

---

# Dépendance au tabac et recherche

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

## Thèmes de recherche

La première approche scientifique du tabagisme est due au Pr. Russell. Elle est le fruit de la rencontre de ce psychiatre londonien avec un biochimiste, Feyerabend, qui mit au point le dosage biologique de la nicotine et de son métabolite, la cotinine. Tous les travaux ultérieurs trouvent leur source dans la démarche de cette équipe.

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

## Tabac

C'est du tabac que le fumeur devient dépendant. La nicotine est son principal alcaloïde. Elle n'est abondante que dans le tabac. Il était donc normal qu'elle soit considérée comme responsable de la dépendance. Un des critères en est que la consommation s'adapte pour préserver un apport optimal de substance addictive. Russell a montré que le fumeur modifiait sa façon de fumer lorsqu'on changeait la longueur de ses cigarettes ou leur rendement en nicotine et goudrons. Incriminant la nicotine, il a décrit ce phénomène comme

un titrage de la nicotine (*nicotine titration*, Russell et coll., 1980). Cependant, il commençait déjà à se poser la question suivante : *is nicotine important in smoking ?* (Kumar et coll., 1977).

### Nicotine

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

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

On obtient facilement que des rats appuient avec une fréquence élevée sur des leviers pour s'auto-injecter de la cocaïne. Quelques rares équipes dans le monde ont réussi à obtenir de telles auto-administrations de nicotine (Corrigall et Coen, 1994). L'analyse des protocoles expérimentaux n'est pas toujours très convaincante. Lorsque avant de passer à la nicotine on doit affamer les animaux pour les entraîner à presser sur un levier afin d'obtenir de la nourriture, ou à s'injecter de la cocaïne, on peut discuter de l'interprétation à donner aux résultats positifs.

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

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

Les modifications nutritionnelles et hormonales induites par le tabagisme nécessitent des recherches, tant pour leurs effets sur la dépendance que pour leurs conséquences pathologiques. La nicotine élève la glycémie, ce qui pourrait participer à la dépendance de certains fumeurs. Le pourcentage de succès

d'arrêt du tabac est plus faible si la glycémie à jeun est plus basse (Molimard, 1996) et la glycémie est plus élevée chez les ex-fumeurs (Molimard et coll., 1997). La prise de poids est un obstacle psychologique à l'arrêt du tabac, surtout dans la population féminine.

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

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

### **Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)**

La découverte dans la fumée de tabac de composés inhibant les monoamines oxydases (MAO) ouvre des perspectives pouvant expliquer la discordance entre le puissant pouvoir addictif du tabac et le faible pouvoir renforçateur de la nicotine. L'activité MAO a été trouvée basse chez les fumeurs *ex vivo* dans les plaquettes sanguines (Berlin et coll., 1995a) et *in vivo* dans le cerveau par tomographie par émission de positrons (Fowler et coll., 1996). Ceci montre que des produits inhibiteurs, dont l'harmane, sont en concentration suffisante dans la fumée de cigarette pour être efficaces. Prolongeant la durée de vie de la dopamine, ces IMAO pourraient renforcer et prolonger l'effet de la nicotine. Un effet « antidépresseur » du tabac pourrait ainsi s'expliquer. De

plus, un IMAO-A s'est montré actif pour aider à l'arrêt du tabac (Berlin et coll., 1995b) et des essais avec la sélégiline (IMAO-B) donneraient des résultats cliniques encourageants (Thornton et Stitzer, 2002).

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

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

### Autres alcaloïdes

Les données publiées sur la composition du tabac, ses modifications lors de la préparation et de la combustion, de même que la pharmacologie des différents composants sont très pauvres. Nous ne savons pratiquement rien de la pharmacologie des alcaloïdes mineurs, anabasine, anatabine, myosmine, et de leurs éventuels effets synergiques. Les effets pharmacologiques de métabolites de la nicotine, comme la cotinine, sont insuffisamment étudiés.

### Arômes

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

coll., 2000). Malheureusement, cette étudiante a abandonné sa thèse pour des raisons matérielles.

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

### Réduction du risque

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

### Comportement du fumeur

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

## Psychologie et sociologie

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

### Prévention du tabagisme

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

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

### Arrêt du tabac

Un vaste champ de recherches est encore très inexploité, concernant la meilleure façon de faire passer les messages de prévention, les incitations à l'arrêt (l'étude des modifications psychologiques du fumeur lors de l'arrêt, des freins tels que la crainte des modifications d'identité...). Il serait primordial d'analyser les phénomènes psychologiques aboutissant au changement.

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

## Thérapeutique

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

## Évaluation des mesures législatives

Interdictions, taxations, nombre de mesures visant à réduire le tabagisme sont prises sur la base d'arguments passionnels sans étude scientifique préalable réelle de leur impact, souvent en fonction de travaux américains dont la transposition dans la culture française demanderait généralement une adaptation.

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

## Obstacles à la recherche sur le tabac

Nous sommes en droit de se poser des questions sur les causes de cette carence de recherche.

### Industrie du tabac

La recherche sur le tabac lui-même est la chasse gardée de l'industrie tabagière. Il est difficile de lui prêter l'intention maligne de nuire. Un fumeur régulier est pour elle une rente extraordinaire. Le voir mourir prématurément est un manque à gagner qu'elle souhaiterait certainement éviter. Elle devrait

donc chercher à diminuer réellement le risque lié au tabagisme, et investir dans la recherche des substances addictives du tabac. Mais la compétition commerciale oblige les firmes au secret. Si l'une découvre qu'une molécule prend une part importante dans l'addiction, elle ne va pas publier cette information pour que les autres s'en emparent. De plus, les effets d'une véritable diminution de la dangerosité du tabac ne sont appréciables qu'à long terme. Les hommes du marketing veulent des résultats immédiats. Ils ont donc préféré exploiter l'argument publicitaire fallacieux que constituent les cigarettes dites « légères », plutôt que de s'attaquer à une réelle réduction du risque dont profiteraient tous ceux qui ne s'arrêteront jamais.

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

### **Industrie pharmaceutique**

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

### **Organismes de recherche publique**

Alors que depuis des décennies leurs épidémiologistes ne cessent de leur démontrer que le tabac est un des facteurs de mortalité et de morbidité les plus importants, il est paradoxal que les grands organismes de recherche n'en

aient pas encore fait une priorité. En 1989, participant à un groupe de travail sur l'arrêt du tabac, j'avais déjà attiré l'attention sur ce problème. Cela a abouti à la publication d'un ouvrage, mais sans autre suite concrète (Molimard et Schwartz, 1990). En 1995, nous avons été, avec Serge Karsenty, les seuls membres de l'Inter-commission Inserm « Conduites normales et pathologiques en matière de consommation » ayant un intérêt pour le tabac. Trois appels d'offres Inserm-Cnam, ont montré la carence presque totale en projets vraiment centrés sur le tabac. Mieux, nous avons dû entendre dénigrer un des rares projets bien structurés venant d'un excellent laboratoire de nutrition qui abordait le problème essentiel des relations entre le tabagisme et le poids corporel. Le rapporteur n'avait dans le domaine du tabac aucune compétence particulière autre que d'être un fumeur de pipe invétéré. Or les fumeurs considèrent le tabac comme indispensable à la vie. Même s'ils s'en défendent, ils sont prêts à combattre tout ce qui pourrait attenter à ce soutien. Cela est la seule explication d'une agressivité qui a évidemment trouvé un écho favorable au sein d'une commission où chacun trouvait un peu son compte à voir éliminer de la compétition un projet tellement loin de ses préoccupations propres. En trois ans, un seul contrat a été financé pour un laboratoire de psychologie. Aucune référence au tabac n'a été faite lors de la présentation officielle des travaux de l'Inter-Commission (Molimard, 1997a et b).

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

### **Activistes de l'anti-tabagisme**

Pour ces personnes, le tabac étant défini comme le mal absolu, le démon, il suffit de le combattre. Un « bon sens » primaire leur suffit pour commanditer

des actions spectaculaires médiatiques, faire édicter des réglementations, promulguer des lois. La recherche est considérée comme un luxe, susceptible de les amputer d'une part de leurs subsides pour des résultats aléatoires et de toute façon inutiles.

### **Addictologie**

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

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

### **Fumeurs**

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

## Solutions envisageables

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

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

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

### Constituer un noyau dur

Cet Institut de tabacologie devrait comporter au minimum :

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

Nous tentons depuis des années de regrouper au CHS Paul Guiraud à Villejuif ce qui pourrait constituer l'embryon d'un tel centre. L'exemple de l'*Institute of psychiatry* de Londres suggérait que sa localisation au sein d'un hôpital psychiatrique pouvait être favorable. Un laboratoire de neuro-psychopharmacologie, fondé par le Dr Borenstein, directeur à l'École pratique des hautes études, existe depuis quarante ans dans l'établissement. Il est actuellement animé par le Dr de Beaurepaire, qui travaille sur les effets de l'harmane et de la nicotine sur l'activité électrique du septum chez le rat, ainsi que sur les modifications du développement neuronal sur les embryons de rates gestantes traitées par la nicotine. Le laboratoire de biologie de l'hôpital est dirigé par Monsieur Niel, maître de conférences de chimie analytique à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry. Il pratique désormais les dosages de cotinine plasmatique et d'hémoglobine oxycarbonée dans le cadre d'une étude financée par la Mildt (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie). Notre laboratoire est équipé pour des études expérimentales sur le comportement du fumeur. Actuellement, il se consacre essentiellement à l'étude de cohorte dans les instituts de formation en soins infirmiers. Nous disposons d'une consultation de tabacologie, ouverte gratuitement à tout fumeur extérieur à l'établissement, mais avec une expérience particulière des patients psychiatriques hospitalisés ou ambulatoires qui constituent une population d'un intérêt particulier. L'intensité du tabagisme des schizophrènes et l'effet des psychotropes posent d'importants problèmes biologiques qui pourraient être la source de progrès dans la compréhension et la thérapeutique de la dépendance au tabac.

### **Des collaborations permanentes**

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

- un laboratoire de chimie dédié à la recherche et à l'extraction des composés addictifs du tabac. L'étude partirait du tabac oral ou à priser, addictif mais exempt de produits de pyrosynthèse et de pyrolyse. Ce laboratoire pourrait mettre des produits d'extraction à la disposition d'équipes externes. À titre d'exemple, nous avons obtenu un extrait de tabac dépourvu de nicotine du laboratoire CNRS d'extraction des substances naturelles de Gif-sur-Yvette ;
- un laboratoire d'étude de la fumée, disposant de machines à fumer. Il évaluerait l'extraction des composés addictifs et nocifs dans la fumée de cigarettes. Il devrait disposer d'une machine à fabriquer des cigarettes expérimentales de type industriel pour les mettre à la disposition des laboratoires d'étude du comportement ;

- un laboratoire d'analyse des arômes spécifiques du tabac, en relation également avec les laboratoires d'étude du comportement humain ;
- un laboratoire de psychologie expérimentale, étudiant les déterminants de l'induction et de l'arrêt du tabac. Actuellement, un laboratoire (à l'université de Lille III) travaille déjà sur les processus de changement qui amènent à l'arrêt du tabac, et un autre (à la Salpêtrière) sur les éléments psychologiques favorisant l'induction du tabagisme chez les jeunes, tels que la recherche de sensations.

### **Des collaborations occasionnelles**

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

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

### **Moyens financiers**

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

### **Fonds publics**

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

### **Taxes sur le tabac**

Un milliard d'euros de recettes fiscales provenant des taxes devrait théoriquement permettre de financer largement un tel programme. Certains États

américains, comme la Californie, consacrent à la lutte contre le tabac, et en particulier à la recherche, un pourcentage des taxes.

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

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

### **Assurance maladie**

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

### **Fonds privés**

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

### **Industrie pharmaceutique**

Il y a peu de chances de voir cette industrie financer des recherches sans incidence directe sur la vente de ses produits. Une preuve en est son désengagement total du soutien à la politique de bourses de la Société de tabacologie. Dans cet esprit, il n'est pas très surprenant que, pour promouvoir ses

substituts nicotiniques, un grand groupe pharmaceutique mondial consacre 13 millions de dollars par an à sponsoriser une écurie automobile de formule 1 (O'Connor, 2003). On aurait pu espérer que l'argent des candidats à l'arrêt du tabac aille à une recherche qui pourrait les aider, plutôt qu'à inciter des chercheurs de sensations fortes à des rodéos routiers meurtriers.

### **Industrie du tabac**

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

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

Cependant, un accord avait été signé le 3 décembre 1987 entre Madame Michèle Barzach, alors ministre de la Santé, et les représentants des principaux fabricants de tabac, Seita, Philip Morris, Rothmans, BAT, Reynolds et l'Association des fournisseurs communautaires de cigarettes. Les cigarettiers s'engageaient à financer une recherche sur le tabac sous un contrôle public. Cet accord n'a pas été appliqué parce que la Seita, pourtant alors organisme d'État qui aurait dû en assurer la mise en œuvre, s'est dérobée à ses engagements en fondant une structure de recherche externe à laquelle elle a donné la dénomination d'Association de recherche sur les nicotianées (ARN), dénomination trompeuse puisqu'elle n'a pas le statut légal des associations, qu'elle en contrôle entièrement l'activité et en assure le financement exclusif. L'accord n'est toutefois pas caduc, puisqu'il prévoit expressément qu'il demeurera en vigueur, sauf nouvel accord entre les parties. Il devrait donc être possible de le ranimer.

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

### **Associations contre le cancer**

La Ligue nationale contre le cancer, dans la lutte contre le tabagisme, s'oriente actuellement plutôt vers des campagnes médiatiques. Elle ne participe plus au financement des bourses de la Société de tabacologie. L'Association pour la recherche sur le cancer (ARC) n'a jamais répondu à des

demandes dans ce sens. De toute façon, on ne peut espérer de ces organisations que des subventions ponctuelles à des projets de recherche.

### ***Mutuelles et compagnies d'assurances privées***

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

**En conclusion**, l'absence quasi totale de recherche est paradoxale, compte tenu des connaissances sur la dangerosité du tabac. Comme pour toute discipline, on ne peut escompter de progrès sensibles sans recherche. L'éventail des thèmes de recherche est extrêmement large. Les études sur la plante et ses produits sont actuellement le domaine exclusif de l'industrie du tabac. Pourtant, la nicotine est loin de résumer le phénomène addictif. D'autres composants devraient être identifiés et étudiés (IMAO, arômes...). Mieux connaître les facteurs de la dépendance, qui sont vraisemblablement différents des facteurs nocifs du tabac, est un préalable à une éventuelle réduction du risque. L'étude des réactions comportementales du fumeur vis-à-vis des composants du tabac et des facteurs environnementaux et thérapeutiques est un instrument essentiel d'analyse.

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

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

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

## BIBLIOGRAPHIE

- AIRAKSINEN MM, KARI I. Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I : Occurrence, origin and metabolism. *Med Biol* 1981, **59** : 21-34
- BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROUQUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A et B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995a, **38** : 756-761
- BERLIN I, SAÏD S, SPREUX-VAROUQUAUX O, LAUNAY JM, OLIVARES R et coll. A reversible monoamine oxydase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Therap* 1995b, **58** : 444-452
- CARLES P, MOLIMARD M, MARTIN C, MOLIMARD R. Rendement d'une cigarette en nicotine et en goudrons évalué par télémessure de l'émission infrarouge du cône de combustion. *Sem Hôp Paris* 1994, **70** : 398-399
- CARLES P, MARTIN C, MOLIMARD R. Smoking among medical students. Effects of a short address at the beginning of studies. In : Tobacco and health. SLAMA K ed, Plenum Press, New York 1995 : 721-723
- CARTON S. Recherche de sensations et émotions. Leurs relations de dépendance dans la dépression et le tabagisme. Thèse de doctorat en psychologie. Université Paris V - René Descartes, 1992 : 248 p
- CHOQUET M, LEDOUX S. Adolescents, enquête nationale. Les Éditions Inserm, Paris 1994
- CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT3 antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 67-71
- DOMINO EF, VON BAUMGARTEN AM. Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin Pharmacol Ther* 1969, **10** : 72-9
- FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736
- HUGHES JR, SHIFFMAN S, CALLAS P, ZHANG J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob Control* 2003, **12** : 21-27
- KOZLOWSKI LT, RICKERT WS, POPE MA, ROBINSON JC. Estimating the yields to smokers of tar, nicotine and carbon monoxide from the "lowest-yield" ventilated-filter cigarettes. *Br J Addict* 1982, **77** : 159-65
- KUMAR R, COOKE EC, LADER MH, RUSSELL MA. Is nicotine important in tobacco smoking ? *Clin Pharmacol Ther* 1977, **21** : 520-529
- MOLIMARD R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* 1996, **18** : 171-174
- MOLIMARD R. Derrière les mots. 2. La dépendance au tabac et son interaction avec les autres conduites de dépendance. In : Dépendance et conduites de consommation. Les Éditions Inserm, Paris 1997a : 5
- MOLIMARD R. La dépendance au tabac et son interaction avec les autres conduites de dépendance. In : Dépendance et conduites de consommation. Les Éditions Inserm, Paris 1997b : 97-118

- MOLIMARD R, SCHWARTZ JL. Le traitement de la dépendance tabagique. Les Éditions Inserm – La Documentation française, Paris 1990 : 334 p
- MOLIMARD R, ANDRIEUX H, BANDON D, MOLIMARD M, FUHRMAN S et coll. Méthode de télémessure de la fume par luminance infrarouge. *Sem Hôp Paris* 1992, **68** : 1302-1303
- MOLIMARD R, VARSAT B, MARTIN C, RENE MN. Glycémie et tabagisme. Étude sur 3114 sujets. *Alcoologie* 1997, **19** : 161-162
- O'CONNOR A. BMW-Williams quits habit in style. *The Times* 2003, April 16
- PETERSON AV Jr, KEALEY KA, MANN SL, MAREK PM, SARASON IG. Hutchinson Smoking Prevention Project : long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention--results on smoking. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1979-1991
- PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-1264
- PODLEJSKI J, OLEJNICZAK W. Methods and techniques in the research of tobacco flavour. *Nahrung* 1983, **27** : 429-436
- RUSSELL MAH, SUTTON SR, FEYERABEND C, SALOJEE Y. Smoker's response to shortened cigarettes : dose reduction without dilution of tobacco smoke. *Clin Pharmacol Ther* 1980, **27** : 210-218
- SCHAAL B, MARLIER L, SOUSSIGNAN R. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000, **25** : 729-737
- THORNTON JA, STITZER ML. Effects of selegiline (l-deprenyl) during smoking and short-term abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **163** : 213-220
- WESTMAN EC, TOMLIN KF, PERKINS CE, ROSE JE. Oral nicotine solution for smoking cessation : a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 391-396