ils s'en défendent, ils sont prêts à combattre tout ce qui pourrait attenter à ce soutien. J'y vois la seule explication d'une agressivité qui a évidemment trouvé un écho favorable au sein d'une commission où chacun trouvait un peu son compte à voir éliminer de la compétition un projet tellement loin de ses préoccupations propres. En trois ans, un seul contrat a été financé pour un laboratoire de psychologie. Aucune référence au tabac n'a été faite lors de la présentation officielle des travaux de l'Inter-Commission, et je n'ai retiré de cette expérience que la satisfaction de le faire apparaître sous ma plume dans l'ouvrage de synthèse (Molimard, 1997).

Le fonctionnement structurel responsable d'une telle inadéquation entre le besoin de recherche et les choix d'objectifs mériterait à lui seul une étude. Tout chercheur considère naturellement primordiaux sa discipline et ses propres thèmes de recherche et trouve notoirement insuffisants les moyens dont il dispose, ce qui est hélas souvent la vérité. Il n'y a pas de possibilité de création naturelle d'Unités INSERM sur le thème du tabac, puisque un minimum de chercheurs est nécessaire et que les docteurs que nous avons formés n'ont pas acquis ce statut. Les contrats qui sont la base de la politique de financement vont à des structures bien équipées. L'anonymat démocratique des votes ne fait que traduire le désintérêt de l'écrasante majorité pour le thème lui-même. Même à l'occasion d'appel d'offres ciblés sur le tabac, il y a beaucoup plus de chances que soient financés des projets bien ficelés qui l'introduisent habilement dans le protocole, sans que cela signifie que le demandeur ait l'intention réelle d'infléchir la politique de son laboratoire hors de ses objectifs naturels. Les choix stratégiques étant faits dans des instances où ne figure personne qui soit dédié à l'étude du tabac, il n'y a aucun espoir qu'il en sorte jamais une décision volontariste pour créer les structures nécessaires au développement d'une recherche efficace. C'est le type même d'une spirale de sous-développement.

Activistes de l'anti-tabagisme

Le tabac étant défini comme le mal absolu, le démon, il suffit de le combattre. Un "bon sens" primaire leur suffit pour commanditer des actions spectaculaires médiatiques, faire édicter des réglementations, promulguer des lois. La recherche est considérée comme un luxe, susceptible de les amputer d'une part de leurs subsides pour des résultats aléatoires et de toute façon inutiles.

L'addictologie

La vogue du terme *addiction* a beaucoup desservi le développement de la recherche sur le tabac. Les addictions partagent évidemment des mécanismes communs. La recherche neurophysiologique aidera certainement à comprendre la dépendance tabagique. Mais voie finale commune ne signifie pas identité complète. Pour un même résultat, la sortie de route d'une automobile peut dépendre aussi bien de l'alcoolémie du conducteur que de l'éclatement d'un pneu. Un fumeur n'est pas obligatoirement alcoolique. Contrairement à ce qui a été affirmé, la consommation de tabac n'augmente pas après sevrage alcoolique. Focaliser la recherche sur l'étude du phénomène de dépendance en général avec comme modèle les opiacés est une manière indirecte d'occulter les problèmes spécifiques du tabac.

Chaque discipline se voit comme essentielle. Elle considère, souvent hélas à juste titre, ne pas recevoir des pouvoirs publics l'intérêt qu'elle mérite et les financements correspondants. L'union faisant la force, regrouper tous les comportements de dépendance sous une même bannière peut effectivement être vu comme un moyen d'attirer l'attention et les crédits. Mais si toutes les disciplines de l'addictologie sont insuffisamment développées, tant au point de vue de la recherche que des structures de soins, la tabacologie a des années-lumières de retard sur elles. Son implantation hospitalière n'est faite que de vacataires, sans accès aux Commissions médicales d'établissement, sans pouvoir auprès des DDASS. Utiliser la tabacologie pour augmenter sa force d'impact est une chose, lui reconnaître une place au soleil est une autre affaire.

Les fumeurs

Le moteur qui devrait impulser la recherche serait la demande des fumeurs. Mais les prévisions marketing de ventes de "substituts nicotiques" se sont lourdement trompées. Aux enquêtes, 70% des fumeurs répondent qu'ils souhaiteraient arrêter. Mais ils expriment ainsi leur conscience qu'il faudrait qu'ils le fassent. Il ne s'agit pas là de leur véritable désir. Contrairement au SIDA où une énorme pression d'opinion a en quelques années suscité d'immenses et fructueux efforts, les fumeurs considèrent la cigarette comme vitale, et tout ce qui pourrait aboutir à la leur supprimer comme dangereux. Il en est certainement de même pour toutes les dépendances. Je ne crois pas que les alcooliques ou les toxicomanes veuillent vraiment d'une recherche qui risquerait de les priver de leur support dans la vie.

Solutions envisageables

Si le désir de voir se développer une véritable recherche sur le tabac apparaissait au niveau des pouvoirs publics, une politique volontariste serait nécessaire.

La voie efficace, compte tenu des obstacles précités, serait de créer une structure pérenne dans un lieu unique qui puisse constituer un noyau dur de recherche. Le regroupement géographique de disciplines différentes et complémentaires me semble important. Un «*effet campus*» favoriserait les échanges et créerait la dynamique nécessaire à ce que l'étude du tabac ne soit pas considérée comme une activité accessoire de laboratoires dispersés.

Autour de lui pourrait s'organiser un réseau d'unités apportant des collaborations permanentes ou occasionnelles. La concertation au sein de ce réseau, doté d'un Conseil Scientifique, définirait les stratégies de développement. Les unités externes trouveraient auprès du noyau dur un soutien logistique spécifique. Associé au réseau, ce noyau dur ouvrirait déjà des possibilités de carrière à de jeunes chercheurs, et offrirait des structures d'accueil spécifiquement formatrices.

Un noyau dur (*Institut de Tabacologie ?*)

Celui-ci devrait comporter au minimum :

- Un laboratoire d'analyses biologiques qui serait spécialisé dans le dosage des composés du tabac. Il disposerait et mettrait au point des micro-méthodes permettant des études sur les petits animaux de laboratoire. Ce laboratoire offrirait à des équipes externes sa logistique analytique.
- Des laboratoires de pharmacologie associant (1) un laboratoire de neuro-psycho-pharmacologie animale, lequel serait destiné à l'étude pharmacologique des divers composants extraits du tabac et de leurs éventuelles synergies. L'accent serait mis sur leurs propriétés addictives et leurs effets sur les structures cérébrales ; (2) un laboratoire de pharmacologie clinique. Situé au sein de l'Institut, il serait consacré à l'étude du comportement humain vis-à-vis de modifications de produits consommés ou de conditions environnementales. Il réaliserait des études de stade I de produits susceptibles d'utilisation thérapeutiques. L'interaction entre le tabagisme et les psychotropes est également un champ de recherches fructueux.
- Une consultation de tabacologie. Elle permettrait de recruter des sujets volontaires pour des études et de donner à l'extérieur une image ouverte de cet Institut.
- Une unité de statistiques. Elle devrait traiter les problèmes internes au noyau dur. Ouverte sur les études externes, elle fournirait une assistance à l'élaboration des protocoles et au traitement des données d'études cliniques ou expérimentales.
- Un Centre de Documentation et un secrétariat.

Je tente depuis des années de regrouper au CHS Paul Guiraud à Villejuif ce qui pourrait constituer l'embryon d'un tel centre. L'exemple de l'*Institute of Psychiatry* de Londres me suggérait que sa localisation au sein d'un hôpital psychiatrique pouvait être favorable. Un laboratoire de neuro-psycho-pharmacologie,

fondé par le Dr Borenstein, Directeur à Ecole Pratique des Hautes Etudes, existe depuis 40 ans dans l'établissement. Il est actuellement animé par le Dr Renaud de Beaurepaire qui travaille sur les effets de l'harmane et de la nicotine sur l'activité électrique du septum chez le rat, ainsi que sur les modifications du développement neuronal sur les embryons de rates gestantes traitées par la nicotine. Le laboratoire de biologie de l'hôpital est dirigé par Monsieur Niel, Maître de Conférences de chimie analytique à la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry. Il pratique désormais les dosages de cotinine plasmatique et d'hémoglobine oxycarbonée dans le cadre d'une étude financée par la MILDT. Mon laboratoire est équipé pour des études de comportement expérimental du fumeur. Actuellement, il se consacre essentiellement à l'étude de cohorte dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers. Nous disposons d'une Consultation de Tabacologie, ouverte gratuitement à tout fumeur extérieur à l'établissement, mais avec une expérience particulière des patients psychiatriques hospitalisés ou ambulatoires qui constituent une population d'un intérêt particulier. L'intensité du tabagisme des schizophrènes et l'effet des psychotropes posent d'importants problèmes biologiques qui pourraient être la source de progrès dans la compréhension et la thérapeutique de la dépendance au tabac.

Des collaborations permanentes

Des unités de recherche très spécialisées devraient développer des secteurs d'activité spécialement consacrés au tabac. Ces secteurs d'activité feraient partie intégrante du noyau dur, bien que la lourdeur des équipements éventuels rendraient difficile dans un premier temps leur réunion géographique à celui-ci. Plus spécifiquement, les unités devraient comporter :

- Laboratoire de chimie dédié à la recherche et à l'extraction des composés addictifs du tabac. L'étude partirait du tabac oral ou à priser, addictif mais exempt de produits de pyrosynthèse et de pyrolyse. Ce laboratoire pourrait mettre des produits d'extraction à la disposition d'équipes externes. A titre d'exemple, j'avais obtenu un extrait de tabac dépourvu de nicotine du Laboratoire CNRS d'extraction des substances naturelles de Gif-sur-Yvette.
- Laboratoire d'étude de la fumée, disposant de machines à fumer. Il évaluerait l'extraction des composés addictifs et nocifs dans la fumée de cigarettes. Il devrait disposer d'une machine de fabrication de cigarettes expérimentales de type industriel pour les mettre à la disposition des laboratoires de comportement.
- Laboratoire d'analyse des arômes spécifiques du tabac, en relation également avec les laboratoires de comportement humain.
- Laboratoires de psychologie expérimentale, étudiant les déterminants de l'induction et de l'arrêt du tabac. Actuellement, le laboratoire d'Y. Noël à l'Université de Lille 3 travaille déjà sur les processus de changement qui amènent à l'arrêt du tabac, et celui de R. Jouvent à la Salpêtrière sur les structures psychologiques favorables à l'induction du tabagisme chez les jeunes, telles que la recherche de sensations.

Des collaborations occasionnelles

Les contrats sur appels d'offres semblent ne pouvoir répondre à eux seuls au besoin de recherche sur le tabac. Ce ne sont pas des mesures pérennes. On les voit mal orienter, de façon permanente, des laboratoires vers ce domaine de recherche. Ils ne résoudre pas le problème du recrutement de chercheurs spécialisés. Au mieux, ils permettraient à des laboratoires bien équipés et travaillant sur des thèmes voisins du tabagisme d'apporter une pierre à l'édifice. Sauf exception, il est douteux qu'ils en poussent beaucoup à faire du tabac un de leurs thèmes favoris.

Le réseau définissant les stratégies peut orienter les offres ciblées. Dans la mesure où les équipes qui obtiendraient des contrats pourraient s'appuyer sur un organisme permanent leur apportant un soutien logistique, on pourrait espérer au contraire que certaines y trouvent une voie. De jeunes chercheurs y trouveraient formation et possibilités de carrière. Ce serait la sortie du sous-développement.

Moyens financiers

La recherche sur le tabac et son usage justifierait un investissement financier à la mesure de l'ampleur du problème de santé publique que pose le tabagisme. Paradoxalement, celui-ci est actuellement dérisoire, malgré l'énorme tribut que paient les fumeurs, aux compagnies tabagières, à l'Etat, aux compagnies pharmaceutiques et en cotisations à l'Assurance Maladie. C'est principalement là que devraient être recherchées les ressources nécessaires.

Fonds publics

Ces fonds correspondent essentiellement aux taxes perçues sur la vente du tabac et aux cotisations relevant de l'Assurance Maladie.

Taxes sur le tabac

Un milliard d'euros de recettes fiscales provenant des taxes devrait théoriquement permettre de financer largement un tel programme. Certains états américains, comme la Californie, consacrent à la lutte contre le tabac, et en particulier à la recherche, un pourcentage des taxes.

Ces fonds ont surtout servi à développer la recherche sur la nicotine. Cependant, les grandes institutions américaines, *National Cancer Institute* (NCA) et *National Institute of Drug Abuse* (NIDA) commencent à comprendre que la recherche sur le tabac ne peut être laissée aux mains de l'industrie du tabac, ou se résumer à la recherche-développement sur la nicotine que mène l'industrie pharmaceutique. Elles ont créé le 18 octobre 1999 les *Transdisciplinary Tobacco Use Research Centers*. Ces centres de recherches bénéficient d'un financement de 70 millions de dollars sur 5 ans, auxquels s'ajoutent 14 millions de dollars de la *Robert Wood Johnson Foundation* : "...with each center organized around a special theme, researchers will tackle a wide range of studies that include culture, genetics, animal models of behavior, and innovative treatments. Investigators will study the prevention of tobacco use, initiation of tobacco use, and addiction".

Toutefois, la liste des centres et des thèmes jusqu'à présent retenus ne sort guère des schémas traditionnels : "*Identification des facteurs qui dès la prime enfance déterminent l'induction et l'arrêt du tabagisme*", "*Prédicteurs de l'addiction à la nicotine chez l'animal et l'Homme*", "*Traitement des fumeurs résistants et des rechutes*"... Aucun ne semble s'intéresser pour l'instant à l'explication de l'extraordinaire hiatus entre le puissant pouvoir addictif du tabac et les faibles propriétés renforçatrices de la nicotine.

Assurance Maladie

Les fumeurs représentent une partie importante des cotisants, mais aussi des dépenses. Historiquement, l'Assurance Maladie est orientée vers le traitement des pathologies déclarées. Bien qu'elle ait à bénéficier de la prévention, elle n'y consacre pas encore une partie très importante de son budget. Concernant le tabagisme, elle n'a pas encore pris conscience de l'importance de la recherche et finance surtout des campagnes médiatiques, essentiellement animées par l'INPES. Mais elle s'est associée à l'INSERM pour des financements de contrats, et cette voie pourrait être développée.

Fonds privés

Les deux industries qui bénéficient le plus des fumeurs pourraient idéalement participer à un effort de financement de la recherche.

Industrie pharmaceutique

Il y a peu de chances de voir cette industrie financer des recherches sans incidence directe sur la vente de ses produits. Une preuve est son désengagement total de son soutien à la politique de bourses de la Société de Tabacologie. Dans cet esprit, il n'est pas très surprenant que, pour promouvoir ses "substituts nicotiques", un grand groupe pharmaceutique mondial consacre 13 millions de dollars par an à sponsoriser une écurie automobile de formule 1 (O'Connor A., 2003). On aurait pu espérer que l'argent des candidats à l'arrêt du

tabac aille plutôt à une recherche qui pourrait les aider, plutôt qu'à inciter des chercheurs de sensations fortes à des rodéos routiers meurtriers.

Industrie du tabac

L'industrie du tabac souhaiterait certes redorer quelque peu son image. Elle propose ainsi de participer à la prévention du tabagisme chez les jeunes et est favorable aux mesures d'interdiction de vente aux mineurs. Mais tout comme ces propositions, celles concernant la recherche sont biaisées car l'industrie n'est évidemment pas favorable à ce qu'émergent des moyens efficaces de prévention et de cessation. Par ailleurs, elle ne souhaite pas de recherches indépendantes sur le tabac, qui pourraient vérifier et contrarier les solutions qu'elle propose.

De plus, la violence croissante des campagnes contre cette industrie fait que toute relation avec elle est considérée comme une trahison de la cause de l'anti-tabagisme. Les chercheurs les plus honnêtes qui en accepteraient un financement se condamneraient à la mort scientifique.

Cependant, un accord avait été signé le 3 décembre 1987 entre Madame Michèle BARZACH, alors Ministre de la Santé, et les représentants des principaux fabricants de tabac, SEITA, PHILIP MORRIS, ROTHMANS, BAT, REYNOLDS et l'Association des Fournisseurs Communautaires de cigarettes. Les cigarettiers s'engageaient à financer une recherche sur le tabac *sous un contrôle public*. Cet accord n'a pas été appliqué parce que la SEITA, pourtant alors organisme d'Etat qui aurait dû en assurer la mise en œuvre, s'est dérobée à ses engagements en fondant une structure de recherches externes à laquelle elle a donné la dénomination d'Association de Recherche sur les Nicotianées (ARN), dénomination trompeuse puisqu'elle n'a pas le statut légal des associations, qu'elle en contrôle entièrement l'activité et en assure le financement exclusif. Cet accord n'est pas caduc, puisqu'il prévoit expressément qu'il demeurera en vigueur, sauf nouvel accord entre les parties. Il devrait donc être possible de le ranimer.

Cependant, faire payer la recherche par une contribution volontaire des cigarettiers serait quand même leur concéder un droit de regard. Une taxation de leurs bénéfices, ou une part des taxes sur le tabac spécialement consacrée à un fonds de recherches serait une solution plus saine.

Associations contre le Cancer

La Ligue Nationale Contre le Cancer, dans la lutte contre le tabagisme, s'oriente actuellement plutôt vers des campagnes médiatiques. Elle ne participe plus au financement des bourses de la Société de Tabacologie. L'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) n'a jamais répondu à des demandes dans ce sens. De toutes façons, on ne peut espérer de ces organisations que des subventions ponctuelles à des projets de recherche.

Mutuelles et compagnies d'assurances privées

Leur motivation serait analogue à celle de l'assurance maladie. Mais le rôle du tabagisme dans d'autres secteurs de risque qu'elles couvrent (incendie, accident automobile) pourrait être une incitation supplémentaire à participer au financement d'une recherche qui viserait à le réduire.

En conclusion, l'absence quasi totale de recherche est paradoxale, compte tenu des connaissances sur la dangerosité du tabac. Comme pour toute discipline, on ne peut escompter de progrès sensibles sans recherche.

L'éventail des thèmes de recherche est extrêmement large. Les études sur la plante et ses produits sont actuellement le domaine exclusif de l'industrie du tabac. Pourtant, la nicotine est loin de résumer le phénomène addictif. D'autres composants devraient être identifiés et étudiés (IMAO, arômes...). Mieux connaître les facteurs de la dépendance, qui sont vraisemblablement différents des facteurs nocifs du tabac, est un préalable à une éventuelle réduction du risque. L'étude des réactions comportementales du fumeur vis-à-vis des composants du tabac et des facteurs environnementaux et thérapeutiques est un instrument essentiel d'analyse.

Une meilleure connaissance des facteurs psycho-sociologiques liés à l'induction du tabagisme, à la maturation de l'évolution vers l'arrêt et au soutien de la démarche de cessation donnerait une efficacité aux actions de prévention et d'incitation à cesser de fumer, ainsi que des armes plus efficaces aux thérapeutes.

De nombreuses forces s'opposent au développement de la recherche: industrie du tabac, industrie pharmaceutique, inadaptation structurelle des organismes de recherche, activisme anti-tabagique, concept d'addictologie. La demande de recherche au niveau de l'opinion publique est au contraire presque inexistante. Seule une action volontariste des pouvoirs publics pourrait la faire émerger.

Une politique exclusivement basée sur des appels d'offres, même ciblés, ne peut être efficace à ce stade de sous-développement. La création d'une structure de recherche minimale **entièrement et exclusivement dédiée à l'étude du tabac** (Institut de Tabacologie), autour de laquelle pourraient se développer un réseau de collaborations permanentes ou occasionnelles, pourrait dégager une stratégie efficace et permettre l'émergence d'équipes performantes.

Robert Molimard
Centre de Tabacologie P. Guiraud, Villejuif

Bibliographie

- AIRAKSINEN MM, KARI I. Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I: Occurrence, origin and metabolism. *Med. Biol.* 1981, **59** (1) : 21-34
- BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY J-M, PUECH A.J. Monoamine oxidase A et B activities in heavy smokers. *Biol. Psychiatry* 1995, **38** : 756-61
- BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY J-M, OLIVARES R, MILLET V, LECRUBIER Y, PUECH AJ. A reversible monoamine oxydase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1995, **58** : 444-52
- CARLES P, MOLIMARD M, MARTIN C, MOLIMARD R. Rendement d'une cigarette en nicotine et en goudrons évalué par télémesure de l'émission infrarouge du cône de combustion. *Sem. .Hôp. Paris* 1994, **70** : 398-9
- CARLES P, MARTIN C, MOLIMARD R. Smoking among medical students. Effects of a short adress at the beginning of studies. *in Tobacco and Health*. Edited by Karen Slama. Plenum Press. N.Y. 1995 : 721-723
- CARTON S. Recherche de sensations et émotions. Leurs relations de dépendance dans la dépression et le tabagisme . Thèse Doctorat en Psychologie Paris V, 1992, 248p
- CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents, enquête nationale. INSERM ed. 1994
- CORRIGAL WA, COEN KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT3 antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharm. Biochem. & Behavior* 1994, **49** : 67-71.
- DOMINO EF, VON BAUMGARTEN AM. Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1969, **10** : 72-9

- FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LAGAN J, MAC GREGOR R, ALEXOFF D, SHEA C, SCHLYER D, WOLF AP, WARNER D, ZEZULKOVA I, CLIENTO R. Inhibition of monoamine oxydase B in the brains of smokers. *Nature* 1996, 379: 6
- HUGHES JR, SHIFFMAN S, CALLAS P, ZHANG J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement - *Tob Control* 2003, **12** : 21-27
- KUMAR R, COOKE EC, LADER MH, RUSSELL MAH. Is nicotine important in tobacco smoking? *Clin Pharmacol Ther*, 1977, **21** : 520-529
- KOZLOWSKI LT, RICKERT WS, POPE MA, ROBINSON JC. Estimating the yields to smokers of tar, nicotine and carbon monoxide from the "lowest-yield" ventilated-filter cigarettes. *Br. J. Addict.* 1982b, **77** : 159-65
- MOLIMARD R., SCHWARTZ J.L. *Le traitement de la dépendance tabagique*. INSERM-Dokumentation Française éd., 1990, 1 volume, 334 pages
- MOLIMARD R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* 1996, **18** : 171-4
- MOLIMARD R, VARSAT B, MARTIN C, RENE MN. Glycémie et tabagisme. Etude sur 3114 sujets. *Alcoologie* 1997, **19** : 161-2
- MOLIMARD R. 1.- Derrière les mots . 2.- La dépendance au tabac et son interaction avec les autres conduites de dépendance In « *Dépendance et conduites de consommation* ». INSERM éd. Paris (1997) : 5-8 et 97-118
- MOLIMARD R, ANDRIEUX H, BANDON D, MOLIMARD M, FUHRMAN S, CARLES P, MARTIN C. Méthode de télémessure de la fume par luminance infrarouge. *Sem.Hôp.Paris* 1992 **68** : 1302-3.
- O'CONNOR A. BMW-Williams quits habit in style. *The Times* 2003, April 16
- PETERSON AV, JR., KEALEY KA, MANN SL, MAREK PM, SARASON IG. Hutchinson Smoking Prevention Project: long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention--results on smoking. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1979-91
- PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-4
- PODLEJSKI J, OLEJNICZAK W. Methods and techniques in the research of tobacco flavour *Nahrung*. 1983, **27**(5) : 429-36
- RUSSELL MAH, SUTTON SR, FEYERABEND C, SALOJEE Y. Smoker's response to shortened cigarettes: dose reduction without dilution of tobacco smoke. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980, **27** : 210-8
- SCHAAL B, MARLIER L, SOUSSIGNAN R. Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem. Senses* 2000; **25** : 729-37
- THORNTON JA, STITZER ML. Effects of selegiline (l-deprenyl) during smoking and short-term abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 , **163**(2) : 213-20
- WESTMAN EC, TOMLIN KF, PERKINS CE, ROSE JE. Oral nicotine solution for smoking cessation: a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 2001 Nov;3(4):391-6