

Consommation de tabac et trouble lié à l'usage de substances illicites : que devrions-nous faire ?

Laurent Karila¹, Aymeric Petit², Rim Zarmdini³, Sarah Coscas³, William Lowenstein⁴, Michel Reynaud³

1. AP-HP, université Paris-Sud 11, hôpital universitaire Paul-Brousse, centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, CEA-Inserm U1000, 94800 Villejuif, France
2. AP-HP, université Paris-7, hôpital Bichat, service de psychiatrie et d'addictologie, 75018 Paris, France
3. AP-HP, université Paris-Sud 11, hôpital universitaire Paul-Brousse, centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, Inserm U669, 94800 Villejuif, France
4. Cabinet privé, 75016 Paris, France

Correspondance :

Laurent Karila, Université Paris-Sud 11, hôpital universitaire Paul-Brousse, centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, France.
laurent.karila@pbr.aphp.fr

Disponible sur internet le :
23 mars 2013

■ Summary

Tobacco use and illicit substance use disorders: What should we have to do?

Tobacco use is a commonplace phenomenon in our society. Its use is responsible for more death and disease than any other noninfectious cause. More deaths are caused each year by tobacco use than by all deaths from HIV, illegal drug use, alcohol use, motor vehicle injuries, suicides, and murders combined. Tobacco remains responsible for greater morbidity than alcohol and all other drugs combined. Tobacco dependence is highly prevalent among drug-dependent patients. Substance abuse patients smoke more and are more vulnerable to the effects of smoking than general populations. Traditional substance abuse therapeutic programs too frequently focus only on treatment of alcohol or other drugs rather than including treatment for tobacco dependence. Currently, there are no official medical recommendations for the treatment of tobacco addiction in illicit polysubstance users.

■ Résumé

La consommation de tabac est un phénomène banal dans notre société. Cette substance est la première cause de mort évitable dans le monde. Son addiction est connue comme étant responsable de nombreuses maladies. La morbidité induite est d'ailleurs supérieure à celle de l'alcool et des drogues illicites consommées isolément ou en combinaison. Le tabac est la substance la plus fréquemment utilisée chez les sujets abuseurs ou dépendants aux substances psychoactives. De plus, sa consommation chez les sujets dépendants à d'autres drogues est plus mortelle que la substance à laquelle ils sont initialement dépendants. Il n'existe pas de recommandations officielles quant à la prise en charge de la dépendance tabagique chez les polyconsommateurs de drogues et d'alcool.

Méthodes > Dans ce travail de revue de la littérature, nous nous sommes intéressés aux interactions épidémiologiques, neurobiologiques et cliniques entre le tabac et les différentes substances illicites ainsi qu'aux programmes thérapeutiques proposés dans ces doubles diagnostics addictologiques. Nous

Methods > A comprehensive literature search from a range of electronic databases (PubMed, Embase, PsycInfo, Google Scholar) was conducted for the period from 1988 to September 2012, using the following keywords alone or in combination: tobacco, nicotine, cocaine, cannabis, amphetamines, opiates, substance abuse, substance dependence, addiction, treatment. There were no restrictions on the identification or inclusion of studies in terms of publication status, language and design type.

Results > Our literature review will focus on epidemiological, neurobiological, clinical interactions between tobacco, alcohol and other illicit drugs. It will also focus on therapeutic programs in this dual addictive disorder. The aim of this literature review is to make proposals for the treatment of tobacco addiction in polysubstance users entering in specific therapeutic programs.

La consommation de tabac est un phénomène banal dans notre société [1]. Elle débute durant l'adolescence et s'avère plus fréquente chez les hommes que chez les femmes [2]. Selon le Baromètre Santé 2010, il y a 15 millions de fumeurs en France soit environ 33 % de la population âgée de 15 à 85 ans. Le nombre moyen de cigarettes fumées par jour en France est de 14,8 pour les hommes et de 12,3 pour les femmes [3]. Le tabac contient 2500 composés chimiques lorsqu'il est non brûlé et délivre plus de 4000 substances lors de sa combustion, dont beaucoup sont toxiques (goudrons, agents de saveur, monoxyde de carbone, oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac, métaux lourds [cadmium, plomb, chrome, mercure]). Selon le *National Cancer Institute*, 64 d'entre elles sont cancérigènes. L'Organisation mondiale de la santé a récemment insisté sur des agents carcinogènes ou toxiques comme les nitrosamines, l'acétaldéhyde, l'acroléine, le benzène, le benzo[a]pyrène, le 1-3 butadiène, le monoxyde de carbone et le formaldéhyde. La composition du tabac n'est pas constante et sa nature varie en fonction du type de tabac, de son mode de séchage, des traitements appliqués, des additifs. La nicotine est un alcaloïde puissant responsable des phénomènes addictifs par ses effets psychoactifs. Elle agit également sur le système cardiovasculaire et respiratoire [3]. Les additifs utilisés par les industriels dans les cigarettes sont à l'origine de nouveaux composants potentiellement dangereux. Par exemple, l'ammoniac faciliterait l'inhalation de la fumée sans provoquer de toux et favoriserait l'absorption de la nicotine. Le cacao permettrait de dilater l'arbre respiratoire pour offrir à la fumée un accès plus facile aux poumons. Le géniol et le menthol adoucissent les voies respiratoires et masquent l'effet irritant de la fumée. D'autres additifs rendraient le courant secondaire de la fumée moins repérable, empêchant ainsi les

avons exclu les troubles liés à l'usage de l'alcool et les questions concernant la période de la grossesse et du post-partum car ils devraient faire l'objet de mises à jour récentes à part entière. Nous avons effectué une recherche sur les bases de données Medline, Embase, PsycInfo et Google Scholar entre 1988 et 2012 avec les mots clés suivants : tobacco, nicotine, cocaine, cannabis, amphetamines, opiates, substance dependence, addiction, treatment. Seuls les articles en anglais et en français ont été pris en compte dans cette analyse.

Résultats > L'idée princeps de ce travail est d'essayer de faire naître des propositions quant à la prise en charge de la dépendance tabagique chez les sujets dépendants à des substances illicites intégrant des programmes thérapeutiques en addictologie.

fumeurs passifs de s'en protéger [4]. L'industrie du tabac aurait envisagé un temps d'ajouter de l'éphédrine, un stimulant dont la structure est proche de celle des amphétamines, dans la composition des cigarettes en raison de ses propriétés anorexigènes mais également addictogènes par effet de potentialisation des produits [5].

Environ 33 à 50 % des fumeurs quotidiens vont devenir dépendants au tabac. D'après les données de l'étude *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC), la probabilité cumulée de transition de l'usage à la dépendance à la nicotine après dix ans est de 15,6 % chez les usagers [6]. Sur la vie entière, elle est de 67,5 % [7]. Concernant la cocaïne, le cannabis, ces données sont respectivement de 20,9 et 8,9 % [6]. Des facteurs environnementaux, pharmacologiques et neurobiologiques pourraient expliquer ces différences de valeurs entre le tabac et les autres substances illicites.

Une analyse de la seconde vague de l'étude NESARC a montré que 50 % des usagers de tabac avaient un autre usage de substance. Ces données sont plus élevées chez les consommateurs de cannabis ou de cocaïne, avec des prévalences respectives de 80 et 90 % [6]. Selon d'autres études, la prévalence de la consommation de tabac chez des patients dépendants aux opiacés substitués par chlorhydrate de méthadone varie de 80 à 95 % et 75 % des sujets dépendants à la cocaïne le sont aussi au tabac [8,9].

Le tabac a été mis en avant comme étant une porte d'entrée d'usage (substance Gateway) de cannabis et d'autres drogues [10]. Les études d'association tabac-cannabis ont également fait l'objet d'une théorie inversée de la porte d'entrée. En effet, l'usage régulier de cannabis pourrait conduire à l'installation d'une dépendance au tabac. D'autres facteurs sont à prendre compte dans cette théorie Gateway comme l'âge de début précoce de la consommation de la substance, le degré

d'exposition, des facteurs génétiques et environnementaux contribuant à une vulnérabilité commune à l'usage du tabac et du cannabis par exemple, une voie d'administration commune, et une vulnérabilité psychopathologique [11–13]. Il existe un pourcentage élevé de fumeurs de tabac dans les services d'addictologie, cette prévalence varie de 80 à 98 %, selon des études réalisées en Europe, en Amérique du Nord ou en Australie. Les taux retrouvés sont largement supérieurs à ceux de la population générale adulte uniquement fumeuse de tabac.

L'addiction tabagique est responsable de nombreuses maladies [1]. La morbidité induite est supérieure à celle de l'alcool et des drogues illicites consommées isolément ou en combinaison. Il existe une association élevée entre dépendance tabagique et différentes pathologies psychiatriques comme les troubles de l'humeur, les troubles anxieux ou la schizophrénie [2]. Enfin, le tabac est la première cause de mort évitable dans le monde [14]. Davantage de décès sont causés annuellement par cette substance licite que par l'alcool, les drogues, le VIH, les accidents de la route, les suicides, les meurtres [15]. Cinquante pour cent des fumeurs vont mourir des conséquences de leur usage de tabac. Selon l'Organisation mondiale de la santé en 2007, 5 millions de sujets en sont morts, avec des taux plus élevés chez les hommes [15].

Méthodes

Dans ce travail de revue de littérature, nous nous sommes intéressés aux interactions épidémiologiques, neurobiologiques et cliniques entre le tabac et les différentes substances illicites ainsi qu'aux programmes thérapeutiques proposés dans ces doubles diagnostics addictologiques. Nous avons exclu les troubles liés à l'usage de l'alcool et les questions concernant la période de la grossesse et du post-partum car ils devraient faire l'objet de mises à jour récentes, à part entière.

Nous avons effectué une recherche sur les bases de données Medline, Embase, PsycInfo et Google Scholar entre 1988 et 2012 avec les mots clés suivants : *tobacco, nicotine, cocaine, cannabis, amphetamines, opiates, substance dependence, addiction, treatment*. Seuls les articles en anglais et en français ont été pris en compte dans cette analyse. L'idée princeps de ce travail est d'essayer de faire naître des propositions quant à la prise en charge de la dépendance tabagique chez les sujets dépendants à des substances illicites intégrant des programmes thérapeutiques en addictologie.

Résultats

Données neurobiologiques

Les substances psychoactives addictives, allant de la nicotine à la cocaïne, partagent différentes propriétés à des niveaux biochimiques, moléculaires et anatomiques [16].

Ces drogues agissent comme des récompenses naturelles et augmentent la libération de neurotransmetteurs de manière variable [17], en agissant sur le système mésocorticolimbique chez l'animal et l'homme (système de récompense) [18–20]. Les structures cérébrales clés dans les phénomènes de récompense immédiate sont l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui projette via le faisceau médian vers des structures du système limbique comme le noyau accumbens (NAcc) (une partie du striatum ventral, région impliquée dans les propriétés de renforcement de la drogue) [17,21,22]. Ces phénomènes de récompense existent également lorsque la drogue est attendue par le sujet. Le thalamus, les ganglions de la base, le cortex occipital et le cervelet entrent en jeu. L'amygdale et l'hippocampe sont à l'origine des phénomènes mnésiques associés aux expériences positives induites par la drogue [23]. Les expériences d'usage de drogues en lien avec des stimuli environnementaux ou associés à la drogue impliquent le NAcc, l'amygdale basolatérale, le thalamus et le cortex orbitofrontal, région liée à l'attribution de la saillance [24].

La dopamine est l'un des principaux neurotransmetteurs intervenant dans les phénomènes de récompense [18–20], dont l'action est modulée par d'autres neurotransmetteurs comme le glutamate, les opioïdes et la dynorphine [25]. Les circuits dopaminergiques mésolimbique et cortical fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux et également avec d'autres aires par le biais de projections neuronales GABAergiques (inhibitrices) du NAcc vers l'ATV et le cortex préfrontal, d'une part, et par le biais de projections neuronales glutamatergiques (excitatrices) du cortex préfrontal vers le NAcc et l'ATV [26,27]. Le thalamus reçoit également des projections dopaminergiques (il est alors une cible directe des drogues), des projections indirectes du NAcc et d'autres directes du cortex orbitofrontal. Le thalamus renvoie des projections à ces différentes structures cérébrales formant la boucle cortico-striato-thalamique et joue un rôle de modulateur des réponses de renforcement des drogues [28]. Le craving, pouvant survenir chez les sujets abstinents et jouant un rôle majeur dans les phénomènes de rechute, est quant à lui médié par le striatum dorsal et la dopamine [29]. Les symptômes de sevrage jouent un rôle dans le phénomène de rechute précoce. Le locus coeruleus, le cortex frontal, le NAcc et l'ATV, et les neurotransmetteurs comme la noradrénaline, le glutamate, la dopamine, le GABA sont particulièrement impliqués dans ces processus [30]. Les régions cérébrales sous-tendant la prise de décision et l'inhibition de réponse, fonctions altérées dans la dépendance, sont le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral [31].

De récents travaux montrent le rôle important joué par l'hypocrétine (orexine), neuropeptide régulant les propriétés de renforcement induites par la majorité des drogues addictives, incluant la nicotine [32].

Le système cholinergique a également un rôle important à divers niveaux et dans les différentes étapes de la dépendance. Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine sont retrouvés au niveau du cortex, de l'hippocampe, de l'ATV, du striatum où ils sont exprimés à la fois en pré et en post-synaptique sur les neurones cholinergiques mais également sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques [33–35]. Ces récepteurs semblent être impliqués dans les phénomènes de neuroadaptation induits par l'apport exogène de nicotine, de cocaïne ou d'amphétamines. Ils sont également directement impliqués dans les phénomènes mnésiques, d'apprentissage, attentionnels liés aux processus de maintien de la dépendance et de la rechute [36]. L'activation des récepteurs nicotiques va indirectement influencer différents types de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, norépinéphrine, glutamate, cannabinoïdes...) et de ce fait, avoir un effet sur le fonctionnement cognitif qui est altéré dans les phénomènes de dépendance. Les récepteurs nicotiques jouent un rôle dans la modulation du système mésocorticolimbique [36].

Données d'imagerie cérébrale

Les travaux d'imagerie cérébrale apportent des éléments supplémentaires à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la dépendance à la nicotine [37,38] et aux autres drogues [39,40].

Une étude en tomographie par émission de positons (TEP), utilisant le ¹¹C-Raclopride comme radioligand, montre que la libération de dopamine endogène induite par une drogue entraîne une diminution de la fixation du radioligand sur les récepteurs dopaminergiques D2. Il existe une corrélation positive entre la libération de dopamine induite par la substance et son potentiel addictif [41]. Une diminution des récepteurs dopaminergiques D2 est observée dans le striatum ventral gauche des fumeurs de tabac non abstinents [42]. Une capture striatale du précurseur dopaminergique 18-Fluoro-Dopa est 16 à 29 % plus élevée parmi les fumeurs réguliers comparativement aux non-fumeurs [43]. La disponibilité des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 est diminuée dans la majeure partie du striatum dorsal chez des sujets sévèrement dépendants à la nicotine durant la consommation de tabac et après 24 heures d'abstinence [44]. Des résultats similaires sont retrouvés chez les sujets dépendants à la cocaïne [45]. L'imagerie cérébrale fonctionnelle montre des différences régionales de sécrétion dopaminergique en fonction du craving à la cocaïne et au tabac : le striatum ventral est impliqué dans le craving en nicotine [44] et le striatum dorsal (région de l'apprentissage et de l'initiation de l'action) est en lien avec le craving en cocaïne [46].

Le transporteur de la dopamine (DAT) est un marqueur spécifique des neurones dopaminergiques. Il joue un rôle dans la régulation de la dopamine extracellulaire par la re-capture de la dopamine de l'espace pré-synaptique [47]. Les résultats

observés en TEP sont variables suivant les substances (cocaïne, alcool, méthamphétamine, tabac) avec une tendance à la diminution du DAT [4–50]. Yang et al., en 2008, retrouvent, par exemple, une réduction de l'activité du DAT chez les fumeurs actifs [51].

Une étude récente en TEP a montré une diminution de 20 à 30 % de la disponibilité du DAT chez les sujets dépendants au tabac et ceux dépendants au cannabis dans les régions dopaminergiques striatales et extrastriatales. Cette étude ne retrouvait cependant pas de différences significatives entre les deux groupes. Une diminution adaptative du DAT au niveau des voies mésocorticolimbique et nigrostriatale pourrait être le reflet d'une hypodopaminergie chez les sujets dépendants. Le profil de résultats est identique chez les sujets dépendants au tabac et ceux dépendants au cannabis. Cette modification de la transmission dopaminergique ne serait donc pas liée aux effets psychotropes des substances [52].

En résumé, sur le plan neurobiologique, le tabac partage des propriétés communes avec les drogues illicites en agissant sur le système mésocorticolimbique et en générant des interactions entre les différents neurotransmetteurs et neuromédiateurs. Sa spécificité d'action sur les récepteurs nicotiques a un impact sur les processus de maintien de la dépendance et de la rechute. Sur le plan de la neuroimagerie, bien qu'il existe des similitudes et des différences entre le tabac et les autres drogues, la diminution de la disponibilité du DAT semble générale à l'ensemble de la circuiterie dopaminergique et serait le reflet d'un état hypodopaminergique lié au phénomène de dépendance. Cette hypodopaminergie aurait pour conséquences des altérations des processus normaux d'apprentissage et de mémoire, une recherche compulsive du produit et une perte progressive du contrôle inhibiteur sur ce comportement.

Tabac et cannabis

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée dans le Monde [53]. Le tabac est toujours associé au cannabis en Europe et en Amérique du Nord, et 80 % des usagers réguliers de cannabis fument du tabac [54].

Le phénomène de mulling, à savoir mélanger du cannabis au tabac, est fréquent en Europe et serait une cause potentielle de consommation élevée de tabac chez les jeunes [55]. Une autre pratique dans la population afro-américaine âgée de 19 à 30 ans est l'utilisation des blunts. Il s'agit de joints de cannabis non mélangés au tabac mais dont le papier à rouler est remplacé par des feuilles de cigares ou de tabac. Les fumeurs de blunts ont un risque plus élevé de dépendance au cannabis et au tabac. L'usage concomitant de tabac est également très fréquent [56]. Reiman a récemment montré que le cannabis à usage médical, en Californie, pouvait être considéré comme un substitut chez les patients ayant un trouble lié à l'usage d'alcool ou d'autres drogues [57]. Par phénomène de translation, en

pratique clinique, les sujets se servant de substances illicites peuvent utiliser le cannabis comme un substitut mais nous n'avons pas trouvé de références le justifiant.

Le pouvoir addictogène du tabac est supérieur à celui du cannabis [58]. De 20 à 30 % des sujets deviennent dépendants au tabac contre 5 à 10 % pour le cannabis [59]. Le tabac est une porte d'entrée vers d'autres dépendances, en fumer régulièrement entraîne 4,9 fois plus de risque de développer un trouble lié à l'usage de cannabis [60]. La relation tabac/cannabis est bidirectionnelle. La consommation de cannabis serait prédictive de la dépendance au tabac. Ainsi, l'usage d'au moins un joint par semaine multiplierait par 8 le risque de dépendance au tabac [61]. Consommer du cannabis à un âge précoce (entre 12 et 16 ans) serait aussi un facteur de risque de dépendance au tabac à l'âge adulte [62]. La dépendance tabagique est plus fréquente chez les usagers de tabac et de cannabis que chez les non usagers de cannabis [63]. Enfin, le tabac pourrait être utilisé par certains patients comme un produit de substitution du cannabis [64].

Dans ce double diagnostic, deux éléments sont à prendre en considération : l'usage ou la dépendance d'une substance augmente l'usage ou la dépendance de l'autre et les notions de disponibilité et d'exposition précoce à la drogue.

Les effets somatiques de l'association tabac/cannabis sont potentialisés avec davantage de syndromes coronariens aigus [65], d'accidents vasculaires cérébraux [66], d'artérites de type maladie de Buerger [67], de risques respiratoires dans certaines conditions d'inhalation (utilisation de « banghs » ou pipes à eau, de « douilles »), de bronchites chroniques [54], de conséquences gynéco-obstétricales [68]. La fumée de cannabis inhalée est plus dangereuse que celle du tabac (dont il faut cependant garder à l'esprit la dangerosité). Elle contiendrait plus de 50 à 70 % d'agents carcinogènes [69,70]. Sur le plan psychiatrique, des risques de dépression, de tentatives de suicide, d'aggravation des troubles anxieux [53] et de troubles cognitifs à long terme (processus mnésiques, vitesse de traitement de l'information, augmentation de l'impulsivité, déficit de prise de décision, déficit de l'inhibition de réponse) sont décrits [71,72].

Tabac et cocaïne

La cocaïne et le tabac, deux alcaloïdes issus de plantes, peuvent être consommés par voie inhalée ou intranasale [73]. Les effets psychoactifs aigus et le syndrome de sevrage induits par ces deux psychostimulants ont des caractéristiques cliniques similaires avec des différences notables. Les principales manifestations cliniques de la cocaïne [74] sont résumées dans le *tableau I*.

La nicotine pourrait s'inscrire dans le même cycle addictif que celui de la cocaïne [75] qui comprend une euphorie (renforcement positif), une dysrégulation hédonique (avec manifestations de sevrage), un craving (envie irrésistible de consommer), une perte de contrôle, un phénomène de déni, la recherche de

TABLEAU I

Effets psychoactifs et syndrome de sevrage en cocaïne

Effets psychoactifs aigus	Syndrome de sevrage
Euphorie (brève)	Hypersomnie
Hypervigilance	Fatigue
Augmentation de l'énergie	Anhédonie
Idées de grandeur	Anergie
Augmentation de l'estime de soi	Ralentissement psychomoteur
Tachypsychie	Tristesse
Excitation sexuelle	Difficultés de concentration
Besoin réduit de sommeil, insomnie	Appétit augmenté
Anorexie	Envie d'euphorie cocaïnique importante
Tachycardie	Bradycardie
	Manifestations physiques aspécifiques (douleurs...)

produits avec une prise importante de risques [76]. Les consommateurs de psychostimulants sont dans l'immense majorité des cas polyconsommateurs [77]. Wiseman et al., en 1998, ont étudié les raisons de combiner tabac et cocaïne chez des patients dépendants à la cocaïne. Les effets sédatifs, stimulants et addictifs sont mis en avant. L'action sédatrice du tabac agirait sur la paranoïa induite par la cocaïne. L'effet psychostimulant du tabac substituerait la cocaïne et ses propriétés euphorisantes [78]. Enfin, le craving serait induit par la cigarette elle-même et déclenché par la consommation de cocaïne [79].

Chez les sujets dépendants à la cocaïne et fumeurs de tabac, la consommation de cocaïne débute précocement, elle est régulière et la quantité consommée est plus importante que chez les non-fumeurs. La nicotine est un facteur déclenchant le craving en cocaïne base (crack ou free base) [80] et est associée à la consommation de cocaïne [81].

Les consommateurs de cocaïne ont tendance à substituer leur produit de prédilection par une autre drogue. Une étude a été menée chez 168 patients dépendants au crack admis dans un programme de soins de trois mois, sans aide à l'arrêt du tabac. Elle a évalué la consommation de tabac à l'entrée, au troisième et au neuvième mois. Le nombre de cigarettes fumées par jour et les habitudes de consommation sont restés inchangés que les patients soient abstinents ou non en cocaïne. Aucune preuve de l'augmentation de l'usage de tabac à l'arrêt de la cocaïne n'a été mise en évidence [82]. Une diminution significative de la consommation est cependant retrouvée chez des sujets dépendants sévèrement à la cocaïne et abstinents. En revanche, les fumeurs dont la dépendance est d'intensité légère ou modérée consomment les mêmes quantités ou plus de cigarettes. Les scores de craving en tabac sont supérieurs à

ceux en cocaïne avant et après l'entrée dans le programme de soins.

La nicotine aurait une influence chez les consommateurs de cocaïne. La sévérité de la consommation tabagique serait un facteur prédictif négatif en termes d'observance chez les patients abstinents en cocaïne base à leur admission dans un programme thérapeutique, et inductrice de rechute [78,83]. Une étude confirme ces données en montrant que la poursuite de la consommation de cigarettes chez les sujets dépendants à la cocaïne a un impact péjoratif en termes de pronostic addictologique à court terme dans un programme ambulatoire [84].

Il existe des liens entre consommation de tabac et symptômes somatiques parmi les patients dépendants à la cocaïne [85]. Un effet significatif du tabac sur la présence de symptômes somatiques comparativement aux non-fumeurs est retrouvé. Les sujets dépendants à la cocaïne ont moins de symptômes somatiques que ceux dépendants aux opiacés ou à l'alcool et sont atteints différemment [85]. Une autre étude a rapporté une atteinte ORL chez les sujets dépendants à la cocaïne et fumant au moins dix cigarettes par jour. Il est retrouvé plus d'atteintes somatiques (pulmonaire, cardiovasculaire, ORL, digestif, général) si un usage d'alcool est concomitant (supérieur ou égal à deux verres par jour), situation fréquente chez les sujets dépendants à la cocaïne [86].

Tabac et amphétamines

Il existe très peu d'études sur l'interaction tabac-amphétamines. Comme le souligne certains auteurs, ce domaine mériterait davantage d'attention dans de futurs travaux de recherche [87].

La méthamphétamine est une substance illicite consommée principalement en Amérique du Nord, dans l'Est et le sud est de l'Asie, en République Tchèque et en Slovaquie. Son usage et sa dépendance sont un véritable problème de santé publique dans ces pays. Psychostimulant très puissant, elle est dérivée de l'amphétamine et fabriquée illégalement à partir de l'éphédrine. Source d'addiction, elle entraîne des complications somatiques, psychiatriques et cognitives. En raison de ses propriétés vasoconstrictrices, elle est à l'origine d'atteintes cardiovasculaires, mais également pulmonaires, neurologiques, infectieuses et dentaires. Sa neurotoxicité est responsable de troubles cognitifs importants. Elle provoque également des affections psychotiques aigus, des troubles dépressifs et des conduites suicidaires [88]. De 87 à 92 % des usagers de méthamphétamine consomment du tabac, un taux est beaucoup plus élevé que chez les sujets ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne. Ceux qui consomment des drogues psychostimulantes et fument des cigarettes ont plus de troubles liés à l'usage de substances illicites et de problèmes de santé physique et psychologique en rapport l'usage de drogues. L'impact de la consommation de tabac sur leur fonction cognitive (effet nocif ou protecteur) n'est pas clairement montré. Les études

précliniques et cliniques mettent en avant un rôle facilitateur des agonistes nicotiques dans l'addiction aux drogues stimulantes. Cependant, les résultats sont contradictoires [87].

Le 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) est la principale substance psychoactive de l'ecstasy. Ce produit est principalement consommé de manière festive (club, boîtes, techno, soirées privées...) et souvent associé à d'autres drogues illicites et à l'alcool [89]. Ses effets stimulant et empathique sont recherchés par le consommateur [90]. Il est retrouvé une amélioration subjective de la communication, une désinhibition, une sensation de bien-être, de toute puissance, une augmentation de la confiance et de l'estime de soi, une diminution de la perception de la sensation de fatigue, des modifications de la perception visuelle [91]. Cette drogue a un potentiel addictogène. Un syndrome de sevrage est possible avec irritabilité, anxiété, asthénie dans les jours qui suivent la prise. Les conséquences de l'usage d'ecstasy sont à la fois physiques (céphalées, troubles de la marche, trismus et bruxisme, convulsions, syndrome hyperthermie – rhabdomyolyse, hépatite fulminante) et psychiatriques (attaque de panique, état délirant aigu, trouble de l'humeur, troubles cognitifs...) [92]. La population consommant de l'ecstasy est très hétérogène. Les données de l'étude NESARC 2001–2002 mettent en avant trois types de d'usagers : les polyconsommateurs (37 % de l'échantillon), les usagers de cocaïne et de cannabis avec une utilisation modérée d'ecstasy (29 %) et les usagers de cannabis et d'ecstasy (34 %). La prévalence de l'usage de tabac dans la population polyconsommatrice est de 66 %. Le tabac comme les autres drogues pourrait être utilisé pour moduler, augmenter ou atténuer les effets de renforcement positif et négatif de l'ecstasy [93].

Tabac et opiacés

Les études animales et cliniques menées chez l'homme montrent que le système opioïde endogène est un important substrat neurobiologique de l'addiction à la nicotine. Les récepteurs opioïdes et leurs ligands jouent un rôle dans les processus cérébraux de récompense et dans la modulation des processus comportementaux induits par la nicotine et les autres drogues. Les enképhalines endogènes et les bêta-endorphines agissant sur les récepteurs opioïdes mu sont impliqués dans les phénomènes de récompense induits par la nicotine. Les peptides opioïdes dérivant de la prodynorphine jouent un rôle dans les réponses aversives de la nicotine. Une up-régulation des récepteurs opioïdes mu rapportée après un traitement prolongé par nicotine pourrait s'opposer au développement d'un phénomène de tolérance à la nicotine. Une down-régulation des récepteurs opioïdes kappa semble faciliter l'installation d'une tolérance. Les enképhalines endogènes agissant sur les récepteurs opioïdes mu joueraient un rôle dans le développement de la dépendance physique à la nicotine [94].

Différentes voies d'administration existent pour les opiacés comme l'héroïne (intranasale, fumée, intraveineuse). La demi-vie de cette drogue est de l'ordre de trois à dix minutes. Ses effets psychoactifs sont rapides et biphasiques avec une phase d'euphorie intense, un myosis et une phase de « descente » avec sensations d'angoisse. Les effets indésirables fréquents sont des troubles cognitifs, un ralentissement ou une agitation psychomotrice, un prurit, des nausées et/ou des vomissements (surtout lors des premières prises). Le syndrome de sevrage survient six à 14 heures après la dernière prise. Le tableau clinique est marqué par un syndrome d'allure grippale durant une semaine [95].

Fumer du tabac, notamment un nombre élevé de cigarettes, est un marqueur de sévérité de dépendance parmi les sujets dépendants aux opiacés [96,97]. Un faible niveau d'éducation, un contexte de polyconsommation, la voie d'administration intraveineuse et la sévérité de la dépendance à la nicotine sont liés [98].

Il existe une association tridirectionnelle tabac – usage de drogues – méthadone. La consommation de tabac et de drogues est complémentaire, des similitudes sont observées dans le phénomène addictif avec la notion de craving, de stimuli déclencheurs et de syndrome de sevrage [99]. Cependant, il y aurait moins de complications aiguës pour le tabac.

Les traitements de substitution aux opiacés sont l'un des outils thérapeutiques utiles pour les patients dépendants à ce type de drogues [100]. La prévalence du tabagisme chez les sujets sous chlorhydrate de méthadone varie de 84 à 98 % [101,102]. Cet agoniste opiacé pur augmente la consommation de tabac de manière dose dépendante [103], ainsi que le craving et le syndrome de sevrage en nicotine [102]. Une étude a montré que fumer du tabac augmente l'auto-administration de méthadone et ses propriétés renforçantes [104]. Il existe des effets partagés par la méthadone et la nicotine dans l'augmentation des phénomènes d'euphorie, dans le renforcement du désir de drogues et dans la diminution des symptômes dysphoriques [104].

Discussion et propositions thérapeutiques

Le tabac est le produit le plus fréquemment consommé chez les sujets ayant un trouble lié à l'usage de substances psychoactives [105]. Les patients dépendants aux opiacés et à la cocaïne fument davantage de tabac et sont plus vulnérables [84]. Sa consommation chez les sujets dépendants à d'autres drogues est plus mortelle que la substance à laquelle ils sont initialement dépendants [15]. Le taux de décès est quatre fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs entrant en traitement pour addiction aux opiacés. De plus, le tabac est responsable de troubles psychiatriques ou de l'aggravation de certaines affections psychiatriques pré-existantes [106].

Dans les programmes de soins addictologiques, le plus souvent, le traitement ne concerne que la substance illicite problématique

pour laquelle le patient vient demander de l'aide. Le tabac n'est généralement pas traité comme une drogue par les professionnels de santé et beaucoup d'entre eux recommandent un arrêt différé, alors qu'un arrêt simultané protège de la rechute de l'un des deux produits. La dépendance tabagique est soit non prise en charge dans le même temps, soit sous-traitée. L'analyse de différentes études retrouve l'existence d'un traitement pour le trouble lié à l'usage du tabac dans moins de 50 % des cas dans un programme méthadone [107], des informations et des conseils individuels ou en groupe dans 33 % des cas [108], des interventions comportementales dans 40 % des cas [109], un traitement substitutif nicotinique dans 10 % des cas [108] ou l'utilisation d'autres agents pharmacologiques utilisés dans la dépendance au tabac dans moins de 20 % des cas [107]. Dans une étude évaluant 348 centres d'addictologie aux États-Unis, le traitement pour la dépendance tabagique est absent dans 69 % des cas [110]. Au Canada, sur 223 programmes addictologiques ambulatoires ou résidentiels, il n'y a aucune aide à l'arrêt au tabac dans 46 % des cas [111]. Ce taux s'élève à 75 % dans les centres spécialisés en Australie [112].

Comme pour tout problème comorbide, il paraît nécessaire d'intégrer le traitement d'arrêt du tabac à celui des autres addictions [113,114]. Pour cela, il faut former et superviser les acteurs de santé [115], ceci est d'autant plus aisé que le praticien est non-fumeur [15]. Il faut orienter les patients dans les lieux de soins où il existe des programmes d'aide à l'arrêt du tabac [110] et où les politiques d'interdiction de consommation sont appliquées de manière efficace [116].

Différentes approches thérapeutiques, pharmacologique ou non, sont envisageables pour l'aide à l'arrêt du tabac. Les produits ayant démontré leur efficacité dans le sevrage tabagique sont les traitements de substitution nicotinique (TSN) pendant au moins trois mois, le bupropion et la varéclidine. D'autres comme la clonidine et la nortriptyline ont prouvé leur efficacité mais n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché [117]. Les stratégies thérapeutiques optimales pour augmenter leur efficacité sont la combinaison médicamenteuse, l'identification des posologies efficaces et l'amélioration de l'observance médicamenteuse [118]. Concernant les TSN, il faut combiner les patchs (début d'action lent mais de longue durée) aux autres produits comme les gommes, les inhalateurs, les pastilles (début d'action rapide mais de courte durée). L'association bupropion-TSN, bien tolérée, donne des résultats mixtes. Les combinaisons varéclidine-bupropion et varéclidine-TSN sont en cours d'évaluation. La varéclidine et le bupropion figurent dans la liste des médicaments sous surveillance par l'ANSM en raison des risques d'effets indésirables sévères (cardiovasculaire ou suicidaire, par exemple) [118]. Du fait de l'influence du système opioïde sur le système acétylcholinergique, un antagoniste des récepteurs opioïdes mu, la naltrexone, a été testée. Des résultats mixtes ont été obtenus avec cette molécule, avec ou sans TSN associé. Ceci s'explique

ENCADRÉ 1

Propositions thérapeutiques

- Proposer aux fumeurs de l'équipe d'addictologie un arrêt du tabac.
- Informer, enseigner, entraîner et superviser les équipes (cas cliniques, patients, jeu de rôle, entretiens motivationnels, stratégies comportementales).
- Une question simple : parlez-moi de votre consommation actuelle de tabac.
- Repérage précoce et prévention.
- Toujours proposer au patient une aide à l'arrêt du tabac.
- Laisser le choix au patient.
- Proposer au patient un traitement concomitant en première intention.
- Combiner les approches thérapeutiques (TSN, varénicline ou bupropion en première ligne avec techniques comportementales, par exemple ; combinaisons médicamenteuses avec techniques comportementales).
- Réduction des risques (utilisation des TSN).

probablement par des différences d'efficacité de la naltrexone dans les sous-populations de fumeurs de tabac [94].

Sur le plan non pharmacologique, plusieurs techniques ont fait preuve de leur efficacité. Il s'agit des entretiens motivationnels, du modèle des 5A (*Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*), de la thérapie cognitive et comportementale, des entretiens à l'aide de numéros de téléphone dédiés pour faciliter l'arrêt et le suivi, de l'effet synergique de l'Internet et du téléphone, des programmes nutritionnels et sportifs [118]. La gestion des contingences, stratégie comportementale basée sur la récompense, non pratiquée en France, s'est avérée une procédure efficace dans une étude pilote sur 12 semaines [119].

La période de suivi des patients varie, selon les études, de six semaines à 21 mois [15]. La combinaison des stratégies thérapeutiques a une significativité clinique mais peut avoir un impact variable sur l'arrêt de la consommation [120].

L'intégration d'une aide au sevrage tabagique dans les programmes de soins addictologiques devrait être systématique et n'altère en rien les objectifs thérapeutique initiaux. Il existe des avantages à l'arrêt du tabac. Une étude a mis en évidence des liens entre abstinence en tabac et réduction de la consommation de cocaïne dans une population de patients substitués par méthadone [121]. Des liens entre arrêt du tabac et abstinence en cocaïne ou opiacés ont été retrouvés [122]. L'arrêt de l'un peut aider à stopper l'autre. Ainsi, une étude réalisée chez 976 jeunes adultes a montré que la rémission d'un trouble lié à l'usage de drogues augmente le taux d'abstinence tabagique [123].

L'arrêt du tabac est également associé à un phénomène d'abstinence en produits illicites [124]. Une méta-analyse de 19 essais contrôlés montre que des interventions d'aide à l'arrêt du tabac durant le traitement d'autres addictions augmentent de 25 % l'abstinence en drogues [125]. Le travail motivationnel est notamment efficace et possible pour les patients pris en charge dans les centres d'addictologie.

Enfin, la stratégie type réduction des risques peut s'envisager pour la dépendance tabagique sur le même modèle que celui fait pour les drogues comme les opiacés ou le crack. Cette approche serait sous-tendue par l'utilisation de produits nicotiques non combustibles, moins toxiques permettant la réduction des complications et des décès dus à l'usage de tabac. Les options potentielles seraient l'utilisation des TSN à des posologies plus élevées qu'usuellement, des produits tabagiques sans fumée comme les snus [126] ou les e-cigarettes. Une évaluation à l'aide d'études est cependant nécessaire.

Les principales propositions thérapeutiques issues de cette analyse de la littérature sont résumées dans l'*encadré 1*.

Conclusion

Le tabac est une drogue comme une autre. La dépendance tabagique est fréquente parmi les patients dépendants aux drogues, la plupart du temps polyconsommateurs. Il existe de nombreuses interactions entre tabac, cannabis, cocaïne, opiacés. Première cause de mortalité évitable dans le monde, le tabac est plus mortel que la substance à l'origine de la dépendance. Il est également responsable de complications somatiques et psychiatriques. La consommation d'autres drogues a d'ailleurs un effet aggravant, l'inverse est également vrai. Dans les programmes de soins en addictologie, le traitement concerne le plus souvent uniquement la substance à l'origine du problème addictif pour lequel le patient vient demander de l'aide. La dépendance tabagique est soit non traitée dans le même temps soit sous-traitée.

Il est important de toujours repérer une dépendance nicotinique. Il faut au préalable former les équipes soignantes et les aider à cesser eux-mêmes de fumer dans un premier temps. Une aide à l'arrêt doit être proposée à l'ensemble des patients. Il n'existe pas de consensus sur la date de début du programme même si l'arrêt concomitant des substances paraît bénéfique.

Combiner les approches thérapeutiques semble la méthode la plus efficace tant pendant la phase de sevrage que pendant celle de prévention des rechutes. De nouvelles recommandations officielles sur cette question particulière paraissent nécessaires.

Déclaration d'intérêts : Laurent Karila a reçu des honoraires des laboratoires BMS, Euthérapie, Astra Zeneca, Lundbeck, Gilead, Sanofi Aventis, DA Pharma. Rim Zarmidini – Sarah Coscas : aucun conflit d'intérêt.

Aymeric Petit : aucun conflit d'intérêt.

William Lowenstein : aucun conflit d'intérêt.

Michel Reynaud a reçu des honoraires des laboratoires Merck/Serono, Reckitt Bentsick, Lundbeck, DA Pharma.

Références

- [1] Henningfield JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER. Tobacco dependence and withdrawal: science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 2009;123:1-16.
- [2] OFT. Arrêt du tabac chez les patients atteints d'affections psychiatriques. Conférences d'experts. OFT, editor: OFT; 2008.
- [3] INPES. <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/historique-composition.asp>. 2012.
- [4] Gonseth S, Cornuz J. Chemicals added to cigarettes and their effects on tobacco dependence. *Rev Med Suisse* 2009;5:1468-71.
- [5] Gonseth S, Jacot-Sadowski I, Diethelm PA, Barras V, Cornuz J. The tobacco industry's past role in weight control related to smoking. *Eur J Public Health* 2012;22:234-7.
- [6] Lopez-Quintero C, Hasin DS, De Los Cobos JP, Pines A, Wang S, Grant BF *et al*. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction* 2011;106(3):657-9.
- [7] Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet* 2008;371:2027-38.
- [8] Budney AJ, Higgins ST, Hughes JR, Bickel WK. Nicotine and caffeine use in cocaine-dependent individuals. *J Subst Abuse* 1993;5:117-30.
- [9] Lai S, Lai H, Page JB, McCoy CB. The association between cigarette smoking and drug abuse in the United States. *J Addict Dis* 2000;19:11-24.
- [10] Gillet C. Tabac, alcool et cannabis. Quelle démarche de soins et d'accompagnement ? – Partie 2. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins – Audition publique HAS. 2007:133–42.
- [11] Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N *et al*. Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:84-97.
- [12] Degenhardt L, Chiu WT, Conway K, Dierker L, Glantz M, Kalaydjian A *et al*. Does the ‘gateway’ matter? Associations between the order of drug use initiation and the development of drug dependence in the National Comorbidity Study Replication. *Psychol Med* 2009;39:157-67.
- [13] Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 2012;107:1221-33.
- [14] van Ours JC. Cannabis use when it's legal. *Addict Behav* 2007;32:1441-50.
- [15] Baca CT, Yahne CE. Smoking cessation during substance abuse treatment: what you need to know. *J Subst Abuse Treat* 2009;36:205-19.
- [16] Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:269-76.
- [17] Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:243-51.
- [18] Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:97-129.
- [19] Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:482-97.
- [20] Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975-86.
- [21] Maldonado R. The neurobiology of addiction. *J Neural Transm Suppl* 2003;66:1-14.
- [22] Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:445-60.
- [23] Edwards S, Koob GF. Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction. *Future Neurol* 2010;5:393-401.
- [24] Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Rajaram S. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport* 2001;12(11):2595-9.
- [25] Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;210:121-35.
- [26] Qureshi NA, al-Ghamdy YS, al-Habeeb TA. Drug addiction: a general review of new concepts and future challenges. *East Mediterr Health J* 2000;6:723-33.
- [27] Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:695-703.
- [28] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47(Suppl. 1):3-13.
- [29] Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR *et al*. Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage* 2008;39:1266-73.
- [30] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-38.
- [31] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-52.
- [32] Kenny PJ. Tobacco dependence, the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;97:700-7.
- [33] Jones IW, Wonnacott S. Precise localization of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors on glutamatergic axon terminals in the rat ventral tegmental area. *J Neurosci* 2004;24:11244-52.
- [34] Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008;121 (4 Suppl. 1):S3-10.
- [35] McGehee DS, Role LW. Presynaptic ionotropic receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:342-9.
- [36] Crunelle CL, Miller ML, Booij J, van den Brink W. The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(2):69-79.
- [37] Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG *et al*. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1162-72.
- [38] Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res* 2006;40:404-18.
- [39] Schiffer WK, Liebling CN, Patel V, Dewey SL. Targeting the treatment of drug abuse with molecular imaging. *Nucl Med Biol* 2007;34:833-47.
- [40] Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Ding YS *et al*. PET imaging in clinical drug abuse research. *Curr Pharm Des* 2005;11:3203-19.
- [41] Schiffer WK, Lee DE, Brodie JD, Dewey SL. Imaging addiction with PET: is insight in sight? *Drug Discov Today* 2005;10:547-62.
- [42] Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P *et al*. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004;161:1211-8.
- [43] Salokangas RK, Vilkmann H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M *et al*. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2000;157:632-4.
- [44] Fehr C, Yakushev I, Hohmann N, Buchholz HG, Landvogt C, Deckers H *et al*. Association of low striatal dopamine d2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am J Psychiatry* 2008;165:507-14.
- [45] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R *et al*. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830-3.
- [46] Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR *et al*. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci* 2006;26:6583-8.
- [47] Zahniser NR, Sorkin A. Trafficking of dopamine transporters in psychostimulant actions. *Semin Cell Dev Biol* 2009;20:411-7.
- [48] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight

- from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:610-24.
- [49] Chang L, Alicata D, Ernst T, Volkow N. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction* 2007; 102(Suppl. 1): 16-32.
- [50] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J Psychopharmacol* 1999;13:337-45.
- [51] Yang YK, Yao WJ, Yeh TL, Lee IH, Chen PS, Lu RB *et al.* Decreased dopamine transporter availability in male smokers: a dual isotope SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:274-9.
- [52] Leroy C, Karila L, Martinot JL, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C *et al.* Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol* 2012;17(16):981-90.
- [53] Copeland J, Swift W. Cannabis use disorder: epidemiology and management. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:96-103.
- [54] Benyamina A, Reynaud M. *Addiction au cannabis*. Paris: Eds Flammarion Médecine Sciences; 2009.
- [55] van Beurden EK, Zask A, Passey M, Kia AM. The Mull hypothesis: is cannabis use contributing to high tobacco use prevalence among young North Coast males? *N S W Public Health Bull* 2008;19:72-4.
- [56] Sinclair CF, Foushee HR, Pevear3rd JS, Scarinci IC, Carroll WR. Patterns of blunt use among rural young adult African-American men. *Am J Prev Med* 2012;42:61-4.
- [57] Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduct J* 2009;6:35.
- [58] Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010;376:1558-65.
- [59] Woody GE, Cottler LB, Cacciola J. Severity of dependence: data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993;88:1573-9.
- [60] Vega WA, Gil AG. Revisiting drug progression: long-range effects of early tobacco use. *Addiction* 2005;100:1358-69.
- [61] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005;100:1518-25.
- [62] Timberlake DS, Haberstick BC, Hopfer CJ, Bricker J, Sakai JT, Lessem JM *et al.* Progression from marijuana use to daily smoking and nicotine dependence in a national sample of US adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007;88:272-81.
- [63] Okoli CT, Richardson CG, Ratner PA, Johnson JL. Adolescents' self-defined tobacco use status, marijuana use, and tobacco dependence. *Addict Behav* 2008;33:1491-9.
- [64] Hight G. The role of cannabis in supporting young people's cigarette smoking: a qualitative exploration. *Health Educ Res* 2004;19:635-43.
- [65] Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol* 2007; 118:141-4.
- [66] Thanvi BR, Treadwell SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 2009;85:80-3.
- [67] Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A *et al.* Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med* 2010;4:191-6.
- [68] Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Short- and long-term consequences of prenatal exposure to cannabis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:62-70.
- [69] McGuinness TM. Update on marijuana. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009;47:19-22.
- [70] Vignot S, Besse B, de la Motte Rouge T, Massard C, Spano JP, Karila L. Cannabis and cancer. *Bull Cancer* 2006;93:163-70.
- [71] Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:81-98.
- [72] Lecacheux M, Karila L, Aubin HJ, Dupont P, Benyamina A, Maman J *et al.* Altérations cognitives liées au tabac. *Presse Med* 2009;38:1241-52.
- [73] Karila L, Beck F, Legleye S, Reynaud M. Cocaine: from recreational use to dependence. *Rev Prat* 2009;59:821-5.
- [74] Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat* 2001;21:111-7.
- [75] Karila L. Nicotine and other psychostimulants: similarities and differences. Rome, Italy: The 10th Annual SRNT Europe Conference; 2008.
- [76] Karila L, Petit A, Lowenstein W, Reynaud M. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem* 2012.
- [77] Dackis CA. Recent advances in the pharmacotherapy of cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:323-31.
- [78] Harrell PT, Trenz RC, Scherer M, Pacek LR, Latimer WW. Cigarette smoking, illicit drug use, and routes of administration among heroin and cocaine users. *Addict Behav* 2012;37:678-81.
- [79] Wiseman EJ, McMillan DE. Relationship of cessation of cocaine use to cigarette smoking in cocaine-dependent outpatients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:617-25.
- [80] Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Hall SM, Berger SP. An acute dose of nicotine enhances cue-induced cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 1998;49:95-104.
- [81] Epstein DH, Marrone GF, Hershman SJ, Schmittner J, Preston KL. Tobacco, cocaine, and heroin: craving and use during daily life. *Addict Behav* 2010;35(4):318-24.
- [82] Patkar AA, Mannelli P, Peindl K, Murray HW, Meier B, Leone FT. Changes in tobacco smoking following treatment for cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006;32:135-48.
- [83] Patkar AA, Vergare MJ, Thornton CC, Weinstein SP, Murray HW, Leone FT. Nicotine dependence and treatment outcome among African-American cocaine-dependent patients. *Nicotine Tob Res* 2003;5:411-8.
- [84] Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 2011;115(3):161-6.
- [85] Patkar AA, Sterling RC, Leone FT, Lundy A, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and medical symptoms among cocaine-, alcohol-, and opiate-dependent patients. *Am J Addict* 2002;11:209-18.
- [86] Patkar AA, Lundy A, Leone FT, Weinstein SP, Gotthel E, Steinberg M. Tobacco and alcohol use and medical symptoms among cocaine-dependent patients. *Subst Abuse* 2002;23:105-14.
- [87] Weinberger AH, Sofuoglu M. The impact of cigarette smoking on stimulant addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35:12-7.
- [88] Karila L, Petit A, Cottencin O, Reynaud M. Dépendance à la méthamphétamine : de nombreuses conséquences et complications. *Presse Med* 2010;39:1246-53.
- [89] Giraudon I, Bello PY. Regards sur l'ecstasy et d'autres produits de synthèse en France : OFDT2003; mai 2003.
- [90] Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:305-13.
- [91] Davison D, Parrott AC. Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacol* 1997;12:221-6.
- [92] Dowse MS, Shaw S, Cridge C, Smerdon G. The use of drugs by UK recreational divers: illicit drugs. *Diving Hyperb Med* 2011;41:9-15.
- [93] Wu LT, Parrott AC, Ringwalt CL, Yang C, Blazer DG. The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Am J Addict* 2009;18:452-61.
- [94] Berrendero F, Robledo P, Trigo JM, Martin-Garcia E, Maldonado R. Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:220-31.
- [95] Smolka M, Schmidt LG. The influence of heroin dose and route of administration on the severity of the opiate withdrawal syndrome. *Addiction* 1999;94:1191-8.
- [96] Rotheram-Fuller E, Shoptaw S, Berman SM, London ED. Impaired performance in a test of decision-making by opiate-dependent tobacco smokers. *Drug Alcohol Depend* 2004;73:79-86.

- [97] Chun J, Haug NA, Guydish J, Sorensen J, Delucchi K. Cigarette smoking among opioid-dependent clients in a therapeutic community. *Am J Addict* 2009;18:316-20.
- [98] Bao YP, Lian Z, Liu ZM. An investigation of cigarette smoking behavior and nicotine dependence among Chinese opiate addicts. *Addict Behav* 2009;34:955-8.
- [99] McCool RM, Paschall Richter K. Why do so many drug users smoke? *J Subst Abuse Treat* 2003;25:43-9.
- [100] Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri MM, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD005031.
- [101] Shadel WG, Stein MD, Anderson BJ, Herman DS, Bishop S, Lassar JA *et al*. Correlates of motivation to quit smoking in methadone-maintained smokers enrolled in a smoking cessation trial. *Addict Behav* 2005;30:295-300.
- [102] Bowman J, Wiggers J, Colyvas K, Wye P, Walsh RA, Bartlem K. Smoking cessation among Australian methadone clients: prevalence, characteristics and a need for action. *Drug Alcohol Rev* 2012;31:507-13.
- [103] Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:455-70.
- [104] Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:231-8.
- [105] Battjes RJ. Smoking as an issue in alcohol and drug abuse treatment. *Addict Behav* 1988;13:225-30.
- [106] Tobias M, Templeton R, Collings S. How much do mental disorders contribute to New Zealand's tobacco epidemic? *Tob Control* 2008;17:347-50.
- [107] Olsen Y, Alford DP, Horton NJ, Saitz R. Addressing smoking cessation in methadone programs. *J Addict Dis* 2005;24:33-48.
- [108] Richter KP, Choi WS, McCool RM, Harris KJ, Ahluwalia JS. Smoking cessation services in U.S. methadone maintenance facilities. *Psychiatr Serv* 2004;55:1258-64.
- [109] Friedmann PD, Jiang L, Richter KP. Cigarette smoking cessation services in outpatient substance abuse treatment programs in the United States. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:165-72.
- [110] Fuller BE, Guydish J, Tsoh J, Reid MS, Resnick M, Zammarelli L *et al*. Attitudes toward the integration of smoking cessation treatment into drug abuse clinics. *J Subst Abuse Treat* 2007;32:53-60.
- [111] Currie SR, Nesbitt K, Wood C, Lawson A. Survey of smoking cessation services in Canadian addiction programs. *J Subst Abuse Treat* 2003;24:59-65.
- [112] Walsh RA, Bowman JA, Tzelepis F, Lecathelinais C. Smoking cessation interventions in Australian drug treatment agencies: a national survey of attitudes and practices. *Drug Alcohol Rev* 2005;24:235-44.
- [113] Campbell BK, Krumenacker J, Stark MJ. Smoking cessation for clients in chemical dependence treatment. A demonstration project. *J Subst Abuse Treat* 1998;15:313-8.
- [114] Campbell BK, Wander N, Stark MJ, Holbert T. Treating cigarette smoking in drug-abusing clients. *J Subst Abuse Treat* 1995;12:89-94.
- [115] McCool RM, Richter KP, Choi WS. Benefits of and barriers to providing smoking treatment in methadone clinics: findings from a national study. *Am J Addict* 2005;14:358-66.
- [116] Richter KP, Choi WS, Alford DP. Smoking policies in U.S. outpatient drug treatment facilities. *Nicotine Tob Res* 2005;7:475-80.
- [117] Aubin HJ, Karila L, Reynaud M. Pharmacotherapy for smoking cessation: present and future. *Curr Pharm Des* 2011;17:1343-50.
- [118] Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *JAMA* 2012;308:1573-80.
- [119] Alessi SM, Petry NM, Urso J. Contingency management promotes smoking reductions in residential substance abuse patients. *J Appl Behav Anal* 2008;41:617-22.
- [120] Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy – nicotine and non-nicotine preparations. *Prev Cardiol* 2007;10(2 Suppl. 1):10-22.
- [121] Shoptaw S, Jarvik ME, Ling W, Rawson RA. Contingency management for tobacco smoking in methadone-maintained opiate addicts. *Addict Behav* 1996;21:409-12.
- [122] Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Yang X, Frosch D, Nahom D, Jarvik ME *et al*. Smoking cessation in methadone maintenance. *Addiction* 2002;97:1317-28 ([discussion p. 25]).
- [123] Agosti V, Levin FR. Does remission from alcohol and drug use disorders increase the likelihood of smoking cessation among nicotine dependent young adults? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:120-4.
- [124] Lemon SC, Friedmann PD, Stein MD. The impact of smoking cessation on drug abuse treatment outcome. *Addict Behav* 2003;28:1323-31.
- [125] Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1144-56.
- [126] Le Houezec J, McNeill A, Britton J. Tobacco, nicotine and harm reduction. *Drug Alcohol Rev* 2011;30:119-23.