



S. GONSETH, J. CORNUZ
Policlinique Médicale Universitaire,
Université de Lausanne, LAUSANNE (Suisse).

Cet article synthétise les données sur les facteurs impliqués dans l'addiction et la dépendance aux cigarettes. La nicotine a été l'objet de nombreuses recherches menées par les cigarettiers, notamment sur son pouvoir de rendre dépendant aux taux les plus faibles possibles. Le pH basique de la fumée des cigarettes, alcalinisée grâce à l'ajout de diammonium-phosphate et d'urée, favorise l'absorption et la diffusion transmembranaire de la nicotine.

Le goût, l'odeur de la fumée et l'aspect visuel du paquet de cigarettes sont également des composantes sensorielles qui favorisent l'addiction.

En l'occurrence le menthol, ajouté en grandes quantités aux cigarettes de nombreuses marques, permet une inhalation profonde de la fumée et une absorption abondante de nicotine par son effet anesthésiant et diminuant l'irritation.

Finalement, le sucre, le cacao et la réglisse ajoutés aux cigarettes jouent également un rôle dans la dépendance et l'addiction aux cigarettes. L'adjonction des substances précitées augmente donc l'addiction et la dépendance aux cigarettes.

Afin de combattre la dépendance tabagique, l'OMS recommande d'établir une liste exhaustive et contrôlée des substances ajoutées aux cigarettes.

La dépendance et l'addiction aux cigarettes sont-elles favorisées par l'ajout de substances chimiques ?

Le tabac tue actuellement plus de quatre millions de personnes dans le monde chaque année. L'Organisation Mondiale de la Santé projette une augmentation de ce chiffre à dix millions de morts par an en 2030. Dans sa Convention-Cadre pour la Lutte Anti-Tabac, signée par 168 pays à ce jour, l'OMS a notamment mis l'accent sur la nécessité de mettre en place des réseaux nationaux facilement accessibles de prise en charge de la dépendance tabagique [1].

La **dépendance** à une substance, selon les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV), est caractérisée par l'apparition d'un phénomène de tolérance, de symptômes de sevrage, d'un désir persistant de consommer la substance et d'efforts infructueux pour réduire ou contrôler la consommation [2, 3]. La différence est faite avec l'**addiction** à une substance, qui se caractérise par la consommation compulsive et non contrôlée de la substance, et par le caractère prioritaire de la conduite addictive sur les autres besoins [4].

En 1988 déjà, la nicotine est désignée comme la principale substance responsable de la dépendance au tabac dans un rapport du *Surgeon General* [5]. L'addiction au tabac résulte en partie des effets de la nicotine, mais est également secondaire à des caractéristiques non-nicotiniques du tabac et de la fumée du tabac [6-8].

Dans cette revue qualitative de la littérature, nous proposons de synthétiser les données sur les facteurs impliqués dans la dépendance tabagique, comme la manipulation de la nicotine et du pH de la fumée, et dans l'addiction aux cigarettes, comme les composantes sensori-motrices de l'action de fumer, ainsi que l'utilisation de menthol, de sucres et d'autres substances en tant qu'additifs aux cigarettes.

■ LA MANIPULATION DE LA NICOTINE

Un consensus scientifique décrète, à la fin des années 1980, que la nicotine est une substance qui rend dépendant, au même titre que l'héroïne et la cocaïne [9]. L'industrie de la cigarette en avait connaissance dès 1963 [8-10]. Par exemple,

en 1964, le vice-président de la recherche et du développement chez British American Tobacco, H.D. Anderson, reconnaît : *“Il n’y a aucun doute que l’effet psychoactif de la cigarette est dû à la concentration de nicotine qui passe dans la circulation sanguine et dépend de la quantité de nicotine présente dans la fumée et de la vitesse à laquelle elle est transférée dans la circulation sanguine”* [10].

Dès les années 1970, de nombreux documents de l’industrie de la cigarette montrent que, dans le but de garder une place sur le marché et en réaction à la prise de conscience collective au sujet de la santé, cette industrie a diminué les taux de nicotine, de CO et de matière particulaire totale dans ses produits. Toutefois, les cigarettiers ont maintenu un taux minimal de nicotine dont ils avaient l’assurance, selon leurs nombreuses recherches à ce sujet, qu’il conserverait le pouvoir de rendre dépendant [8, 10].

L’industrie de la cigarette a, entre autres, mené des recherches en développement de substances analogues de la nicotine [11]. Selon l’excellente revue de R. Hurt publiée en 1998 dans le *JAMA*, un chercheur de RJ Reynolds exprime en 1972 que : *“si [...] la nicotine est la condition sine qua non pour fumer, et si nous acceptons mollement les demandes de nos opposants et que nous nous dirigeons vers la réduction, voire l’élimination de la nicotine de nos produits, nous pourrions probablement fermer boutique”*, le même chercheur propose également d’*“étudier les moyens d’augmenter la satisfaction obtenue par la nicotine au moyen de synergistes [de la nicotine], de modifications du pH ou d’autres façons de diminuer la dose [de nicotine] tout en augmentant l’effet recherché”* [10]. RJ Reynolds a ainsi modifié génétiquement les plantes de tabac pour qu’elles contiennent plus de nicotine, aboutissant au tabac codé Y-1, qui contient un haut taux de nicotine pour un taux de goudrons plus bas que celui obtenu dans les tabacs utilisés traditionnellement [10]. Auparavant, les cigarettiers avaient essayé sans succès de diffuser de nouvelles marques de cigarettes avec le moins de nicotine possible, ce qui a fait dire à un directeur scientifique de Philip Morris que *“personne ne devient un fumeur de cigarette en fumant des cigarettes sans nicotine”* [10].

■ AMMONIAQUE ET PH DE LA FUMÉE

L’ammoniaque se trouve naturellement dans le tabac, mais en très petites quantités. Il a été ajouté aux cigarettes dès les années 1960. L’ammoniaque renforce la dépendance aux cigarettes par une absorption rapide de la nicotine, au niveau buccal et du tractus respiratoire supérieur (*tableau I*).

L’ammoniaque, substance basique, permet en effet d’alcaliniser la fumée de cigarette. Lorsque le pH de la fumée augmente au-delà de 6,2, la quantité de nicotine augmente sous sa forme de base libre. Or la nicotine sous forme de base libre passe facilement les membranes cellulaires et est donc absorbée rapidement par le tractus respiratoire. De plus, elle possède une haute volatilité dans les voies aériennes. Le degré d’absorption de la nicotine chez le fumeur dépend donc directement de la proportion de nicotine sous forme de base libre qui se trouve dans la fumée [12].

Selon les documents de l’industrie de la cigarette, les substances qui fournissent de l’ammoniaque sont notamment le diammonium-phosphate (DAP) et l’urée. Les cigarettiers justifient que ces substances sont ajoutées au tabac comme des “précurseurs d’arôme” ou les attribuent au processus de fabrication du papier des cigarettes. L’ajout de ces substances augmente en fait significativement la teneur en ammoniaque de la fumée et, en conséquence, la quantité de nicotine absorbée est élevée et son impact sur les récepteurs nicotiniques de la cavité buccale et du tractus respiratoire supérieur est renforcé. L’ajout d’ammoniaque permet également d’augmenter la palatabilité de la fumée de cigarette, ce qui permet d’intensifier l’exposition à la nicotine et favorise l’initiation au tabagisme [10, 12-14].

■ LA COMPOSANTE NON-NICOTINIQUE DE LA CIGARETTE : L’ASPECT SENSORI-MOTEUR

Plusieurs aspects de l’acte même de fumer jouent un rôle dans la dépendance au tabac. Une étude réalisée par Rose *et al.* en 2003 permet de conclure que les composantes sensorimotrices de l’action de fumer des cigarettes font partie intégrante de l’addiction aux cigarettes [15, 16].

1. Diminution de l’irritation	2. Effet bronchodilatateur	3. Augmentation de l’absorption
Menthol Sucres Arômes Acide lévulinique	Menthol Réglisse	pH alcalin : ammoniaque, urée, acide lévulinique Menthol Acétaldéhyde

Tableau I : Voies de potentialisation de l’effet de la nicotine.

La sensation d'inhalation de la fumée, le goût, l'odeur, ainsi que l'aspect visuel de la cigarette et de la fumée sont autant d'expériences sensorielles que perçoivent les fumeurs/euses. Carpenter *et al.* ont récemment mis en évidence dans les documents de l'industrie de la cigarette qu'elle a mené beaucoup de recherches sur les composantes sensorielles de la cigarette. Les investigations portent, par exemple, sur l'apparence de la cigarette que l'industrie cherchait à améliorer en colorant le filtre et en peaufinant le design des paquets.

L'odeur et l'aspect de la fumée devaient être rendus moins désagréables par la manipulation de l'arôme du papier de la cigarette et par la diminution de la visibilité de la fumée. Et les cigaretteurs ont, entre autres, cherché à diminuer l'irritation et le désagrément du goût et de l'après-goût de la cigarette en choisissant et en manipulant les différents types de tabac, ainsi qu'en utilisant des arômes et d'autres additifs. L'industrie de la cigarette a abouti à la conclusion que l'expérience sensorielle globale de la cigarette produit un impact significatif sur la satisfaction des fumeurs/euses, au-delà de la libération de nicotine, et pourrait finalement contribuer à l'addiction aux cigarettes [6].

■ MENTHOL

Le menthol est un des principaux additifs des cigarettes. Bien que seul environ un quart des cigarettes sur le marché mentionnent un ajout de menthol, dans les faits, la plupart des cigarettes contiennent une forte addition de menthol sans le signaler sur l'emballage [13, 17]. L'industrie de la cigarette a mené de nombreuses recherches sur les effets physiologiques et comportementaux du menthol ajouté aux cigarettes : il provoque un effet d'anesthésie locale, une réduction de l'irritation des voies aériennes et une augmentation de la douceur de la fumée, via une stimulation des récepteurs sensoriels au froid. Les conséquences, soit une inhalation plus profonde permettant une meilleure absorption de la nicotine, ont été utilisées par l'industrie. Par ailleurs, les cigaretteurs mentionnent le menthol comme un possible substitut de la nicotine grâce à son effet synergique sur le système nerveux central. Pour cette raison, le menthol est ajouté notamment en grandes quantités dans les cigarettes appelées anciennement *légères* qui nécessitent de mentionner des taux bas de nicotine (*tableau I*) [17].

Les conclusions de l'industrie de la cigarette sur le potentiel addictif des cigarettes contenant du menthol sont confirmées par les recherches scientifiques indépendantes [13, 17, 18]. Le menthol favorise également l'absorption de la nicotine au niveau des muqueuses oro-pharyngées par l'augmentation de la perméabi-

- ▶ L'ammoniaque et l'urée, ajoutés au tabac, alcalinisent le pH de la fumée et permettent ainsi une absorption rapide et abondante de nicotine.
- ▶ Les goûts et arômes du tabac, l'odeur de la fumée, ainsi que l'aspect visuel du paquet de cigarettes favorisent l'addiction par l'impact qu'ils produisent sur la satisfaction des fumeurs.
- ▶ Le menthol, ajouté en grandes quantités également dans les cigarettes dites non mentholées, permet d'augmenter l'absorption de la nicotine.
- ▶ Les sucres, le cacao et la réglisse ajoutés aux cigarettes améliorent le goût et l'odeur de la fumée, mais jouent aussi un rôle dans l'addiction aux cigarettes.

lité des muqueuses et par la stimulation de la production de salive, et au niveau pulmonaire par un effet broncho-dilatateur. Par ailleurs, le menthol pourrait effectivement agir en synergie avec la nicotine et en renforcer les effets sur le système nerveux central (mécanismes d'action inconnus). Finalement, le menthol pourrait jouer un rôle compétitif dans le métabolisme de la nicotine en interagissant avec un cytochrome [18, 19].

■ SUCRES AJOUTES AUX CIGARETTES

Le tabac naturel contient une grande quantité de polysaccharides (cellulose, pectine, amidon) dont certains, la cellulose par exemple, sont en plus utilisés comme additifs. Les sucres ajoutés aux cigarettes apportent une certaine saveur au tabac et permettent de masquer l'âpreté et le mauvais goût de la fumée. Lorsque le tabac brûle, la pyrolyse des sucres résulte en acides organiques et en aldéhydes (formaldéhydes, acétaldéhydes). Ces acides organiques diminuent le pH de la fumée, contribuant ainsi à diminuer l'âpreté produite par les composés basiques ajoutés à la fumée. Ils donnent par ailleurs la sensation de "force" du tabac (*tableau I*) [20].

Les sucres ajoutés au tabac produiraient donc un effet addictif grâce à la production d'aldéhydes, notamment d'acétaldéhyde. Ils augmentent proportionnellement la formation de formaldéhyde, d'acétaldéhyde et d'autres aldéhydes. Or l'acétaldéhyde et la nicotine agissent en synergie en potentialisant la dépendance à la nicotine chez les rongeurs [20, 21].

■ CACAO, REGLISSE ET AUTRES SUBSTANCES

Le cacao et la réglisse font aussi partie des additifs aux cigarettes mentionnés par les industriels de la cigarette, selon la liste d'ingrédients publiée sur les sites web des grandes entreprises.

On connaît une dizaine de substances psycho-actives dans le cacao (par ex. : théobromine, caféine, sérotonine, histamine) ; toutefois, les concentrations auxquelles elles sont retrouvées dans la fumée du tabac ne sont pas suffisantes pour augmenter directement la dépendance à la cigarette. Cependant, le résultat de la pyrolyse de ces produits diminue l'activité de l'enzyme monoamine oxydase (MAO). Cette réaction produit un effet antidépresseur, et pourrait ainsi contribuer à la dépendance tabagique [13].

La glycyrrhizine est le composé principal de la réglisse. Cette substance a un effet broncho-dilatateur bien connu qui pourrait faciliter l'inhalation de la fumée et l'exposition à la nicotine [13].

Keithly *et al.* ont mené des recherches dans les archives de l'industrie de la cigarette au sujet de l'acide lévulinique. Cet acide organique pourrait jouer un rôle dans l'addiction et la dépendance au tabac, notamment parce qu'il adoucit la fumée et diminue l'irritation qu'elle provoque, ce qui permet entre autres d'intensifier l'exposition à la nicotine, et parce qu'il augmente la quantité de nicotine absorbée grâce à son effet alcalinisant de la fumée. Certaines recherches menées pour le compte de l'industrie de la cigarette concluent qu'il pourrait participer à l'augmentation de la liaison de la nicotine aux récepteurs nicotiques du système nerveux central (*tableau I*) [22].

■ CONCLUSION

La principale substance responsable de la dépendance aux cigarettes est sans nul doute la nicotine. L'industrie de la cigarette ajoute à son tabac de nombreuses substances chimiques comme l'ammoniaque, l'urée, le menthol, ou des arômes (sucres, cacao et réglisse).

L'ensemble de ces substances produit un effet broncho-dilatateur, augmente le pH de la fumée, diminue la sensation d'irritation et améliore la palatabilité de la fumée, permettant ainsi d'optimiser la rapidité et la quantité auxquelles la nicotine est absorbée lorsque l'on fume. De plus, les aspects sensoriels de la cigarette, tels que la sensation d'inhalation de la fumée, son goût, son odeur, ainsi que l'aspect visuel de la cigarette et du paquet sont finement maîtrisés par l'industrie de la cigarette afin de satisfaire pleinement les fumeurs.

Ce sont autant d'arguments pour affirmer que l'addiction aux cigarettes est augmentée par la manipulation de l'expérience sensorielle associée à la cigarette et par l'adjonction des substances précitées.

Afin de lutter efficacement contre la dépendance et l'addiction aux cigarettes, l'OMS recommande dans sa Convention Cadre de Lutte Antitabac : “[de] réglementer les produits du tabac en établissant une liste exhaustive et contrôlée des ingrédients ajoutés au tabac” [1]. ■

Bibliographie

1. Policy recommendations for smoking cessation and treatment of tobacco dependence. 2003. (Accessed at www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_dependence/en/index.html)
2. CORNUZ J, HUMAIR, JP. Désaccoutumance au tabac. 2 ed. Berne/Bâle: “Vivre Sans Tabac”; 2005.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. ZULLINO D, KHAZAL Y. Psychopharmacologie de l'addiction. In : Médecine & Hygiène, ed. Toxicodépendance – Vol 2 Problèmes psychiatriques courants COROMA; 2005 : 192.
5. HENNINGFIELD JE, FANT RV. Tobacco use as drug addiction: the scientific foundation. *Nicotine Tob Res*, 1999; 1 Suppl. 2: S31-5.
6. CARPENTER CM, WAYNE GF, CONNOLLY GN. The role of sensory perception in the development and targeting of tobacco products. *Addiction*, 2007; 102: 136-47.
7. ROSE JE. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology*, 2006; 184: 274-85.
8. WAYNE GF, CONNOLLY GN, HENNINGFIELD JE. Assessing internal tobacco industry knowledge of the neurobiology of tobacco dependence. *Nicotine Tob Res*, 2004; 6: 927-40.
9. KESSLER DA, WITT AM, BARNETT PS *et al.* The Food and Drug Administration's regulation of tobacco products. *N Engl J Med*, 1996; 335: 988-94.
10. HURT RD, ROBERTSON CR. Prying open the door to the tobacco industry's secrets about nicotine: the Minnesota Tobacco Trial. *JAMA*, 1998; 280 : 1173-81.
11. VAGG R, CHAPMAN S. Nicotine analogues: a review of tobacco industry research interests. *Addiction*, 2005; 100: 701-12.
12. HENNINGFIELD J, PANKOW J, GARRETT B. Ammonia and other chemical base tobacco additives and cigarette nicotine delivery: issues and research needs. *Nicotine Tob Res*, 2004; 6: 199-205.
13. MERCKEL C PF. Analyse des additifs ajoutés aux cigarettes. Berlin: Office Fédéral de la Santé Publique (Suisse); août 2005.
14. WILLEMS EW, RAMBALI B, VLEEMING W, OPPERHUIZEN A, VAN AMSTERDAM JG. Significance of ammonium compounds on nicotine exposure to cigarette smokers. *Food Chem Toxicol*, 2006; 44: 678-88.
15. ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC, JOHNSON M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000; 67: 71-81.
16. ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC, BATES JE, SALLEY A. Pharmacologic and sensorimotor components of satiation in cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003; 76: 243-50.
17. FERRIS WAYNE G, CONNOLLY GN. Application, function, and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents. *Nicotine Tob Res*, 2004; 6 Suppl. 1: S43-54.
18. AHJEVYCH K, GARRETT BE. Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior. *Nicotine Tob Res*, 2004; 6 Suppl. 1: S17-28.
19. HERSEY JC, NG SW, NONNEMAKER JM *et al.* Are menthol cigarettes a starter product for youth? *Nicotine Tob Res*, 2006; 8: 403-13.
20. TALHOUT R, OPPERHUIZEN A, VAN AMSTERDAM JG. Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food Chem Toxicol*, 2006; 44: 1789-98.
21. BELLUZZI JD, WANG R, LESLIE FM. Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30: 705-12.
22. KEITHLY L, FERRIS WAYNE G, CULLEN DM, CONNOLLY GN. Industry research on the use and effects of levulinic acid: a case study in cigarette additives. *Nicotine Tob Res*, 2005; 7: 761-71.