

# 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 2020-2021

## 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

**BAISSE DU NOMBRE DE FUMEURS, CHEZ LES FEMMES, LES PLUS  
AISÉS ET LES ACTIFS => 75.000 DC annuels** (Bonaldi et al, BEH 2019)

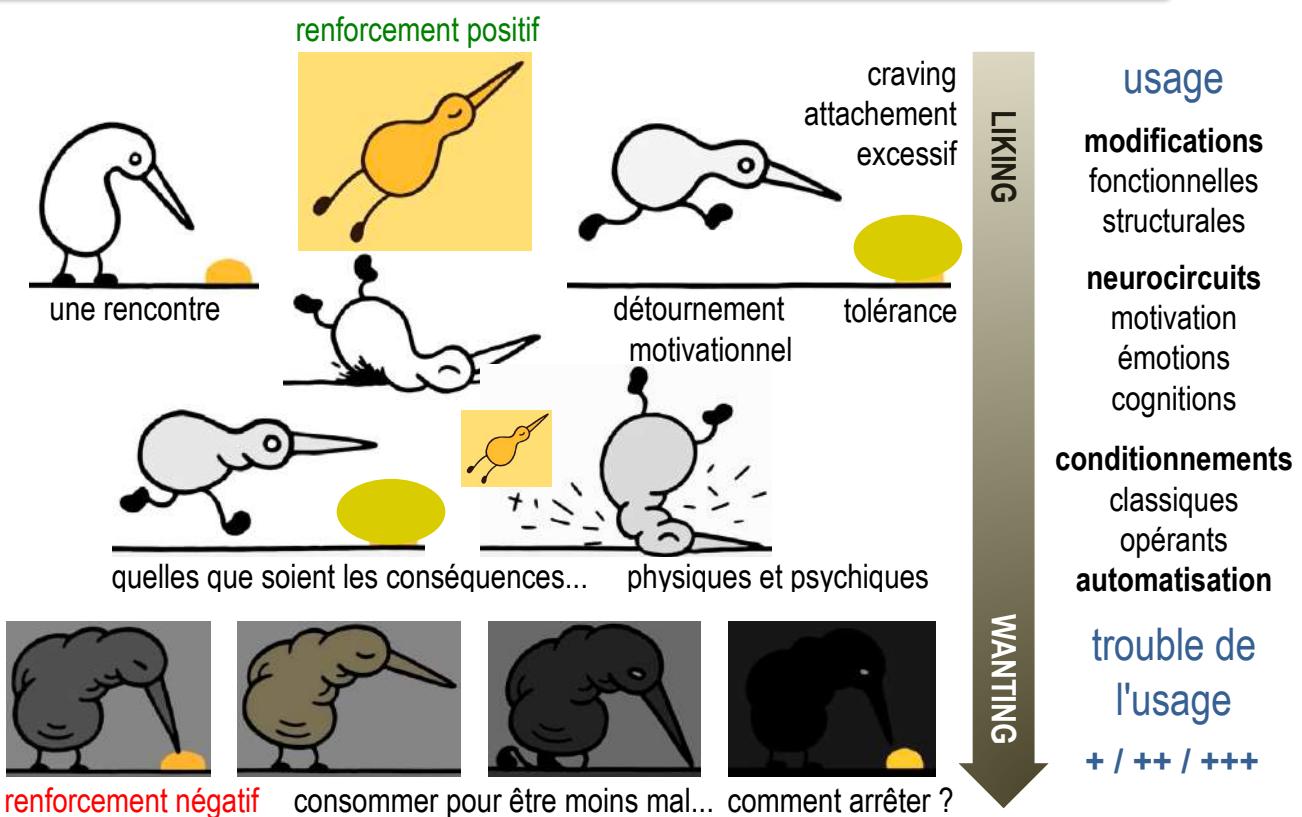
# Fumer est hautement addictif !



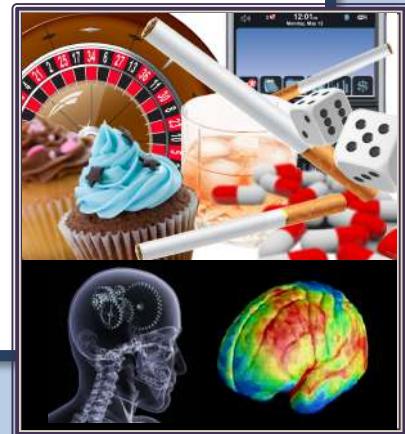
Stages of tobacco addiction. Most smokers begin to experiment with cigarettes (i.e., smoked tobacco) **before age 18**. **More than 50% of these teenagers become regular smokers**. Nicotine dependence usually **develops during the first few years** of smoking; **approximately 50%** of individuals who 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 : automatisation d'un comportement



# Addiction: a chronic brain disease...



## S'adapter... dans un monde moderne

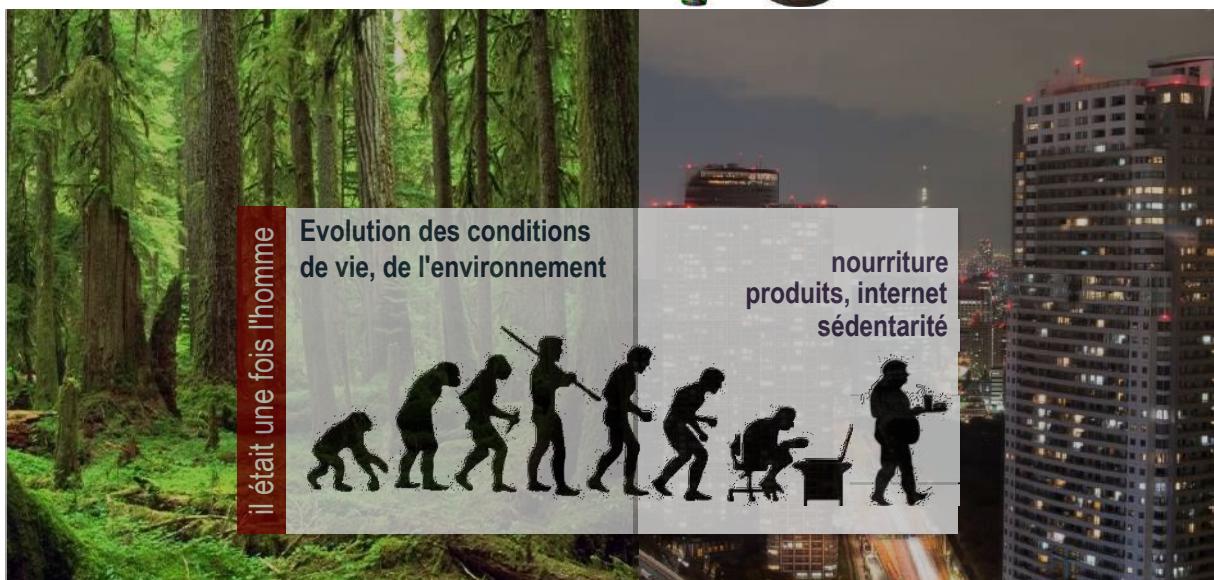


Illustration personnelle

# Outils d'interaction, d'adaptation

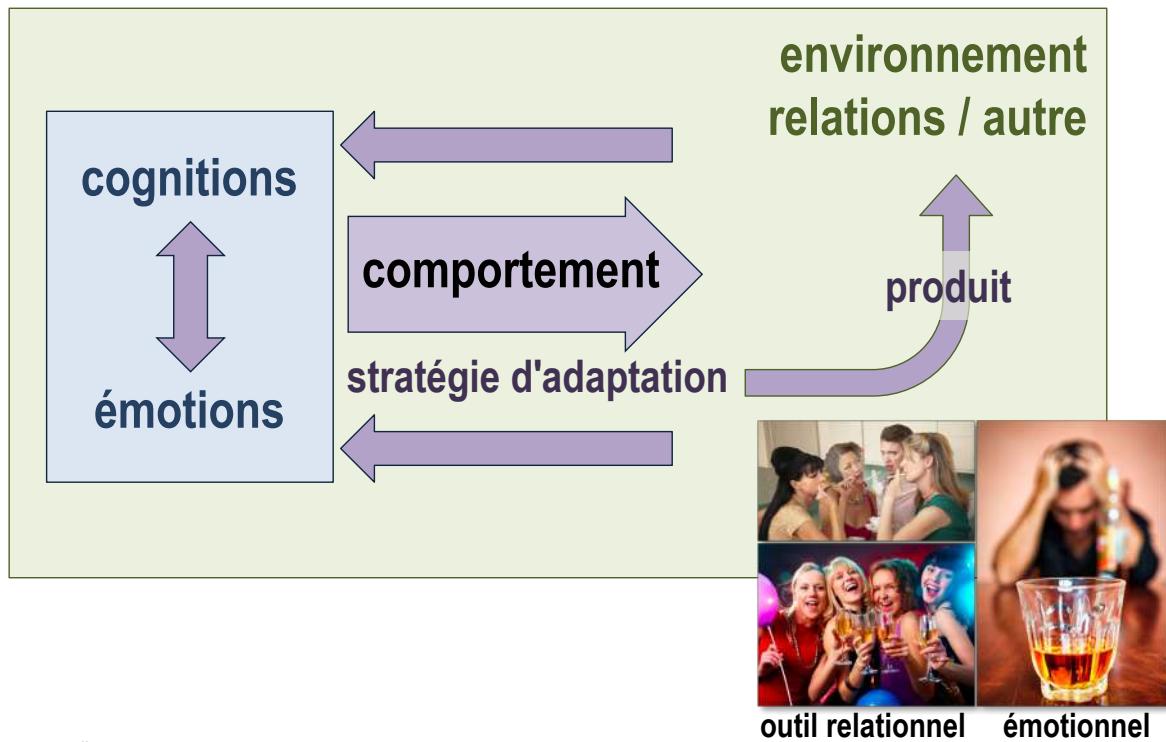


Illustration personnelle

## Altérations des relations, de l'adaptation

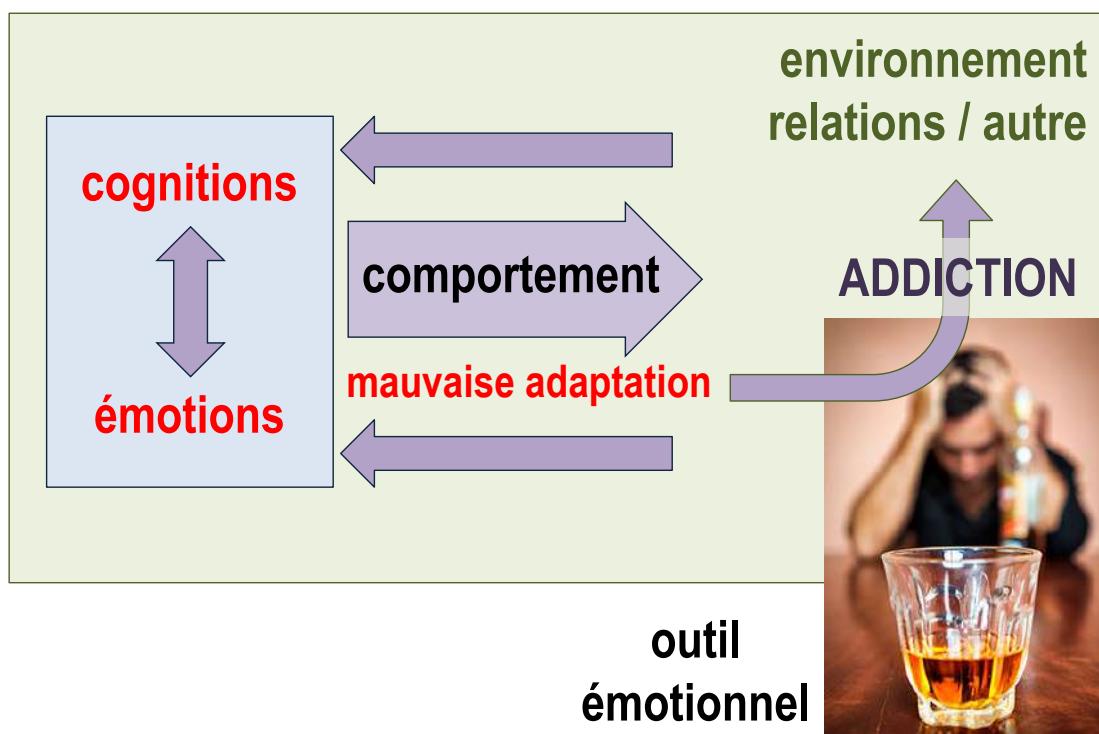


Illustration personnelle

# Une stratégie facile à s'imposer



# Une stratégie facile à s'imposer

The diagram compares "EASY WAY" and "HARD WAY" for stress management. It features a street sign with two arrows: one pointing left labeled "EASY WAY" and one pointing right labeled "HARD WAY". To the left of the sign are images of a joint, pills, a cigarette, and a bottle of wine. To the right is a woman meditating. Below the sign, the text "économie psychique" is centered between two arrows: one pointing left labeled "facile - rapide - puissant -" and one pointing right labeled "- préparation - lent - modéré -". A large bracket at the bottom groups the text "un comportement répété, avec conditionnements" and "un surapprentissage, une automatisation" followed by a red reflex symbol "réflexe". To the right of the main area is a dark purple vertical bar with the word "PREVENTION" written vertically.

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

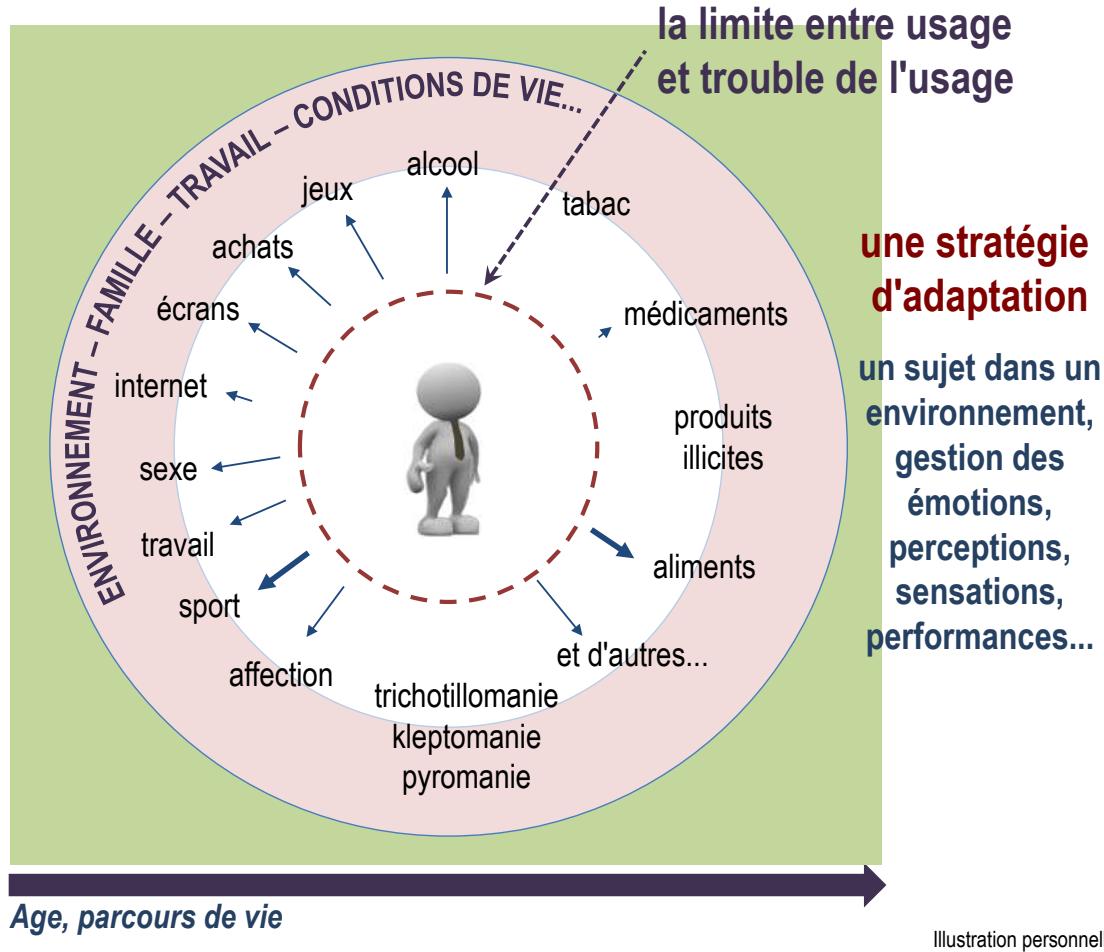
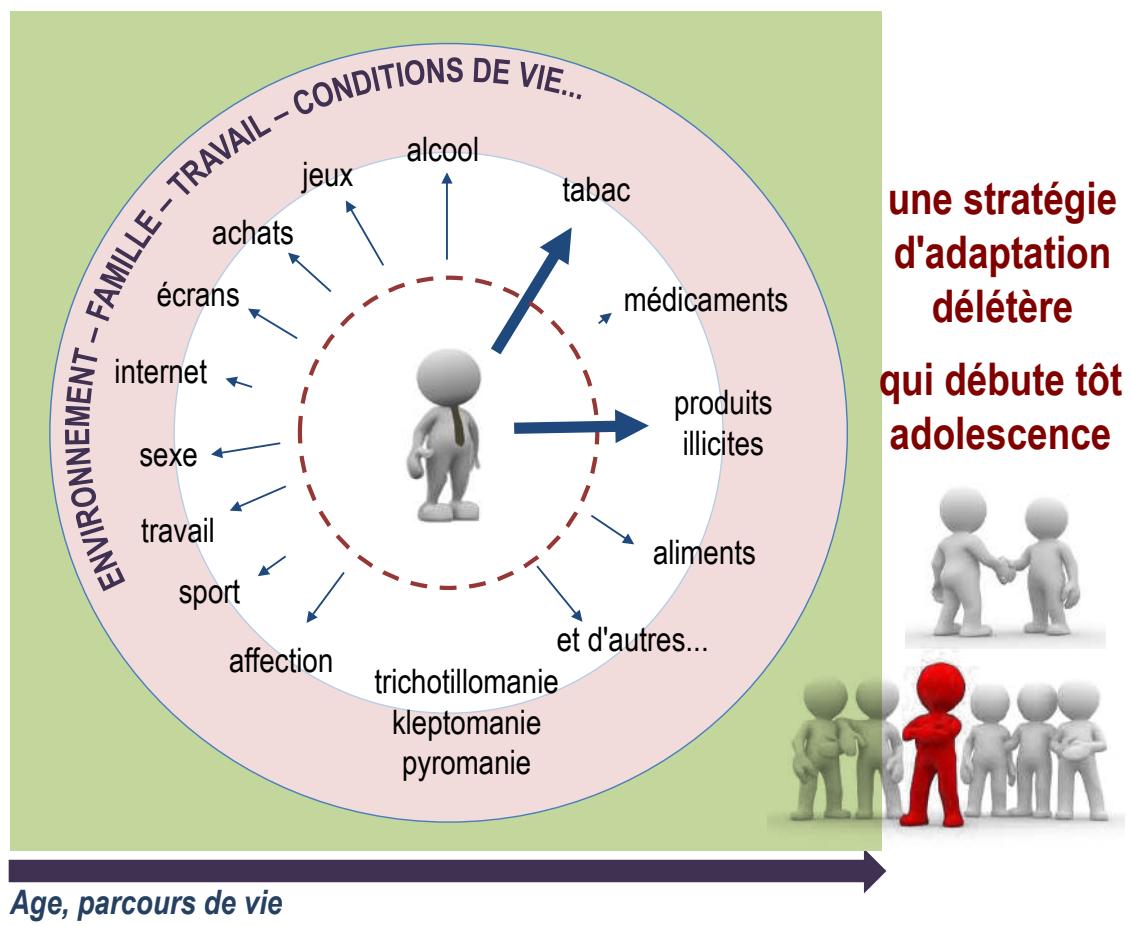
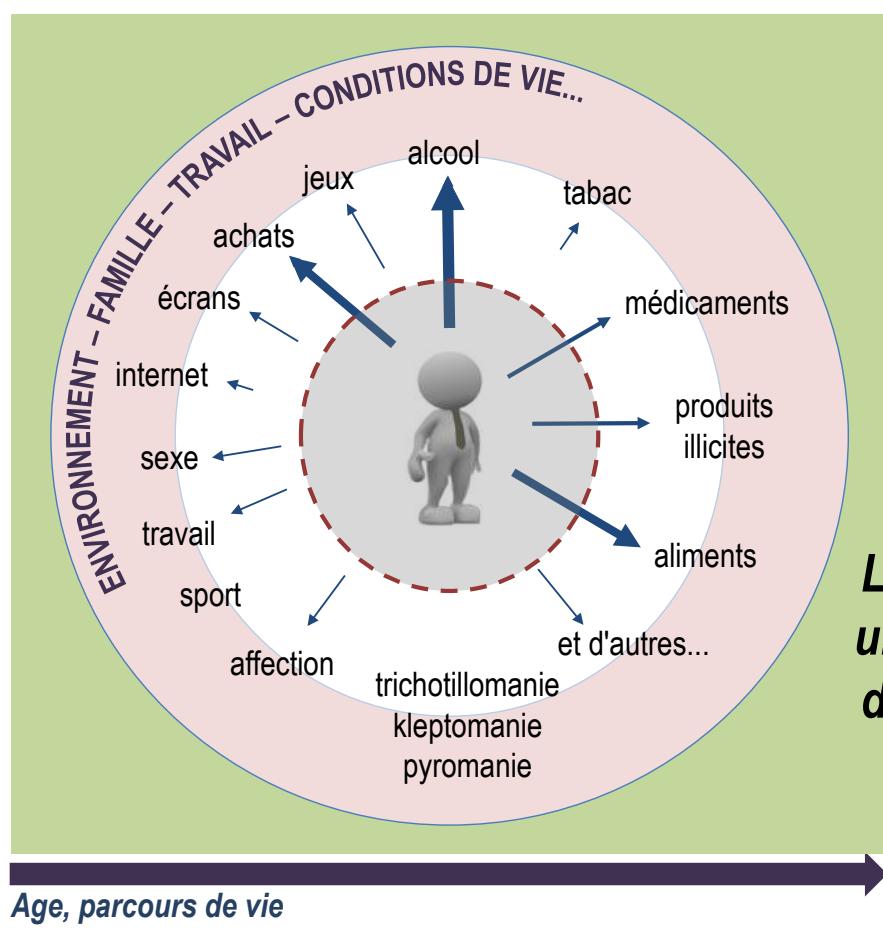


Illustration personnelle

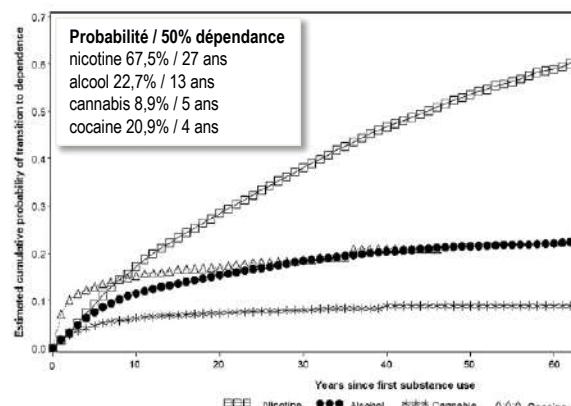
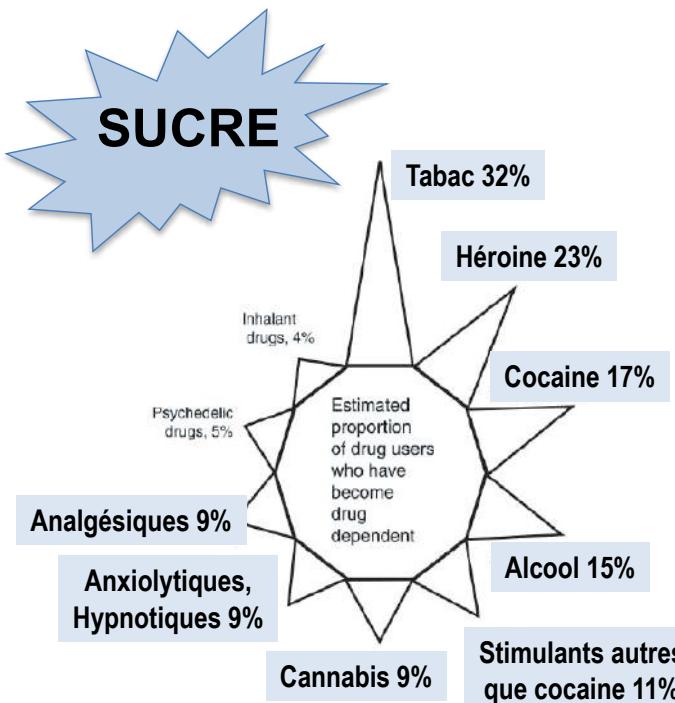
## au trouble de l'usage



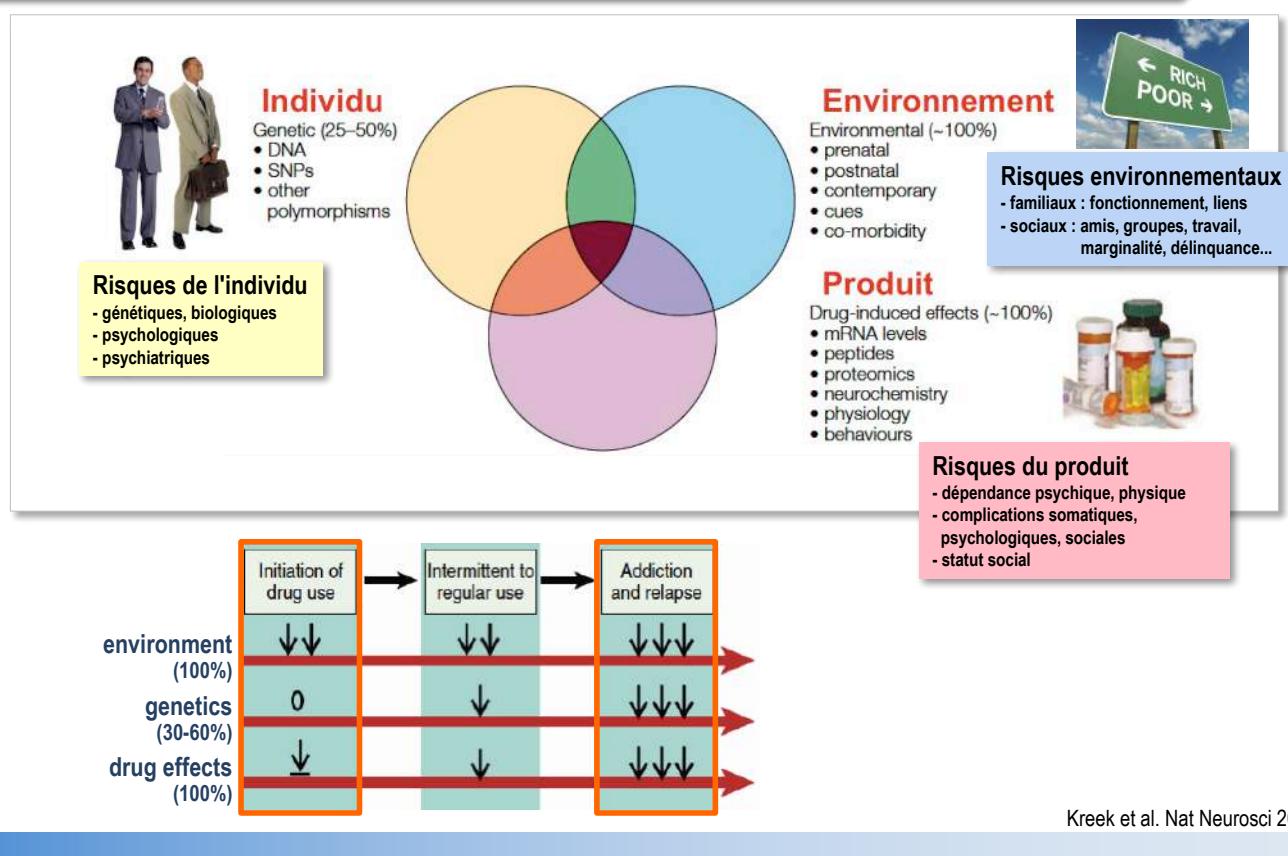
## une signature comportementale



## Tabac : un des produits les plus addictogènes



# La triple interaction



## Tabac : un usage quotidien... et pluriquotidien

|                           | Produits illicites |         |         |         | Produits licites |        | Médicaments Psychotropes |
|---------------------------|--------------------|---------|---------|---------|------------------|--------|--------------------------|
|                           | Cannabis           | Cocaïne | Ecstasy | Héroïne | Alcool           | Tabac  |                          |
| 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                    |
| jeunes                    |                    |         |         |         |                  | hommes | femmes                   |

Addictions comportementales (sans produits ; 2-8%)

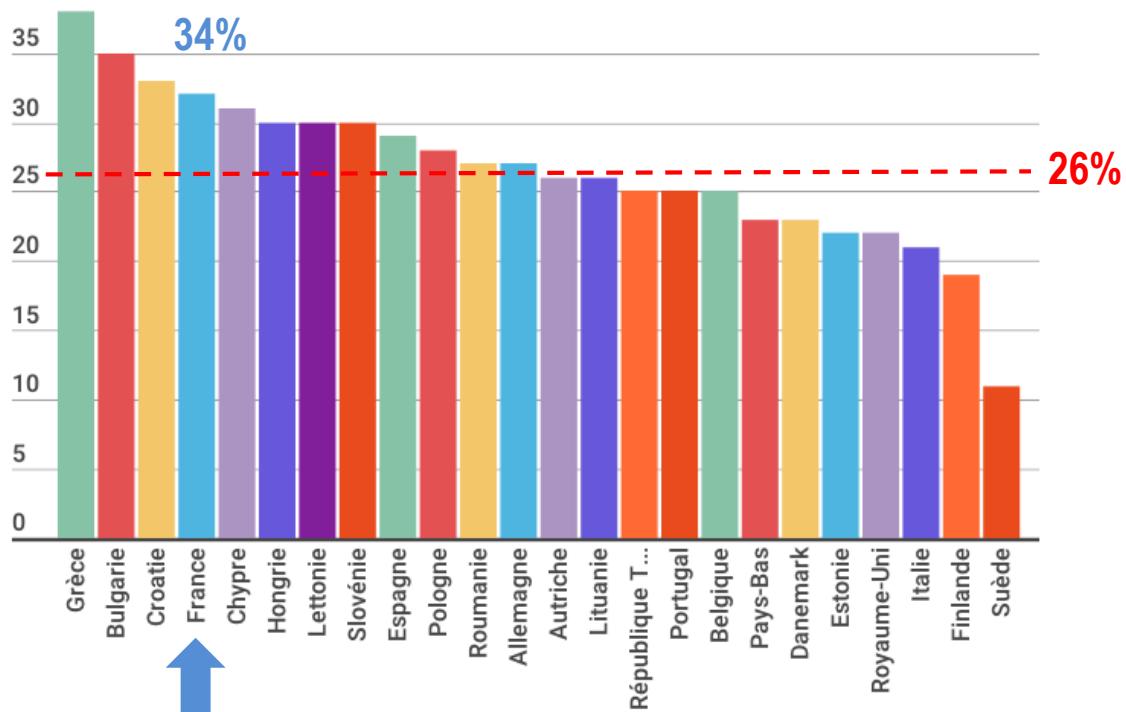
- jeu pathologique, addictions aux écrans, cyberaddiction
- achats compulsifs, compulsions alimentaires
- addiction au sport, au travail
- dépendance affective
- addiction au sexe, sexualité compulsive
- conduites à risque... self-harm / "TS" répétées
- kleptomanie, pyromanie, trichotillomanie...

**SOCIETE 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

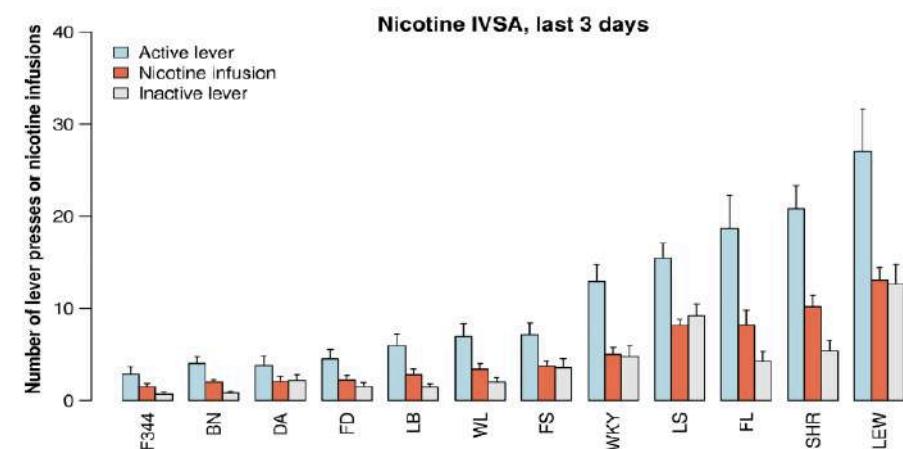
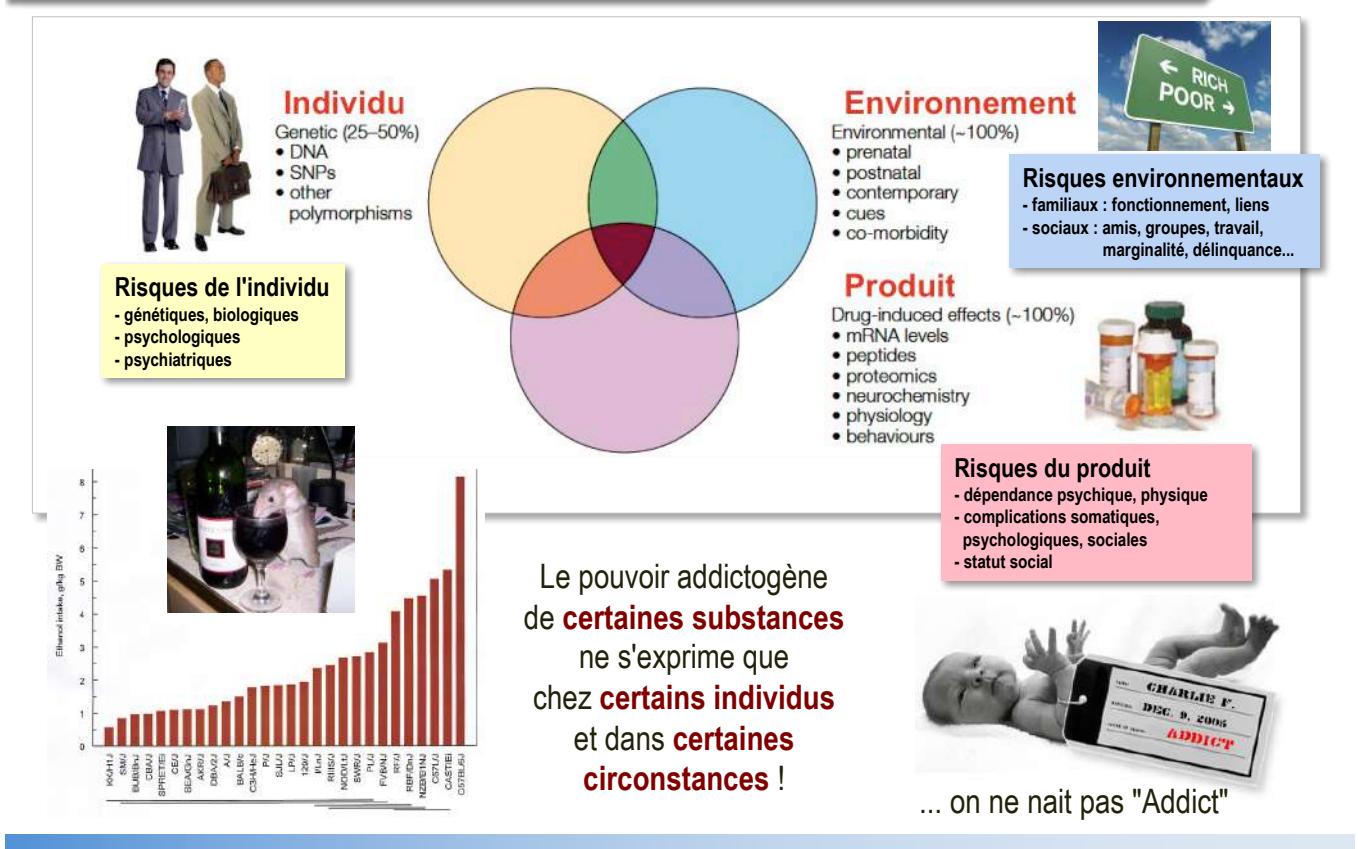
# Pourcentage de fumeurs en Europe



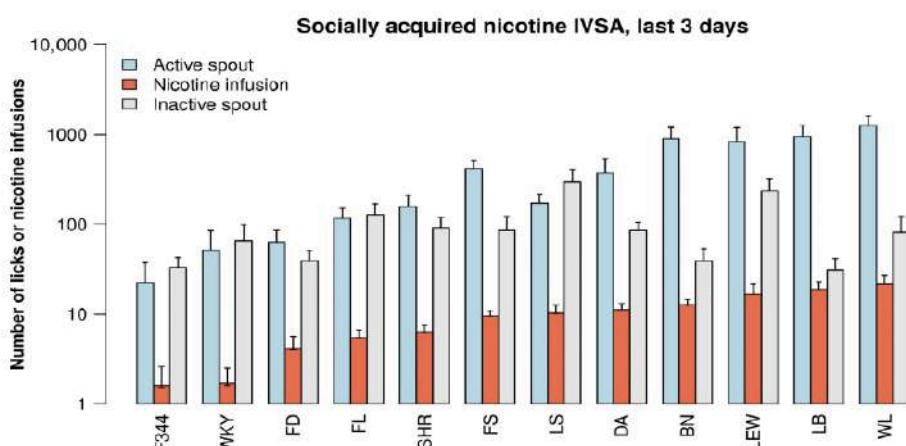
## Du produit... au comportement



# La triple interaction : le sujet



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.  $\alpha 6$  Alkhalif *et al.* (2017)
  - d.  $\alpha 7$  Jackson *et al.* (2008)
  - e.  $\beta 2$  Jackson *et al.* (2008); Stoker *et al.* (2015); Alkhalif *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 Alpa5 (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. CHRNBB2
  - 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)

Brujinzeel *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 alcoololo-dépendant

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

Altérations épigénétiques

| Gene          | Protein                                       | System                          | Chromosomal location <sup>a</sup> |
|---------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| OFRM1         | $\mu$ opioid receptor                         | Opioid                          | 6q24-q25                          |
| OFRK1         | $\kappa$ 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 $\beta$ -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          | Monooamine oxidase A                          | Catecholaminergic, serotonergic | Xp11.23                           |
| COMT          | Catechol-O-methyl transferase                 | Catecholaminergic               | 22q11.2                           |
| GABRA1        | GABA receptor subunit $\alpha$ -1             | GABAergic                       | 5q34-q35                          |
| GABRA6        | GABA receptor subunit $\alpha$ -6             | GABAergic                       | 5q31.1-q35                        |
| GABRB1        | GABA receptor subunit $\beta$ -1              | GABAergic                       | 4p13-p12                          |
| CHRMB2        | Muscarinic acetylcholine receptor M2          | Cholinergic                     | 7q35-q36                          |
| CNR1          | Cannabinoid receptor 1                        | Cannabinoid                     | 6q14-q15                          |
| FAAH          | Fatty acid amide hydrolase                    | Cannabinoid                     | 1p36-34                           |
| 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 évènements, relations instables
- faible estime de soi, timidité

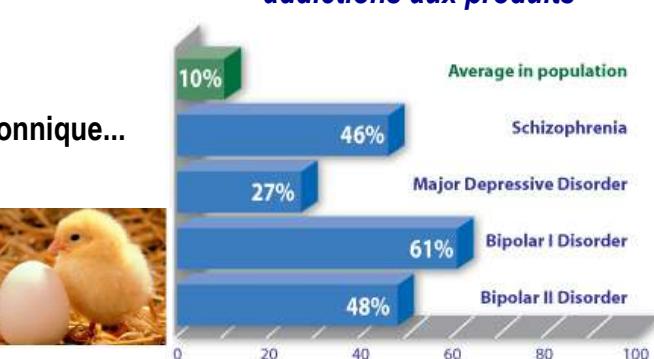


*Troubles psychiatriques et addictions aux produits*

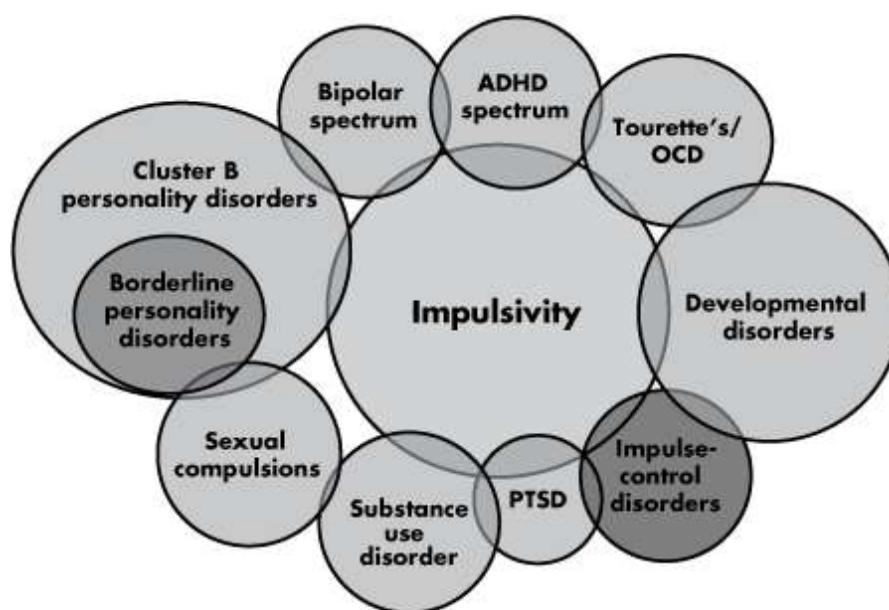
## Comorbidités psychiatriques

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

## Attention au sommeil



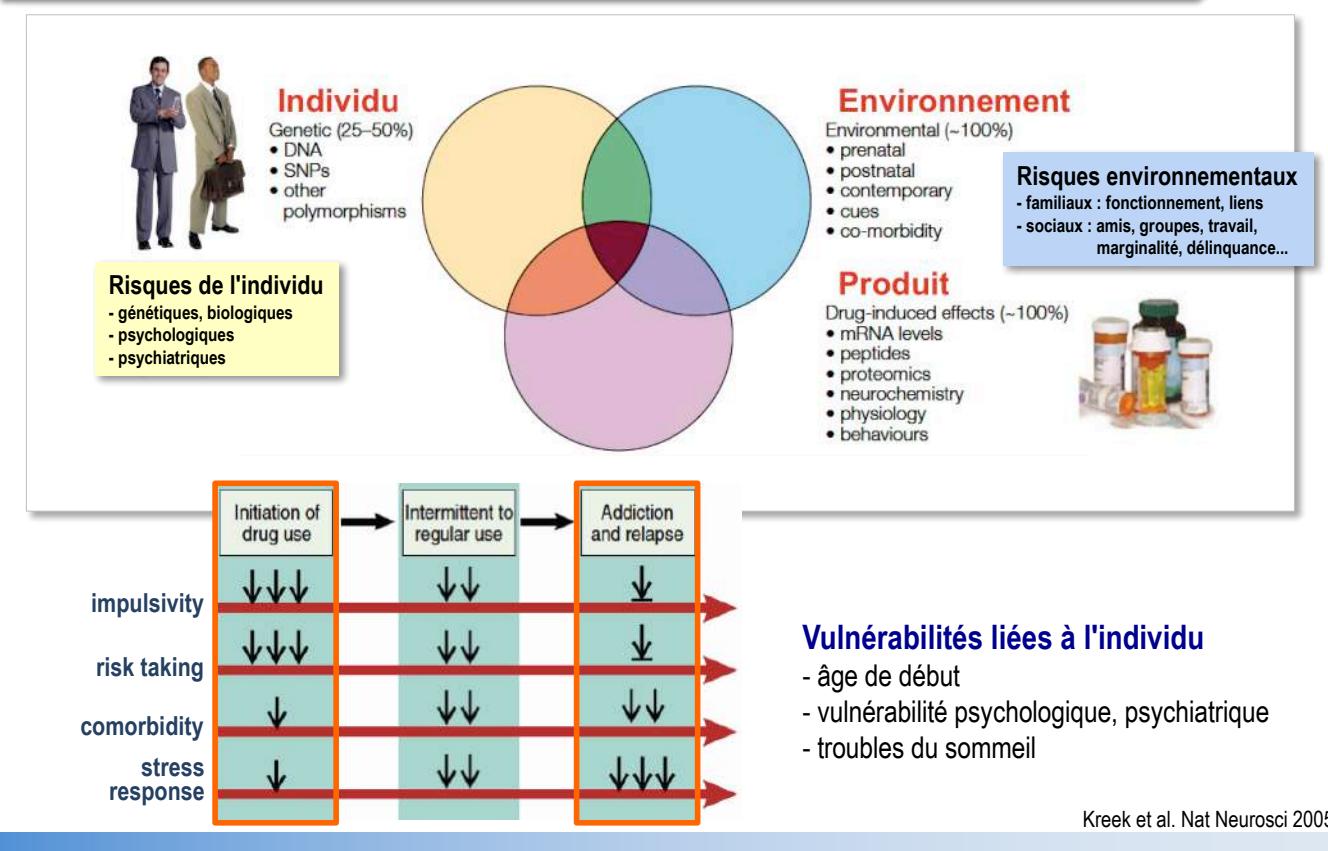
## Impulsivité : un symptôme transdiagnostique



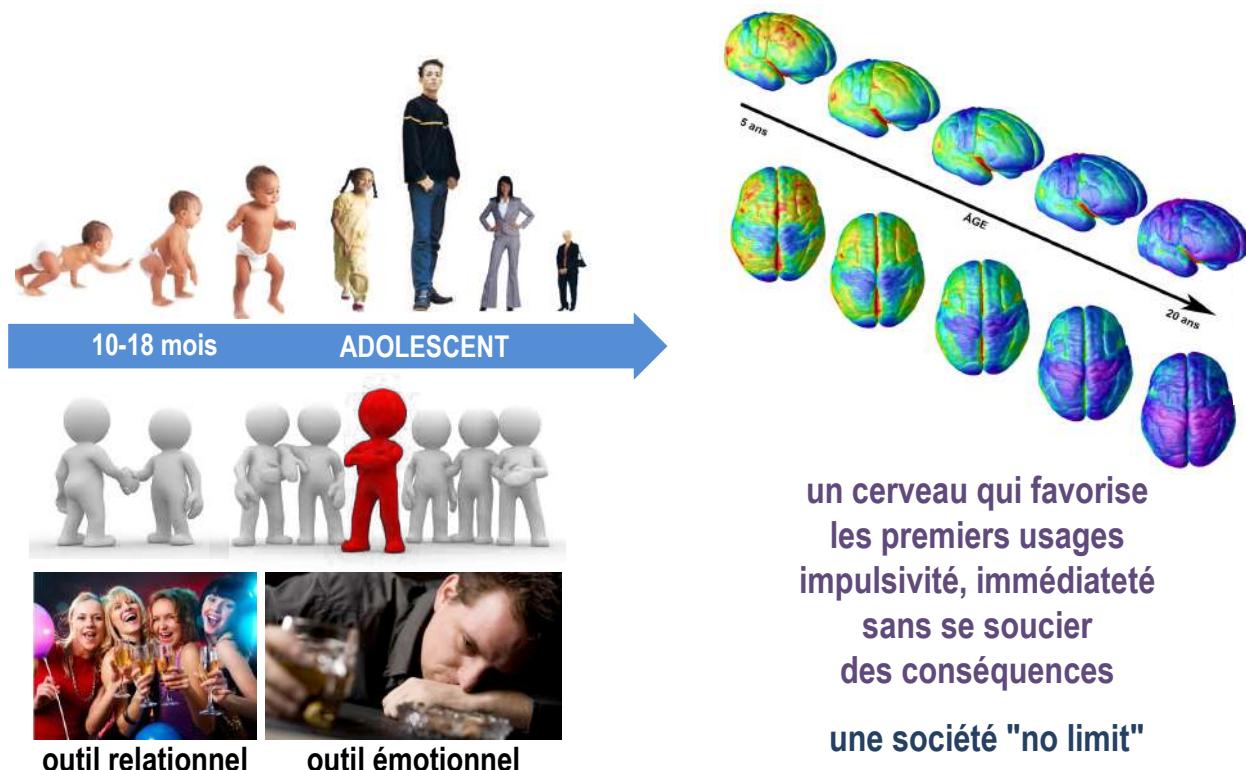
The relationship between cigarette smoking and impulsivity: A review of personality, behavioral, and neurobiological assessment  
Bloom et al. 2014

Impulsive People  
More Likely To  
Smoke Cigarettes  
And Have Trouble  
Quitting

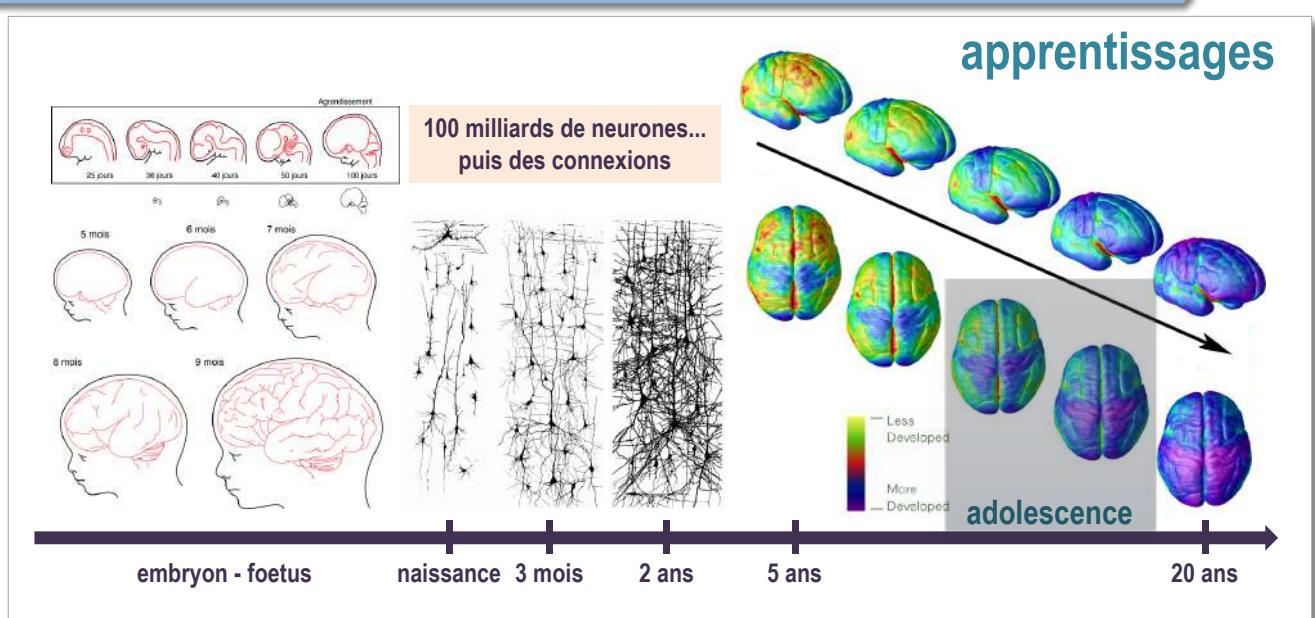
# La triple interaction : le sujet



## L'âge : un facteur de vulnérabilité



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



## Consommations chez le jeune

- impacts sur la maturation
- conséquences tissulaires



- développement d'addictionS
- 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

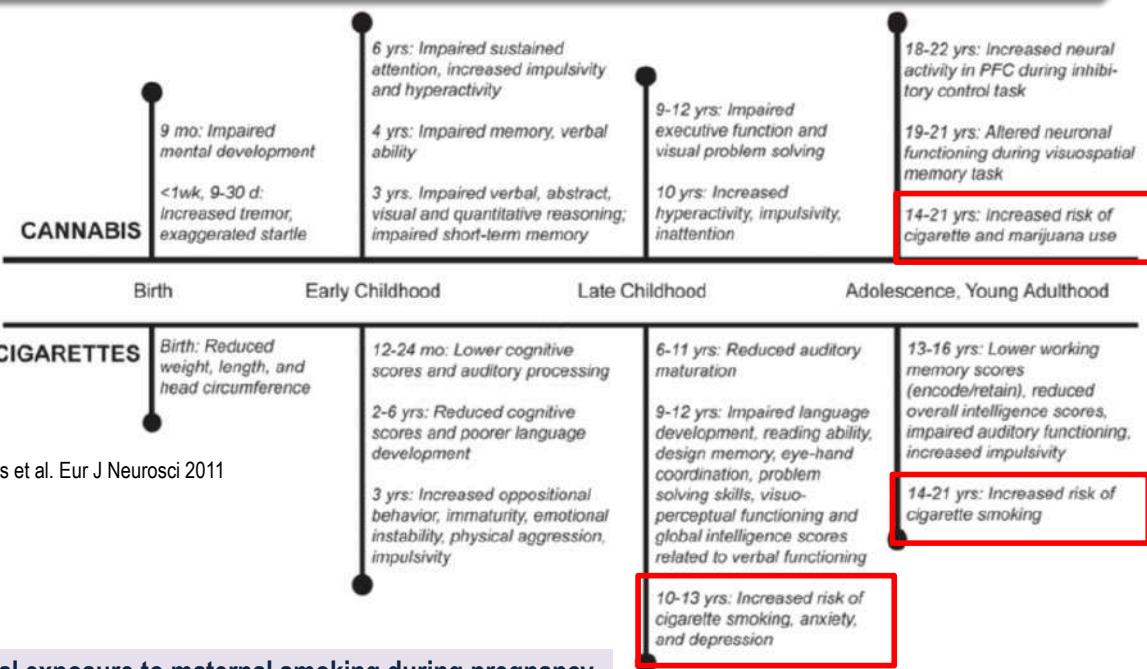
- seuil de récompense, latence des réponses
- rats wistar
- propriétés renforçantes de la nicotine > chez la femelle ado

### 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.

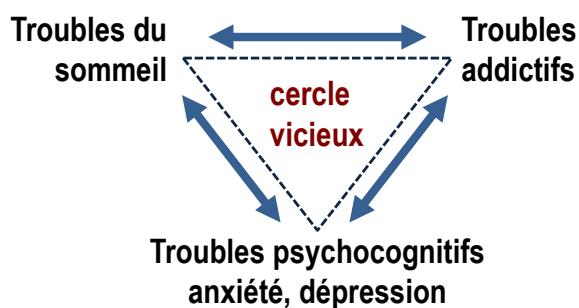
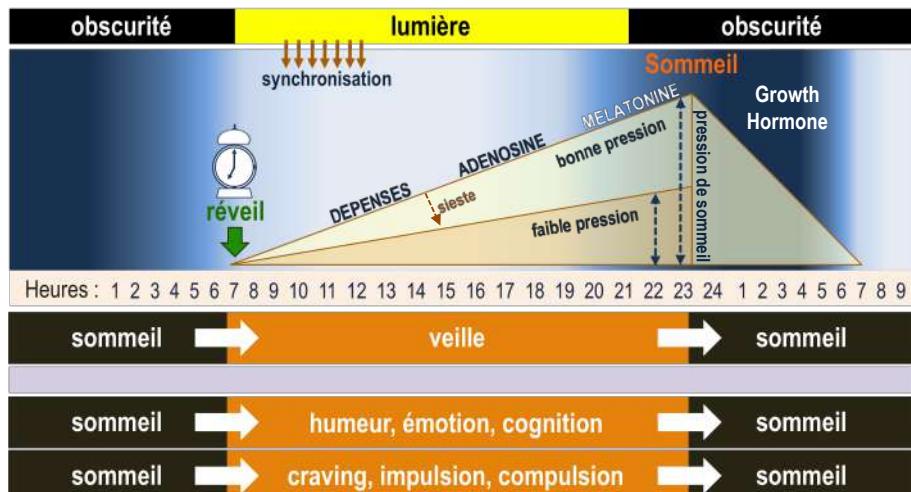
Dong et al. Repro Tox 2017

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

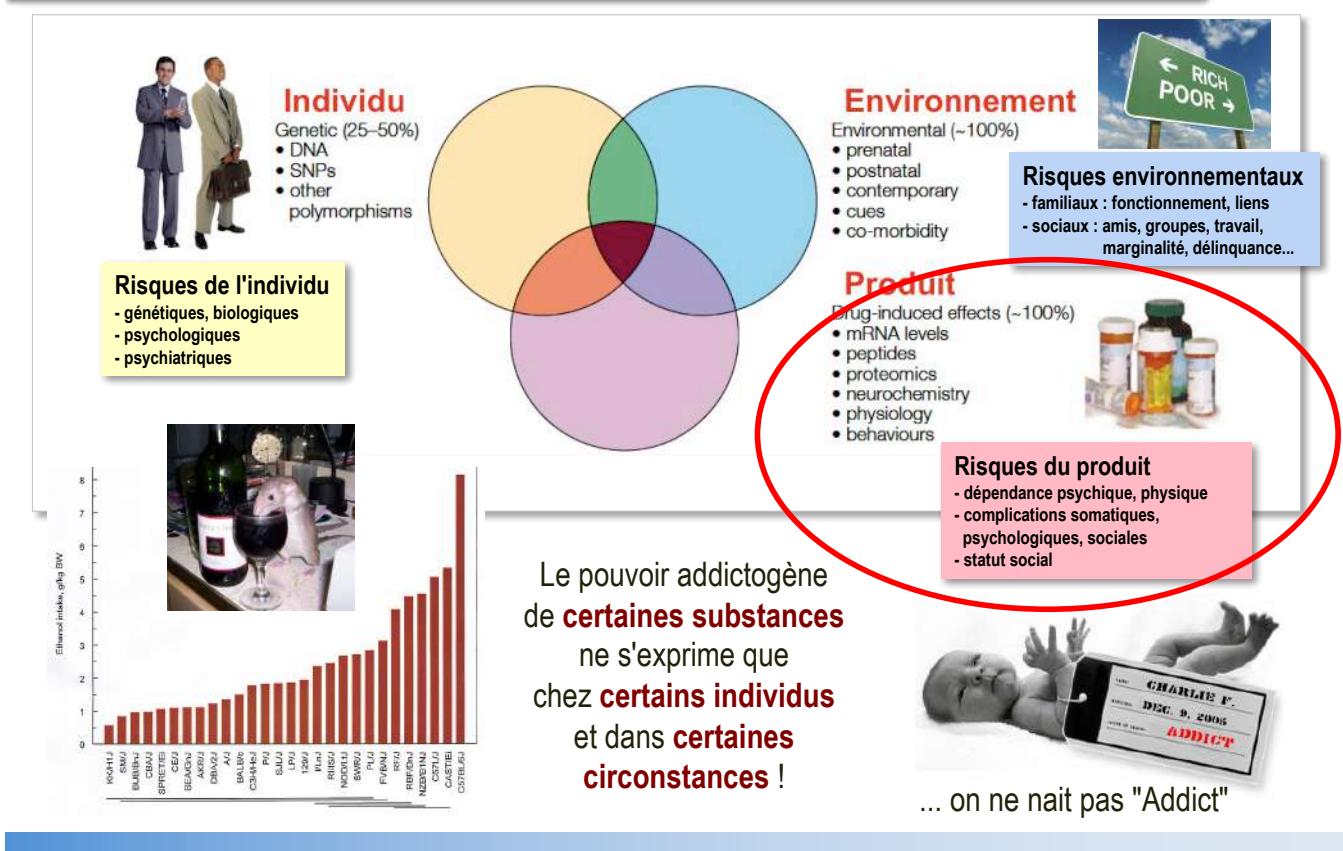
## Conséquences comportementales et addictives

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

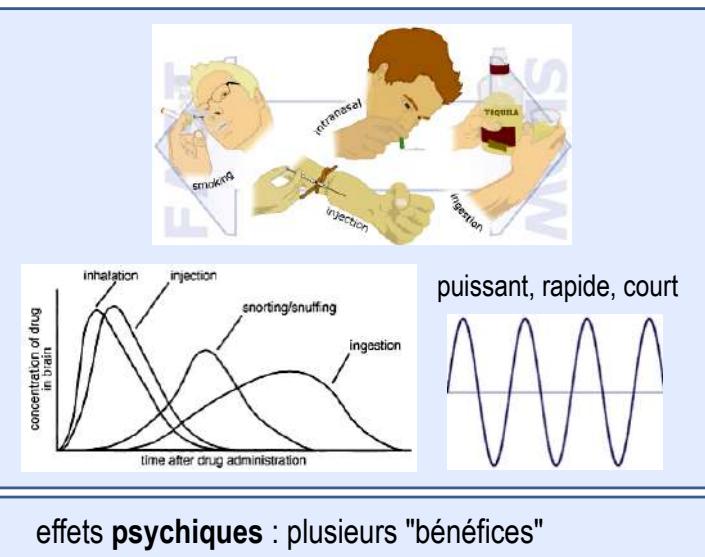
# Sommeil et addictions



# La triple interaction : le sujet



## Addictogénicité



**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

### VULNERABILITÉS / SUJET

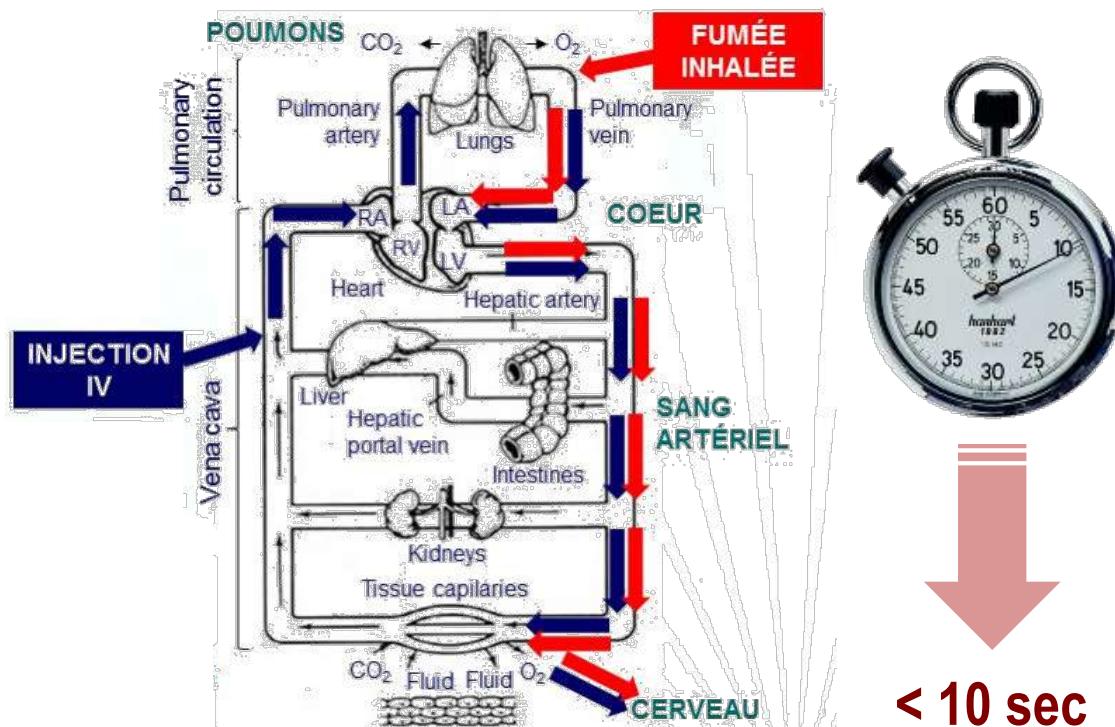
**AGE** (ex mdts psychotropes, risque de dépendance)  
< 13 ans : 42%  
> 21 ans = 17%

### PRIMING

ATCD personnel / familial psychiatriques, co-addiction

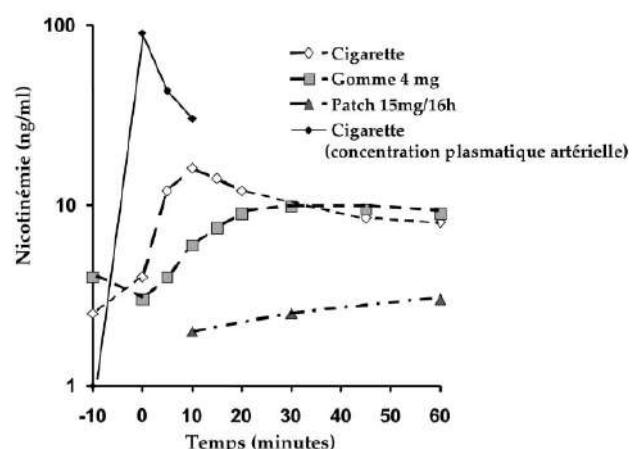
**VULNERABILITÉS / ENVIRONNEMENT**  
programme "Housing First"

# Pharmacocinétique

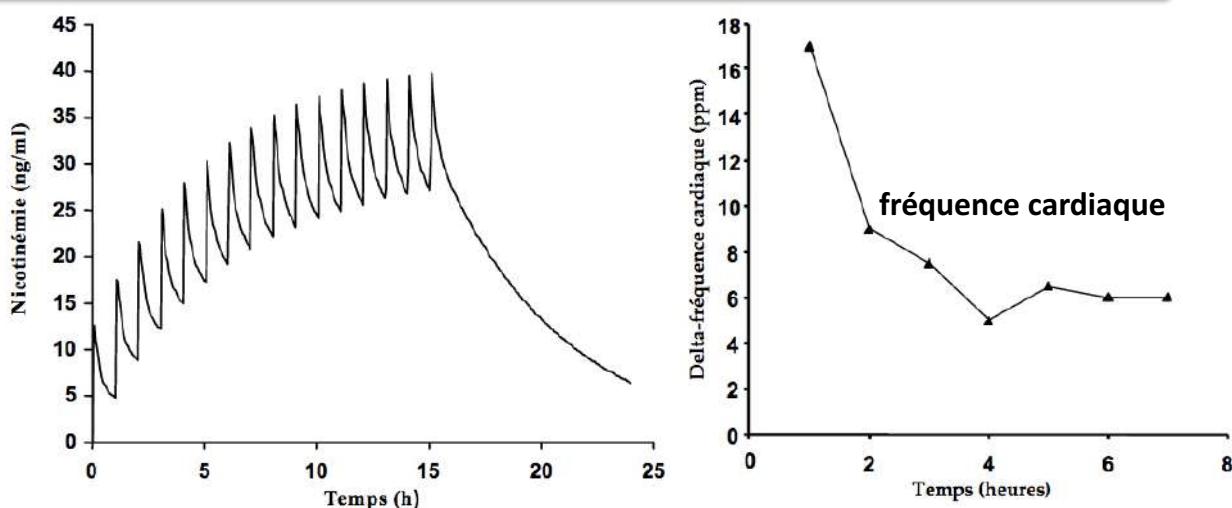


## Nicotine : pharmacodynamique et cinétique

- 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**

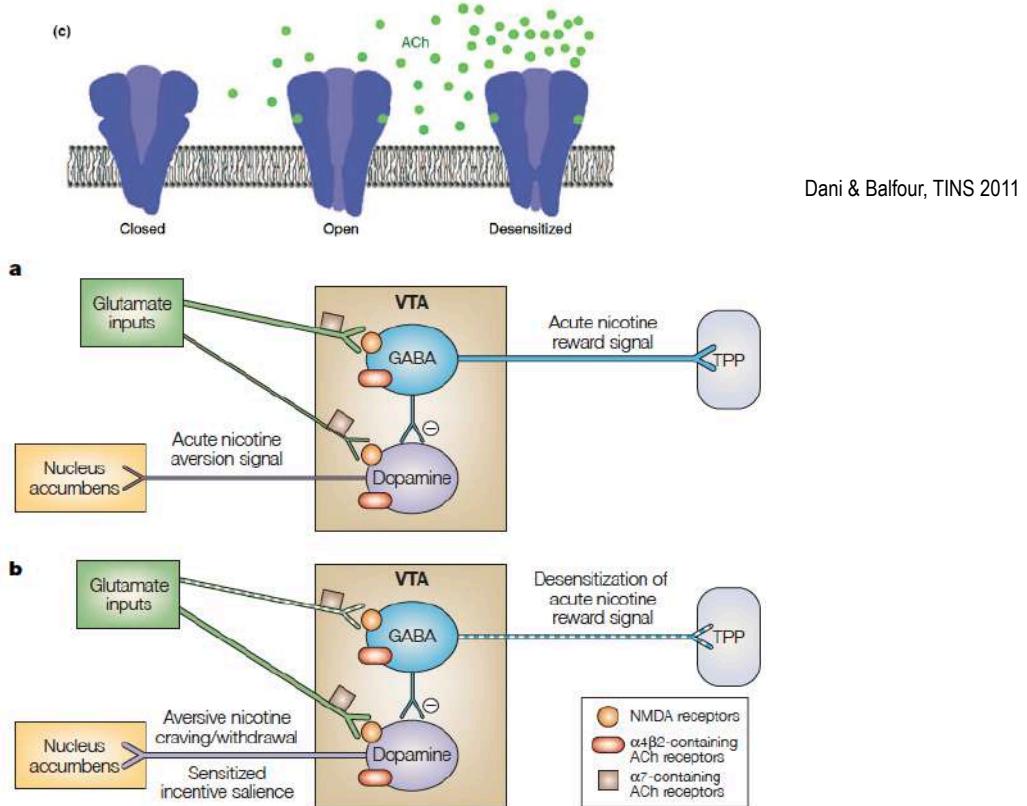


# Nicotine : tolérance aiguë

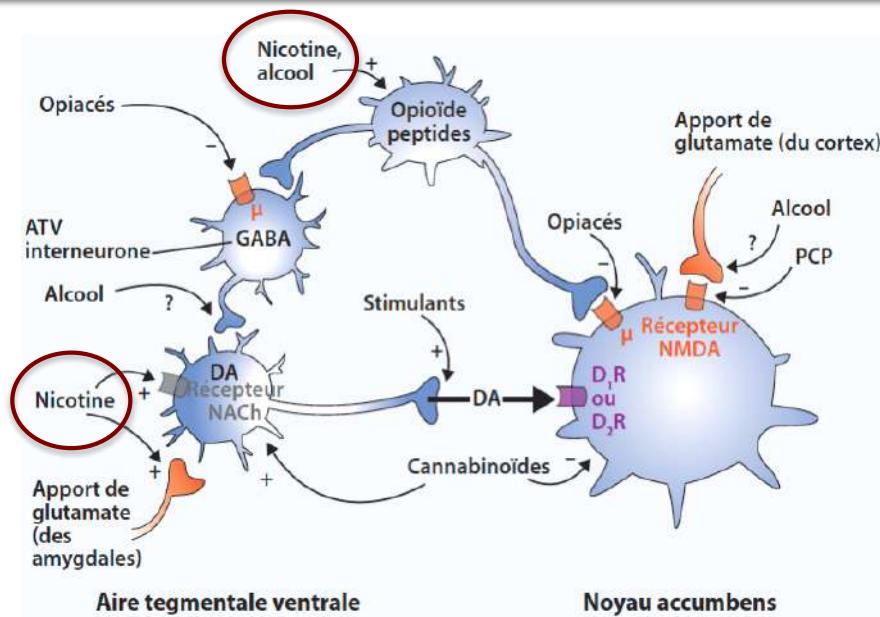


- tolérance pharmacodynamique : réduction de l'effet +++
- tolérance aiguë incomplète au cours de la journée
- désensibilisation : modification allostérique des récepteurs nicotiniques (moindre réponse)
- élimination quasi complète de la nicotine en 1 nuit => resensibilisation partielle des récepteurs
- **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



# Nicotine et circuit de la récompense

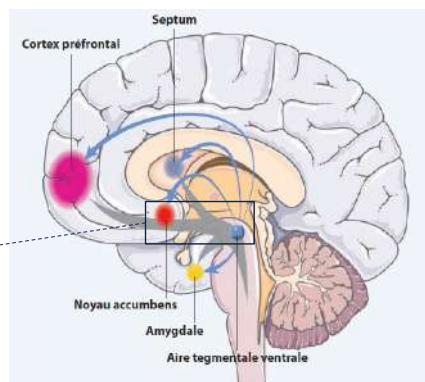
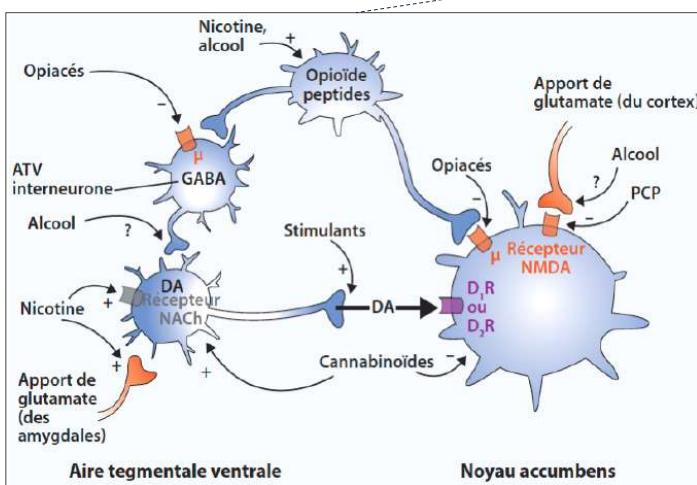


## Nicotine ou autre ?

- 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

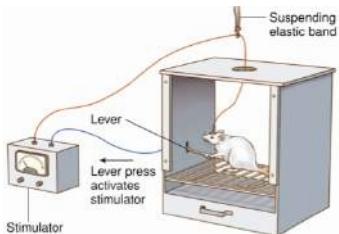
### Circuit de la récompense circuit dopaminergique mésolimbique et mésocortical



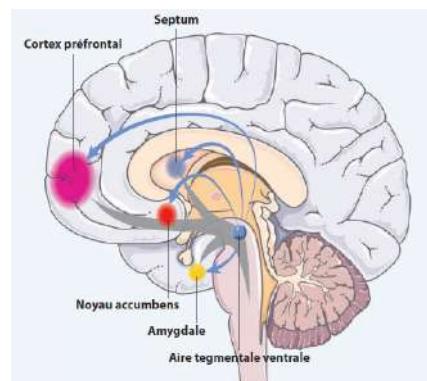
| Drug          | % Increase in Dopamine |
|---------------|------------------------|
| D-Amphetamine | 700%                   |
| Cocaine       | 200–500%               |
| Alcohol       | 25–50%                 |
| Heroin        | <20%                   |

Koob. Curr Top Behav Neurosci 2013

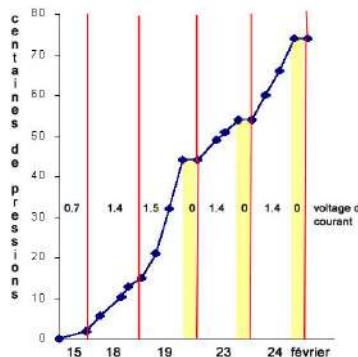
# D'abord de la gratification... : renforcement positif



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



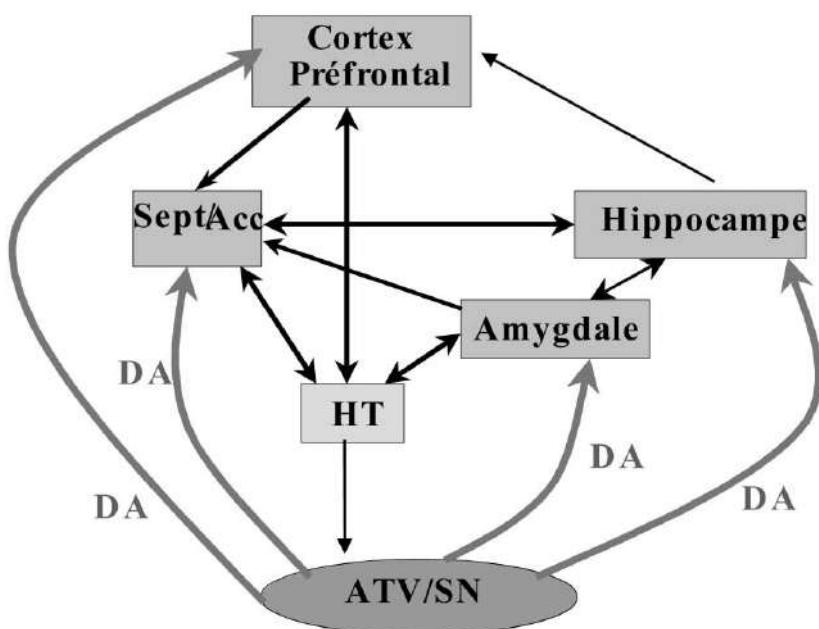
Circuit mésocorticolimbique



Systèmes  
d'adaptation :  
survie de l'individu  
survie de l'espèce

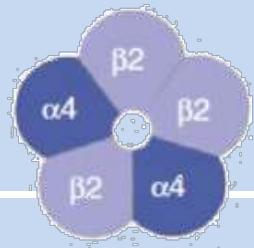
**Les produits addictifs**  
- détournent à leur profit  
les circuits de la **motivation**  
- modifient les circuits des  
**émotions** et des **habitudes**

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



# Récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$

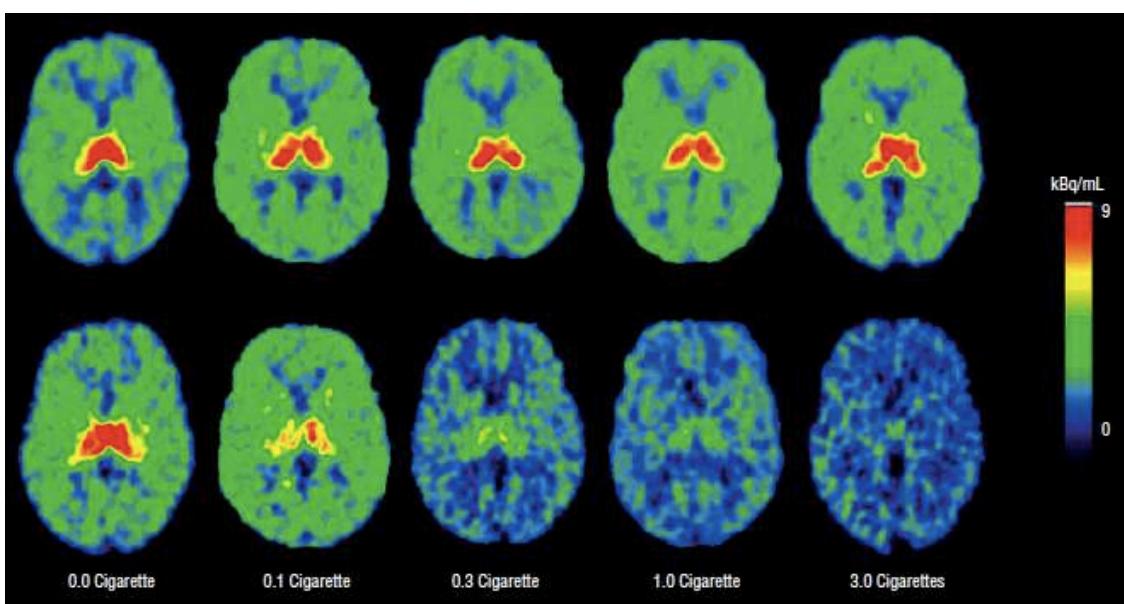
- voie inhalée → sang → cerveau : action rapide
- récepteur nicotinique (canaux sodiques-calciques)
- 5 SU (9 SU alpha, 2-10 ; 3 SU bêta 2-4)
- types les plus fréquents :  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$ ,  $\alpha 7$



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

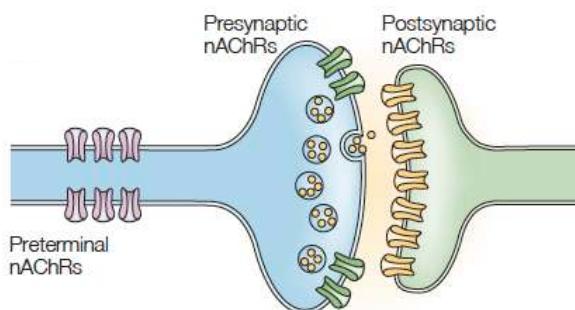
- récepteurs présynaptiques => libération de NT :
  - dopamine circuit mésolimbique, striatum, Cx frontal
- mais aussi :
  - noradrénaline, sérotonine (désensibilisation des récepteurs 5HT1A)
  - acétylcholine, glutamate
  - GABA, endorphines

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



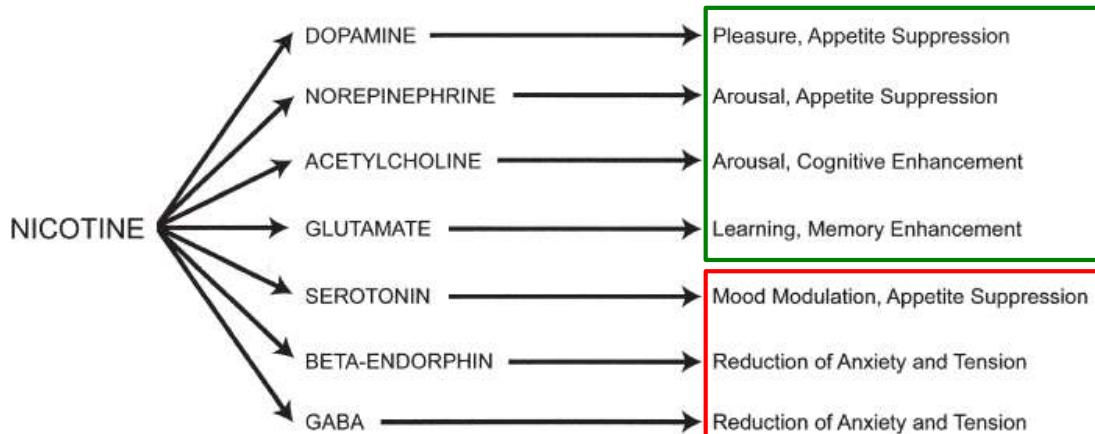
Radiotraceur : 2-[18F]fluoro-3-(2(S)azetidinylmethoxy) pyridine (2-F-A-85380)

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



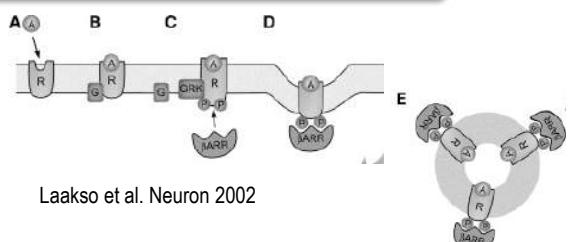
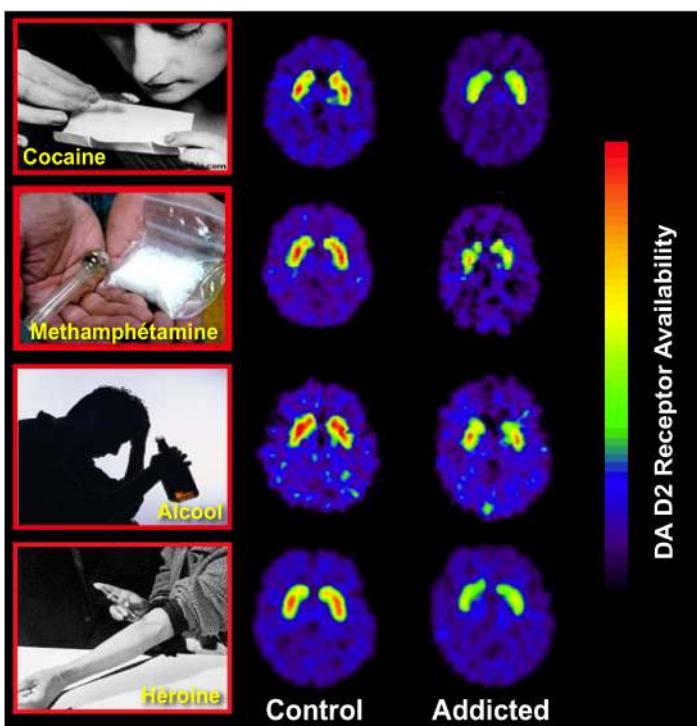
## Harmane, Norharmane

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

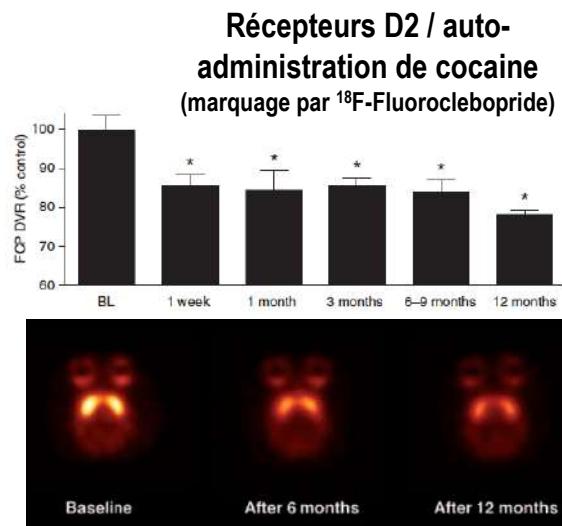


Benowitz, Am J Med 2008

## Le système s'habitue...

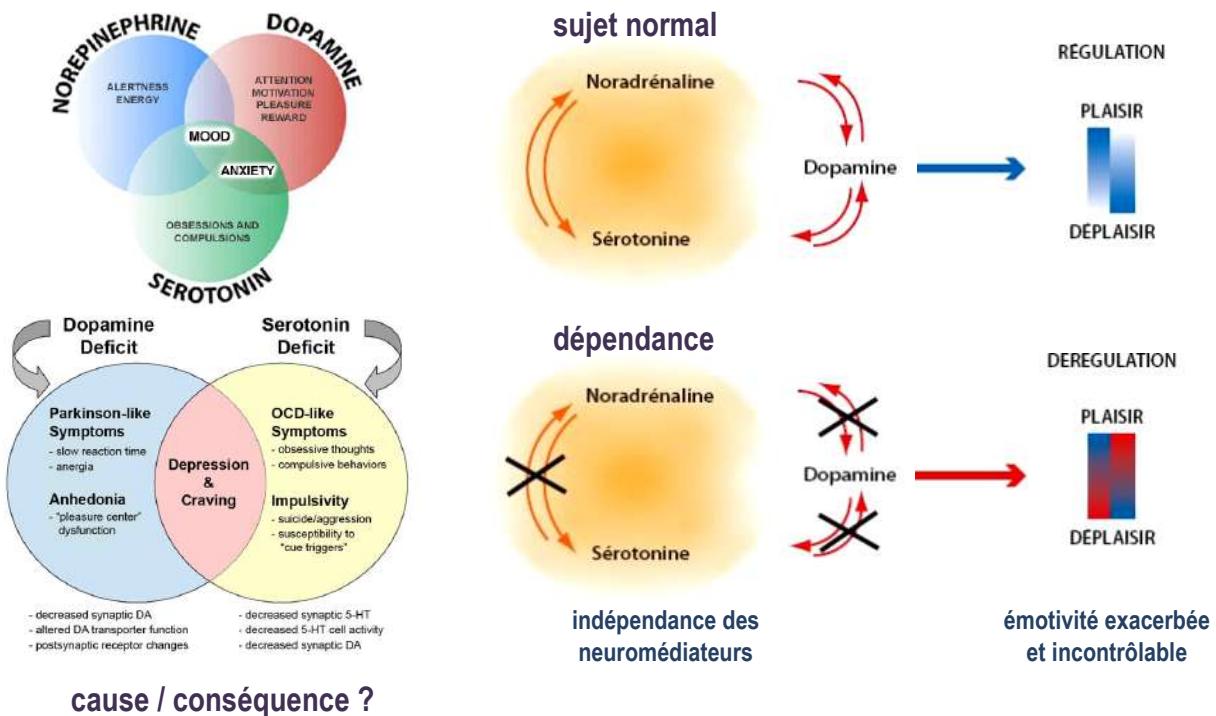


Laakso et al. Neuron 2002

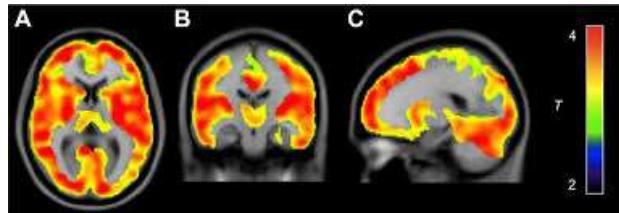


# Les Addictions : après le plaisir, le déplaisir

## L'hypothèse du découplage



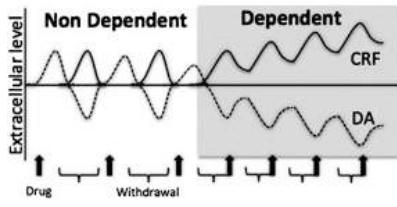
# Tabagisme et transmission cannabinergique CB1



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

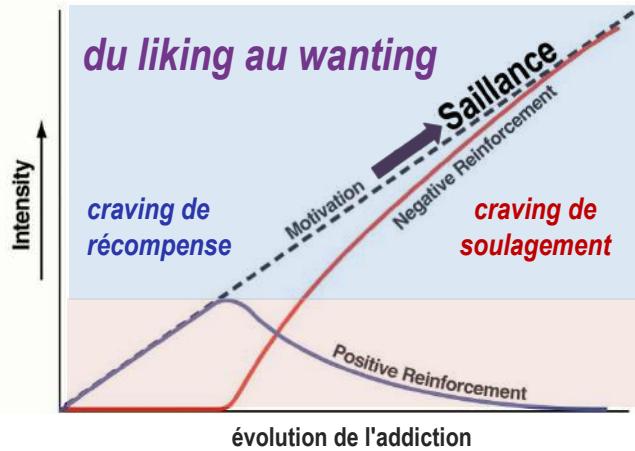
- baisse diffuse de 20% des récepteurs CB1 chez fumeur
- non corrélée aux années de consommation, nbre de cig/jour, dépendance nicotine
- baisse de CB1 : phénomène commun aux autres addictions...

# 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                             | ↑                                   | ↑  | ↑                      |
| Δ <sup>9</sup> -Tetrahydrocannabinol | ↑                                   | ↑  | ↑                      |



Koob. Curr Top Behav Neurosci, 2013

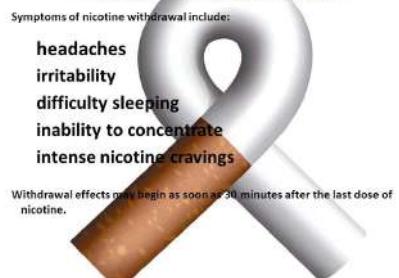
→ labilité thymique émotionnelle

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.<br><br>par vagues de 2 min, disparait en 2-8 semaines             | 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



**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 nicotinémie à concentration optimale  
=> besoin de fumer selon nicotinémie

#### 2) effet bolus

fumer => pic rapide de nicotine = effet flash  
=> modulation de l'intensité des pics

# Syndromes de sevrage

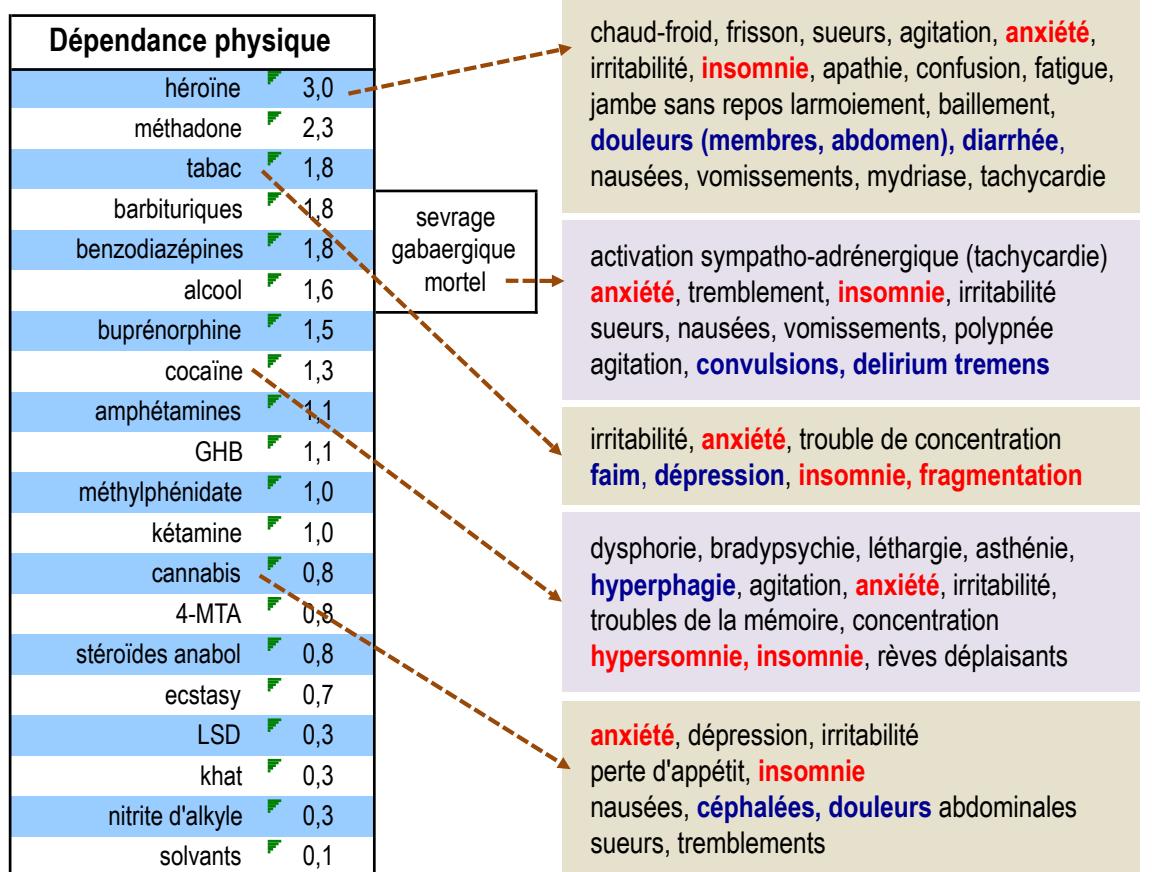
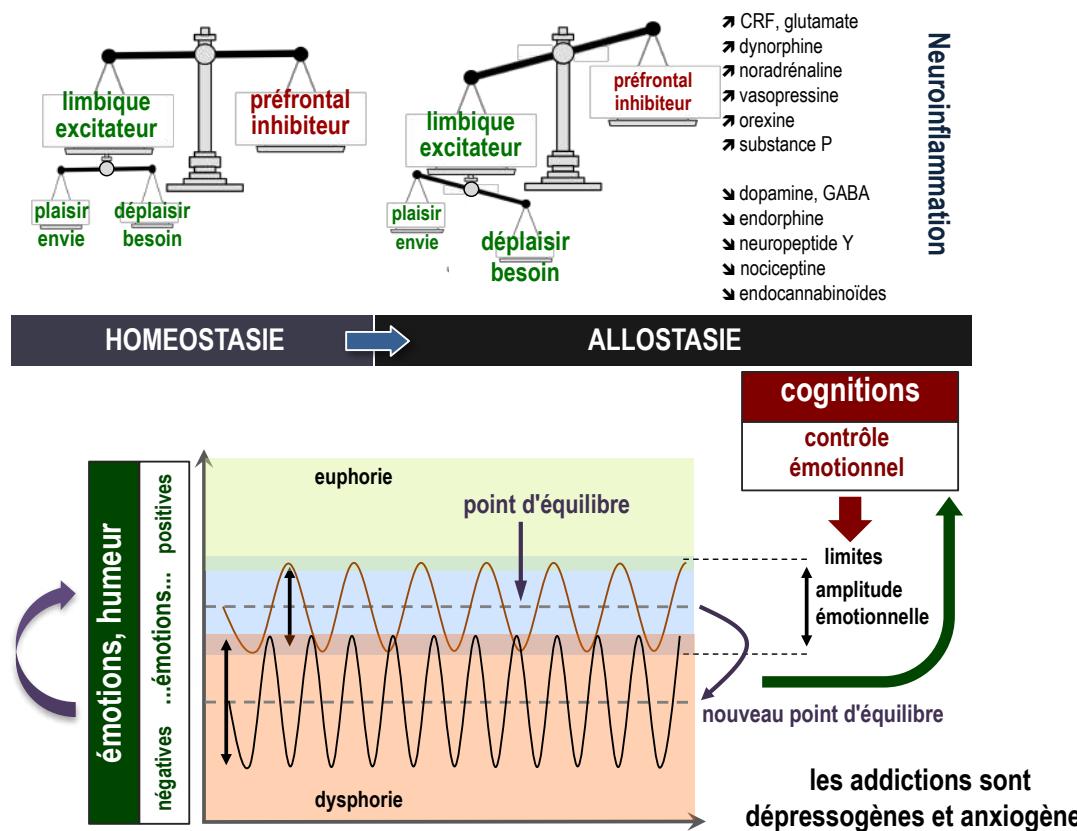
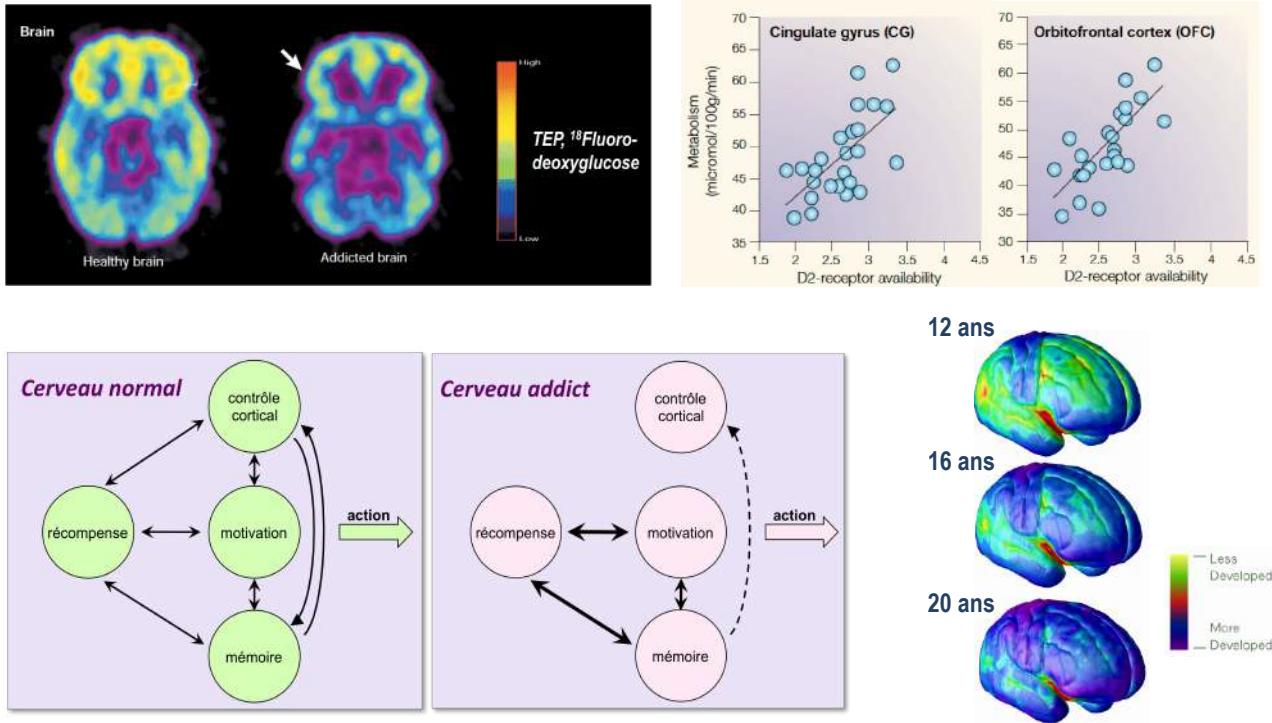


Illustration personnelle

## Une question de balances

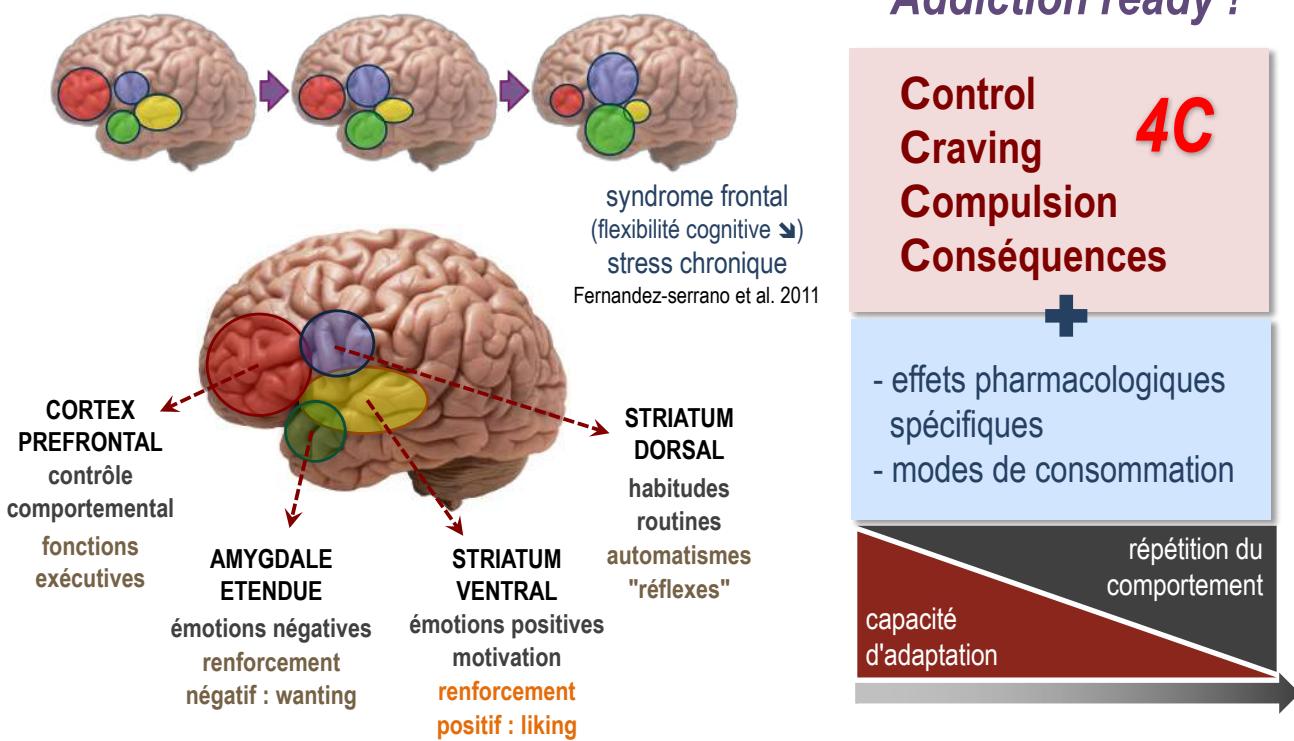


# Cortex préfrontal : contrôle comportemental

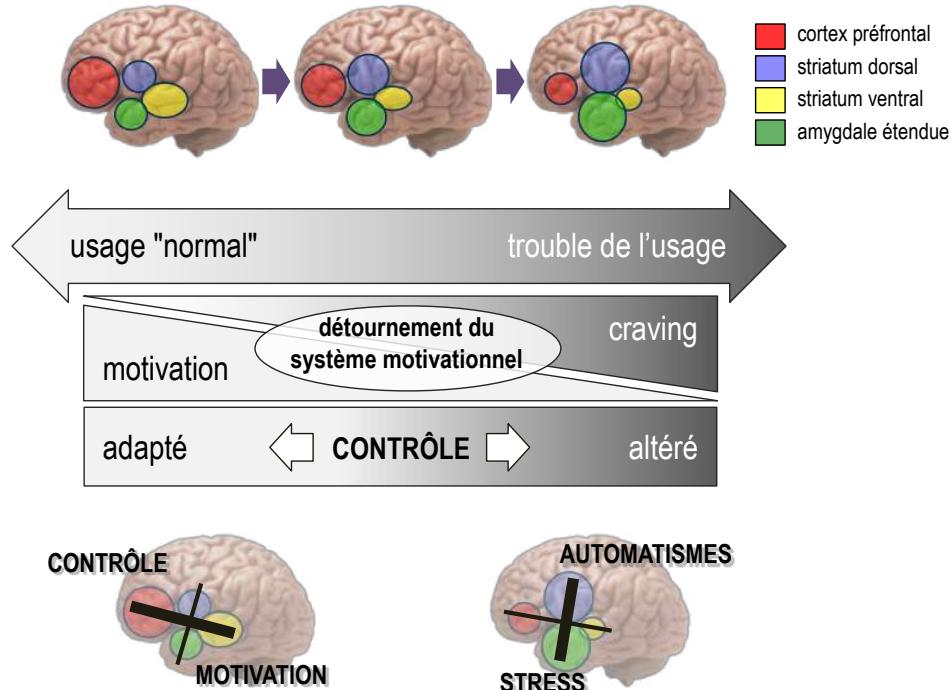


Volkow et al. Nat Rev Neurosci 2004

## Voies et répertoire comportemental communs

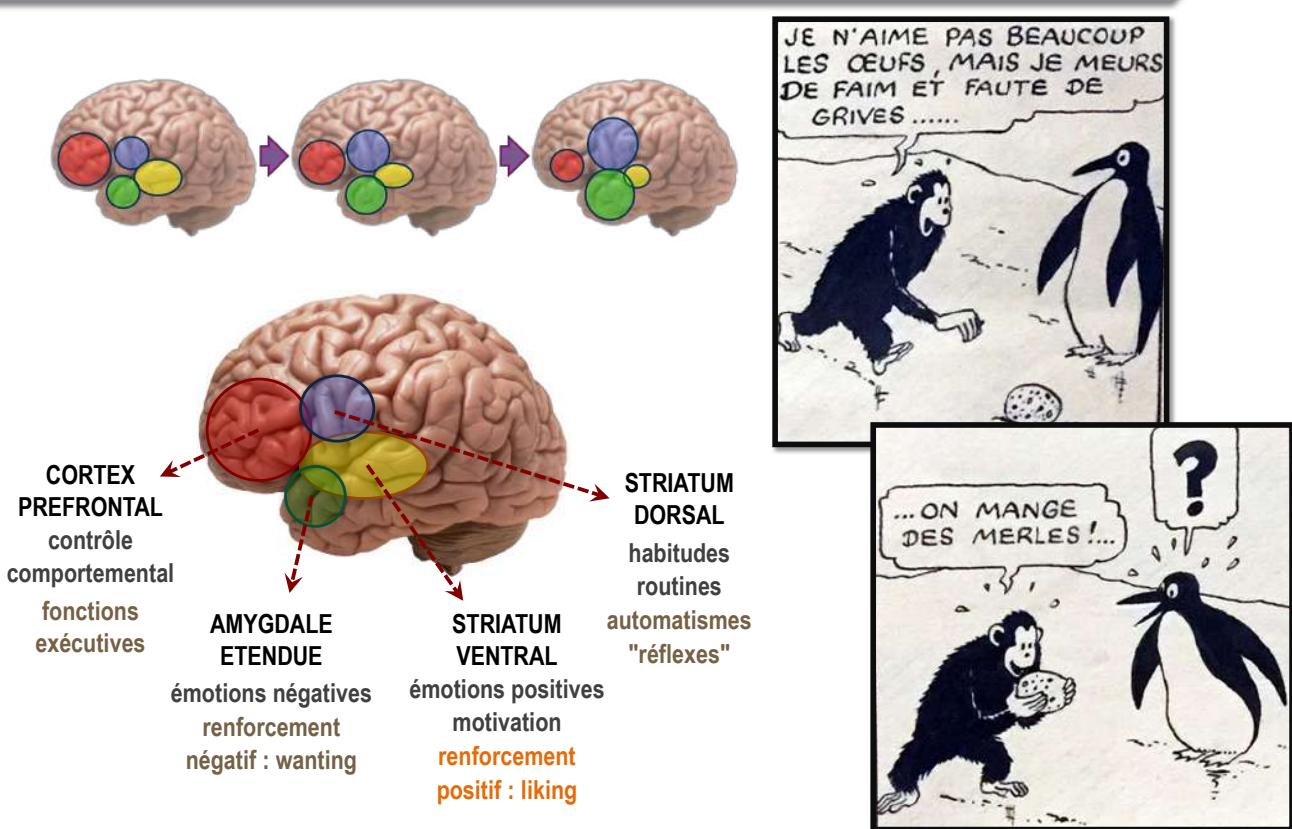


# De l'usage... au trouble de l'usage

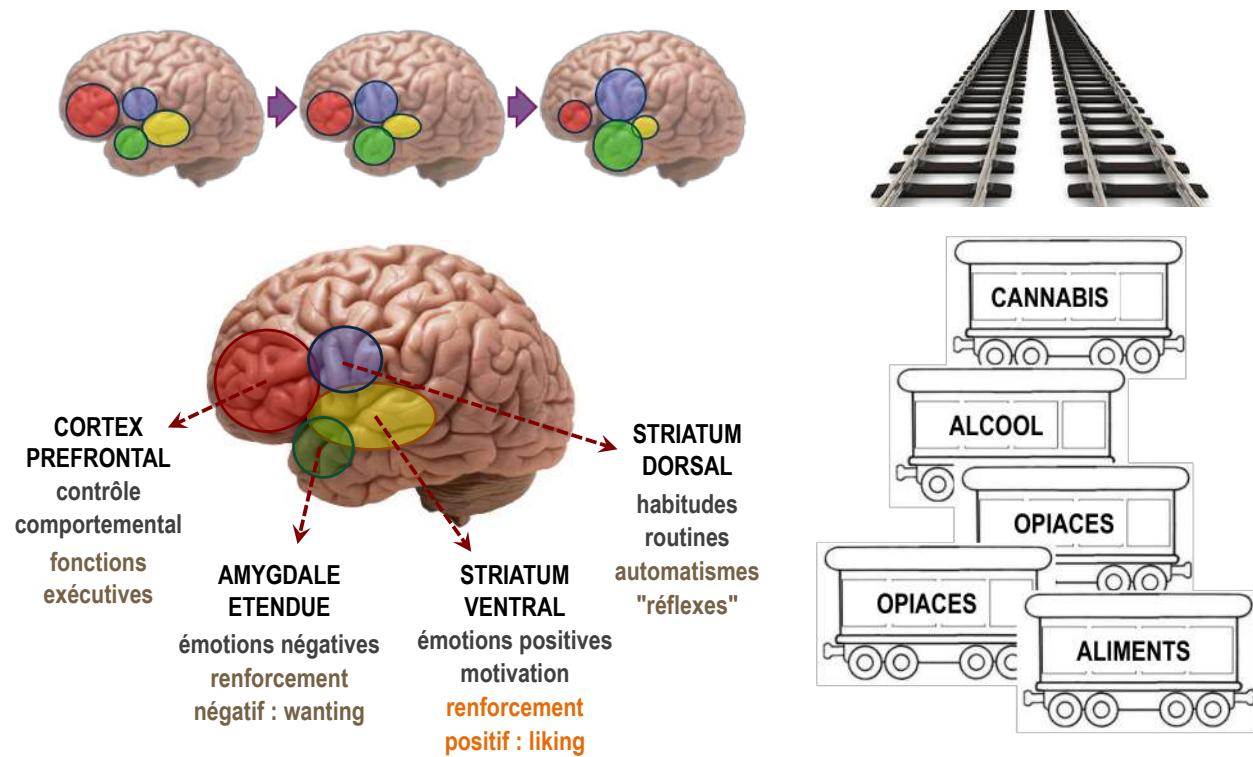


Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

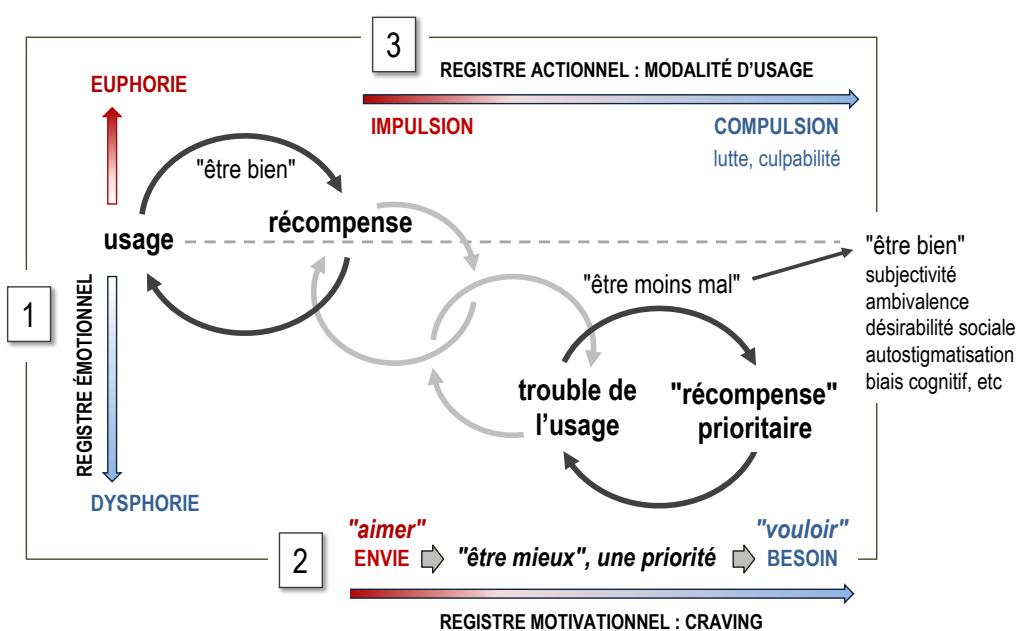
## Voies et répertoire comportemental communs



# 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 à 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

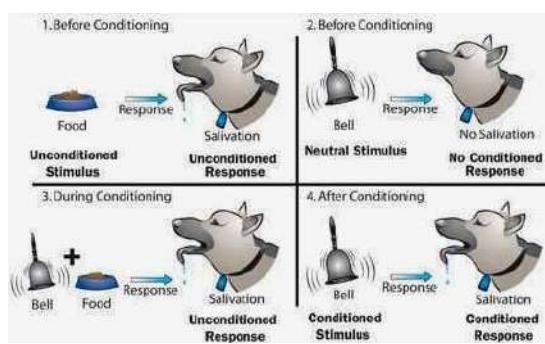
**Ajna Hamidovic, PharmD, MSCI and Harriet de Wit, PhD**  
The University of Chicago, Department of Psychiatry

# Conditionnements



## Apprentissage par conditionnement

### Conditionnement classique (Pavlov)



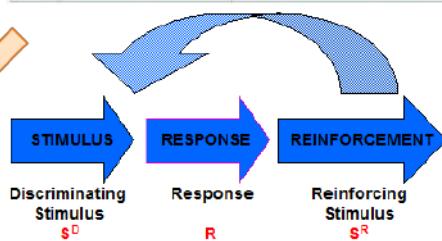
### Conditionnement opérant (Skinner)

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

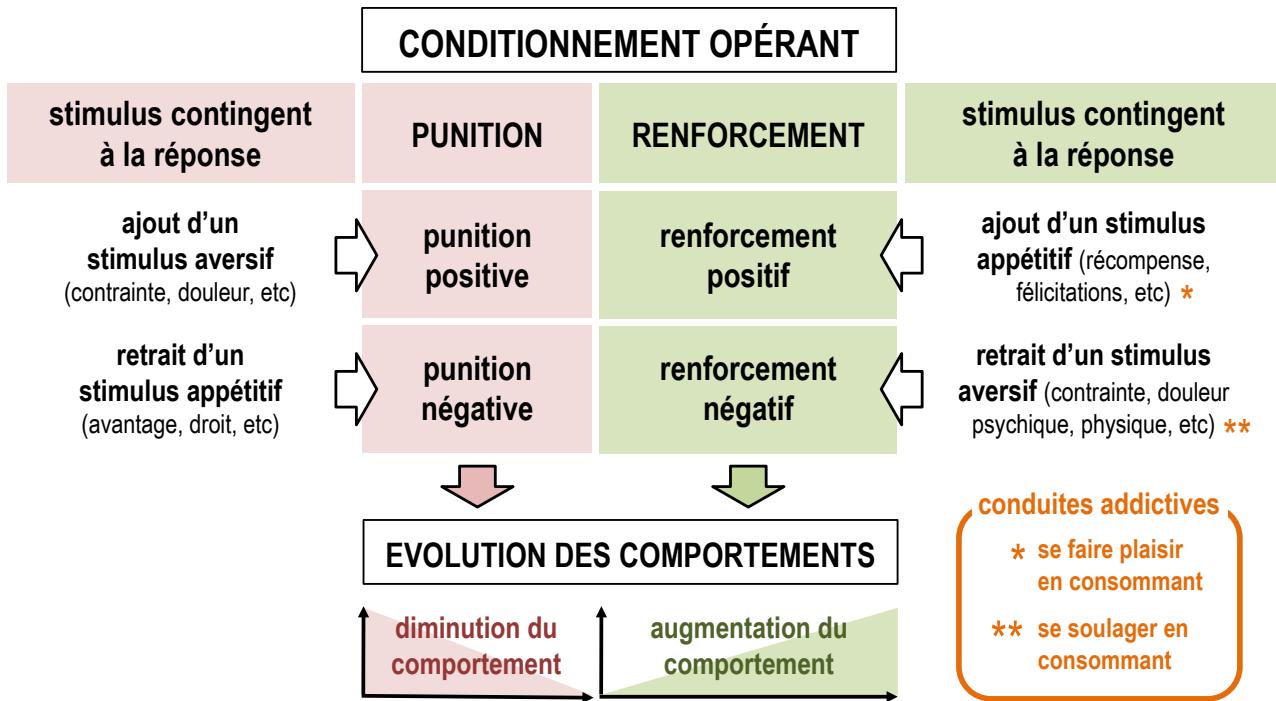
se faire plaisir en consommant

se soulager en consommant

répétition de comportements surappris et automatisés



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

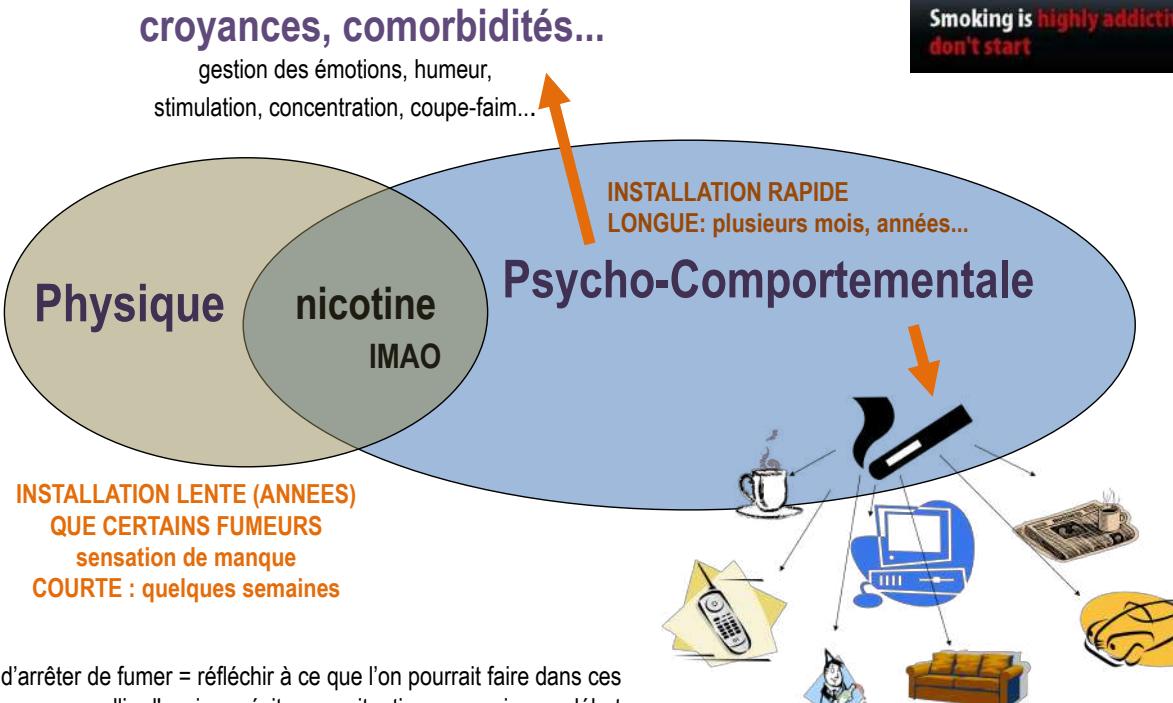


Dematteis et Pennel, Alcoologie Addictologie 2018

## Dépendance tabagique



Smoking is highly addictive,  
don't start



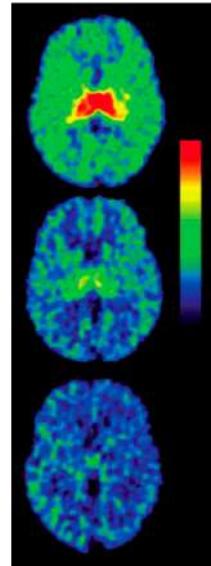
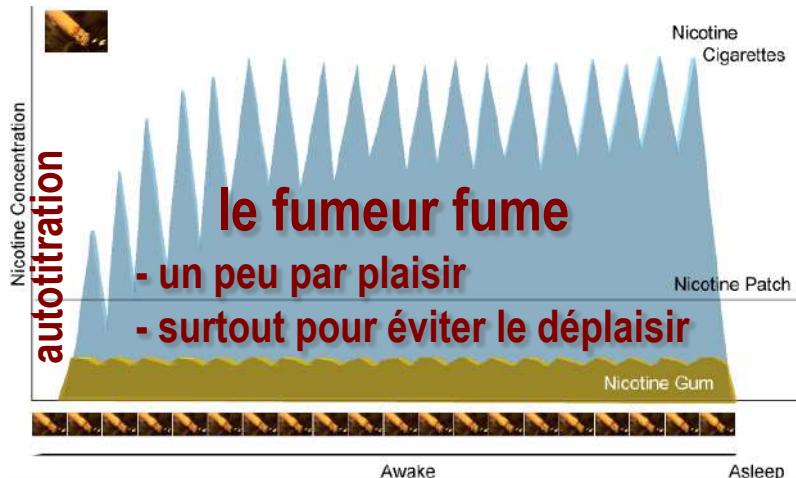
envisager d'arrêter de fumer = réfléchir à ce que l'on pourrait faire dans ces circonstances pour pallier l'envie ou éviter ces situations au moins au début

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

lien avec l'environnement

# Pharmacocinétique

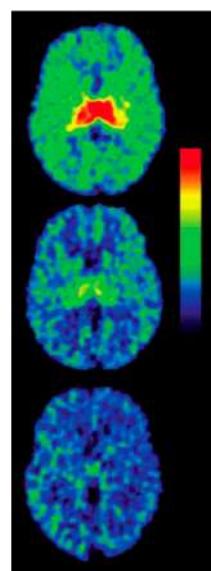
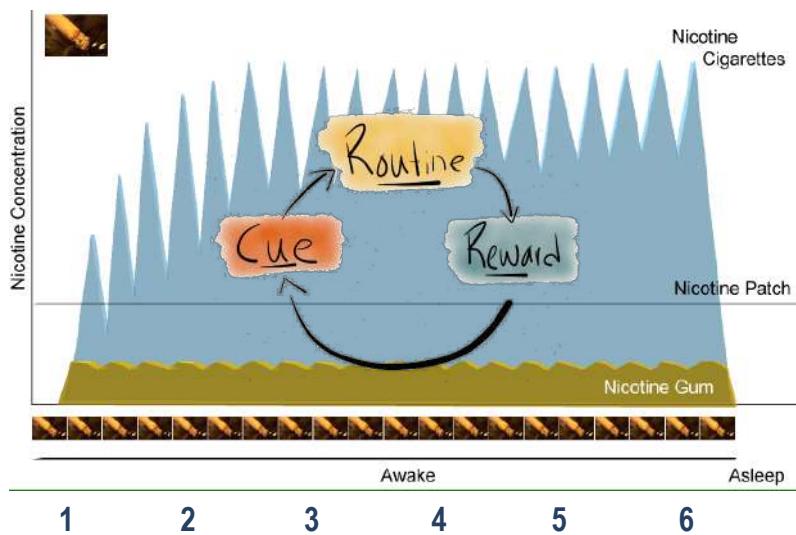
## Nicotinémie durant la journée



1/2 vie : 120 min

## Pharmacocinétique et conditionnements

## Nicotinémie durant la journée

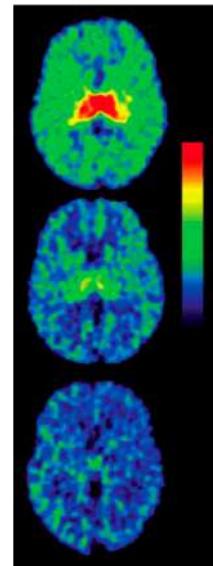
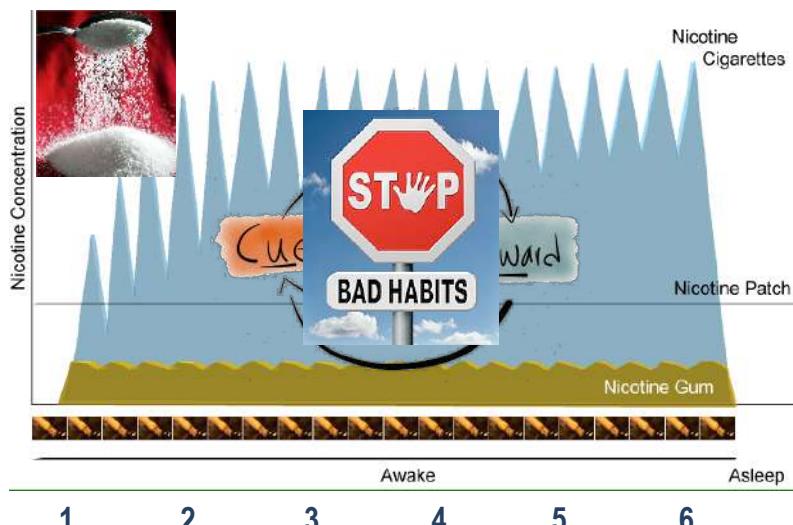


- routines comportementales

- automatisation : censer être un "avantage"

# Pharmacocinétique et conditionnements

## Nicotinémie durant la journée



- routines comportementales

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

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

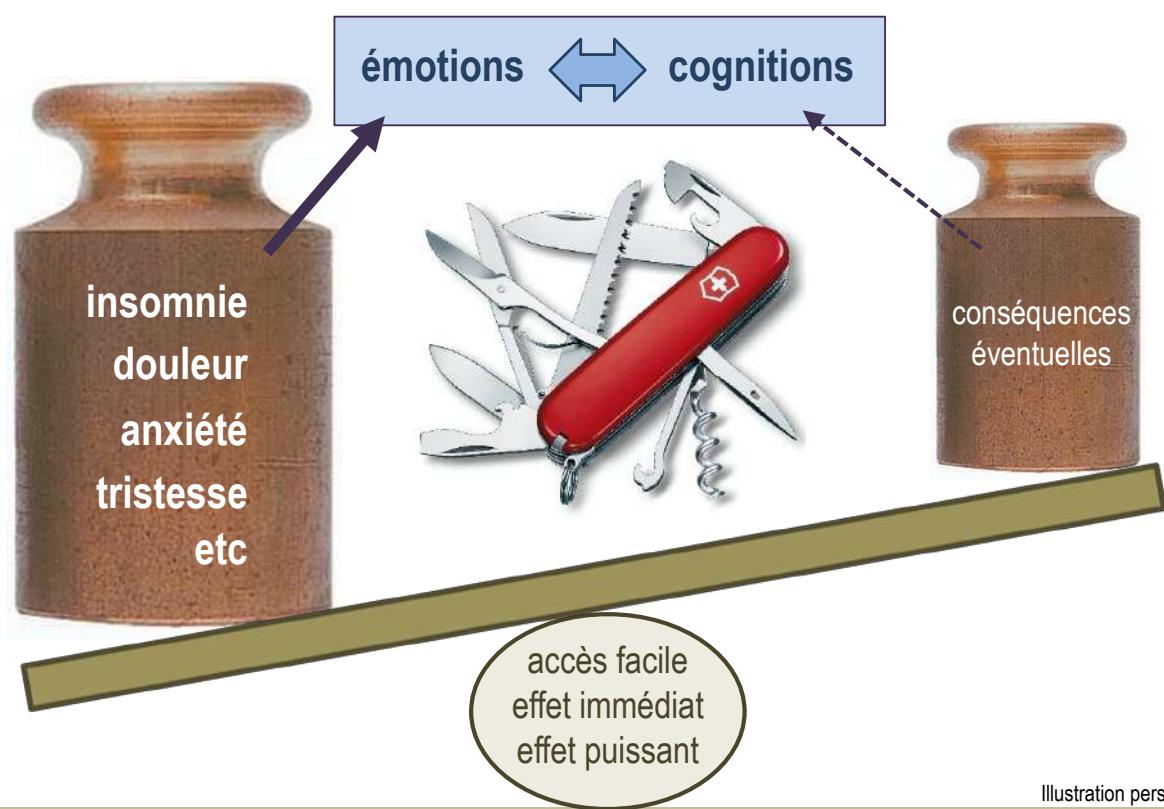
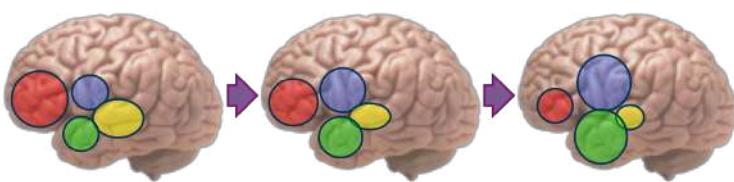
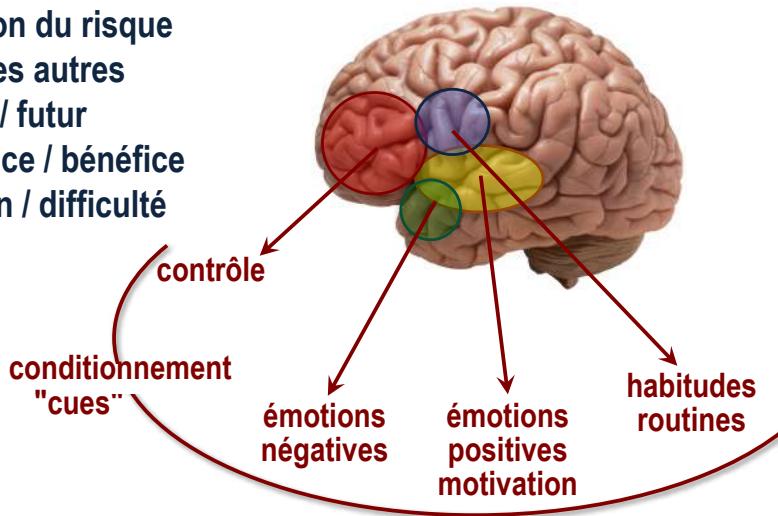


Illustration personnelle

# 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**

**dépendance physique : spécifique du produit et transitoire**

1 km  
2 km  
5 km...

Glutamate      GABA

produits GABAergiques (alcool, BZD, baclofène, GHB...)      convulsions delirium tremens

opiacés, opioïdes

Douleurs      Stress (cortisol, catécholamines)      Diarrhée

Illustration personnelle

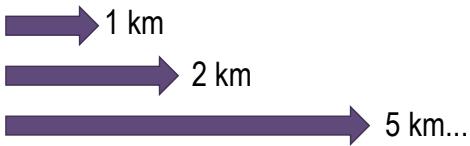
## dépendance physique : spécifique du produit et transitoire



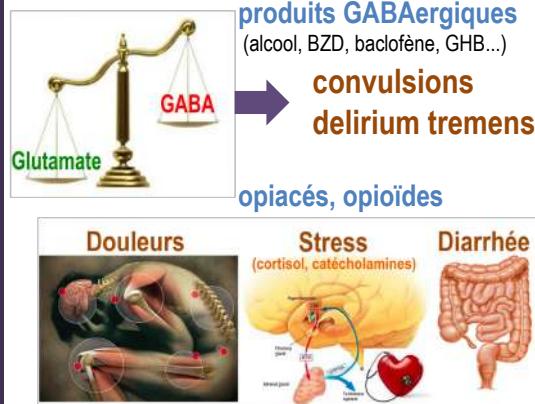
### Conduite addictive Dépendance psychique et craving

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

Du souvenir  
à la rechute.



tolérance ou accoutumance



syndrome de sevrage

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

non spécifique  
de l'addiction

courte  
"jours"

durable  
"mois,  
années,  
vie"

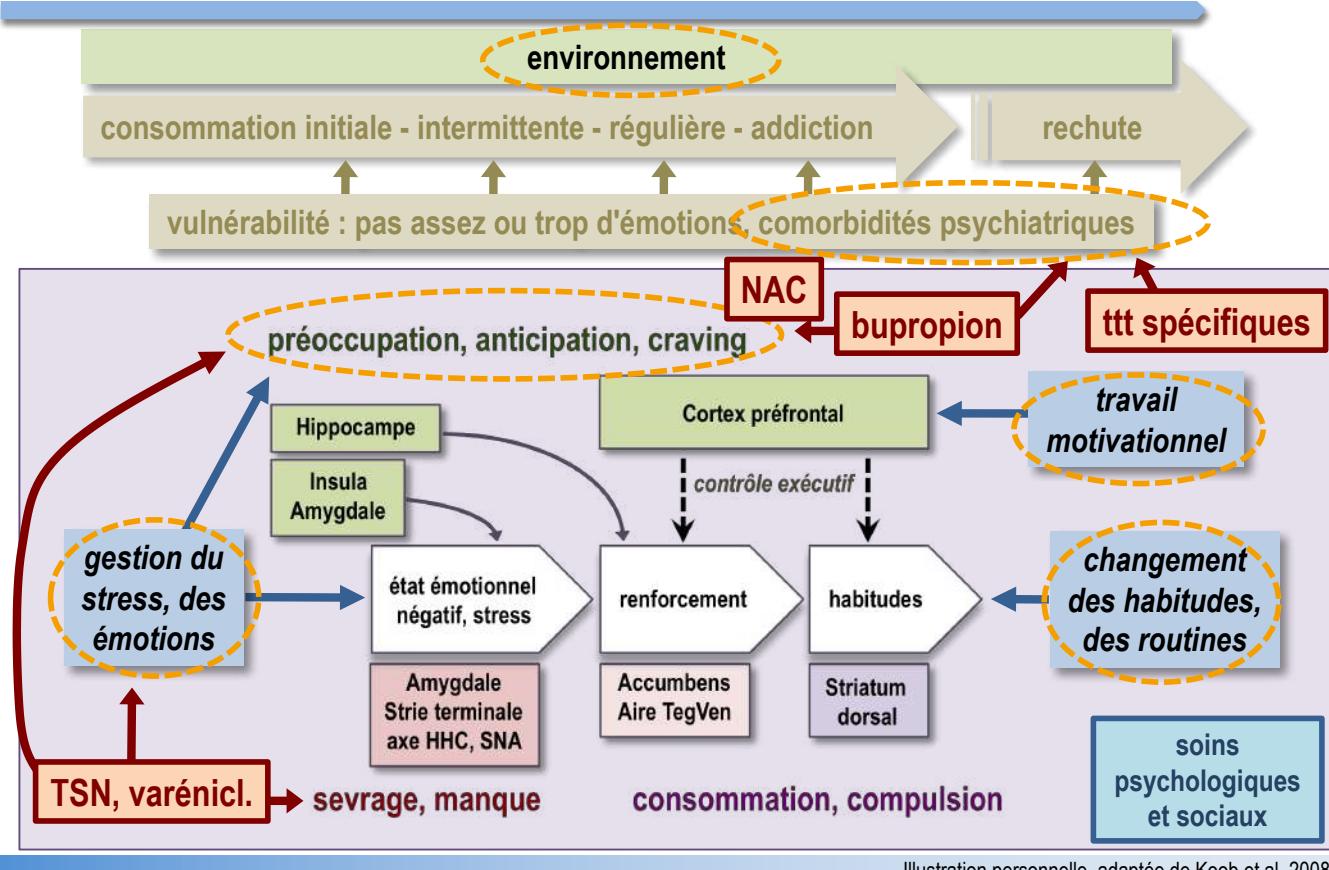
spécifique

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

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



## 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 <

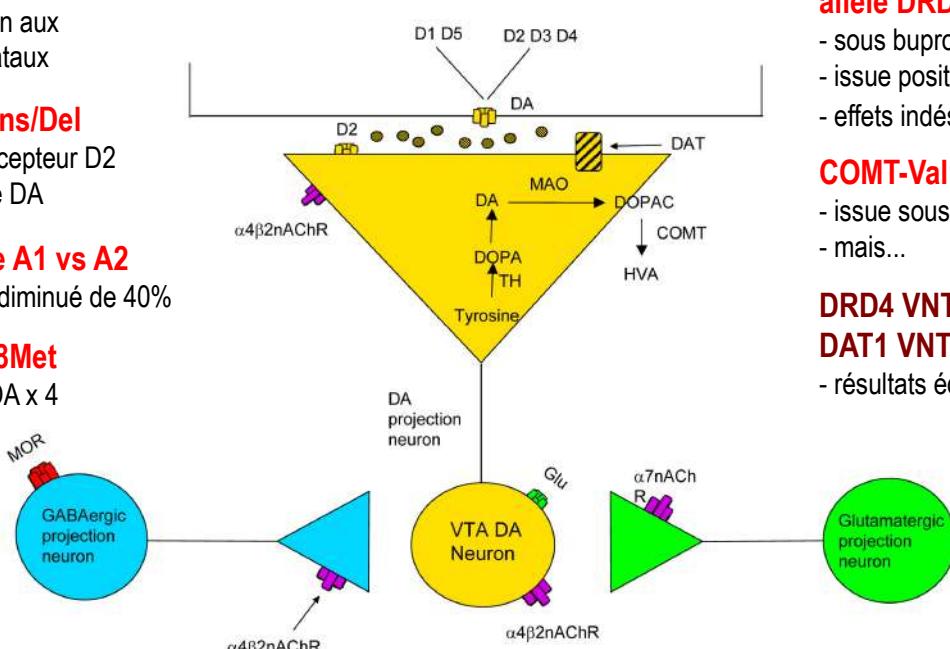
### COMT-Val158Met

- 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...

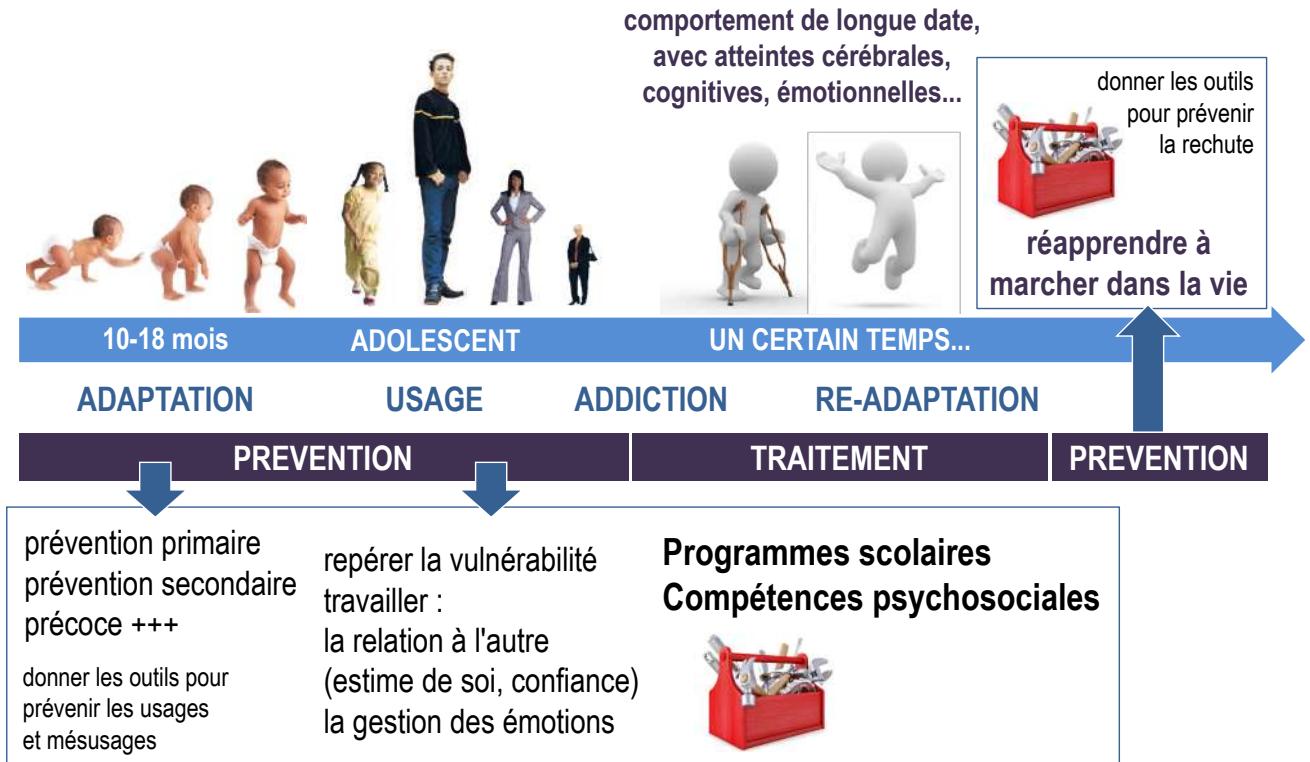


Illustration personnelle