

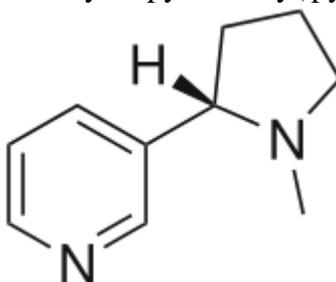
LA NICOTINE

Pr Robert MOLIMARD

Beaucoup de plantes ont développé des systèmes de défense contre les prédateurs, dont des poisons. Ce sont souvent des *alcaloïdes*, substances basiques contenant au moins une molécule d'azote. Une huile retirée du tabac s'était montrée mortelle pour les animaux (Brogiani, 1752). Vauquelin (1809) attribua cette toxicité à un extrait alcaloïdique. Mais le tabac synthétise de nombreux alcaloïdes. W. Posselt et L. Reinmann (1823) isolèrent le principal, auquel ils donnèrent le nom de nicotine, en hommage à Jean Nicot. A. Pinner et F. Blau en déterminèrent la structure. A. Pictet en fit la synthèse (1913),

La nicotine du tabac est l'isomère lévogyre. Elle représente jusqu'à 8% de la matière sèche, en moyenne 1,5% dans le tabac des cigarettes. On ne la trouve pratiquement que dans le tabac, bien que d'autres plantes en contiennent de petites quantités, essentiellement des solanacées, aubergine, tomate, mais également dans la prêle, le chèvrefeuille....

Chimiquement, c'est la (S)-3-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl)pyridine. Masse moléculaire = **162, 23**



Elle constitue au moins 90% des alcaloïdes totaux de *Nicotiana Tabacum*, seule variété autorisée en France. *Nicotiana Rustica*, peut contenir jusqu'à 30% de nornicotine qui ne porte pas de radical méthyle sur l'azote du cycle pyrrolidine (le préfixe "nor" vient de l'allemand N-Ohne Radikal, azote sans radical)).

La nicotine est un liquide incolore, jaunissant à l'air, volatile. Sa densité est voisine de celle de l'eau à laquelle elle se mêle en toutes proportions

Attention, la nicotine est souvent utilisée sous forme de bitartrate, poudre blanche de masse moléculaire = 462,5. Ceci peut conduire à des erreurs d'interprétation de doses exprimées en mg. Le bitartrate contient un tiers seulement de nicotine pour deux tiers d'acide tartrique. Il serait préférable de transformer en quantité de nicotine-base, ou mieux d'utiliser les mmoles pour éviter toute confusion.

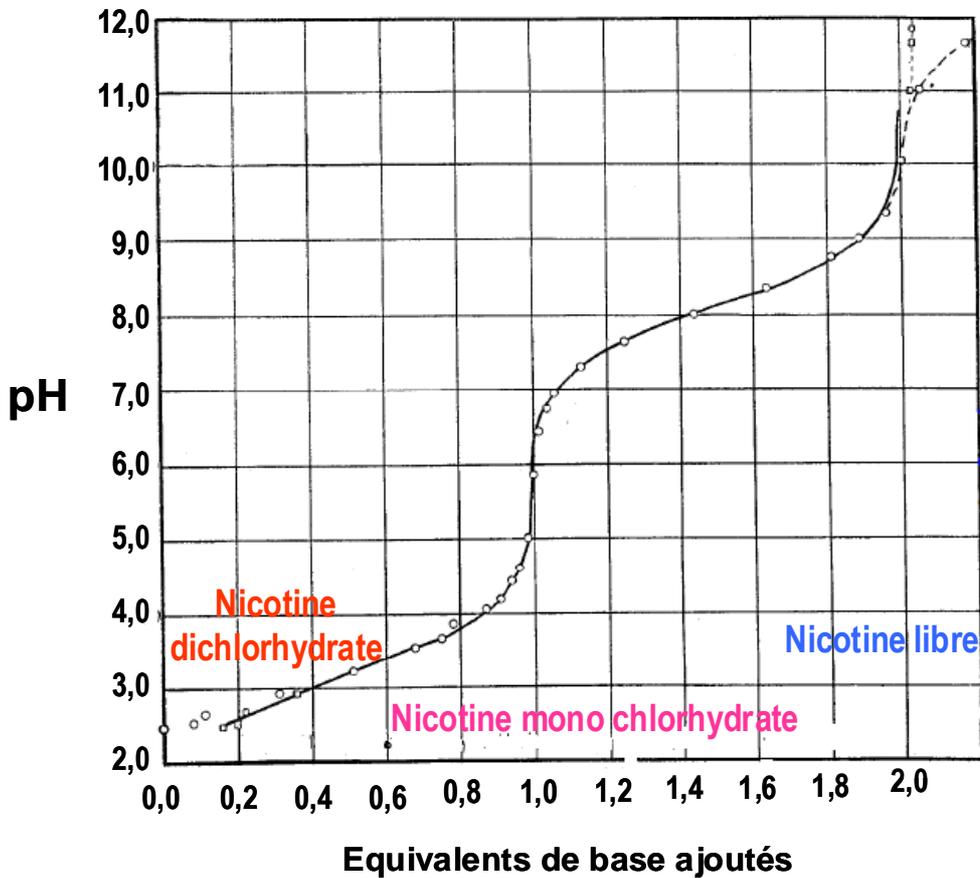
Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques

C'est une base faible ($pK_a=7,9$). A pH alcalin, au dessus de pH 8,5 à 9, elle est pratiquement entièrement sous forme libre, non ionisée. Elle est alors miscible à l'eau et soluble dans les graisses. Sous cette forme, elle traverse donc facilement la surface lipidique des membranes cellulaires, la peau. A pH acide, elle se dissocie et devient hydrosoluble. L'ion entouré d'une couronne d'eau ne peut alors traverser les membranes que par leurs pores hydrophiles. L'absorption est donc beaucoup

plus difficile. Au pH 7,4 de l'organisme, 30% environ est sous forme libre, comme le montre la courbe de dissociation en fonction du pH.(figure 1)¹

Figure 1.- Dissociation de la nicotine en fonction du pH

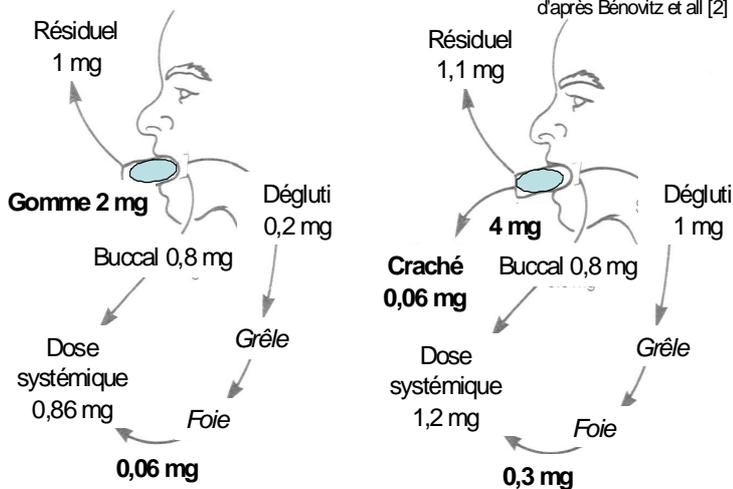
D'après Vickery HB et Pucher GW [1]



Absorption

Figure 2.- Absorption de nicotine à partir de gommes à 2 et 4 mg

d'après Bénévitz et all [2]



Absorption digestive

Ingérée, la nicotine est mal absorbée dans le milieu acide de l'estomac, mais bien absorbée par l'intestin grêle. Bien que je n'aie trouvé aucun travail sur le sujet, la fraction libre devrait préférentiellement suivre le trajet des graisses et rejoindre directement le poumon par le **canal thoracique**. La fraction ionisée est absorbée par la veine porte et traverse le foie.

Une grande partie est alors captée et métabolisée par les hépatocytes, et

¹ Vickery HB et Pucher GW. The determination of "free nicotine" in tobacco: The apparent dissociation constants of nicotine. *J. Biol. Chemistry* (1929) 233-41

n'arrive donc pas dans la circulation générale.

Cet effet dit "*de premier passage hépatique*" est cependant loin d'être absolu comme on le dit trop généralement. Ainsi, quelle que soit la dose absorbée, un tiers environ arrive dans la circulation générale, sans qu'on puisse dire si c'est par la voie du canal thoracique ou par une efficacité incomplète de la détoxification hépatique.²(Figure 2)

Toute la technologie développée pour trouver les meilleures formes galéniques d'administration de la nicotine repose sur l'idée d'éviter sa destruction par le foie lors du premier passage hépatique. Il fallait donc trouver des voies d'administration drainées par des veines court-circuitant le système porte. Ainsi les veines de la bouche, des fosses nasales, les veines cutanées amènent le sang directement aux veines caves et au cœur droit.

Ce schéma démontre cependant qu'avaler simplement 4 mg de nicotine dans un verre d'eau en aurait apporté 30% dans le sang artériel, soit 1,2 mg, exactement ce que fournit une gomme à 4mg.

Absorption pulmonaire

Le mieux d'ailleurs est que la nicotine arrive directement dans les veines pulmonaires et au cœur gauche, d'où il part immédiatement par les artères vers le cerveau. C'est ce que réalise le fumeur. L'absorption pulmonaire est très rapide du fait de la grande surface alvéolaire. On a beaucoup insisté sur les 7 à 9 secondes que met la nicotine d'une bouffée inhalée pour arriver directement au cerveau. Un pic de nicotémie serait ainsi renouvelé à chaque bouffée, réalisant des "shots" cérébraux répétés de nicotine. Ils sont considérés comme d'importance capitale pour l'établissement et l'entretien de la dépendance, et expliqueraient le succès de la cigarette. Cependant, la tomographie à positrons a montré que de tels pics n'existaient pas au niveau cérébral. La nicotine marquée s'accumule très progressivement pour atteindre un maximum en 5 minutes environ.³

Le pH de fumée des cigarettes blondes, où dominant les tabacs non fermentés, est plutôt acide, autour de 6,5. La fermentation des cigarettes brunes dégage de l'ammoniac qui alcalinise leur fumée, autour de 7,5 ou plus. L'absorption buccale étant théoriquement plus importante lorsque le pH est plus élevé, on aurait pu penser que la fumée des brunes serait moins profondément inhalée. Il n'en est rien. Le dosage du CO alvéolaire montre que l'inhalation est identique quel que soit le pH de la fumée. La surface de la muqueuse buccale (environ 200 cm²) ne représente que 1/5000 de l'énorme surface alvéolaire (100 m²!). C'est beaucoup trop faible pour qu'une meilleure absorption au niveau de la bouche puisse faire une quelconque différence. L'élimination urinaire de cotinine montre que l'absorption de nicotine est également identique, que l'on fume des blondes ou des brunes⁴.

Une idée largement répandue est que le pH de la fumée augmenté du fait de l'ammoniaque, favorisant la forme libre de nicotine, augmenterait la pénétration de la nicotine dans le cerveau. Elle

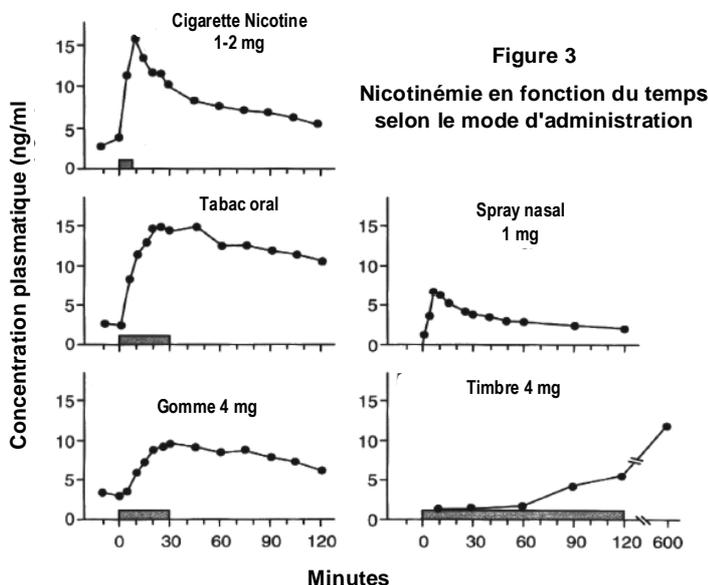
² Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polyacrylex gum. *Clin. Pharmacol. Therap.* (1987)41: 467-73

³ Rose JE,a,1, Mukhin AG,. Lokitz SJ, Turkington TJ, Herskovic J, Behmb FM, GargcS, Gargc PK Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PETand cigarettes containing 11C-nicotine. *PNAS*, (2010),.107, 5190-5

⁴ Cohen C, Molimard M, Le Houezec J, Molimard R : Fumeurs de tabac brun et fumeurs de tabac blond. *Semaine Hôp. Paris* (1989) 65 : 2463-5

est scientifiquement absurde. En effet, le pouvoir tampon du plasma est considérable. La nicotine absorbée est instantanément tamponnée au pH 7,4 de l'organisme. C'est avec le rapport d'équilibre entre nicotine libre et nicotine ionisée à ce pH qu'elle se présente aux membranes cellulaires, quel que soit le pH de la fumée

Autres voies d'absorption



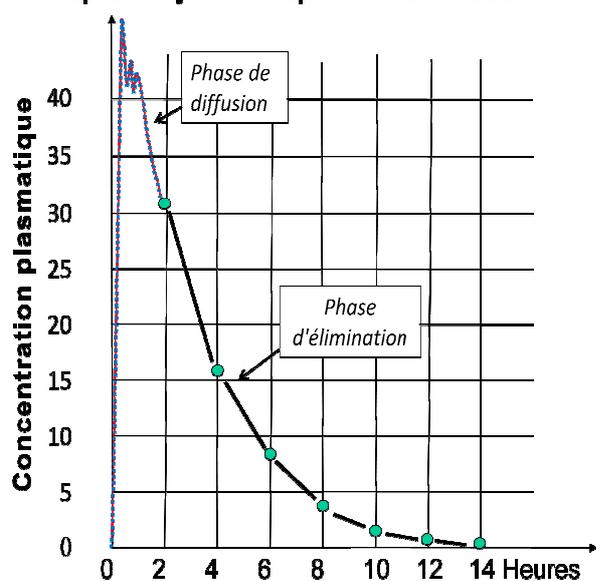
La fumée des cigares ($pH \geq 8$) est irritante et difficilement inhalée. La nicotine est absorbée à travers la muqueuse buccale. Malgré la richesse en nicotine, l'absorption est lente, et exige une consommation prolongée.

L'absorption de la nicotine des tabacs à mâcher ainsi que des gommes médicamenteuses est elle aussi lente et nécessite un contact prolongé. Plus rapide est l'absorption de la prise ou des sprays nasaux par la muqueuse nasale, sans atteindre cependant la rapidité de l'absorption pulmonaire (Figure 3). L'absorption cutanée est lente, et justifie la technologie des timbres à la nicotine. Cette

lenteur d'absorption permet d'assurer une administration très prolongée. Mais on a observé des accidents graves lors de contacts massifs avec des solutions concentrées. On raconte l'histoire d'un jardinier anglais hospitalisé d'urgence pour crise d'épilepsie et coma inexplicables. A sa sortie, en remettant son pantalon, les accidents se reproduisent, et l'on apprend qu'il avait renversé sur ce pantalon une bouteille de nicotine qu'il utilisait comme insecticide.

La nicotémie

Figure 4. Evolution de la nicotémie après injection rapide intraveineuse



Après absorption rapide, telle que peut la réaliser l'absorption pulmonaire ou une injection intraveineuse, trois phénomènes gouvernent le taux de nicotine dosable dans le plasma. D'abord l'uniformisation de sa concentration dans le sang, qui donne des variations imprévisibles dépendant des conditions circulatoires. Puis la **diffusion** dans tout le liquide extracellulaire et la pénétration dans les cellules, enfin l'**élimination**, par destruction hépatique ou élimination rénale.

Les deux premiers facteurs interviennent rapidement après l'absorption, si bien que les concentrations sont très variables dans la première demi-heure suivant une injection.

Volume de distribution:

On peut calculer le volume d'eau V dans lequel on a dissout une quantité connue Q d'un produit en divisant cette quantité par la concentration C ainsi obtenue: $V=Q/C$

Dans l'organisme, la diffusion n'est pas immédiate, et la concentration décroît avec l'élimination. A partir de plusieurs dosages successifs, on extrapole donc la concentration C_0 au temps zéro qui aurait été obtenue si la diffusion avait été immédiate, totale et homogène

Diffusion

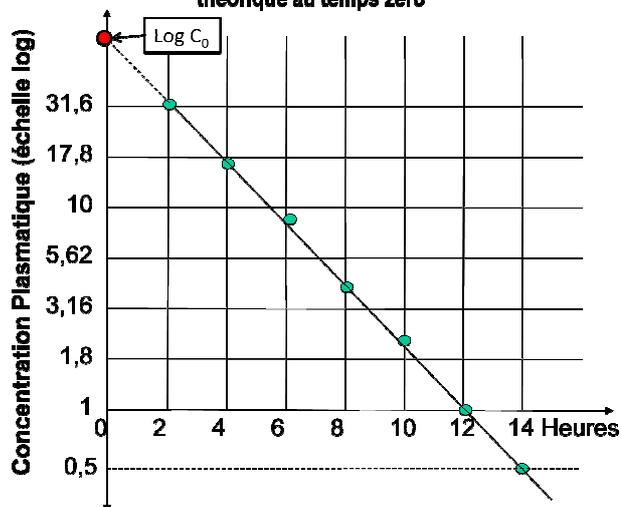
La nicotine absorbée diffuse très rapidement dans un volume de distribution de **180 litres**. Cela paraît invraisemblable, puisque l'eau totale chez un adulte n'est que d'environ 45 litres. Pour expliquer cette discordance, il faut admettre que la nicotine quitte rapidement le plasma pour se concentrer dans certaines structures qui ont pour elle une grande affinité, lipides et surtout certaines structures spécifiques, les récepteurs.

Vider un baquet avec un seau

Au premier coup, on remplit le seau. Mais l'eau baisse dans le baquet. On ne peut plus remplir que la moitié du seau, puis le 1/4, puis le 1/8e etc...

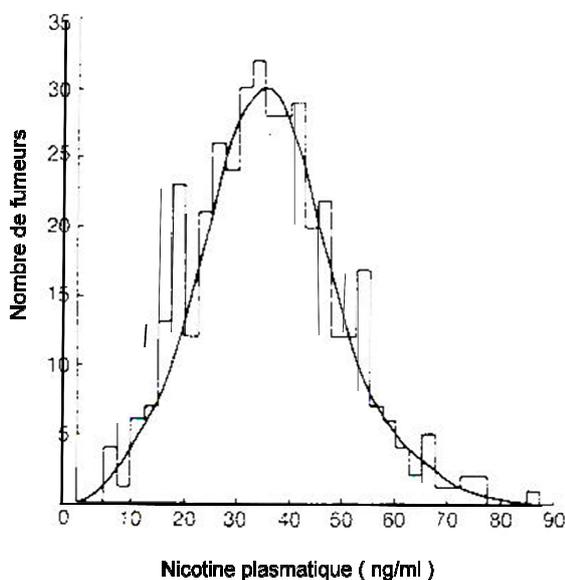
La courbe du volume rejeté en fonction du nombre de mouvements du seau est une exponentielle. Si l'on met le logarithme du volume en ordonnées, cela devient une droite

Figure 5: En ordonnées logarithmiques, la courbe d'élimination de la figure 4 devient une droite, qui permet d'extrapoler la concentration théorique au temps zéro



Elimination

Figure 6.- Nicotémie de l'après-midi chez 393 grands fumeurs de 30,1 cigarettes par jour en moyenne. D'après Russel MAH et coll. [4]



La nicotine est éliminée progressivement de l'organisme par deux voies: directement dans l'urine, et par destruction métabolique par le foie.

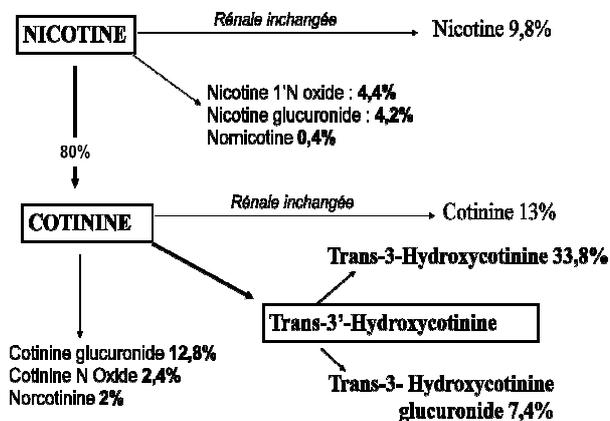
L'élimination rénale représente environ 10% de l'élimination totale. Elle dépend du pH urinaire. Lorsqu'il est alcalin, la nicotine est sous forme non ionisée, et donc très facilement réabsorbée par le tube rénal après sa filtration glomérulaire. L'élimination par cette voie est donc diminuée si les urines sont alcalines. Certains ont ainsi préconisé de boire des eaux minérales bicarbonatées pour freiner la consommation de tabac, aider à l'arrêt ou augmenter l'efficacité des médicaments nicotiques.

La concentration plasmatique de nicotine diminue très rapidement au départ, du fait du grand volume de diffusion. Mais la diminution se ralentit lorsqu'elle ne représente plus que l'élimination. La courbe de décroissance prend alors une allure exponentielle, comme pour tous les phénomènes d'élimination.

La **demi-vie d'élimination** est le temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié. Elle est d'environ **2 heures**. C'est-à-dire que si un fumeur se couche à 22h après une dernière cigarette, sa nicotémie à 8h du matin ne sera plus que de 3% de celle au coucher. On estime qu'une substance est en général pratiquement éliminée après 5 demi-vies.

Un fumeur de 20 cigarettes par jour fume donc en moyenne une cigarette toutes les 45 minutes... Quand il se réveille, il n'a pratiquement plus de nicotine dans le sang. La première cigarette augmente la nicotémie, mais la concentration atteinte est relativement faible, donc l'élimination peu importante. Les cigarettes suivantes trouvent donc une nicotémie de départ un peu élevée et ainsi, au cours de la matinée, la nicotémie augmente par paliers. Aux alentours de midi, la concentration est en général suffisamment élevée pour que l'élimination équilibre les apports. S'installe alors un plateau. Un niveau satisfaisant étant atteint, la consommation est en général plus faible que le matin, se contentant de compenser l'élimination. Les niveaux atteints varient énormément selon les fumeurs (Figure 6).

Figure 7.- Métabolisme de la nicotine



nicotine médicamenteuse. (Figure 7)

Métabolisme

La nicotine est essentiellement métabolisée par le foie. Elle est oxydée par les cytochromes P-450 en cotinine. La plus grande partie de la cotinine est à son tour métabolisée en trans-3'-hydroxycotinine, mais 17% sont éliminés dans l'urine, sans influence du pH. Les variations individuelles de métabolisme sont importante, si bien qu'il est hasardeux d'extrapoler la quantité de nicotine absorbée par un individu en fonction de son élimination urinaire de cotinine. La demi-vie d'environ 16h de la cotinine en fait cependant un bon marqueur de la consommation de tabac...ou de

Effets biologiques

Claude Bernard, par ses travaux sur la nicotine et le curare, est le précurseur de l'analyse des effets des poisons sur le système nerveux. Il constate que la nicotine est un poison violent: 1 à 3 gouttes sur la cornée d'un lapin, dans la bouche d'une grenouille, l'animal est foudroyé. La mort se fait dans des convulsions ce qui évoque un effet sur le système nerveux central. Le cheval se cabre, muscles tétanisés. Mais cette contraction n'est pas une action directe sur la fibre musculaire. La nicotine agit au niveau de la plaque motrice, à la jonction entre nerf et muscle.

Les récepteurs

A l'état physiologique, la contraction musculaire survient lorsque l'influx nerveux fait libérer de l'acétylcholine par l'extrémité de l'axone au contact de la membrane de la plaque motrice. La membrane porte à ce niveau des structures spécialisées appelées « récepteurs » qui reconnaissent la structure chimique de l'acétylcholine. Ces structures sont un assemblage de protéines qui sont groupées pour constituer un canal traversant la membrane. Au repos, ce canal est fermé, mais au contact de la molécule d'acétylcholine, il s'ouvre pour laisser pénétrer l'ion sodium (Na⁺). Ceci génère un potentiel d'action qui se propage le long de la fibre musculaire et déclenche la contraction. Ce phénomène est extrêmement bref, car une enzyme, l'acétylcholinestérase, hydrolyse très rapidement l'acétylcholine et le canal se referme. Il s'agit de « **récepteurs cholinergiques** ». Or

la nicotine a des similitudes structurelles avec l'acétylcholine. Elle se fixe comme elle, mais d'une façon plus prolongée, sur ces récepteurs. C'est pour cela qu'ils reçoivent le nom de « **récepteurs nicotiniques** ».

Leur structure a été découverte par l'équipe de Changeux à l'Institut Pasteur⁵ à propos de l'organe électrique du poisson torpille. Les protéines qui se groupent pour former le canal sont de plusieurs types ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$), eux même présentant des sous-groupes. Les plus courants sont α et β . Le récepteur neuromusculaire est constitué de 2 protéines α et de 3 protéines β .

Mais les récepteurs cholinergiques ne se cantonnent pas aux jonctions neuro-musculaires. Lorsque Claude Bernard applique une solution diluée de nicotine sur le ganglion stellaire d'un lapin (sympathique), l'oreille blanchit, ce qui traduit une vasoconstriction artérielle, tandis que la pupille se dilate. Cela reproduit l'effet de la stimulation du sympathique. Mais si la solution est concentrée, l'oreille rougit après un bref blanchiment, et la pupille se met en myosis. Cet effet opposé mime ceux de la section du sympathique. On le retrouve en clinique lorsque le sympathique cervical est lésé (syndrome de Claude Bernard-Horner). Ainsi, à faible dose, la nicotine reproduit l'effet stimulant de l'acétylcholine, mais à forte dose, après une brève stimulation, elle occupe le site récepteur, et empêche l'acétylcholine d'agir. A ce niveau, la jonction se fait entre le neurone pré-ganglionnaire, qui vient de la moelle épinière, et le neurone post-ganglionnaire, dont le corps cellulaire est dans le ganglion. Les récepteurs sont portés par la membrane du neurone post-ganglionnaire, et l'acétylcholine est sécrétée par la terminaison axonique du neurone pré-ganglionnaire. Mais, même si la synapse est bloquée par le poison, le neurone post-ganglionnaire est toujours capable d'être directement électriquement stimulé et de sécréter la noradrénaline qui provoquera une vasoconstriction, ce qui démontre bien que le blocage est synaptique. Ces récepteurs ganglionnaires sont bloqués par des ammoniums quaternaires dits "ganglioplégiques" tels l'**hexaméthonium** (qui bloquerait plutôt le canal ionique lui-même que le récepteur).

La médullo-surrénale est un cas particulier. Elle est l'équivalent d'un neurone post ganglionnaire, et porte des récepteurs cholinergiques nicotiniques. La libération d'acétylcholine par le neurone pré-ganglionnaire du nerf splanchnique lui fait et sécréter de l'**adrénaline** dans la circulation générale. La nicotine stimule directement le récepteur et provoque la production d'adrénaline.

Les synapses du système parasympathique fonctionnent également grâce à la sécrétion pré-ganglionnaire d'acétylcholine. Les neurones post-ganglionnaires portent des récepteurs nicotiniques, et sont donc également stimulés par la nicotine. Mais contrairement aux neurones orthosympathiques, ils sécrètent également de l'acétylcholine. Mais les récepteurs des organes-cibles sont différents et insensibles à la nicotine. Ils sont stimulés par la **muscarine**, le poison de l'amanite tue-mouches, et bloqués par l'**atropine**, poison de la belladone. On distingue donc deux types de récepteurs à l'acétylcholine, nicotiniques ganglionnaires, et « **muscariniques** » portés par les cellules des organes innervés par le parasympathique. .

Tous ces récepteurs se retrouvent également au niveau du système nerveux central, où leur rôle est capital dans la transmission de l'influx nerveux. Au niveau du système nerveux central, le blocage des récepteurs nicotiniques peut être obtenu par la **mécamylamine**, qui traverse la barrière hémato-encéphalique, ce que ne fait pas l'hexaméthonium. On retrouve de plus des récepteurs nicotiniques au niveau d'autres cellules, comme par exemple les leucocytes, où leur rôle n'est pas encore bien compris.

⁵ Popot J.L. and Changeux J.P.: The nicotinic receptor of acetylcholine: structure of an oligomeric integral membrane protein. *Physiol Rev*, 1984, 64: 1162-1184.

Les effets

Effets centraux

Les récepteurs cholinergiques sont très largement distribués dans le système nerveux central, aussi bien nicotiques que muscariniques.. La nicotine pénètre facilement dans le cerveau, et sa distribution est assez ubiquitaire. On la retrouve particulièrement au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus, du mésencéphale, du thalamus, de l'hippocampe et dans certaines régions du cortex. Elle stimule des récepteurs neuronaux qui font libérer des neuromédiateurs divers, catécholamines en particulier, mais aussi différents neuropeptides, vasopressine, ACTH et par conséquent de cortisol. Les effets observés sont donc le reflet de cette complexité, ne se résumant pas à une simple stimulation ou inhibition.

Au niveau médullaire, la nicotine inhibe les réflexes monosynaptiques par stimulation de l'inter-neurone de Renshaw de la corne antérieure. Ce neurone joue le rôle d'un limiteur de vitesse. Il inhibe l'activité du neurone moteur α de la corne antérieure, dont il reçoit un double des influx par une collatérale rétrograde de l'axone. Sa stimulation par la nicotine provoque un relâchement du tonus musculaire, perçu par le fumeur lorsqu'il attribue à la cigarette un pouvoir relaxant.

Au niveau cérébral, la nicotine provoque une sensation d'éveil, enregistrable par une désynchronisation de l'électro-encéphalogramme. L'effet est surtout visible aux faibles doses, les très fortes doses pouvant générer de la torpeur. Les fumeurs disent le plus souvent que fumer améliore leurs performances cognitives, leur mémorisation. Mais ceci est difficile à prouver, car il peut s'agir de la compensation d'une baisse de performance lorsqu'ils sont privés de cigarette. Dans mon laboratoire, nous avons ainsi comparé 3 groupes de sujets, non fumeurs, fumeurs et fumeurs avant et au cours d'une tentative d'arrêt⁶. Toutes les semaines, ils subissaient une série de tests, vigilance (ils devaient repérer des lettres "X" apparaissant de façon aléatoire sur des écrans successifs se remplissant durant 3 minutes de lettres de l'alphabet), mémorisation auditive et visuelles de listes de mots, mémorisation d'objets (jeu de Kim). Rapidité et erreurs étaient décomptées. La mémorisation rémanente était mesurée par la répétition des mêmes listes à une semaine d'intervalle. Nous n'avons observé aucune différence entre les groupes. Il n'est pas exclu que des troubles précoces aient pu survenir dans les premiers jours d'abstinence, mais il n'en restait aucune trace après une semaine. Nous en avons conclu qu'on ne pouvait attribuer l'addiction au tabac au bénéfice apporté par une amélioration des performances mnésiques et cognitives.

Effets périphériques

Claude Bernard a montré que l'oreille d'un lapin blanchissait par vasoconstriction intense après application d'une solution diluée de nicotine sur le ganglion stellaire (orthosympathique). Cette vasoconstriction correspond à la stimulation des neurones post-ganglionnaires qui libèrent de la noradrénaline à l'extrémité de leur axone. Les solutions concentrées au contraire provoquent une vasodilatation, car la nicotine occupe alors en permanence tous les sites récepteurs, empêchant l'acétylcholine endogène d'agir. C'est un blocage ganglionnaire. Aux doses reçues par le fumeur, c'est l'effet stimulant qui se manifeste.

La nicotine agit directement sur les cellules de la médullo-surrénale, qui sont l'équivalent d'un ganglion orthosympathique, pour leur faire libérer de l'adrénaline dans la circulation.

⁶ .- Carles P, Martin C, Molimard R : Etude de l'évolution de la mémoire et de l'attention au cours du sevrage tabagique. *Alcoologie* (1995) 17 : 71-2.

Cette vasoconstriction périphérique est très visible au niveau des extrémités. La température cutanée s'abaisse rapidement dès la consommation d'une cigarette, comme on peut le voir facilement avec des cristaux liquides. La stimulation sympathique accélère le cœur et le débit cardiaque. Elle augmente en conséquence la pression artérielle.

La glycémie s'élève par mobilisation du glycogène hépatique, tandis qu'augmente le taux des acides gras libres plasmatiques.

La motilité digestive diminue. L'estomac se vide plus lentement, et les sécrétions gastrique et pancréatique sont inhibées. (Cependant, à long terme chez le fumeur, on observe une augmentation des sécrétions acides.

Les récepteurs cholinergiques post-ganglionnaires du système parasympathique sont également nicotiniques, et donc théoriquement stimulés par la nicotine. Une injection intraveineuse de nicotine entraîne d'abord chez l'animal une bradycardie avec hypotension par stimulation des récepteurs parasympathiques cardiaques. Mais la réponse orthosympathique survient alors, tachycardie et élévation tensionnelle, à la fois par l'action directe des catécholamines sécrétées sous l'influence directe de la nicotine et par la mise en jeu des réflexes barorécepteurs en réponse à cette hypotension vagale initiale. Peut-être les nausées et expérimentées par les fumeurs néophytes, ou les diarrhées signalées lors d'intoxications aiguës par la nicotine pourraient-elles être liées à une intense stimulation vagale. Des micro-injections de nicotine dans la région du *calamus scriptorius* chez le rat déclenchent une bradycardie, bloquée par la mécamylamine.

Nicotine et dépendance au tabac.

La nicotine étant l'alcaloïde principal du tabac, et ne se trouvant en abondance que dans cette plante, il était logique de lui attribuer la responsabilité de l'attachement du fumeur à sa cigarette. Ainsi, le populaire test de Fagerström qui est utilisé pour mesurer la dépendance est communément appelé "*Test de dépendance à la nicotine*". Pourtant, aucun des 6 items de ce test ne concerne la nicotine. C'est un test de dépendance à la cigarette.

Il est vrai que la nicotine semble indispensable à la dépendance au tabac. Les tentatives de commercialisation de cigarettes totalement dénicotinisées ont été un échec. Il est vrai aussi que la nicotine stimule les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, qui libèrent de la **dopamine** dans le *nucleus accumbens*, comme le font la plupart des drogues addictives. Cependant, alors qu'il est relativement facile d'obtenir que des animaux s'auto-administrent de la cocaïne ou des opiacés, c'est beaucoup plus difficile avec la nicotine. Il est nécessaire de passer par des artifices, tels que sélectionner des rats sensibles à l'action stimulante de la nicotine, leur apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir un biscuit lorsqu'ils sont affamés, puis remplacer cette récompense par une injection de nicotine. Mais quelles que soient les résultats de ces études animales, ils ne peuvent contredire une évidence: contrastant avec la puissance de l'addiction au tabac, *la nicotine seule n'est pas addictive chez l'homme*.

En effet, lorsqu'on a isolé une molécule active de plantes utilisées par les toxicomanes, cocaïne, morphine, tétrahydrocannabinol, alcool des boissons fermentées, il s'en est toujours trouvé pour expérimenter le nouveau produit et en devenir dépendant. Rien de tel avec la nicotine, connue depuis deux siècles, largement utilisée comme insecticide. Nous n'avons aucun exemple d'utilisation à des fins toxicomaniaques, voire de remplacement du tabac lors de périodes de pénurie.

La nicotine pharmaceutique, gommes, timbres transdermiques, spray a montré une efficacité très modérée pour aider au sevrage de cigarettes. Une des plus récentes méta-analyses montre qu'en moyenne seulement 6,75% des fumeurs ayant reçu la nicotine étaient abstinents après 6 mois, soit simplement le double de ce qu'obtenait le placebo⁷. Les études sont fatalement biaisées, car les fumeurs connaissent les effets de la nicotine et la distinguent assez facilement du placebo dans les études contrôlées, et la réalité du double insu est exceptionnellement vérifiée⁸. Il faut ajouter que ces études sont en majorité financées et promues dans des journaux prestigieux par les firmes pharmaceutiques fabriquant ces produits^{9,10}. Bien que s'adressant à des personnes auparavant très dépendantes du tabac, ces produits ne sont qu'exceptionnellement utilisés à long terme chez les personnes ayant arrêté de fumer¹¹ (6% d'utilisateurs persistants de gomme après 6 mois).

Clairement, ce n'est que par un sophisme qu'on peut résumer la dépendance au tabac à une dépendance à la nicotine. La masse de travaux scientifiques financés par l'industrie pharmaceutique pour le prouver n'y change rien. Dans ce phénomène complexe de dépendance, la nicotine joue certainement un rôle. Peut-être une partie des succès de la nicotine médicamenteuse tient-elle à trois propriétés pharmacologiques qui peuvent aider le fumeur dans les premières semaines d'abstinence, à savoir: 1.- L'effet hyperglycémiant de la nicotine, certains des signes observés lors de certains sevrages, tels que fringales, lipothymies et irritabilité, étant des symptômes d'hypoglycémie. 2.- L'augmentation de la vigilance. 3.- La sensation de relaxation musculaire. Mais ces propriétés apparaissent accessoires et ne justifient pas à elles seules l'entretien de la dépendance au tabac.

Celle-ci, derrière la nicotine qui est l'arbre qui cache la forêt, garde encore ses mystères, qui justifieraient un énorme investissement de recherche scientifique.

⁷ Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. [Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis](#). BMJ. 2009 Apr 2;338:b1024.

⁸ Mooney M, White T, Hatsukami D. The double blind spot in the nicotine replacement therapy literature: assessment of the double blind in clinical trial. *Addict. Behav.* 2004; 29(4): 673-84

⁹ Etter JF, Burri M. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis *Addiction* (2007) 102;5: 815

¹⁰ Etter JF, Stapleton J. [Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high-impact-factor journals](#). *J Clin Epidemiol.* 2009 Aug;62(8):831-7

¹¹ Shiffman S, Hughes JR, Di Marino ME, Sweeney CT Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking *Addiction* Volume 98 Issue 12 Page 1747 - December 2003