

# Dépendance au tabac

- mécanismes
- rôle de la nicotine dans la dépendance et le sevrage

Pr Maurice Dematteis  
Service Universitaire de  
Pharmaco-Addictologie



DIU de tabacologie  
et d'aide au sevrage  
tabagique 2019-2020

## Tabac : le plus meurtrier... mais l'éternel oublié !



**78.966 morts dont  
44.000 par cancer**  
50% des fumeurs meurent  
prématurément du tabac  
**en fait 2 sur 3...**  
10 années de perte de vie  
en fumant toute la vie  
**672.000 malades**  
**5000 morts par tabac passif**  
34% de fumeurs en France  
38% H, 30% F  
13.400.000 fumeurs quotidiens

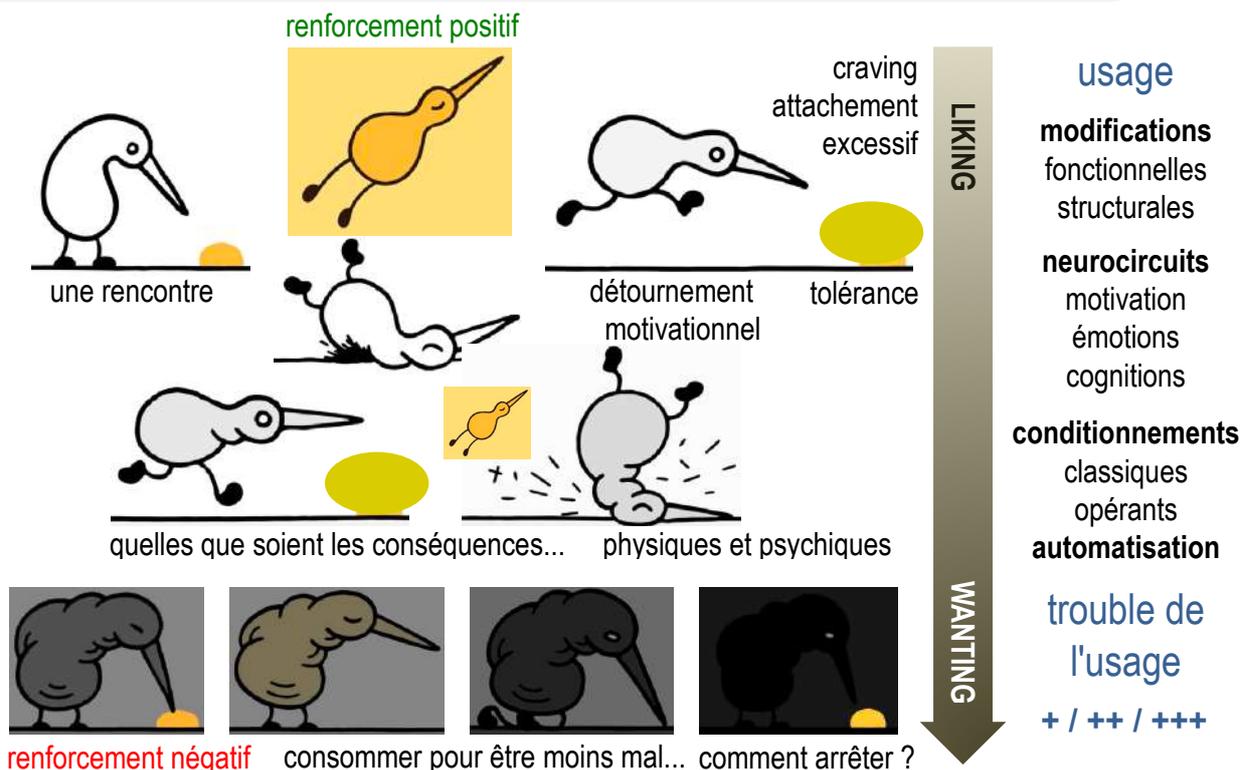
# Fumer est hautement addictif !



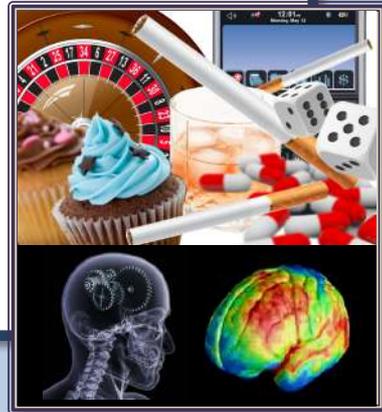
Stages of tobacco addiction. Most smokers begin to experiment with cigarettes (i.e., smoked tobacco) **before age 18**. **More than 50% of these teenagers become regular smokers**. Nicotine dependence usually **develops during the first few years** of smoking; **approximately 50%** of individuals who smoke regularly are dependent on nicotine. Among smokers who attempt to quit smoking, the **relapse rate is approximately 95%**. Smokers who successfully quit usually endure multiple cycles of attempted quitting and relapse.

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

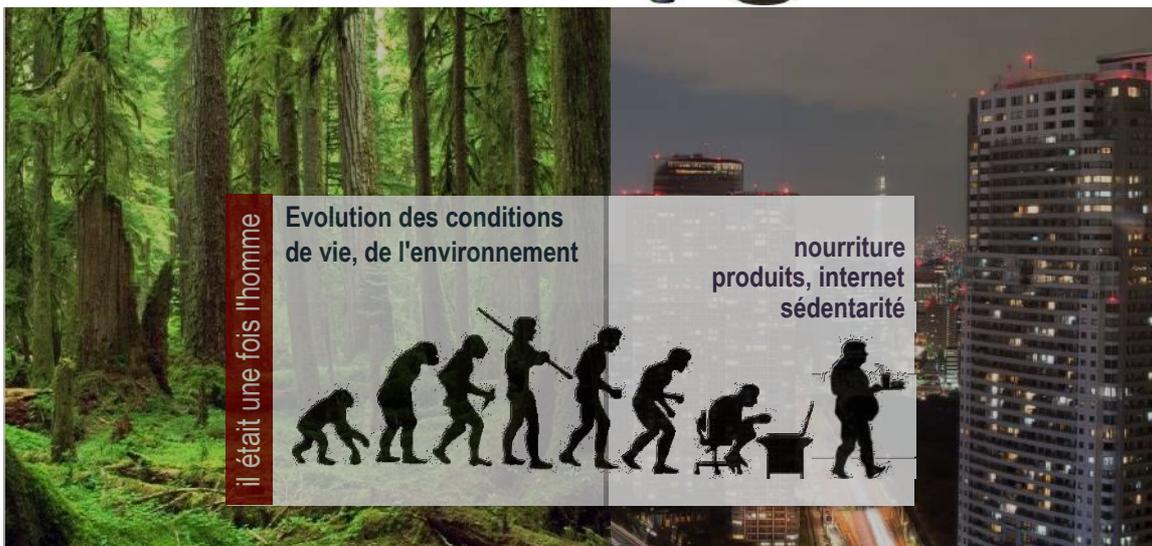
## Addiction : automatiser d'un comportement



# Addiction: a chronic brain disease...



S'adapter... dans un monde moderne



# Outils d'interaction, d'adaptation

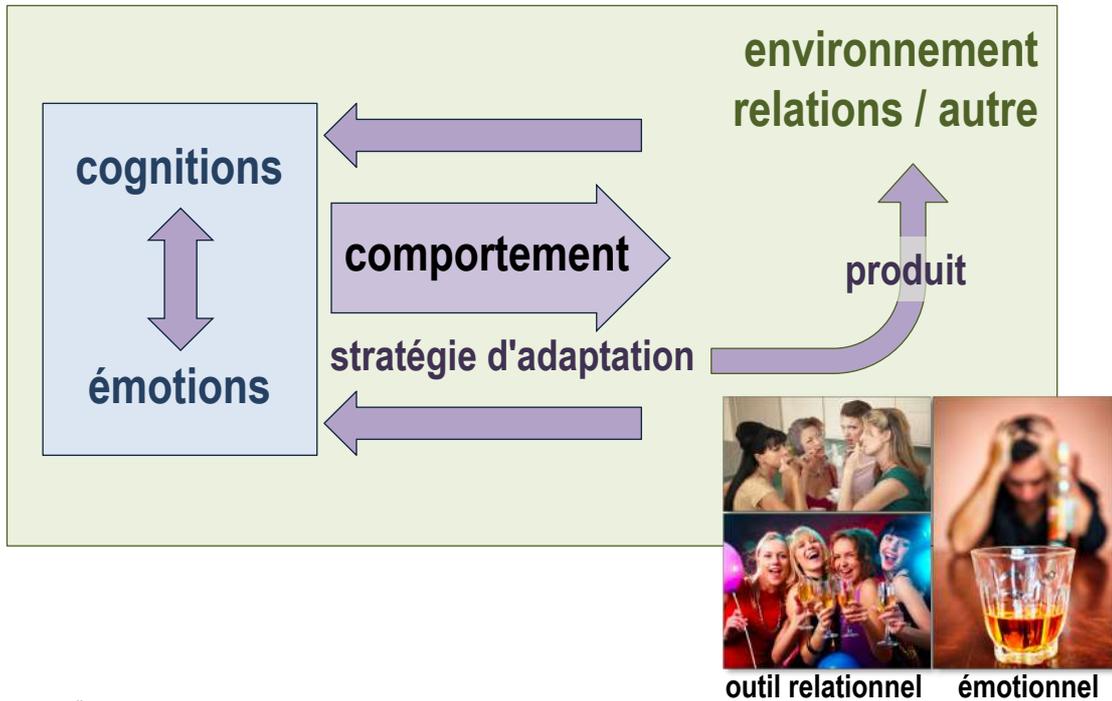


Illustration personnelle

# Altérations des relations, de l'adaptation

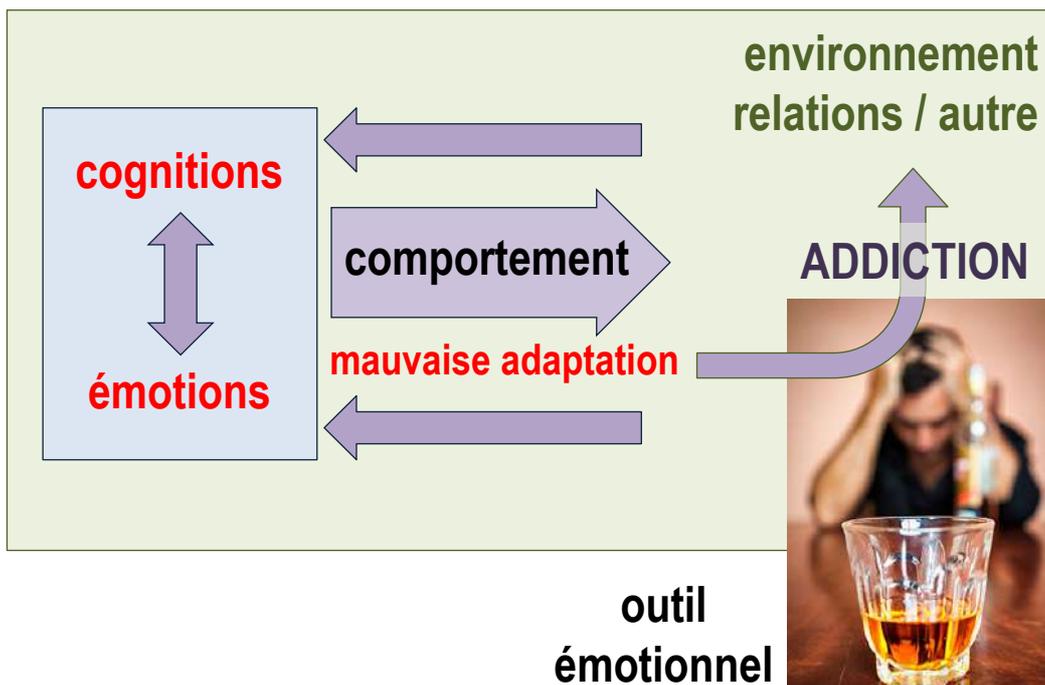


Illustration personnelle

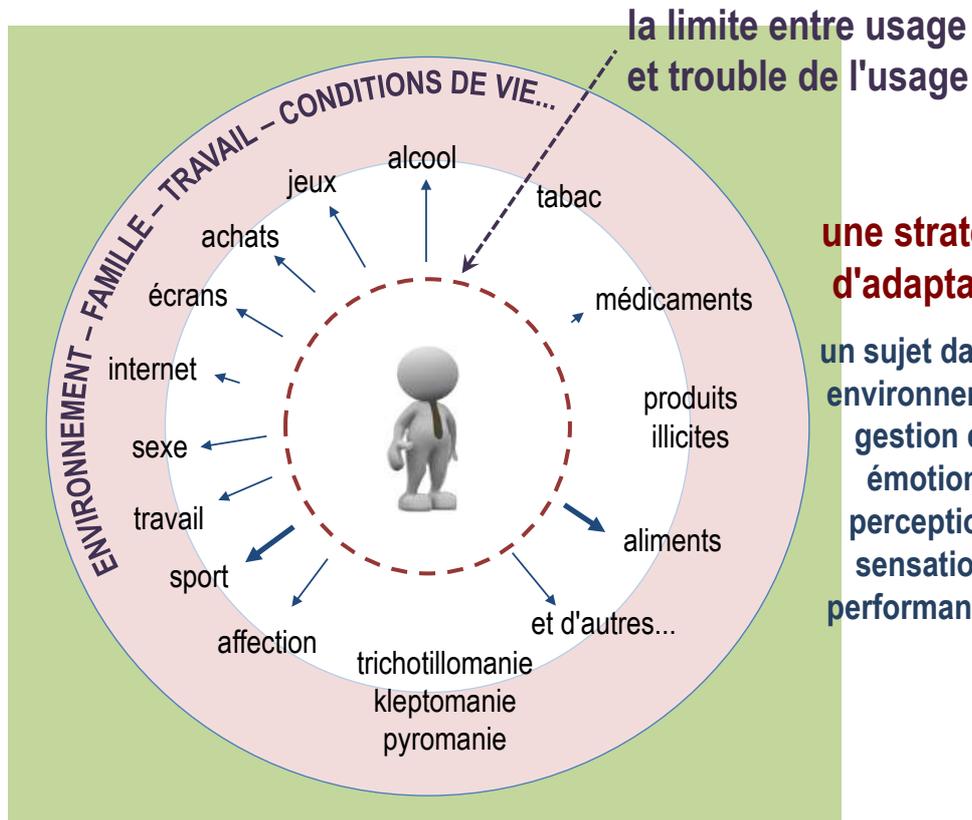
# Une stratégie facile à s'imposer



# Une stratégie facile à s'imposer



# De l'usage... au trouble de l'usage



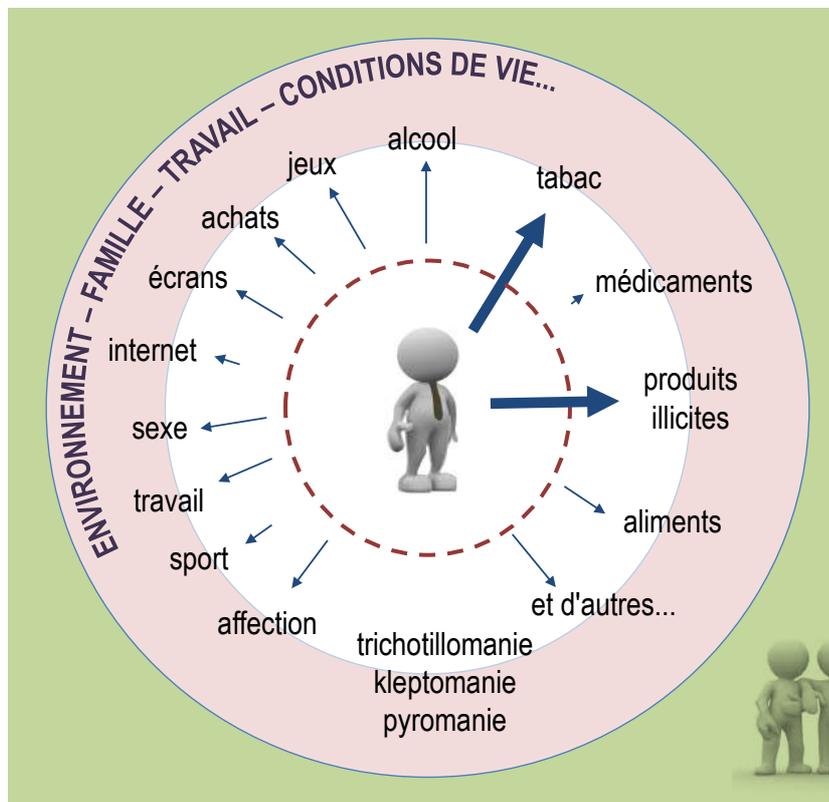
## une stratégie d'adaptation

un sujet dans un environnement, gestion des émotions, perceptions, sensations, performances...

Age, parcours de vie

Illustration personnelle

# ... au trouble de l'usage

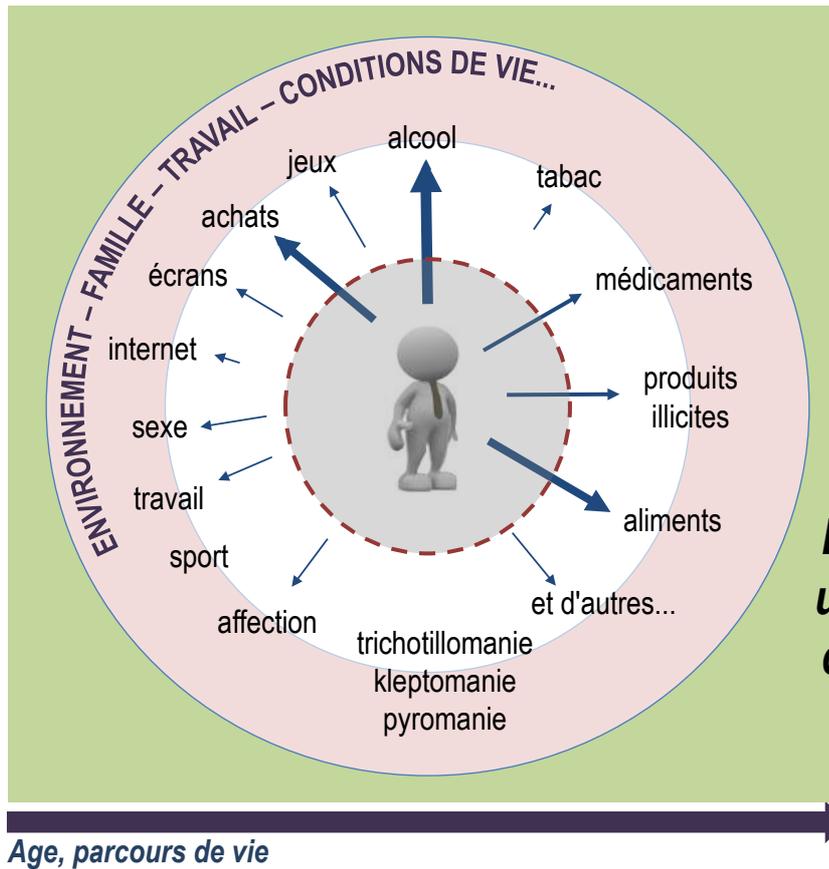


une stratégie d'adaptation délétère qui débute tôt adolescence



Age, parcours de vie

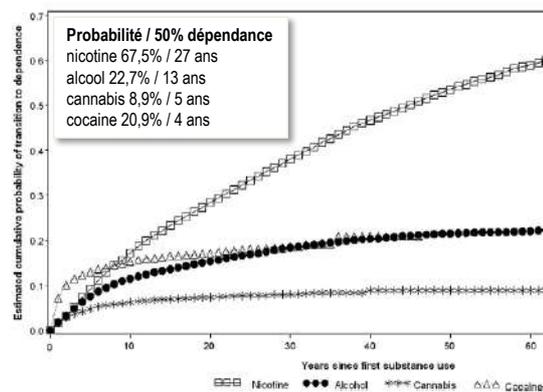
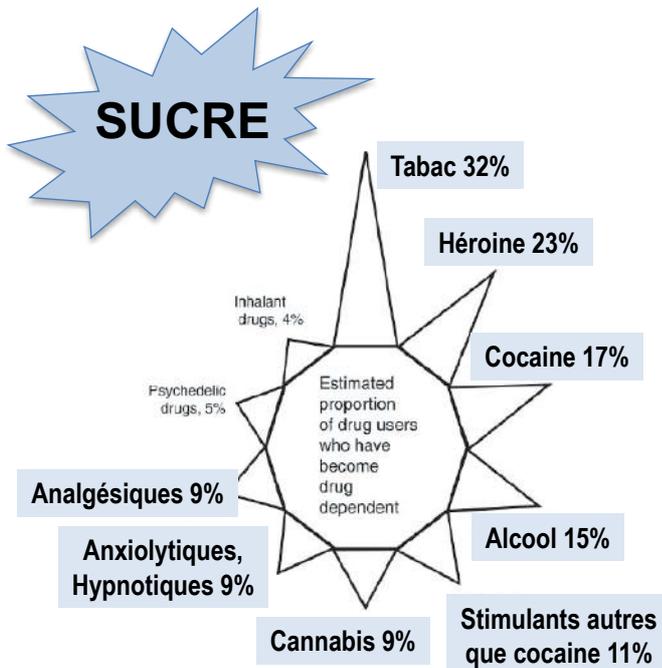
une signature comportementale



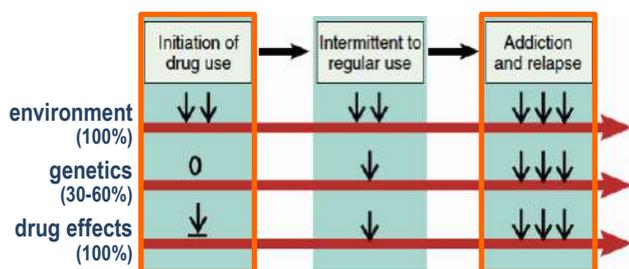
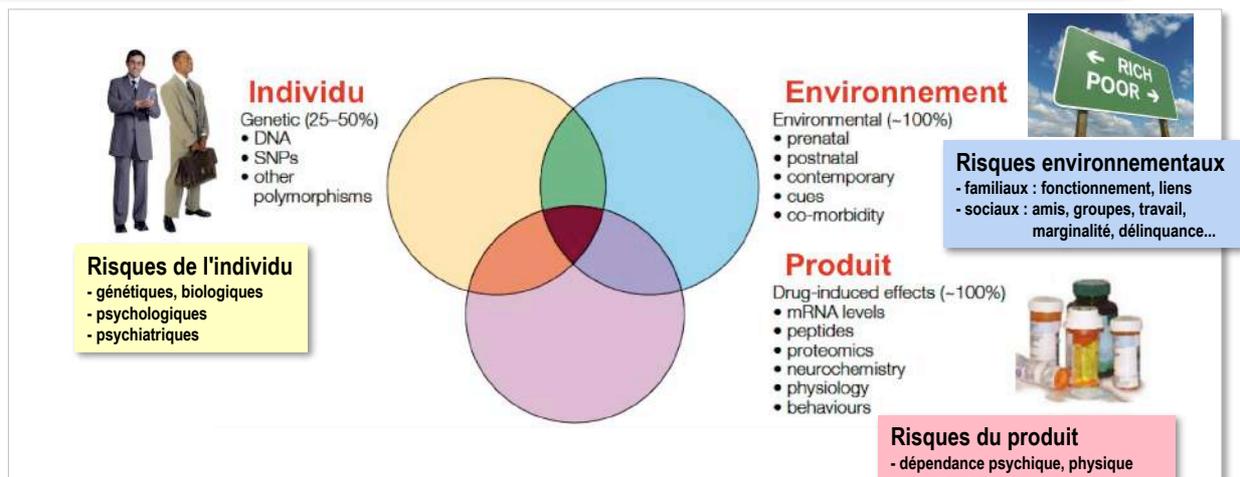
une stratégie d'adaptation délétère et interchangeable

**L'addiction : une stratégie d'adaptation qui a mal tourné**

## Tabac : un des produits les plus addictogènes



# La triple interaction



Kreek et al. Nat Neurosci 2005

# Tabac : un usage quotidien... et pluriquotidien

	Produits illicites				Produits licites		Médicaments
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac	Psychotropes
Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M	16 M
dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M	11 M
dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M	3,8 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M	2,4 M
	<b>jeunes</b>				<b>hommes</b>		<b>femmes</b>

polyconsommations, polyaddictions

Addictions comportementales (sans produits ; 2-8%)

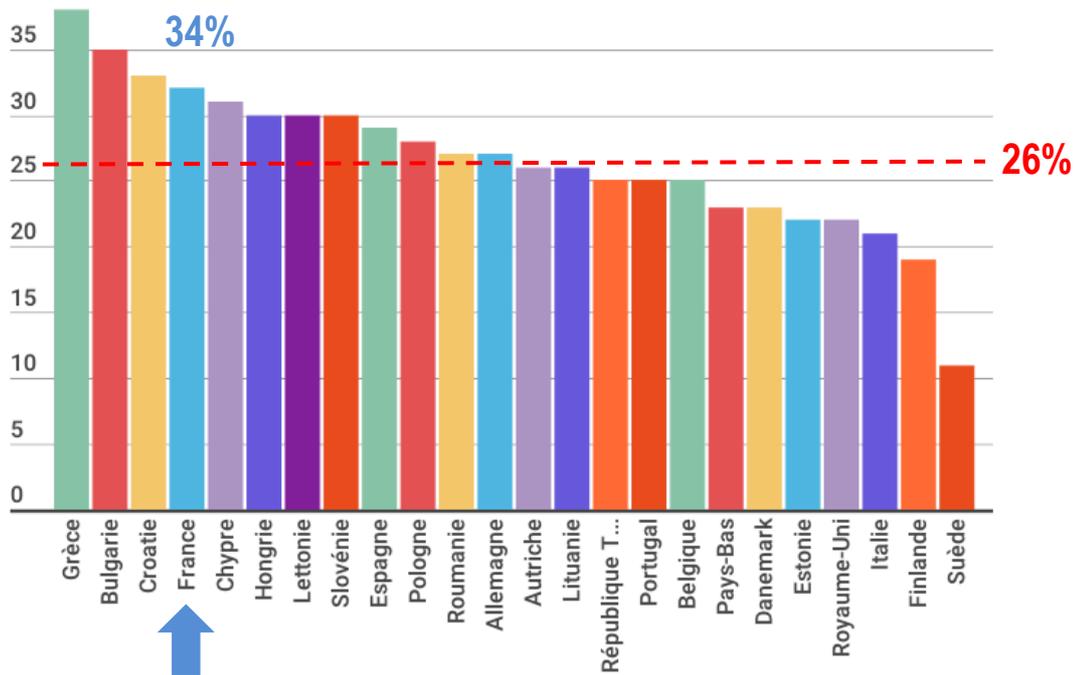
- jeu pathologique, addictions aux écrans, cyberaddiction
- achats compulsifs, compulsions alimentaires
- addiction au sport, au travail
- dépendance affective
- addiction au sexe, sexualité compulsive
- conduites à risque... self-harm / "TS" répétées
- kleptomanie, pyromanie, trichotillomanie...

**SOCIÉTÉ ADDICTOGENE**

- tout (accessibilité)
- tout de suite
- pas de souffrance
- pas de limite

Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans. Adapté de OFDT 2017  
Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HSBC 2010 (Rectorat de Toulouse) // non disponible. Expérimentation : ≥ 1 usage dans la vie. Usage dans l'année ou usage actuel : ≥ 1 fois dans l'année. Usage régulier : alcool ≥ 3 fois/semaine, tabac quotidien, cannabis ≥ 10 fois/mois. Usage quotidien : ≥ 1 fois/jour

# Pourcentage de fumeurs en Europe



# Du produit... au comportement

**10€**  
0,5 € l'unité

MDT-1  
nicotine  
R-Ach- $\alpha$ 4 $\beta$ 2  
(Nor)Harmane

**4€**

MDT-2  
alcool  
R-GABA

MDT-3  
MDT-4  
etc...

**80€**

héroïne (R- $\mu$ )  
cocaïne (R-DA)  
etc...

**5€**

MDT-?  
sucrés  
salés  
gras

Récepteurs ?

**le comportement :  
le trouble de l'usage**

# La triple interaction : le sujet



**Individu**  
Genetic (25-50%)

- DNA
- SNPs
- other polymorphisms

**Environnement**  
Environmental (~100%)

- prenatal
- postnatal
- contemporary
- cues
- co-morbidity



**Risques environnementaux**

- familiaux : fonctionnement, liens
- sociaux : amis, groupes, travail, marginalité, délinquance...

**Risques de l'individu**

- génétiques, biologiques
- psychologiques
- psychiatriques

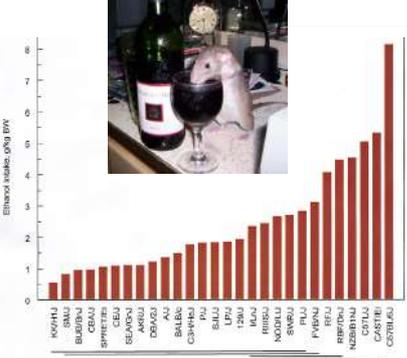
**Produit**  
Drug-induced effects (~100%)

- mRNA levels
- peptides
- proteomics
- neurochemistry
- physiology
- behaviours



**Risques du produit**

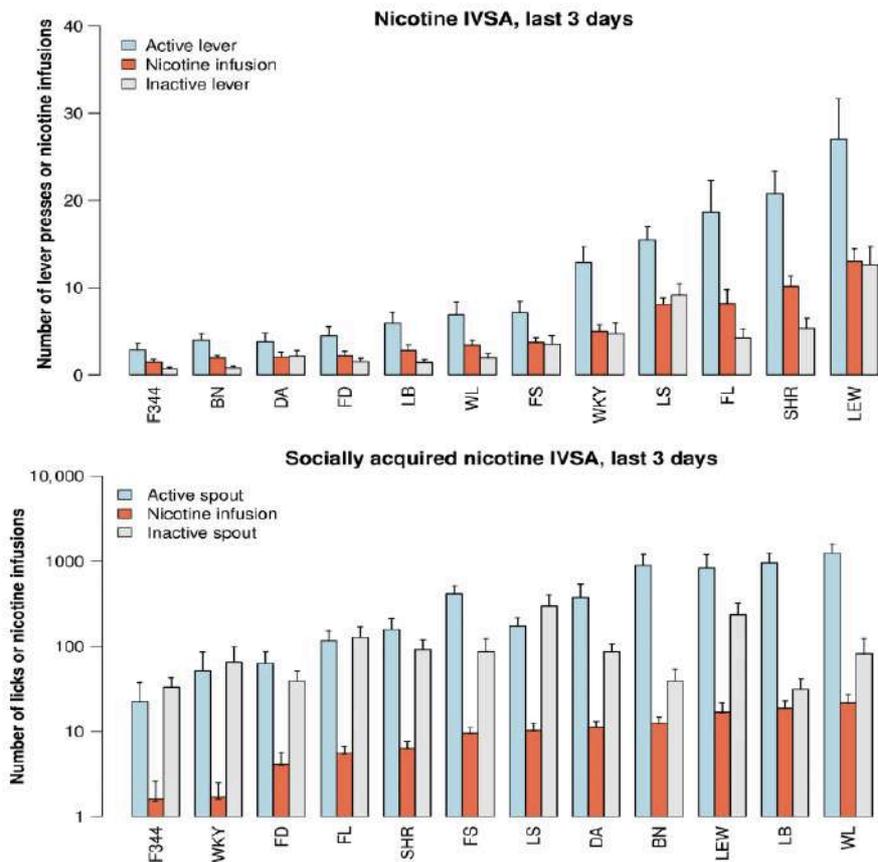
- dépendance psychique, physique
- complications somatiques, psychologiques, sociales
- statut social



Le pouvoir addictogène de **certaines substances** ne s'exprime que chez **certains individus** et dans **certaines circonstances** !



... on ne naît pas "Addict"



**auto-administration de nicotine, rats ado**  
effet motivationnel de la nicotine, usage volontaire session 2h  
Différences liées à l'espèce, la génétique  
héritabilité 0,64

**auto-administration de nicotine, rats ado**  
réponse conditionnée de la nicotine  
Différences liées à l'espèce, la génétique  
héritabilité 0,65

# Déterminants génétiques de l'initiation

---

## Animal studies

1. Evidence of genetic predisposition from selectively bred lines
  - a. Two bottle-free choice nicotine SA Nesil *et al.* (2013, 2015)
  - b. Operant nicotine SA Lê *et al.* (2006); Rezvani *et al.* (2010)
2. Evidence of genetic predisposition from inbred strains
  - a. Isogenic rat strains and operant nicotine SA Brower *et al.* (2002); Chen *et al.* (2012a); Han *et al.* (2017)
  - b. Recombinant inbred mice (i.e., BXD) Harenza *et al.* (2014)

## Human studies

1. Twin studies of adolescent genetic predisposition Heath *et al.* (1993); Koopmans *et al.* (1999) (Kendler *et al.* (2008); Maes *et al.* (2017))
  2. Genome-wide association studies
    - a. Dutch study Identified: glutamate-R subunits, cell adhesion (CDH23), Na/H<sup>+</sup> exchanger (SLC9A9), NTRK2, GRB14 Vink *et al.* (2009)
    - b. South Korean study identified: RGS17 Yoon *et al.* (2012)
    - c. Finnish twin study identified: TRPM4, BDNF He *et al.* (2016)
- 

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

---

# Nicotine : génétique / sevrage et dépendance

---

## Animal studies

1. Role of nAChRs in nicotine withdrawal
  - a.  $\alpha 2$  Salas *et al.* (2009)
  - b.  $\alpha 5$  Jackson *et al.* (2008); Salas *et al.* (2009)
  - c.  $\alpha 6$  Alkhlaif *et al.* (2017)
  - d.  $\alpha 7$  Jackson *et al.* (2008)
  - e.  $\beta 2$  Jackson *et al.* (2008); Stoker *et al.* (2015); Alkhlaif *et al.* (2017)
  - f.  $\beta 4$  Salas *et al.* (2004)

## Human studies

1. Estimate of heritability from unrelated smokers using SNP data Vrieze *et al.* (2013); Bidwell *et al.* (2016)
  2. GWAS of nicotine dependence (reviews) Greenbaum & Lerer (2009); Wang & Li (2009); Lassi *et al.* (2016); Wen *et al.* (2016)
- 

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

## Mutation du récepteur nicotinique et rechute après sevrage tabagique

- mutation fréquente / pop générale (35% des européens, 50% au moyen-orient)
- gène CHRNA5 => protéine SU Alpha5 (1 AA, asparagine remplace ac aspartique)
- **sensibilité réduite à la nicotine, besoin de plus fortes doses et risque de rechute >**
- zone cérébrale inhibitrice riche en SU alpha5 : nx interpédonculaire => moins inhibitrice

Forget *et al.* Curr Biol 2018

# Déterminants génétiques : sevrage et rechute

## Animal studies

1. Molecular mediators of relapse
  - a. NMDA and AMPA receptors
  - b. Metabotropic glutamate receptors
  - c. DRD4
  - d. CRF/CRF1-R, dynorphin/KOR, 2-AG/CB1R
2. Evidence of genetic predisposition from selectively bred lines

## Human studies

1. Twin studies of genetic predisposition
2. Genome-wide association studies
  - a. African American and European-American identified protocadherin
  - b. Finnish cohorts (3); determinants of nicotine metabolite ratio include CYP2A6, CYP2B6, CYP2A7
3. Large population and clinical studies of specific polymorphisms
  - a. CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4
  - b. CHRN2
  - c. CYP2A6 affects Pharmacotherapy for cessation
  - d. CYP2A6 and neural reactivity to nicotine cues
  - e. CYP2A6 and functional brain connectivity
  - f. COMT

Gipson *et al.* (2013)  
 (Bespalov *et al.* (2005); Dravolina *et al.* (2006); Justinova *et al.* (2015)  
 Yan *et al.* (2011)  
 Bruijnzeel *et al.* (2009); Nygard *et al.* (2016); Saravia *et al.* (2017)  
 Lê *et al.* (2006)

Lessov *et al.* (2004); Broms *et al.* (2006)

Jensen *et al.* (2017)  
 Loukola *et al.* (2015)

Chen *et al.* (2012b); Sarginson *et al.* (2015)  
 Tyndale *et al.* (2015); Zhu *et al.* (2014)  
 Conti *et al.* (2008); Perkins *et al.* (2009)  
 Chen *et al.* (2014b); Li *et al.* (2017)  
 Tang *et al.* (2012)  
 Li *et al.* (2017)  
 Munafò *et al.* (2008); Omidvar *et al.* (2009)

Sharp and Chen. Eur J Neurosci 2018

## Vulnérabilité génétique

### ✓ Addictions aux produits

- sujets abuseurs ou dépendants à une substance  
=> risque x 7 de dépendance à 1 autre substance
- antécédent familial de dépendance à l'alcool  
=> risque x 3 de dépendance (alcool, autres...)

### ✓ Addictions sans produit

- joueurs pathologiques => consommation alcool (75%) tabac (60%), drogues (38%)
- jeu pathologique x 8 chez alcoolo-dépendant

**Une hérédité multigénique**  
 40-60% du risque addictif  
 substratum des polyaddictions

**Altérations épigénétiques**

Gene	Protein	System	Chromosomal location*
OPRM1	μ opioid receptor	Opioid	6q24-q25
OPRK1	κ opioid receptor	Opioid	8q11.2
PDYN	Preprodynorphin	Opioid	20pter-p12.2
TH	Tyrosine hydroxylase	Dopaminergic	11p15.5
DRD2	Dopamine receptor D2	Dopaminergic	11q23
DRD3	Dopamine receptor D3	Dopaminergic	3q13.3
DRD4	Dopamine receptor D4	Dopaminergic	11p15.5
DBH	Dopamine β-hydroxylase	Dopaminergic	9q34
DAT (SLC6A3)	Dopamine transporter	Dopaminergic	5p15.3
TPH1	Tryptophan hydroxylase 1	Serotonergic	11p15.3-p14
TPH2	Tryptophan hydroxylase 2	Serotonergic	12q21.1
HTR1B	Serotonin receptor 1B	Serotonergic	6q13
HTR2A	Serotonin receptor 2A	Serotonergic	13q14-q21
SERT (SLC6A4)	Serotonin transporter	Serotonergic	17q11.1-q12
MAOA	Monoamine oxidase A	Catecholaminergic; serotonergic	Xp11.23
COMT	Catechol-O-methyl transferase	Catecholaminergic	22q11.2
GABRA1	GABA receptor subunit α-1	GABAergic	5q34-q35
GABRA6	GABA receptor subunit α-6	GABAergic	5q31.1-q35
GABRB1	GABA receptor subunit β-1	GABAergic	4p13-p12
CHRM2	Muscarinic acetylcholine receptor M2	Cholinergic	7q35-q36
CNR1	Cannabinoid receptor 1	Cannabinoid	6q14-q15
FAAH	Fatty acid amide hydrolase	Cannabinoid	1p35-34
NPY	Neuropeptide Y	Neuromodulatory	7p15.1
ADH1B	Alcohol dehydrogenase 1B	Ethanol metabolism	4q22
ADH1C	Alcohol dehydrogenase 1C	Ethanol metabolism	4q22
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2	Ethanol metabolism	12q24.2
CYP2D6	Cytochrome CYP450	Drug metabolism	22q13.1
ANKK1	Ankyrin repeat and kinase domain-containing 1	Signal transduction (predicted)	11q23.2

Kreek *et al.* Nat Neurosci 2005

# Vulnérabilité individuelle

## Tempérament

*attitudes, comportements prédictifs de l'utilisation d'OH, de drogues à l'adolescence*

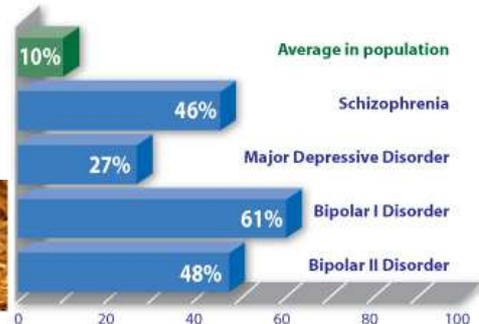
- recherche de sensations, de nouveauté
- faible évitement du danger
- états d'hyperactivité
- réactions émotionnelles excessives / retour lent post-stress
- difficulté à faire face aux événements, relations instables
- faible estime de soi, timidité



*Troubles psychiatriques et addictions aux produits*

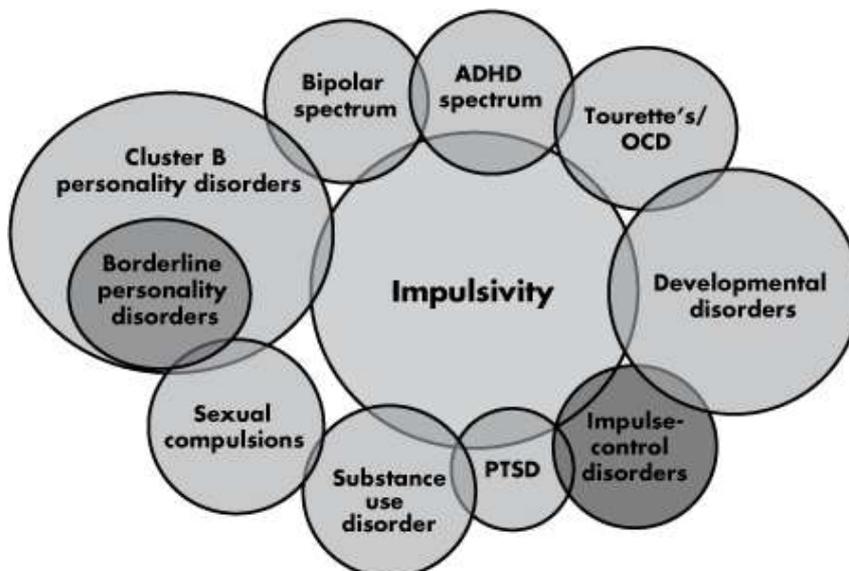
## Comorbidités psychiatriques

- troubles psychopathologiques
- Troubles de la personnalité antisociale, abandonnique...
- Troubles de l'humeur : dépressions...



## Attention au sommeil

# Impulsivité : un symptôme transdiagnostique

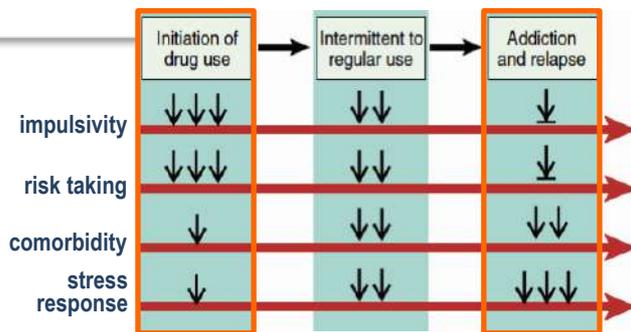
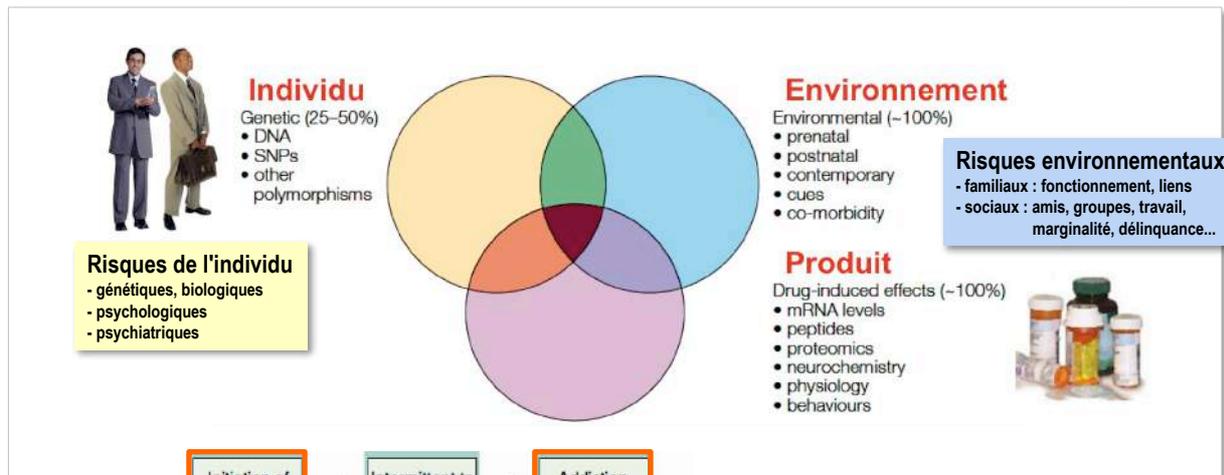


The relationship between cigarette smoking and impulsivity: A review of personality, behavioral, and neurobiological assessment

Bloom et al. 2014

**Impulsive People More Likely To Smoke Cigarettes And Have Trouble Quitting**

# La triple interaction : le sujet

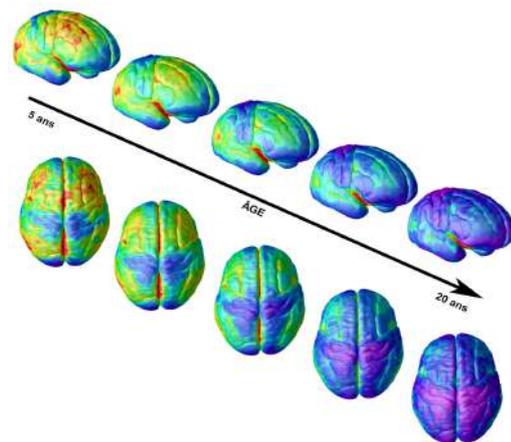
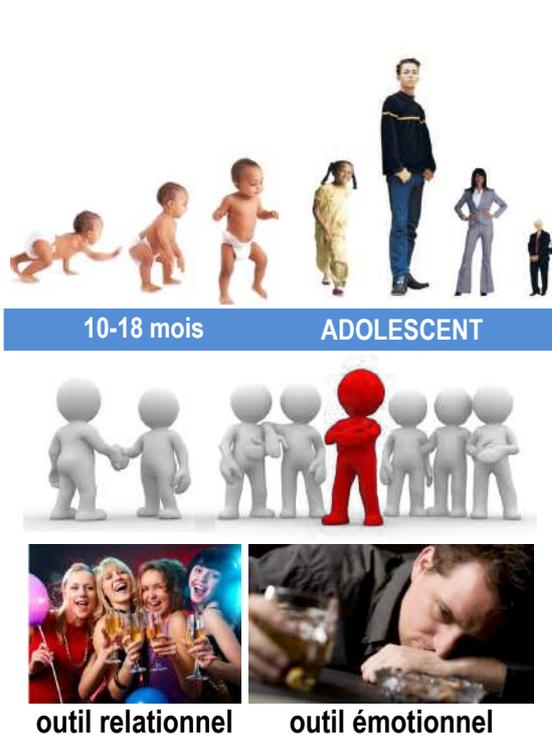


## Vulnérabilités liées à l'individu

- âge de début
- vulnérabilité psychologique, psychiatrique
- troubles du sommeil

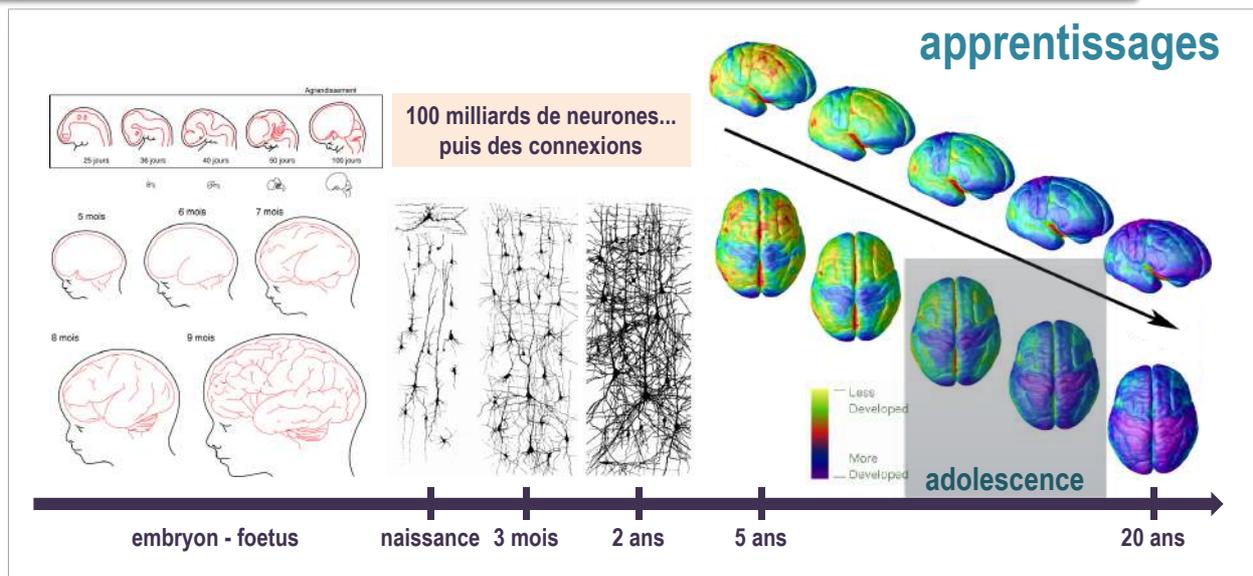
Kreek et al. Nat Neurosci 2005

# L'âge : un facteur de vulnérabilité



un cerveau qui favorise  
les premiers usages  
impulsivité, immédiateté  
sans se soucier  
des conséquences  
une société "no limit"

# Le cerveau se forme jusqu'à 25 ans...



## Consommations chez le jeune

- impacts sur la maturation
- conséquences tissulaires



- développement d'addiction<sup>S</sup>
- conséquences cognitives
- conséquences psychologiques

## L'adolescent : un sujet à haut risque

### Rewarding effects of nicotine in adolescent and adult male and female rats as measured using intracranial self-stimulation

Xue et al. Nicotine Tob Res. 2018

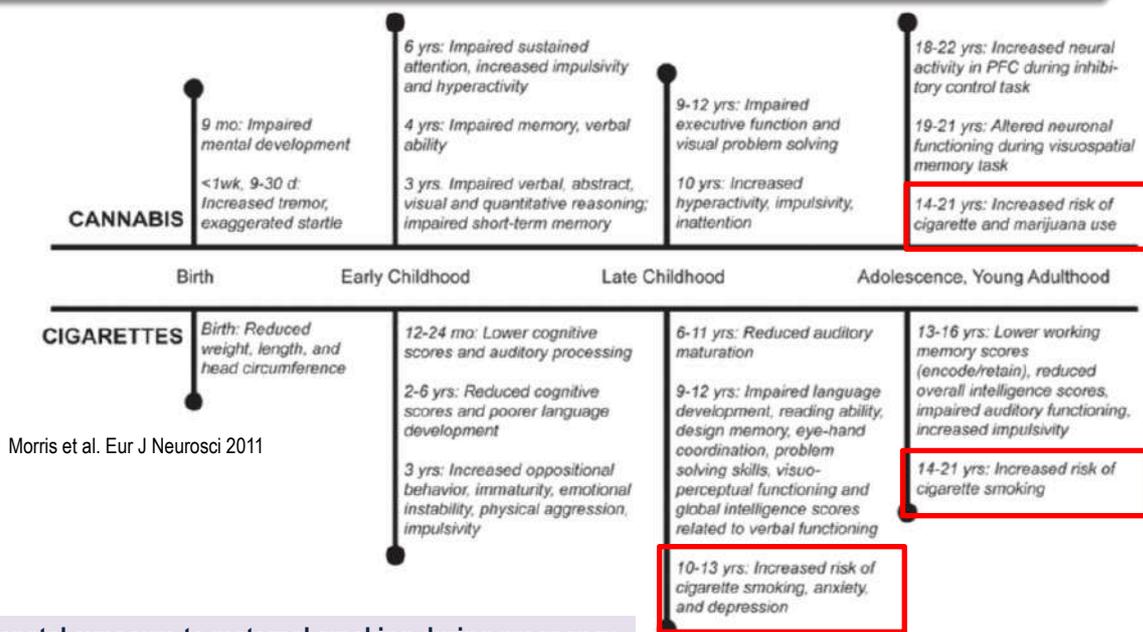
- seuil de récompense, latence des réponses
- rats wistar
- **propriétés renforçantes de la nicotine > chez la femelle ado**

### Cigarette smoke exposure during adolescence enhances sensitivity to the rewarding effects of nicotine in adulthood, even after a long period of abstinence

de la Pena et al. Neuropharmacology. 2015

- adolescence : période de vulnérabilité > / propriétés motivationnelles de la nicotine
- rats wistar ado et adultes exposés 14 jours (nicotine et fumée) puis 1 mois d'abstinence
- **effet récompensant** (préférence de place et auto-administration) **chez animaux pré-exposés**

# Exposition prénatale : tabac, cannabis



**Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring.**

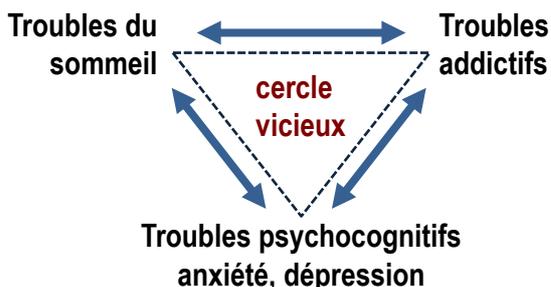
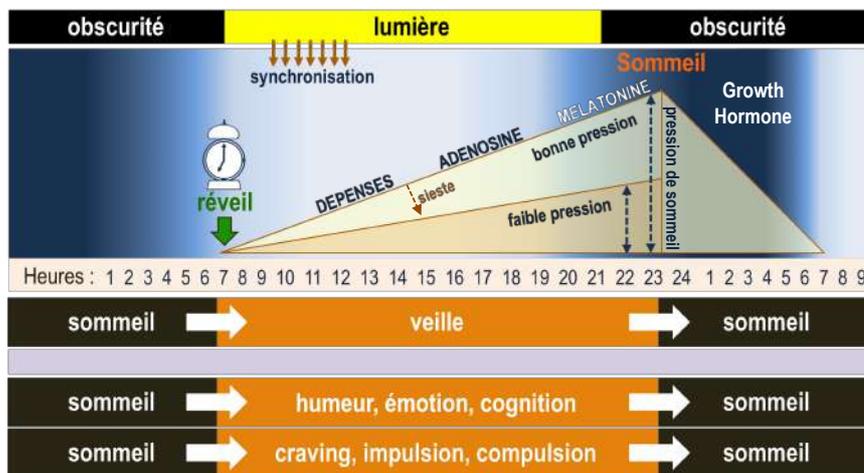
Dong et al. Repro Tox 2017

associated with childhood ADHD after adjusting for parental psychiatric history and social socioeconomic status.

**Conséquences comportementales et addictives**

- epigenetic alterations. Yohn et al. Proh Biophys Mol Biol 2015

## Sommeil et addictions



# La triple interaction : le sujet

**Individu**  
Genetic (25-50%)

- DNA
- SNPs
- other polymorphisms

**Environnement**  
Environmental (~100%)

- prenatal
- postnatal
- contemporary
- cues
- co-morbidity

**Risques environnementaux**

- familiaux : fonctionnement, liens
- sociaux : amis, groupes, travail, marginalité, délinquance...

**Produit**  
Drug-induced effects (~100%)

- mRNA levels
- peptides
- proteomics
- neurochemistry
- physiology
- behaviours

**Risques du produit**

- dépendance psychique, physique
- complications somatiques, psychologiques, sociales
- statut social

**Risques de l'individu**

- génétiques, biologiques
- psychologiques
- psychiatriques

Le pouvoir addictogène de **certaines substances** ne s'exprime que chez **certains individus** et dans **certaines circonstances** !

... on ne naît pas "Addict"

# Addictogénicité

puissant, rapide, court

effets **psychiques** : plusieurs "bénéfices"

**ce qui fait l'addiction, ce n'est pas le produit mais l'usage qui en est fait**

dépendance **physique**, pharmacologique  
tolérance, syndrome de sevrage

## triple interaction

accessibilité au produit  
acceptabilité sociétale

**VULNERABILITES / SUJET**

**AGE** (ex mdts psychotropes, risque de dépendance)

< 13 ans : 42%

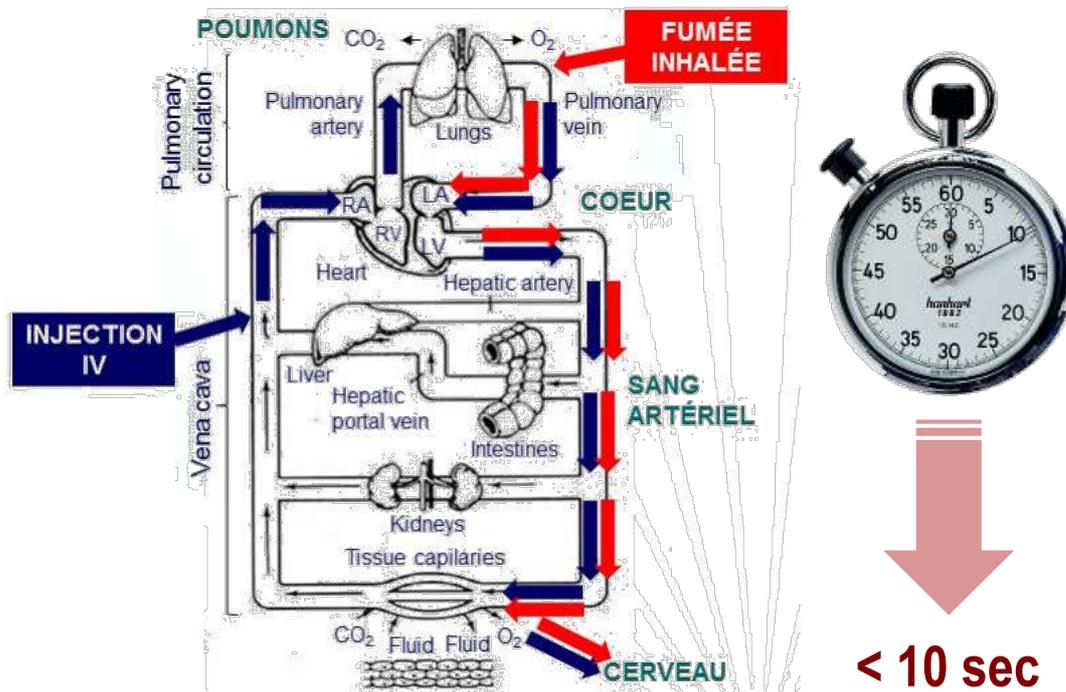
> 21 ans = 17%

**PRIMING**

ATCD personnel / familial  
psychiatriques, co-addiction

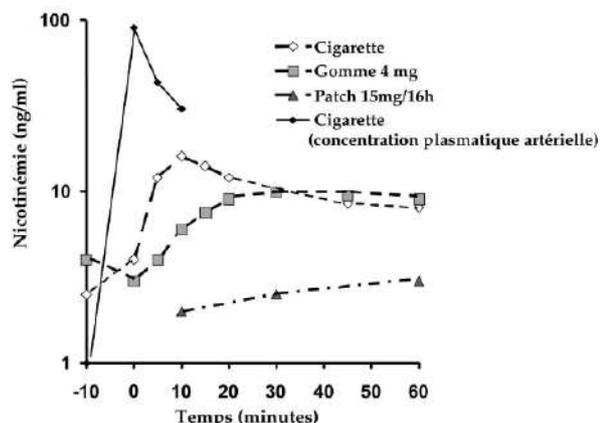
**VULNERABILITES / ENVIRONNEMENT**  
programme "Housing First"

# Pharmacocinétique

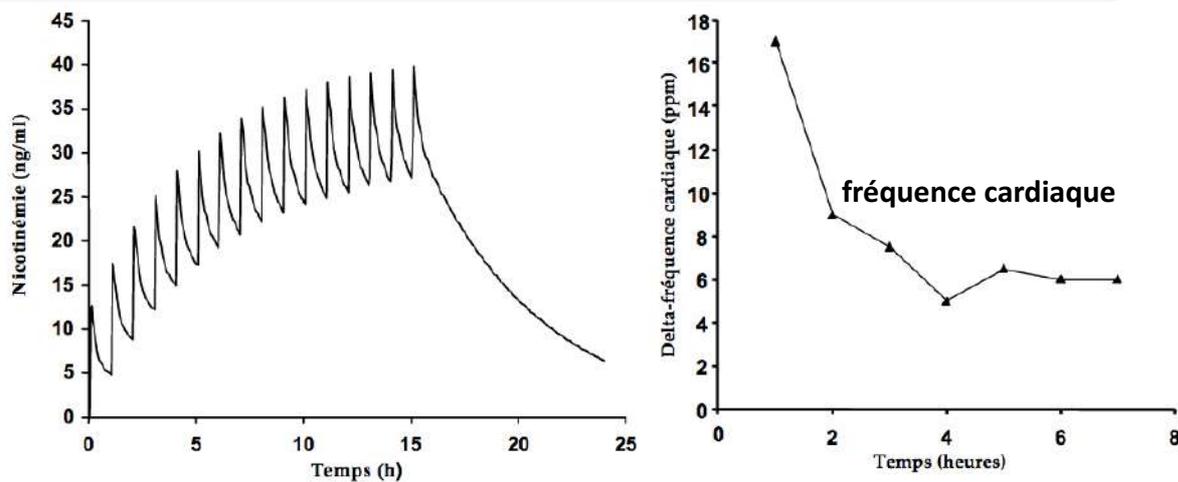


## Nicotine : pharmacodynamique et cinétique

- nicotine : principal alcaloïde du tabac, 90-95%
- alcaloïdes mineurs # 8-12 %
- pharmacocinétique de la nicotine => comportement du fumeur et dépendance
- **produit fumé : nicotine en 9-19 secondes au cerveau**, distribuée dans tout le corps
- **produits non fumés** (chique, prise, gomme à la nicotine) : **pic à 30 minutes**
- métabolisme hépatique présystémique CYP450 => biodisponibilité de 30-40%
- élimination < poumons et reins = 5-10%
- **demi-vie 2h (1-4h)**
- différence individuelle, hommes/femmes
- métabolite : cotinine (demi-vie 16h)  
N oxyde de nicotine
- **accumulation diurne ne compense pas le développement de la tolérance**

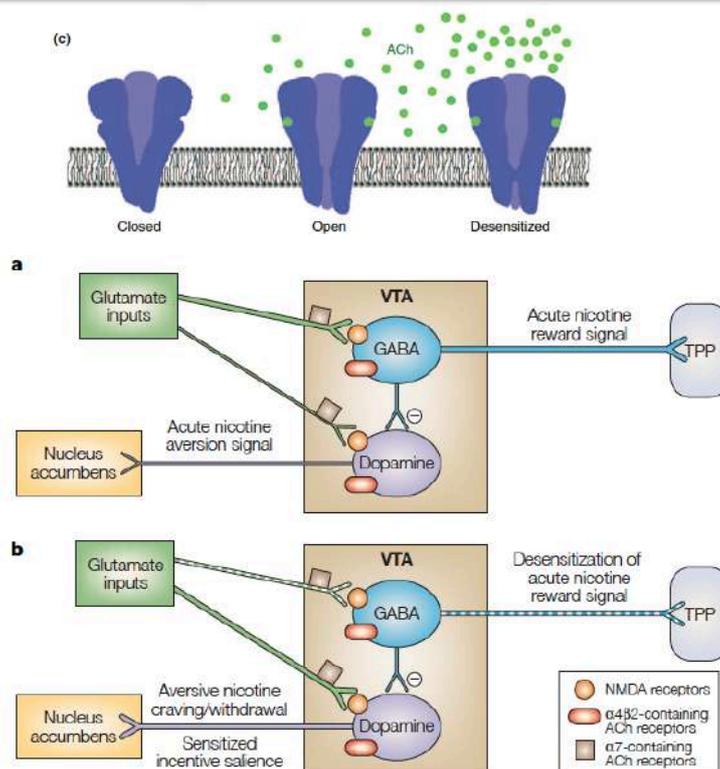


# Nicotine : tolérance aiguë



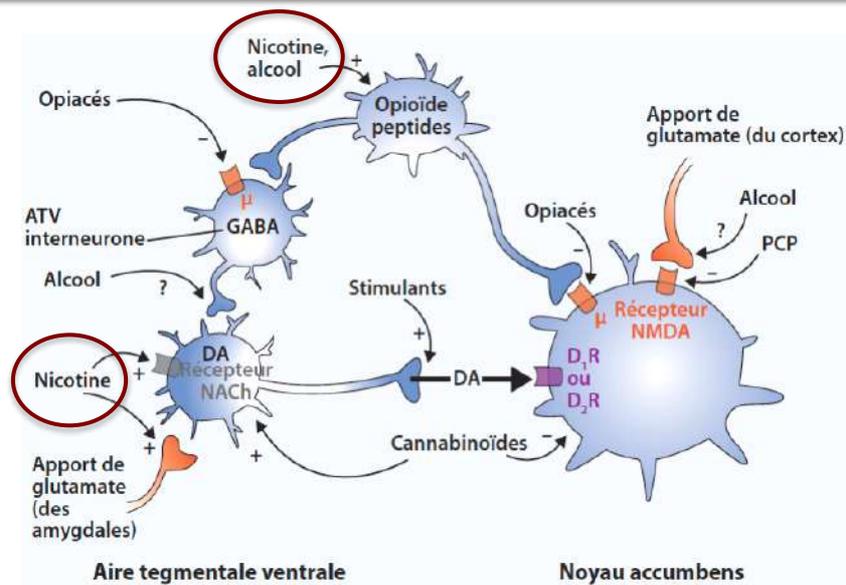
- **tolérance pharmacodynamique : réduction de l'effet +++**
- tolérance aiguë incomplète au cours de la journée
- **désensibilisation** : modification allostérique des récepteurs nicotiques (moins de réponse)
- élimination quasi complète de la nicotine en 1 nuit => resensibilisation partielle des récepteurs
- **nombre de récepteurs augmente de 50% en chronique** (compensation de la désensibilisation)
- **courte demi-vie => 200 bouffées dans 1 journée => 200 renforcements**
- tolérance aiguë => baisse des EI dans la journée puis **resensibilisation nocturne** = 1 cycle idéal

# Usage chronique : désensibilisation



Dani & Balfour, TINS 2011

# Nicotine et circuit de la récompense

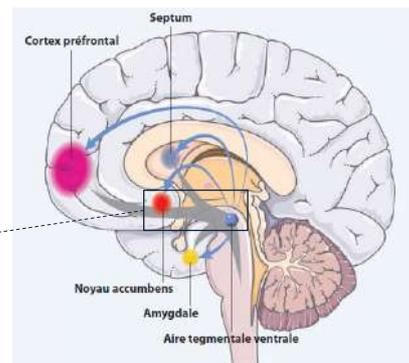
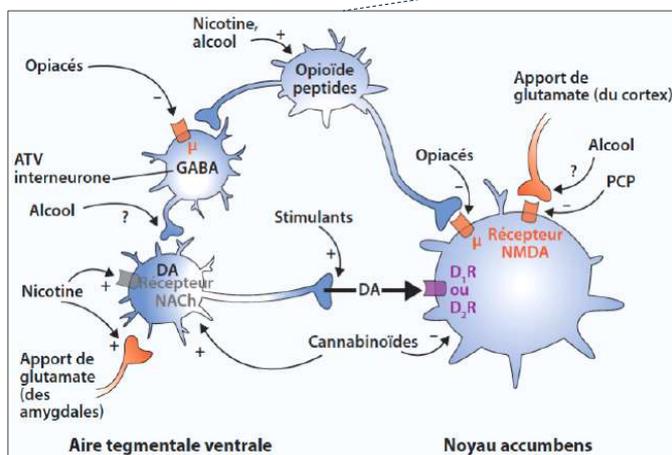


## Nicotine ou autre ?

- le tabac contenant de la nicotine est addictif
- nicotine : renforcement positif, auto-administration IV
- effet renforçant bloqué par mécamylamine en prétraitement

# D'abord de la gratification... : renforcement positif

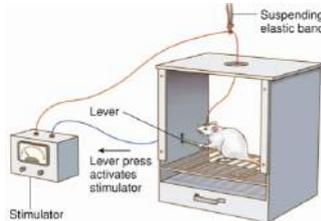
## Circuit de la récompense circuit dopaminergique mésolimbique et mésocortical



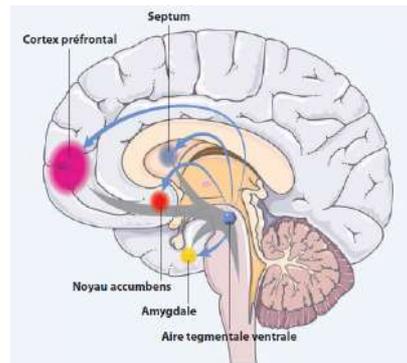
Drug	% Increase in Dopamine
D-Amphetamine	700%
Cocaine	200–500%
Alcohol	25–50%
Heroin	<20%

Koob. Curr Top Behav Neurosci 2013

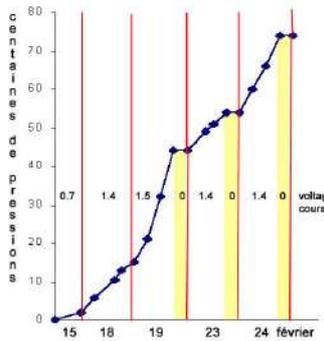
# D'abord de la gratification... : renforcement positif



Olds & Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 1954



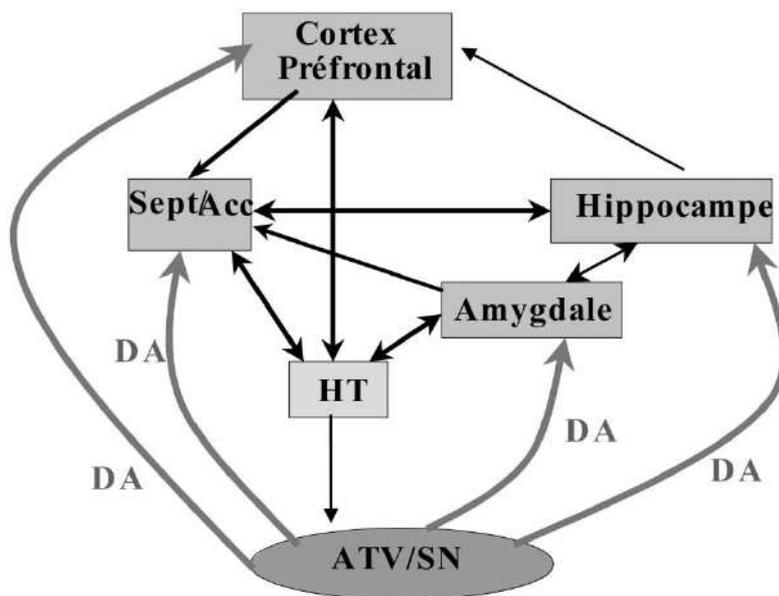
Circuit mésocorticolimbique



**Systemes d'adaptation : survie de l'individu survie de l'espece**

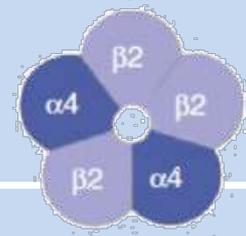
**Les produits addictifs**  
 - détournent à leur profit les circuits de la **motivation**  
 - modifient les circuits des **émotions** et des **habitudes**

# D'abord de la gratification... : renforcement positif



# Récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$

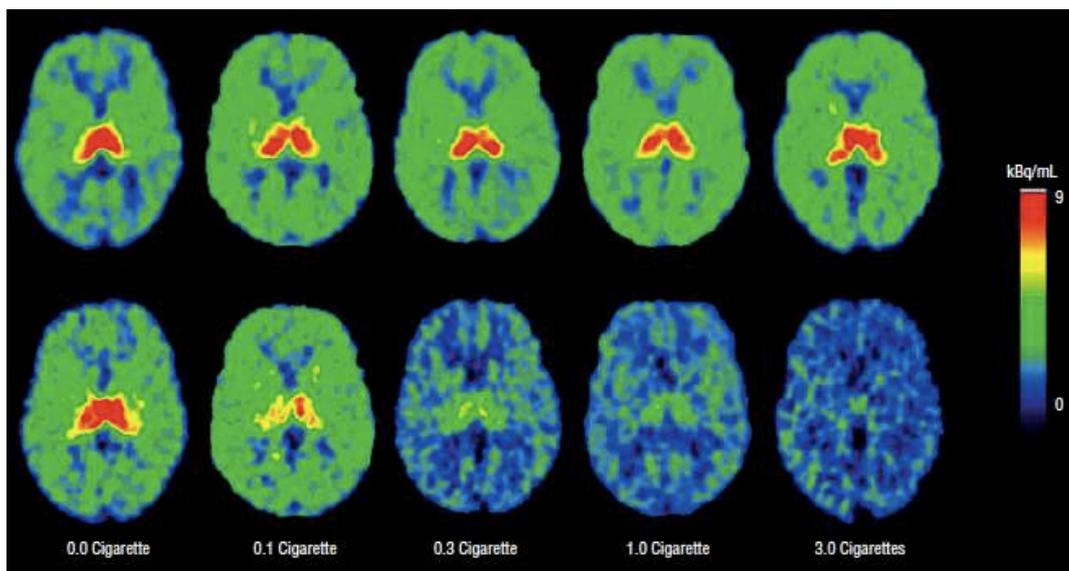
- voie inhalée  $\rightarrow$  sang  $\rightarrow$  cerveau : action rapide
- récepteur nicotinique (canaux sodiques-calciques)
- 5 SU (9 SU alpha, 2-10 ; 3 SU béta 2-4)
- types les plus fréquents :  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$ ,  $\alpha 7$



- souris KO pour  $\beta 2$   $\Rightarrow$  pas d'auto-administration
- réinsertion  $\beta 2$  que dans la VTA restaure la réponse comportementale
- $\alpha 4$  : rôle dans la sensibilité à la nicotine
  - $\rightarrow$  récompense, accoutumance, sensibilisation

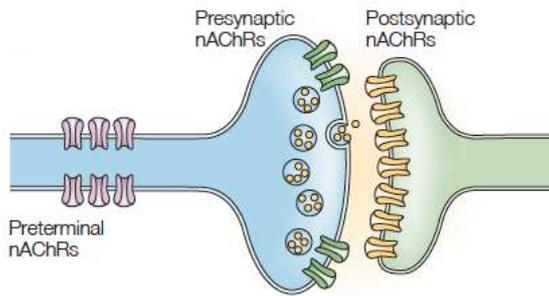
- récepteurs présynaptiques  $\Rightarrow$  libération de NT :
  - dopamine circuit mésolimbique, striatum, Cx frontal
- mais aussi :
  - noradrénaline, sérotonine (désensibilisation des récepteurs 5HT1A)
  - acétylcholine, glutamate
  - GABA, endorphines

## Cigarette Smoking Saturates Brain $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors



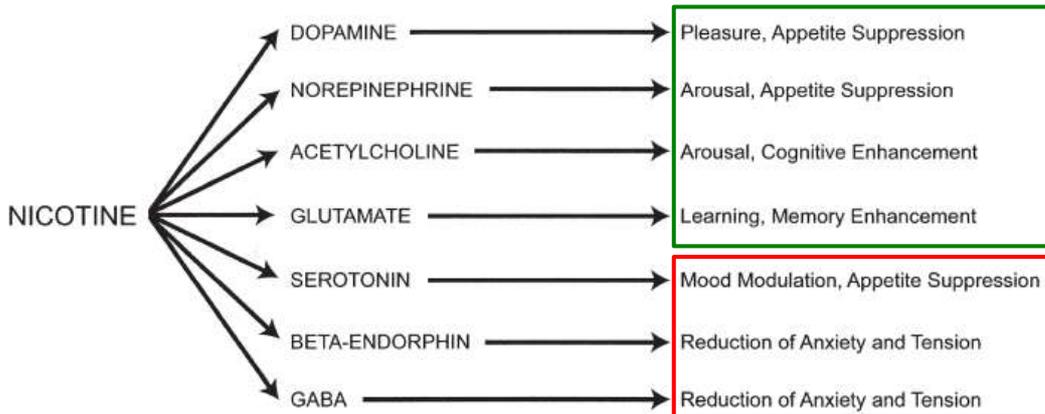
Radiotracer : 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-3-(2(S)azetidinylmethoxy) pyridine (2-F-A-85380)

# Récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$ et...



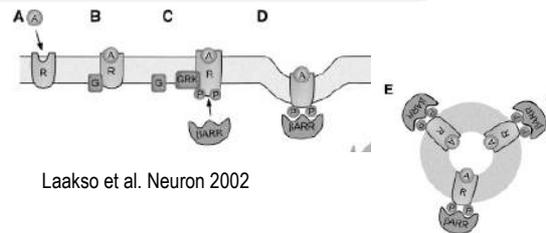
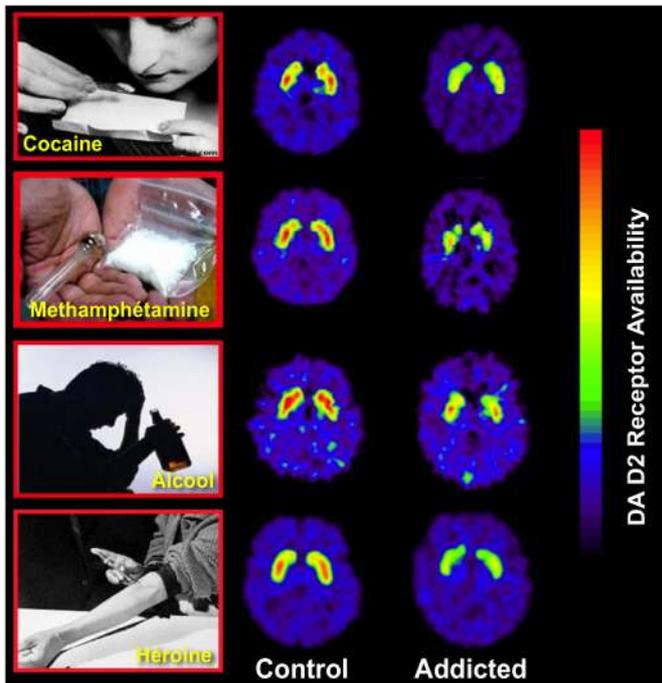
## Harmane, Norharmane

	<b>MAO-A</b>	<b>MAO-B</b>
Substrates	5-HT NE	Phenylethylamine
	<i>DA</i> Tyramine	
Tissue distribution	Brain, gut, liver, placenta, skin	Brain, platelets, lymphocytes



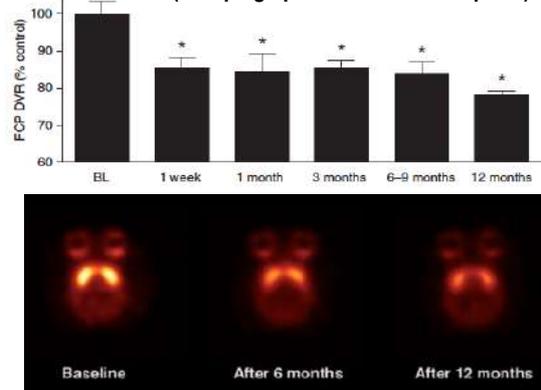
Benowitz, Am J Med 2008

# Le système s'habitue...



Laakso et al. Neuron 2002

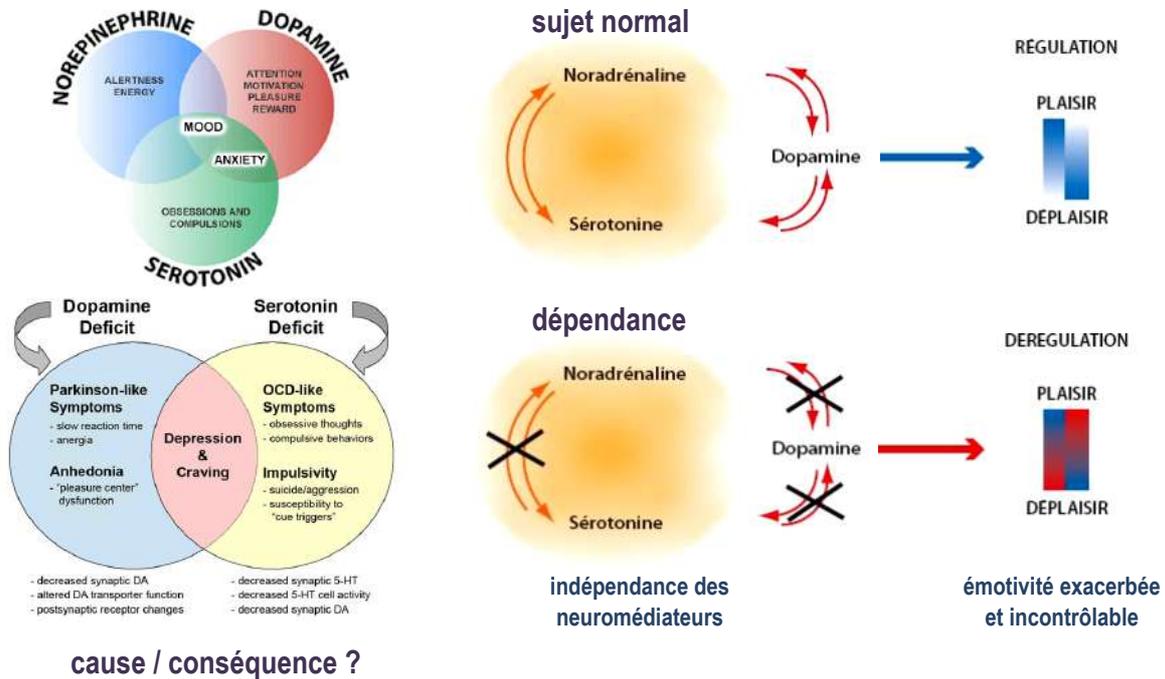
## Récepteurs D2 / auto-administration de cocaïne (marquage par $^{18}\text{F}$ -Fluoroclebo-pride)



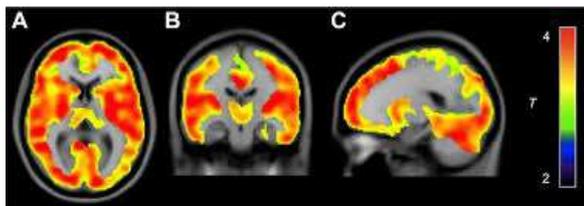
Nader et al. Nature Neurosci 2006

# Les Addictions : après le plaisir, le déplaisir

## L'hypothèse du découplage



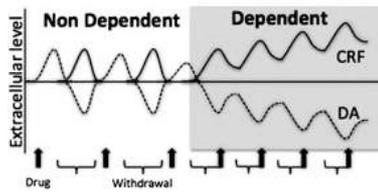
## Tabagisme et transmission cannabinergergique CB1



CB1 receptors in brains of 18 healthy men who smoke tobacco (frequent chronic cigarette smokers) 28 healthy men who do not smoke tobacco, using positron emission tomography and [ F]FMPEP-d

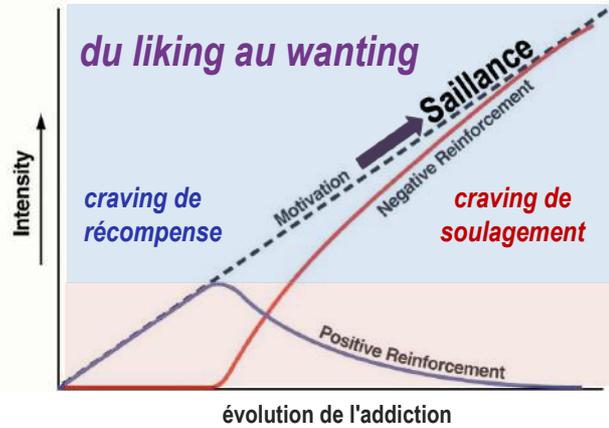
- baisse diffuse de 20% des récepteurs CB1 chez fumeur
- non corrélée aux années de consommation, nbre de cig/jour, dépendance nicotine
- baisse de CB1 : phénomène commun aux autres addictions...

# Du plaisir au déplaisir : renforcement négatif



George et al. Physiol Behav 2012

Drug	Effect during Withdrawal		
	Brain Stimulation Reward Thresholds	Extracellular CRF in the Central Nucleus of the Amygdala	Anxiety-Like Responses
Cocaine	↑	↑	↑
Opioids	↑	↑	↑
Ethanol	↑	↑	↑
Nicotine	↑	↑	↑
$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol	↑	↑	↑



Koob. Curr Top Behav Neurosci, 2013

➔ labilité thymique émotionnelle

CRF : corticotropin releasing factor

## Symptômes de sevrage

Symptom	Cause	Duration
Chest tightness	Tightness is likely from the tension created by the body's need for nicotine or by sore muscles from coughing.	A few days
Constipation, stomach pain, gas	Intestinal movement decreases.	1–2 weeks
Cough, dry throat, nasal drip	The body is getting rid of mucus that has blocked airways and restricted breathing.	A few days
Cravings	Nicotine is a strongly addictive drug, and withdrawal causes cravings. <b>par vagues de 2 min, disparaît en 2-8 semaines</b>	Frequent for 2–3 days; can reoccur for months or years
Depressed mood	Feeling sad for a period of time after quitting smoking is normal; many people feel a strong urge to smoke when they feel depressed.	1–2 weeks
Difficulty concentrating	The body needs time to adjust to not having constant stimulation from nicotine.	A few weeks
Dizziness	The body is getting extra oxygen.	1–2 days
Fatigue	Nicotine is a stimulant.	2–4 weeks
Hunger	Cravings for a cigarette can be confused with hunger pangs; sensation may result from cravings or the desire for something in the mouth.	Up to several weeks
Insomnia	Nicotine affects brain wave function and influences sleep patterns; coughing and dreams about smoking are common.	One week
Irritability	The body's craving for nicotine can produce irritability.	2–4 weeks

**Nicotine Withdrawal**

Symptoms of nicotine withdrawal include:

- headaches
- irritability
- difficulty sleeping
- inability to concentrate
- intense nicotine cravings

Withdrawal effects may begin as soon as 30 minutes after the last dose of nicotine.

**Autotitration et effet bolus**  
séquence inhalation-bolus la plus génératrice de dépendance nicotinique

**1) autotitration**  
façon de fumer, d'inhaler (rythme, nombre, volume des bouffées, longueur du mégot)  
=> obtenir nicotémie à concentration optimale  
=> besoin de fumer selon nicotémie

**2) effet bolus**  
fumer => pic rapide de nicotine = effet flash  
=> modulation de l'intensité des pics

# Syndromes de sevrage

Dépendance physique	
héroïne	3,0
méthadone	2,3
tabac	1,8
barbituriques	1,8
benzodiazépines	1,8
alcool	1,6
buprénorphine	1,5
cocaïne	1,3
amphétamines	1,1
GHB	1,1
méthylphénidate	1,0
kétamine	1,0
cannabis	0,8
4-MTA	0,8
stéroïdes anabol	0,8
ecstasy	0,7
LSD	0,3
khat	0,3
nitrite d'alkyle	0,3
solvants	0,1

sevrage  
gabaergique  
mortal

chaud-froid, frisson, sueurs, agitation, **anxiété**, irritabilité, **insomnie**, apathie, confusion, fatigue, jambe sans repos larmolement, baillement, **douleurs (membres, abdomen), diarrhée**, nausées, vomissements, mydriase, tachycardie

activation sympatho-adrénergique (tachycardie) **anxiété**, tremblement, **insomnie**, irritabilité sueurs, nausées, vomissements, polypnée agitation, **convulsions, delirium tremens**

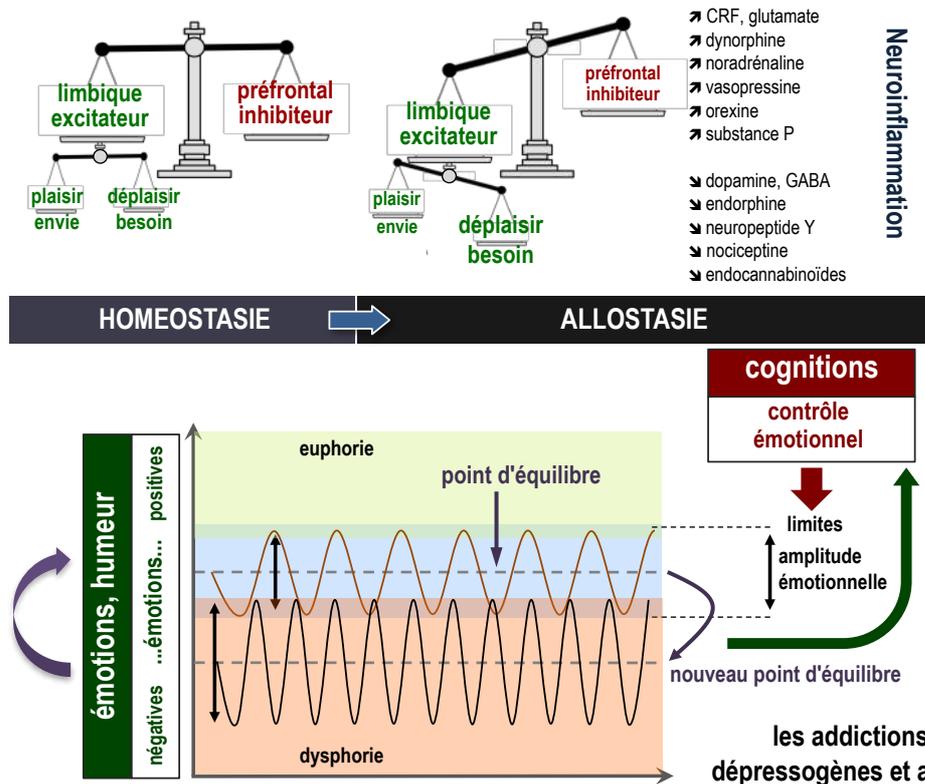
irritabilité, **anxiété**, trouble de concentration **faim, dépression, insomnie, fragmentation**

dysphorie, bradypsychie, léthargie, asthénie, **hyperphagie**, agitation, **anxiété**, irritabilité, troubles de la mémoire, concentration **hypersomnie, insomnie**, rêves déplaisants

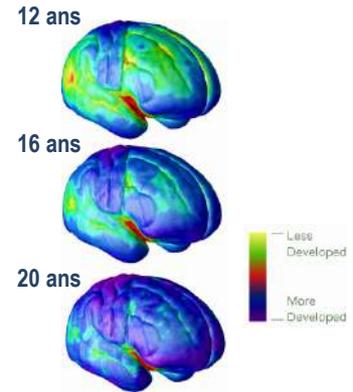
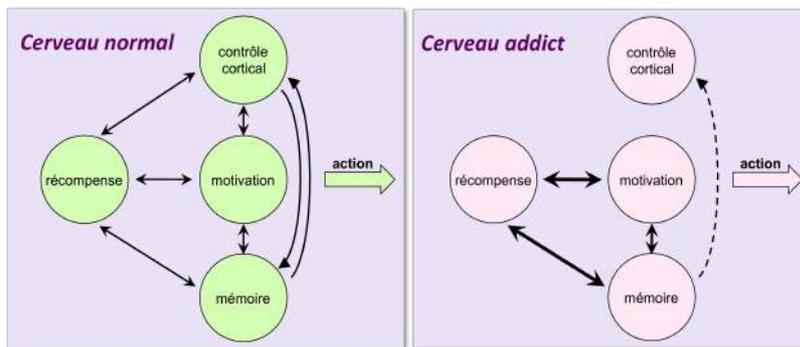
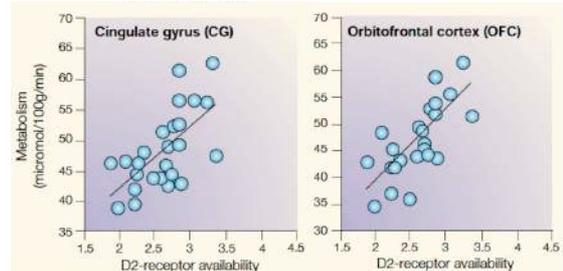
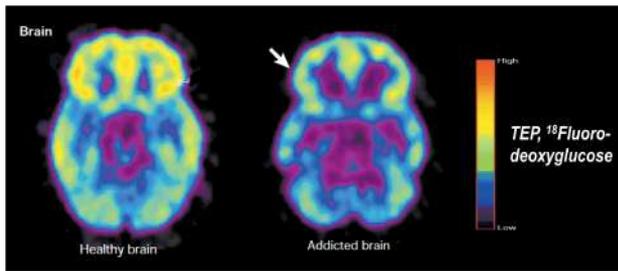
**anxiété**, dépression, irritabilité perte d'appétit, **insomnie** nausées, **céphalées, douleurs** abdominales sueurs, tremblements

Illustration personnelle

## Une question de balances

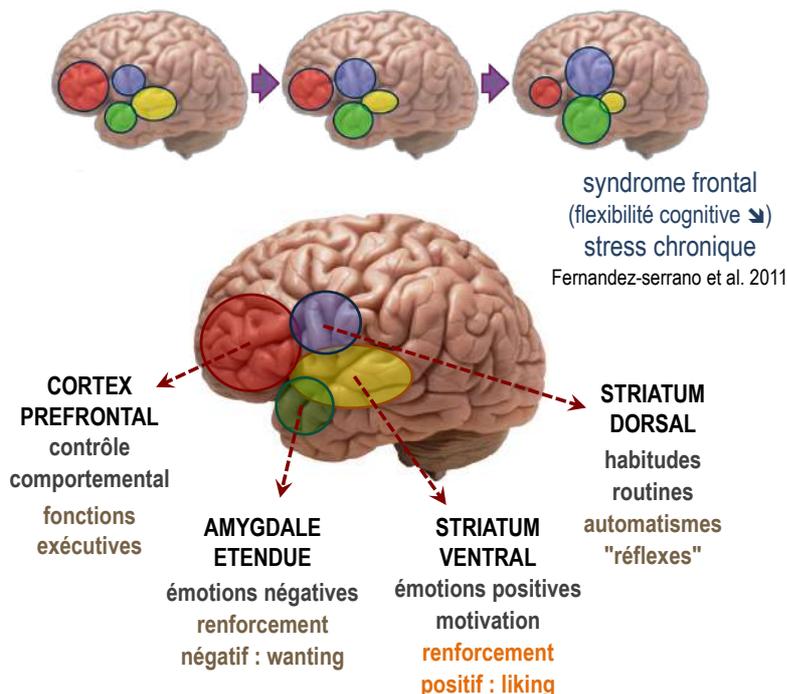


# Cortex préfrontal : contrôle comportemental



Volkow et al. Nat Rev Neurosci 2004

# Voies et répertoire comportemental communs



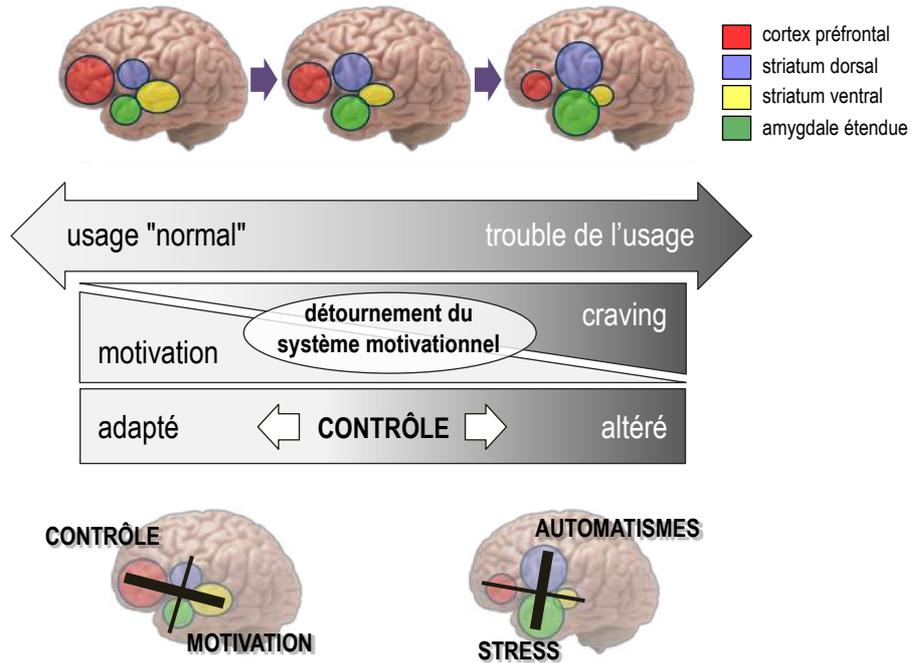
## Addiction ready !

**Control**  
**Craving**  
**Compulsion**  
**Consequences** **4C**

- effets pharmacologiques spécifiques  
- modes de consommation

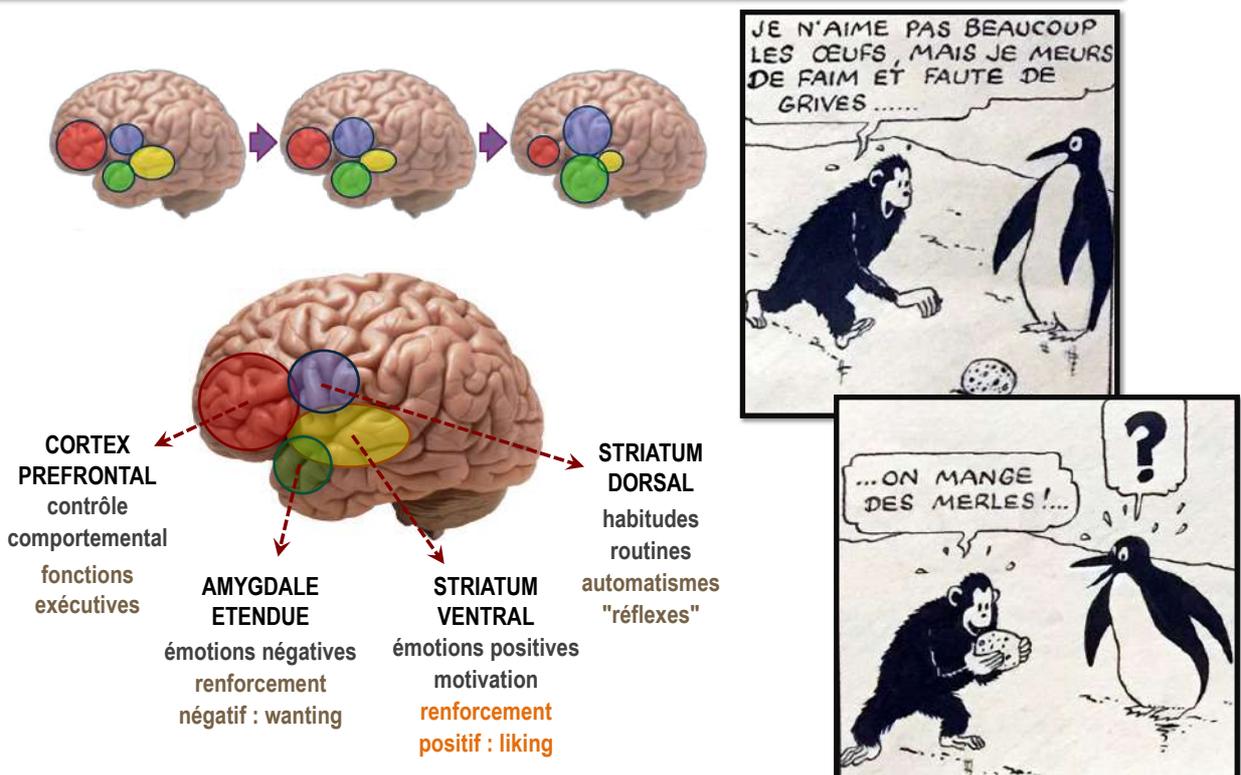
répétition du comportement  
capacité d'adaptation

# De l'usage... au trouble de l'usage

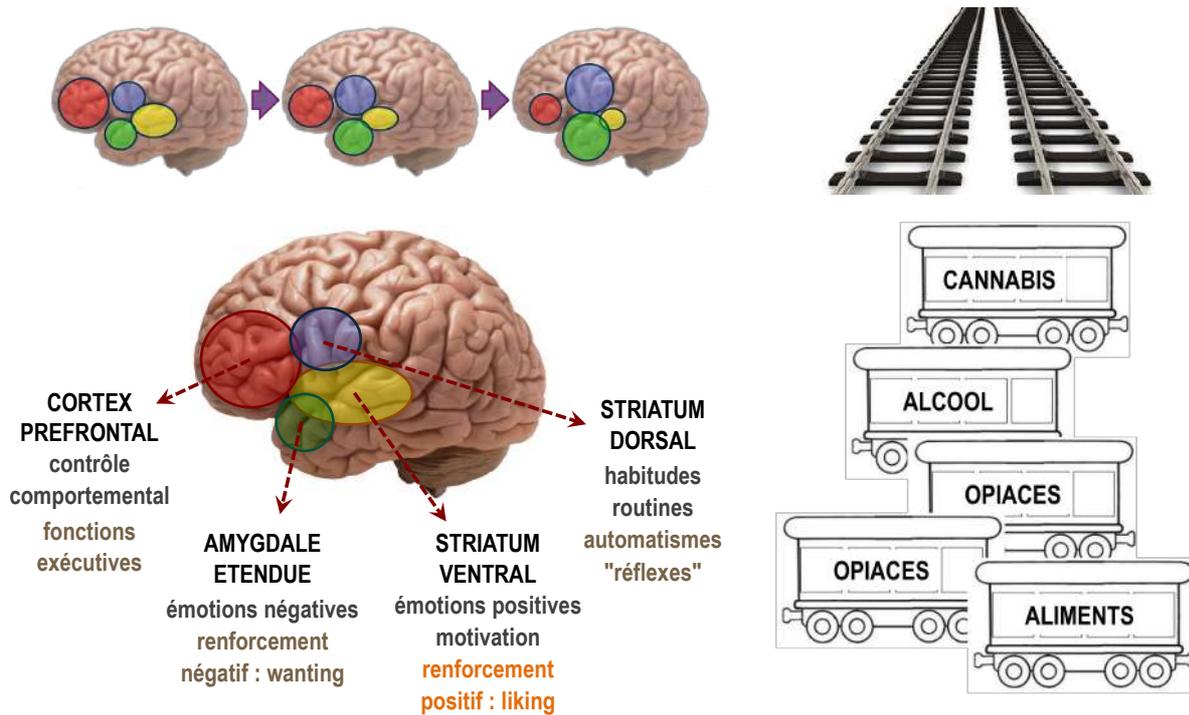


Dematteis et Pernel, Alcoologie Addictologie 2018

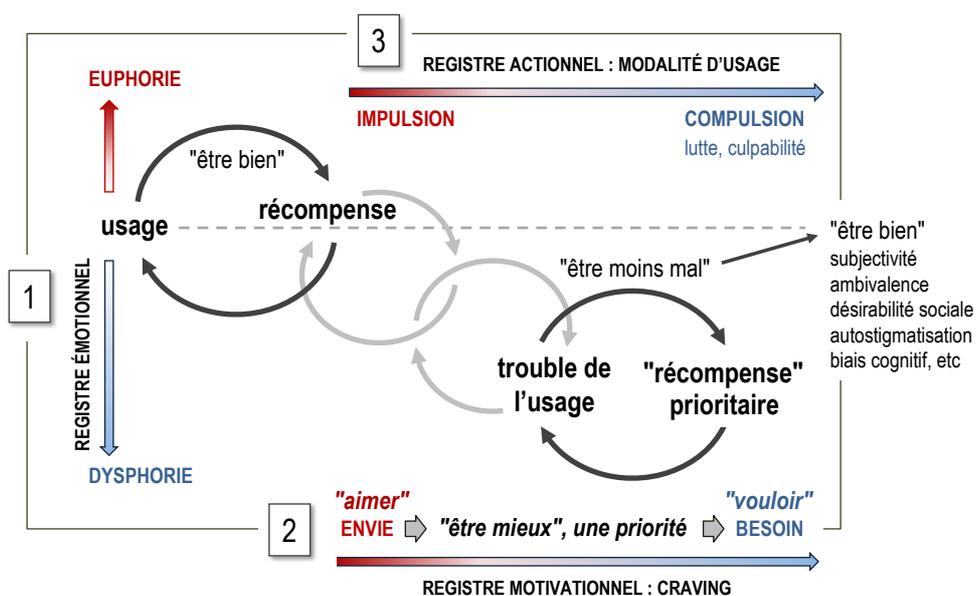
# Voies et répertoire comportemental communs



# Voies et répertoire comportemental communs



# De l'usage... au trouble de l'usage



# Conditionnements

## Un conditionnement fort et précoce !

- prévalence # 30% chez jeunes de 17 ans
- initiation vers 13,5 ans
- usage quotidien vers 15 ans
- 8% des élèves de 4ème, 16% de 3ème fument quotidiennement

### - association d'effets pharmacologiques - comportement

- conditionnement : tous les cpts de prise de produits
- association d'états émotionnels, thymiques, situations avec la récompense

### - anticipation de l'effet => besoin de fumer

- cigarettes / post repas, café-tabac, alcool-tabac, tabac entre amis
- environnement devient important pour créer le besoin de fumer
- manipulation du matériel à tabac, odeur, goût, sensation dans la gorge  
voies respiratoires associés a plaisir de fumer

### - et l'inverse : **sevrage induit une humeur triste**

=> toute source de stress ou frustration génère le besoin de fumer

# Conditionnements

## Besoin de fumer

- craving de soulagement + de récompense

### Renforcements conditionnés associés au fait de fumer (goût, odeur...)

- plaisir + stimulation
- concentration, temps de réaction, performances / tâches

### Craving et symptômes de sevrage quand récepteurs inoccupés

- irritabilité, anxiété, agitation, insomnie, pb de concentration, faim, craving, dérégulation hédonique : tristesse, moins de plaisir pour les autres activités

### Conditionnement = Rôle majeur de maintien des consommations

=> **compense le moindre renforcement positif lié à la désensibilisation**

### Conditionnement = Rôle majeur de rechute

## Sleep Deprivation Increases Cigarette Smoking

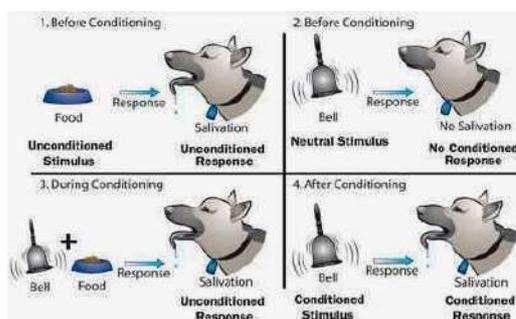
Ajna Hamidovic, PharmD, MSCI and Harriet de Wit, PhD  
The University of Chicago, Department of Psychiatry

# Conditionnements



## Apprentissage par conditionnement

Conditionnement classique (Pavlov)



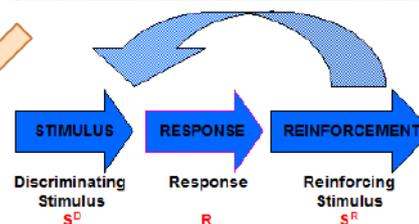
Conditionnement opérant (Skinner)

	Decrease Behavior	Increase Behavior
Add	Positive Punishment	Positive Reinforcement
Remove	Negative Punishment	Negative Reinforcement

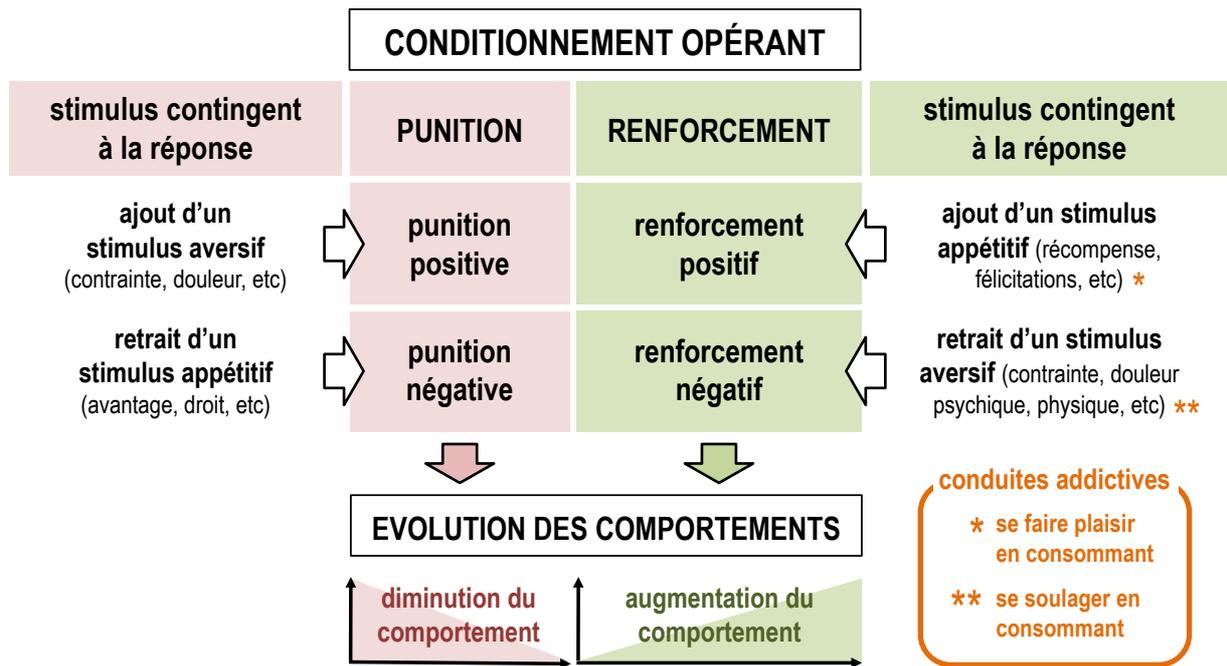
se faire plaisir en consommant

se soulager en consommant

répétition de comportements surappris et automatisés



# De l'usage... au trouble de l'usage



Dematteis et Pernel, Alcoologie Addictologie 2018

## Dépendance tabagique



### croyances, comorbidités...

gestion des émotions, humeur,  
stimulation, concentration, coupe-faim...



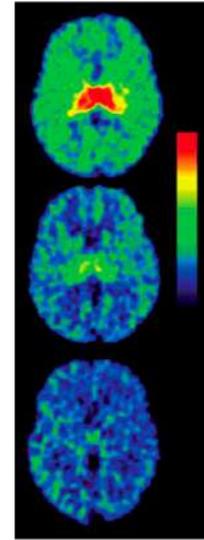
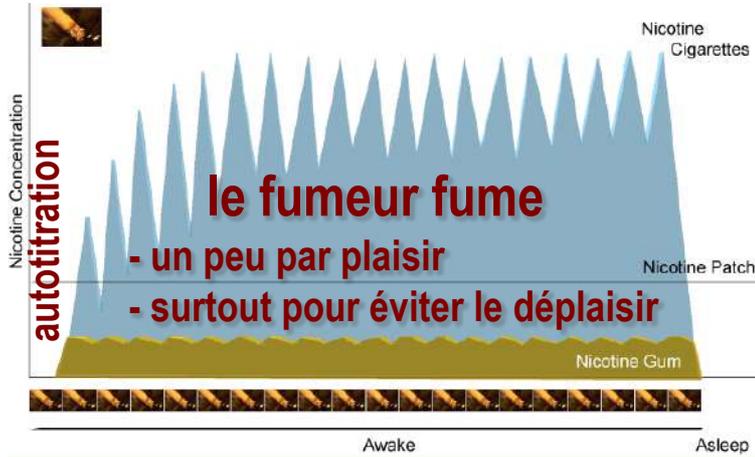
envisager d'arrêter de fumer = réfléchir à ce que l'on pourrait faire dans ces circonstances pour pallier l'envie ou éviter ces situations au moins au début

**Apprendre à vivre dans son environnement habituel sans avoir recours au tabac**

**lien avec l'environnement**

# Pharmacocinétique

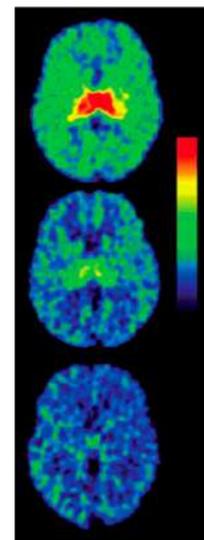
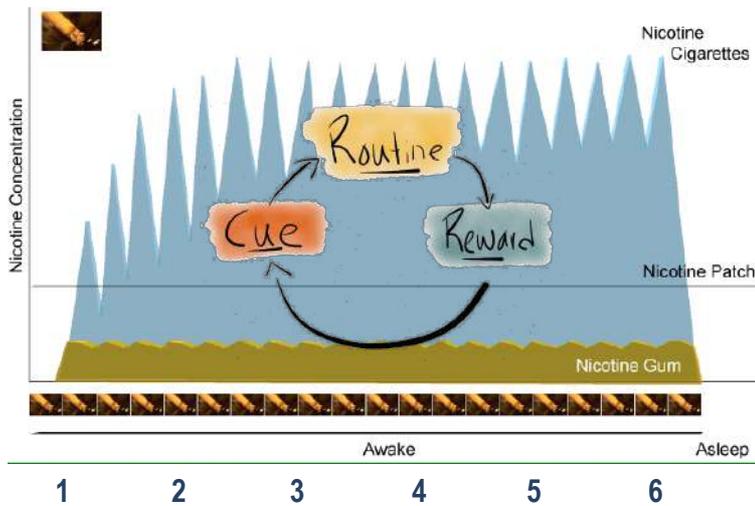
## Nicotinémie durant la journée



$\frac{1}{2}$  vie : 120 min

# Pharmacocinétique et conditionnements

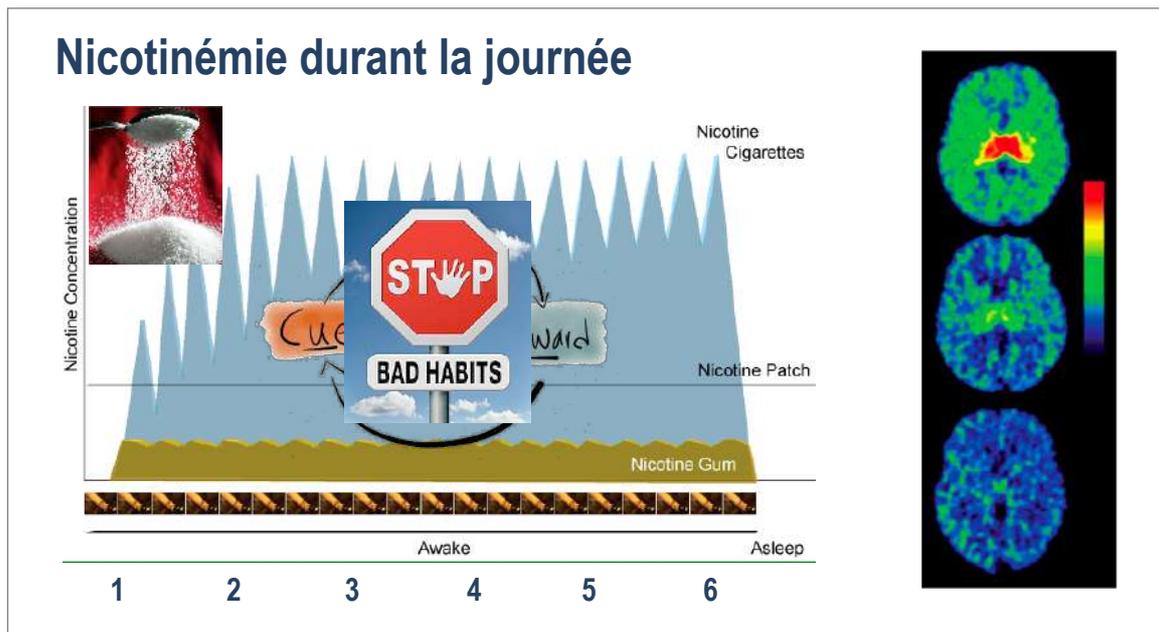
## Nicotinémie durant la journée



- routines comportementales

- automatisation : censer être un "avantage"

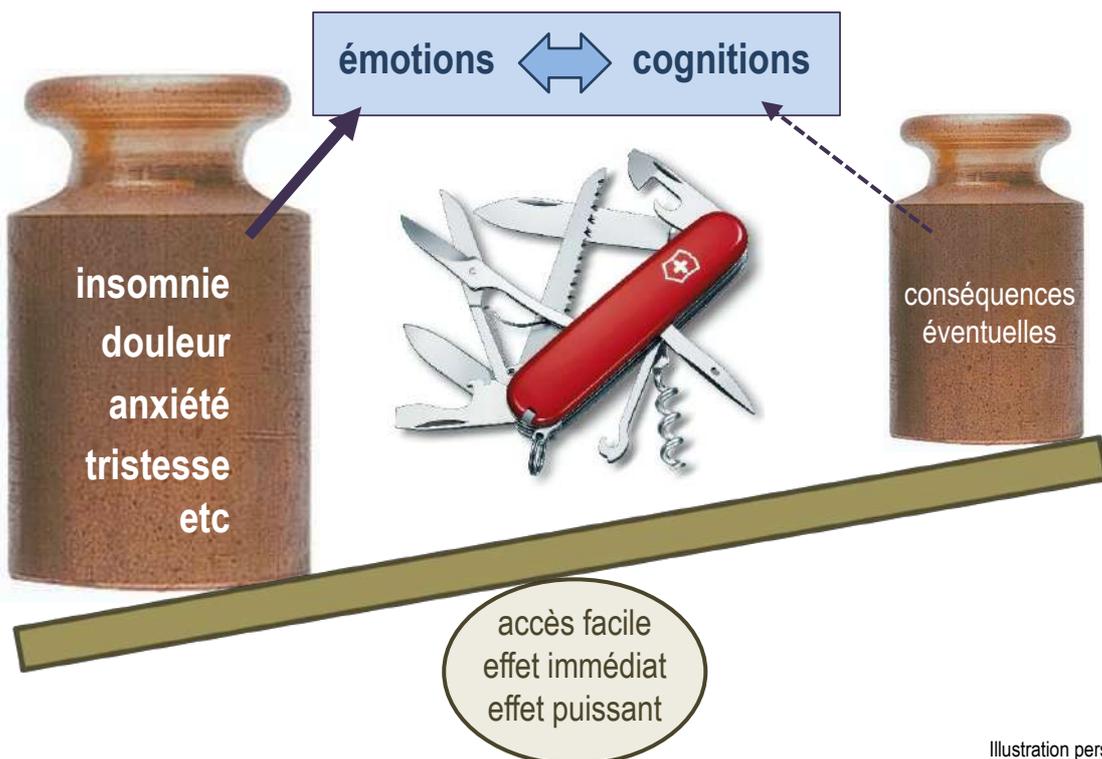
# Pharmacocinétique et conditionnements



- routines comportementales

- conditionnement précoce, puissant et facile sur un cerveau en développement

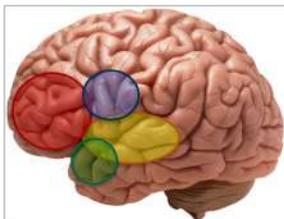
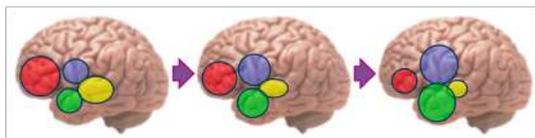
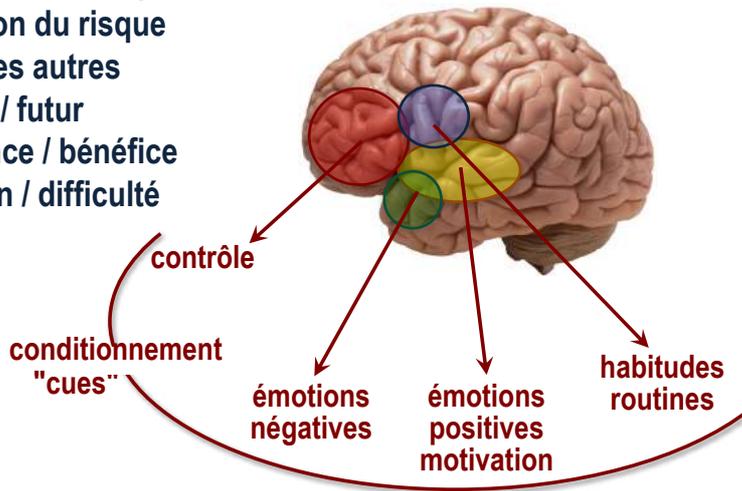
## Alcool, tabac, etc... : des produits multifonctions...



# Gestion des dimensions affectées

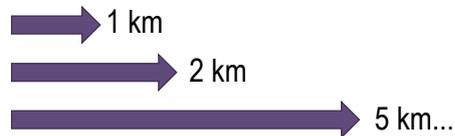


- introspection, intéroception
  - minimisation du risque
  - concerne les autres
- immédiateté / futur
- faible croyance / bénéfice
- surestimation / difficulté



**dépendance psychique**  
**moteur de l'addiction +++**  
**modalités comportementales**  
**communes et durables : 4C**

tolérance ou accoutumance



syndrome de sevrage



produits GABAergiques  
 (alcool, BZD, baclofène, GHB...)

convulsions  
 delirium tremens

opiacés, opioïdes



dépendance physique : spécifique du produit et transitoire



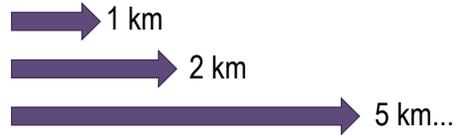
**Conduite addictive  
Dépendance psychique  
et craving**

comme le vélo, ça  
ne s'oublie pas...

Du souvenir  
à la rechute.



tolérance ou accoutumance



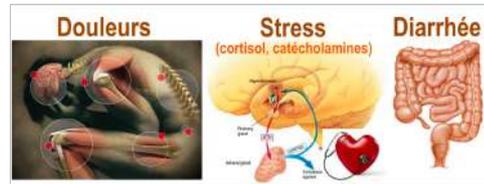
syndrome de sevrage



produits GABAergiques  
(alcool, BZD, baclofène, GHB...)

convulsions  
delirium tremens

opiacés, opioïdes



dépendance physique : spécifique du produit et transitoire

## De l'usage... au trouble de l'usage

		DSM-IV 1994-2000	DSM-5 2013
non spécifique de l'addiction	1. usage en <b>situations dangereuses</b> 2. incapacité à <b>remplir ses obligations</b> 3. <b>problèmes relationnels, sociaux</b> 4. problèmes judiciaires, légaux	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
		<b>ABUS</b> ≥ 1 sur 12 mois	<b>TROUBLE DE L'USAGE</b> ≥ 2 sur 12 mois
courte "jours"	1. <b>tolérance ou accoutumance</b> 2. <b>syndrome de sevrage</b> 3. <b>incapacité à gérer la consommation</b> 4. <b>efforts infructueux</b> pour arrêter 5. <b>temps consacré</b> à la recherche 6. <b>abandon</b> des autres activités 7. poursuite <b>malgré les conséquences</b> 8. <b>craving</b>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
durable "mois, années, vie"			
spécifique			

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4<sup>ème</sup> révision ; DSM-5 : 5<sup>ème</sup> révision

≥ 2 : léger ; ≥ 4 : modéré ; ≥ 6 : sévère... sur 12 mois

# Cibles thérapeutiques

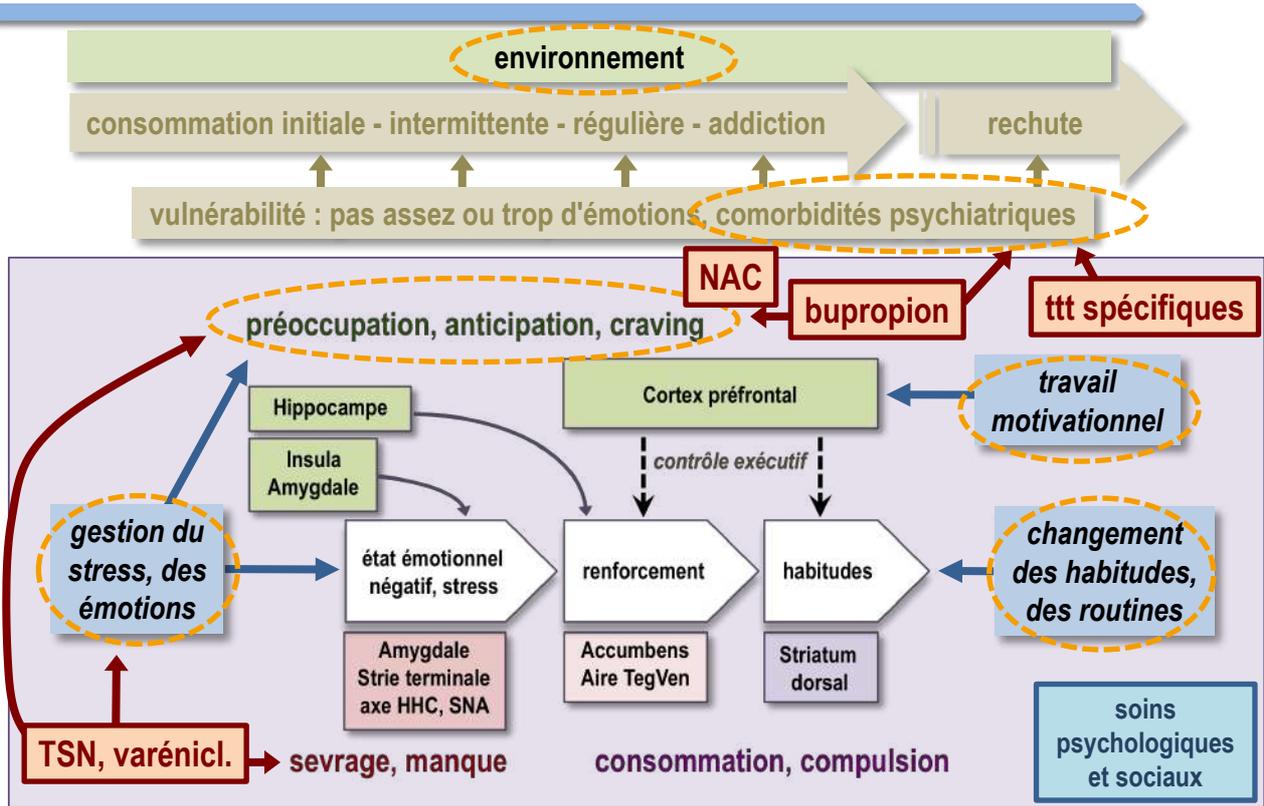


Illustration personnelle, adaptée de Koob et al. 2008

# Pharmacogénomique de l'addiction à la nicotine

## DRD2 C957T

- module fixation aux récepteurs striataux

## DRD2 141C Ins/Del

- expression récepteur D2  
- libération > de DA

## ANKK1 allèle A1 vs A2

- récepteur D2 diminué de 40%

## COMT Val158Met

- catabolisme DA x 4

## allèle DRD2 A2 vs A1

- sous bupropion  
- issue positive >  
- effets indésirables <

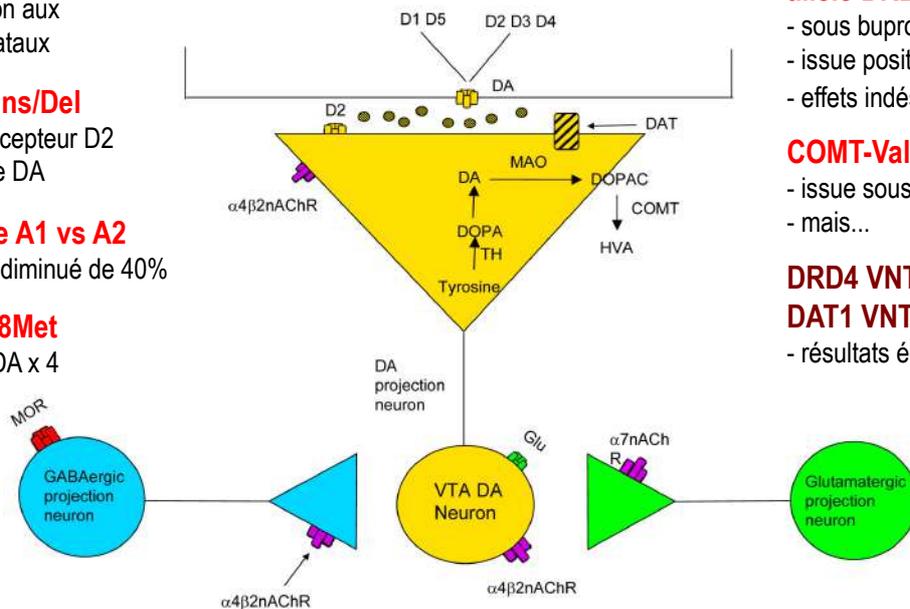
## COMT-Val158Met

- issue sous TSN >  
- mais...

## DRD4 VNTR

## DAT1 VNTR

- résultats équivoques...



Abbreviations: DAT: Dopamine transporter; DOPA: Dihydroxyphenylalanine; DOPAC: 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid; HVA: Homovanillic acid; MAO: Monoamine oxidase; MOR: Mu opioid receptor; TH: Tyrosine hydroxylase.

Herman et al. Pharmacogenomics 2014

# Mieux vaut prévenir que guérir...

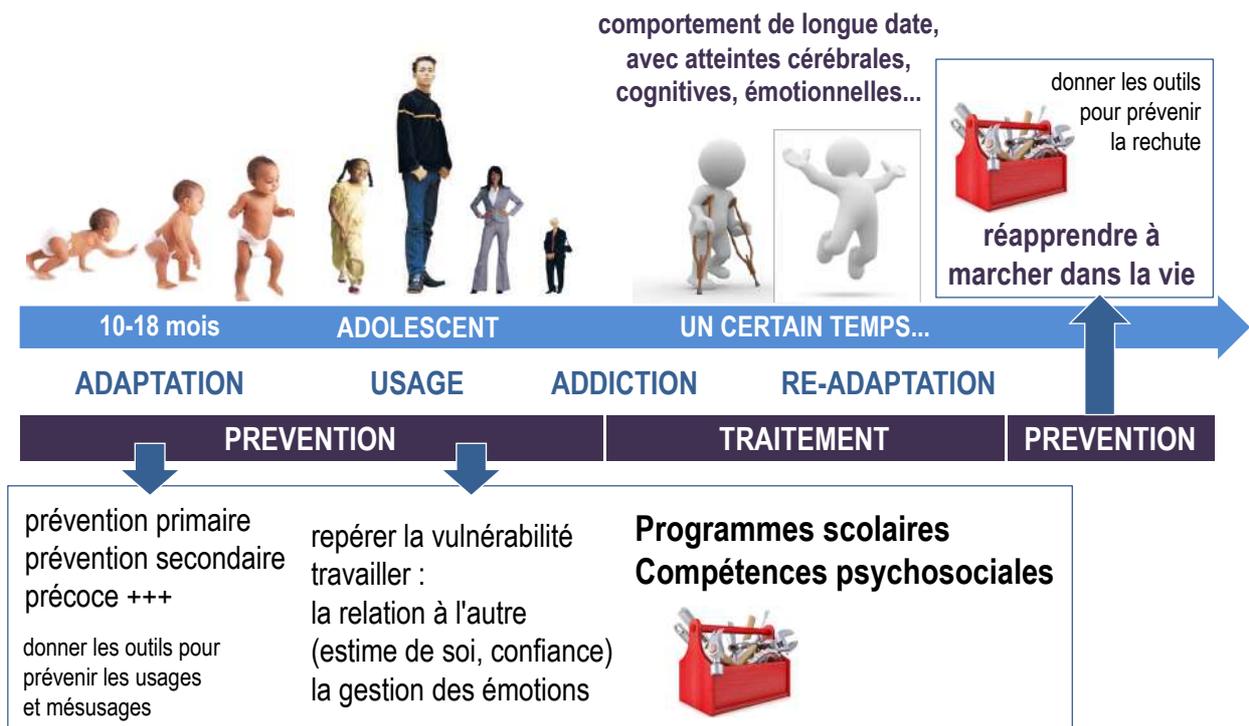


Illustration personnelle