Nicolas Govin **Université PARIS-SUD**

Dr en Pharmacie **Hôpital Paul Brousse**

DIU de Tabacologie et aide au sevrage tabagique

Sport et addictions : l'activité physique lors de l'arrêt du tabac et le maintien de l'abstinence.

Médecins et pharmaciens doivent-ils

conseiller le sport à leurs patients ?

Au Pr Aubin, sans qui RIEN n'aurait été possible,

à Anne, sans qui rien ne serait possible,

et à ma Maman, qui a rendu ceci possible.

Merci.

Sommaire

Introduction 3

Partie 1 : Action des substances addictives : du récepteur spécifique au renforcement du comportement. 6

I) Nicotine 7
II) L'alcool 8
III) Cannabis 9
IV) Cocaïne 10
V) Héroïne 11
VI) Benzodiazépines 12
VII) Dépendance 12
VIII) Sevrage 13
IX) Addictions 13
X) Facteurs influençant la sensibilité addictive 15
XI) Traitements 15

Partie 2 : Le sport et l'exercice physique comme adjuvant au traitement des addictions ? 17

I) L'initiation 17
II) Progression de l'addiction 18
III) L'exercice physique et le syndrome de sevrage 20
IV) Effets de l'exercice sur la rechute 20
V) Exercice physique et arrêt du tabac 22
VI) Conclusion 25

Partie 3 : Sport et tabac, les conseils du médecin et du pharmacien et la perception des fumeurs sur le sujet 28

Conclusion 37

Références 38

Introduction

Les addictions (dont nous ne traiterons ici que de celles ayant un objet : une substance psychoactive) sont une des principales causes de décès évitables dans les pays dits développés. Aux Etats-Unis par exemple, ces pathologies arrivent même en tête suivies de près par l'obésité. En ce qui concerne l'addiction la plus répandue dans le monde, en 2000, selon le baromètre santé, il y avait en France parmi les hommes 32% de fumeurs réguliers (plus d'une cigarette par jour) et 25% parmi les femmes. Et si la mortalité par cancer du poumon diminue maintenant chez les hommes, elle progresse rapidement chez les femmes (travaux de Mme Hill). Malgré tout, il est montré qu'arrêter de fumer est bénéfique à tout âge. Si un fumeur qui arrête à 30 ans gagne en espérance de vie environ 10 ans, il n'en gagne pas moins de 4 s'il arrête à 50 ans. Il est donc utile (vital !) de rechercher et découvrir diverses approches de traitement en ce qui concerne le tabagisme, et les addictions en général.

Le tabac en France cause la mort d'environ 75 000 personnes, dont 15 000 femmes. Pendant un temps, le chiffre d'environ 1000 morts par tabagisme passif a été évoqué, mais il semblerait que ce chiffre soit en baisse, en raison entre autres des lois prohibant l'usage de la cigarette dans les lieux publiques (question de santé publique pour les personnels de restauration en particulier), et peut-être d'une certaine prise de conscience (il est maintenant d'usage d'aller fumer sur le balcon plutôt que dans une pièce où des enfants se trouvent …). En 1975, on pouvait compter 6 cigarettes fumées par jour et par habitant. On en est aujourd'hui à 4, dont 0,6 cigarettes roulées et 0,5 provenant de l'étranger. On peut noter que, entre 75 et nos jours, on a vu les ventes pour les hommes passer de 9 à 3,5 cigarettes manufacturées par jour alors que ce même chiffre passait chez les femme de 2 à 2,5, avec un pic à 3 en l'an 2000. Ainsi, si la consommation diminue chez les hommes, elle progresse chez les femmes. Les femmes sont entrées 50 ans plus tard dans le tabagisme, mais « rattrapent rapidement leur retard » en la matière !

Il est donc assez logique d'observer que la mortalité par cancer du poumon est en baisse chez les hommes depuis le début des années 90 (loi Evin), d'environ 1% par an, alors qu'elle est en hausse chez les femmes, d'environ 4% par an depuis 1984. On peut noter que la mortalité par cancer du poumon chez les femmes dépasse en ces instants même la mortalité par cancer du sein.

Si le cancer du poumon est la principale pathologie causant une mort prématurée chez les fumeurs, il est à noter que bien d'autres pathologies sont en rapport avec le tabagisme. D'autres types de cancer y sont imputables (estomac, foie, pancréas, col de l'utérus, vessie, leucémie myéloïde, rein), mais on peut citer aussi les pathologies cardiovasculaires (hypertension, cardiopathies ischémiques, accident vasculaire cérébral –AVC-, artérite, …) et les maladies pulmonaires (bronchopneumopathie obstructive -BPCO-, emphysème, infections, …). L'ensemble de ces pathologies représente un bon quart de la mortalité imputable au tabac.

Les thérapeutiques utilisées face à ces addictions évoluent rapidement, et en particulier les traitements médicamenteux. Une de leurs cibles est bien souvent en relation avec la dopamine, véritable médiateur du plaisir mis en cause dans toutes les addictions, molécule marquant la saillance d'un stimulus et impliqué dans le « circuit de récompense » alors mis en jeu (système mésolimbique : Nucleus Accubens, Aire tegmentale ventrale, cortex préfrontal, …). Ce circuit de récompense semble bien être le principal mécanisme motivant l'usage de drogue (revue de Lynch et al. 2013).

Toutes les drogues, de la nicotine à l'héroïne en passant par les psychostimulants et les hallucinogènes augmentent la concentration de dopamine dans le Nucleus Accubens. D'ailleurs, supprimer ou interrompre ce circuit peut abolir les auto-administrations de drogues (en particulier pour les psychostimulants).

Les circuits glutamaergiques entrent aussi en jeu dans la consommation de drogues, particulièrement dans les formes de « toxicomanies » déjà bien établies, et dans les cas de rechutes.

On assiste durant l'usage répété de substances psychoactives addictives à une diminution du fonctionnement du système mésolimbique par diminution des effets liés à la dopamine, ce qui pourrait conduire lors de tentatives d'abstinence à la rechute.

Enfin, l'exposition chronique à une substance addictive peut conduire à des modifications épigénétiques de l'expression des gènes impliqués, expliquant en partie les risques de rechutes existant même après de longues périodes d'abstinence.

Ces différents éléments pourraient être des cibles thérapeutiques de médicaments visant à lutter contre les addictions ; mais pour l'instant, ces voies ne sont pas encore pleinement explorées.

Dans ce cadre, l'activité physique, que ce soit de l'exercice courant ou plus spécifiquement le sport est potentiellement un traitement non pharmacologique des addictions, visant différents étapes des processus addictifs, et ayant des bénéfices secondaires importants (prévention de pathologies et problèmes découlant des addictions, tels que le diabète ou l'obésité).

L'exercice physique active les mêmes voies de récompense que l'abus de drogue, augmentant les concentrations en dopamine et leur liaison aux récepteurs impliqués. Ces effets pourraient être bénéfiques pour limiter l'utilisation de drogues, ainsi que la vulnérabilité initiale aux drogues.

L'exercice physique et le sport ont aussi la particularité de diminuer les concentrations en glutamates dans le striatum, limitant la sur-stimulation glutamaergique liée à l'usage répété de drogues.

Mais il n'est pas aisé d'identifier les « cibles potentielles » de l'exercice physique, ou pour le moins les conditions les plus utiles pour avoir un effet mesurable sur les comportements addictifs.

Dans ce mémoire, nous tenterons d'explorer (de façon non-exhaustive) comment l'exercice physique ou le sport peuvent être utiles pour lutter contre les pathologies addictives, et particulièrement contre le tabagisme. Dans une première partie seront évoqués les principaux mécanismes des addictions, et plus particulièrement du tabagisme. Dans une seconde nous verrons

comment l'activité physique peut avoir un effet bénéfique pour agir contre ces addictions, prévenir les rechutes et agir contre le syndrome de sevrage, par exemple. Enfin, nous exposerons en troisième partie les résultats d'un questionnaire publié dans différents forums internet traitant en particulier de l'observance des patients quant aux conseils donnés par les médecins et par les pharmaciens.

Partie 1 :

Action des substances addictives : du récepteur spécifique au renforcement du comportement.

Toutes les substances addictives ont la particularité d'agir sur le système limbique, ou pour le moins une partie spécifique de ce système, le système de récompense (Neuroscience de l'addiction, COROMA, 2009 et publications de G. Lagrue, en particulier en 2004). Le système limbique est un réseau de voies nerveuses intégrant certaines structures situées en profondeur dans les lobes temporaux, telles que l'hippocampe (mémorisation des souvenirs liés à une expérience), l'amygdale (valeur émotionnelle d'un évènement), l'hypothalamus (régulation des fonctions corporelles), et le cortex préfrontal (fonctions cognitives, planification, motivation et prise de décision) qui influe sur le système endocrinien et le système nerveux autonome (homéostasie). Le système limbique a, entre autres, pour rôle de renforcer les comportements essentiels à la survie de l'individu (et de l'espèce) tels que la procréation, la prise alimentaire, et les mécanismes de défense contre les prédateurs. Ce système est un carrefour où se croisent et se gèrent les informations en provenance de diverses structures cérébrales ayant pour but la mise en œuvre d'un comportement adapté à chaque situations rencontrées.

Ces substances addictives ont en commun d'agir sur le système de récompense, et en particulier sur une zone appelée Aire Tegmentale Ventrale (ATV), au centre du cerveau. Plusieurs autres structures du système Limbique l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux (respiration, élimination, température corporelle, sexualité, mais aussi contact sociaux …). Elle transmet ensuite l'information à une structure plus en avant du cerveau, le Noyau Accubens (NAcc). C'est grâce à ce circuit que les actions « bénéfiques » sont repérées et renforcées, pour être par la suite reproduite dans un contexte (stimulus) comparable. Et ces neurones utilisent comme médiateur la dopamine (DA).

Il a été montré (Shultz, 1998/2000) que des singes qui recevaient une récompense inattendue voyaient les neurones du système de récompense développer une activité plus forte en produisant fortement de la dopamine. Quand la récompense était attendue, cette production était moindre, les neurones s'activant « normalement ». Si la récompense attendue n'arrivait pas, les neurones dopaminergiques avaient une activité fortement réduite conduisant à une concentration en dopamine en dessous de la normale. On peut donc dire que la dopamine informe le système nerveux de la différence entre ce qui est attendu et ce qui est reçu : la dopamine marque la saillance d'un stimulus. On ne peut pas dire que la dopamine est responsable d'un état hédonique : elle serait plutôt le signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans un contexte donné.

Les substances psychoactives addictives peuvent être classées en trois groupes : celles qui excitent, celles qui ralentissent, et celles qui entrainent des hallucinations. Toutes impliquent des

comportements, vitesses d'apparition des effets et de tolérance, syndromes de sevrage, et effets à court et à long termes variables selon le produit même.

Ces substances ont des effets spécifiques sur le cerveau, mais ont pour point commun d'entrainer une augmentation de la libération de dopamine dans le système de récompense, avec un apprentissage qui favorisera les prochaines consommations. La prise de substance entrainera systématiquement une augmentation de concentration en dopamine. Pourtant, ce n'était habituellement que lorsque le comportement entrainait une conséquence positive et inattendue que cette concentration augmentait. Le cerveau cherchera donc un nouvel équilibre pour fonctionner « normalement » en présence de ces substances psychoactives, et se régulera pour s'y adapter. Par exemple, au niveau neuronal, le nombre de récepteurs à la dopamine diminuera, et ainsi le signal d'apprentissage sera moindre. En conséquence, le cerveau perdra sa capacité à signaler un apprentissage d'un comportement intéressant pour la survie de l'individu et ainsi sa motivation à le reproduire (processus d'opposition aux drogues, Koob et al. 2008).

Peu à peu, les consommations répétées conduiraient aussi à diminuer le métabolisme dopaminergique : l'individu « addict » qui consommerait dans « le but » de rétablir son niveau de base en dopamine conduirait celui-ci à poursuivre sa diminution. Cela serait donc l'un des processus l'incitant à répéter encore et encore la prise de la drogue en question.

Les substances addictives psychoactives n'interagissent pas uniquement qu'avec le système dopaminergique. Par exemple, on peut citer le système sérotoninergique, qui est impliqué dans les processus de régulation de la température, du sommeil, de l'humeur, de l'appétit et du sommeil. En particulier cocaïne, LSD et amphétamines ont une action sur ce système.

I) La nicotine

La cigarette contient des centaines de substances et peut être encore plus lors de la combustion de celle-ci. La nicotine semble être le principal acteur de l'addiction au tabac mais d'autres alcaloïdes pourraient être impliqués, et d'autre part, différentes substances, comme l'ammoniac, modulent l'activité de la nicotine.

La nicotine, lors de la consommation de tabac, passe par la muqueuse buccale, nasale, et pulmonaire, et se répand très rapidement dans tout le corps. La partie qui est inhalée arrive au cerveau en moins de 8 secondes, soit à peu près deux fois plus vite qu'avec une intra-veineuse. De plus, la nicotine ainsi absorbée ne subit pas l'effet de premier passage hépatique, qui entraine, dans le cas de toute autre forme d'administration, une diminution quasi immédiate de la fraction disponible en nicotine. La biodisponibilité, qui est diminuée par ces voies-là, est quasiment de 100% par voie inhalée.

La nicotine « mime » l'action dans le cerveau de l'acétylcholine (Ach) en se fixant sur l'un de ses deux récepteurs. L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans les communications entre neurones et muscles (qu'ils soient à fonction motrice, cardiaque, ou digestive) ; l'Ach joue aussi un rôle important dans la gestion des cycles veille-sommeil.

Quand l'Ach est libérée dans la fente synaptique, elle se fixe rapidement sur les récepteurs ad-hoc (nicotiniques ou muscariniques) et/ou est dégradée par des enzymes, dont l'acétylcholinestérase. La nicotine assure les mêmes fonctions (ne se fixant que sur les récepteurs

nicotiniques), mais n'est pas dégradée de la même façon par les enzymes. Cela permet à cette substance de rester plus longtemps dans la fente synaptique et d'avoir une action plus longue, plus marquée en restant fixée sur les récepteurs. Ceci implique bon nombre des effets de la nicotine, comme une capacité de concentration accrue, une sensation de détente, une amélioration de l'humeur, une sensation d'éveil et de plaisir. Temps de réaction, anxiété et appétit diminuent ainsi.

Il est important de noter ici que l'acétylcholine est un stimulateur les neurones dopaminergiques du système de récompense ; l'action directe de la nicotine est ici évidente. Mais une action indirecte peut être aussi observée : lors d'un apport massif de nicotine, comme pendant une bouffée de cigarette inspirée profondément, les neurones excitateurs qui stimulent les neurones produisant de la dopamine (système glutamaergique) sont activés pendant que les neurones inhibiteurs (gabaergiques) qui freinent les neurones dopaminergiques sont désactivés. De plus, les enzymes qui dégradent l'Ach (dont l'Ach-estérase) ne s'attaquent pas à la nicotine et il en résulte une concentration élevée de dopamine pendant bien plus longtemps qu'avec une simple stimulation avec de l'Ach, et il en résulte un signal d'apprentissage puissant favorisant le renouvellement du comportement tabagique. Il est à noter dès à présent que ce fait pourrait être une piste concernant l'action de l'exercice physique dans le cadre d'une possible activité contre le tabagisme.

Quand la consommation de tabac se prolonge, les neurones concernés voient le nombre des récepteurs nicotiniques augmenter dans « le but » de réguler l'afflux massif de nicotine qui a lieu de façon intermittente mais régulière. Cette régulation serait le fait de modifications épigénétiques. Et quand la personne est privée de tabac, donc de nicotine, elle ressent un manque physique qui peut être expliqué en partie par ce fait. Plus de récepteurs à stimuler pour obtenir un signal constant et moins de nicotine égale une baisse drastique de la concentration en dopamine dans le système de récompense, appelant fortement l'ex-fumeur à réitérer son ancien comportement : fumer. C'est une des composantes du « craving », cette pulsion puissante et incoercible qui conduit « l'addict » à consommer à nouveau, bien souvent en partie contre sa volonté même. Bien sûr, la sensation de craving peut avoir lieu en dehors de tout manque physique, à grande distance du sevrage de la substance considérée. Nous étudierons plus loin les composantes de ce craving, explorant pourquoi cela pourrait représenter une cible intéressante pour l'activité physique comme moyen de le freiner.

Evoquons les autres substances principalement utilisées dans le cadre des pathologies addictives. Ceci est important car bien souvent les dépendances sont entremêlées. Les addictions sont « interdépendantes » pourrait on écrire dans un jeu de mot discutable.

II) L'alcool

L'alcool, ou éthanol, est une des principales substances addictives en termes de mortalité et de morbidité évitable. De plus, cette addiction est bien souvent liée à la dépendance à la cigarette. L'alcool est transmis dans l'ensemble du corps après son absorption par le système digestif, et particulièrement au cerveau où il interfère avec les systèmes sérotoninergiques, endorphinergiques, et bien sûr, dopaminergiques. Il n'y a pas de récepteur spécifique à l'alcool actuellement identifié ; cette molécule agirait un peu partout dans le cerveau en activant les neurones inhibiteurs (GABA) et en freinant l'action des neurones dits excitateurs (Glutamate). Ceci provoque un effet de ralentissement général du fonctionnement du système nerveux central (SNC), provoquant euphorie

et bien-être (effets transitoires), calme, relaxation, somnolence, diminution de la motricité, ralentissement de la fréquence respiratoire, nausées, voire même coma selon la dose consommée et la tolérance de l'individu. Le fonctionnement, entre autres, de l'hippocampe est perturbé, expliquant les effets biens connus d'amnésie lors d'abus d'alcool. Le jugement est affecté lui aussi.

Mais, à l'inverse du reste du cerveau, l'éthanol a pour effet dans le système de récompense de rendre inactifs les neurones inhibiteurs dopaminergiques. Ainsi, l'absorption d'alcool provoque la libération de dopamine dans ce système de récompense. Et comme dans le cas des autres drogues, ce signal d'apprentissage renforce le comportement et augmente la probabilité d'une future consommation.

La multiplication des consommations d'éthanol dans le temps implique certaines conséquences : en particulier, le foie dégrade de plus en plus vite l'éthanol, par stimulation enzymatique, diminuant ainsi la sensation d'ivresse (un des aspects de la tolérance à l'alcool – accoutumance-). Le cerveau s'adapte lui aussi à ces consommations répétées, dans le but d'avoir un fonctionnement « normal » lors de prise d'éthanol. Tout ceci incite l'individu à augmenter fréquence et quantités dans le but de ressentir des effets constants. En l'absence d'alcool, un cerveau « addict » à cette drogue deviendra « sur-stimulé », de par l'absence d'activation du système gabaergique (inhibiteur) et de la stimulation du système glutamaergique (excitateur). Cela conduit à de l'agitation, de l'insomnie, et un risque accru de crises d'épilepsie. D'autre part, l'alcool a tendance à provoquer une mort neuronale, et le volume cérébral diminuera lors de consommation longuement répétée, en particulier celui du cortex préfrontal, causant des déficits cognitifs parfois importants (syndrome de Korsakoff, avec troubles de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'humeur).

En bref, on peut dire que l'alcool induit une augmentation de la concentration en dopamine dans le système de récompense. En son absence, à cause des adaptations liées à une utilisation répétée (tolérance), cette concentration diminue fortement, et cela conduit à diverses manifestations regroupables sous le terme de syndrome de sevrage.

III) Le cannabis

Le cannabis est la drogue illégale la plus utilisée en France. Son principal inconvénient, outre les conséquences liées à ses effets psychoactifs (syndrome amotivationnel, etc.), est la toxicité liée à la combustion du mélange tabac-cannabis utilisé dans ces situations-là. Un joint est 5 à 7 fois plus toxique qu'une cigarette, en termes de production de goudrons et substances cancérigènes, ainsi qu'en termes de monoxyde de carbone. Et pour cause, entre autres : un joint est fabriqué en mélangeant de la résine de cannabis à du tabac classique. Il est donc important de noter qu'une dépendance au cannabis est très souvent liée (plus de 90%) à une addiction à la nicotine.

Dans le cerveau on peut trouver des substances aux propriétés proches de celles contenues dans le cannabis, et de la molécule principalement impliquée, à savoir le tétrahydrocannabinol (THC) : les cannabinoïdes endogènes. Et leur chef de file, l'anandamide.

Les cannabinoïdes sont impliqués dans les sensations procurées par l'effort prolongé, alors qu'on pensait avant que les sensations d'anesthésie et d'ivresse à l'effort physique étaient liés aux endorphines (opiacés endogènes). Il semble donc que les rôles soient plus partagés qu'ils ne paraissaient l'être auparavant, voire même dans ce cas presque intégralement réparti sur l'action des cannabinoïdes endogènes. Mais ce n'est certainement pas leurs seuls rôles. Anandamide et

cannabidiol, entre autres, jouent des rôles précis dans des domaines aussi variés que la douleur, certaines questions psychiatriques (rôle protecteur du cannabidiol dans la schizophrénie (?)), etc.

Les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) interviennent dans la modulation de bon nombres de neurones, influençant certains processus comme la mémorisation et l'apprentissange, le contrôle moteur, la perception de la douleur et sensorielle, et ont une influence sur le système immunitaire.

Le THC se fixe sur les récepteurs à l'anandamide, mais avec des effets plus importants. Les cannabinoïdes ne sont pas des neurotransmetteurs à proprement parler mais plutôt des neuromodulateurs influençant le fonctionnement des synapses. Les récepteurs (CB1 en particulier) sont situés en pré-synaptiques, et les endocannabinoïdes synthétisés en post-synaptiques viennent se fixer dessus, modulant ensuite la synthèse et la sécrétion des neurotransmetteurs classiques.

Ainsi, le THC viendra bloquer les neurones inhibiteurs du système dopaminergique dans le système de récompense. L'effet sur la sécrétion de dopamine n'est pas sans évoquer l'effet de l'alcool, bien que les récepteurs soient différents. Le comportement de consommation du cannabis s'en retrouve ainsi renforcé.

Mais peu à peu, au cours des consommations, le nombre et la sensibilité des récepteurs aux cannabinoïdes diminuent, et il faut donc augmenter les doses pour obtenir un effet constant. De la même façon, un consommateur régulier sera moins sensible aux endocannabinoïdes produits par son corps.

On estime à 10% la part des consommateurs réguliers de cannabis « addicts ». Parmi les conséquences d'une consommation régulière, on citera le syndrome amotivationnel, mais aussi l'apparition de troubles psychotiques et de comportements paranoïdes au moins révélés (sinon induits) par cette consommation. Ces derniers éléments restent controversés (Laqueille 2005, Fattore et al 2008, etc)

IV) La cocaïne

La cocaïne a pour effets une forte euphorie et une importante stimulation transitoire, avec idées de grandeur, de toute puissance, une impression d'énergie infinie, une diminution de la sensation de faim, des sentiments d'exaltation, d'intelligence débridée, d'invincibilité, et d'agitation motrice, voire même de l'agressivité. Ces effets sont d'apparition rapide et de courte durée. Quand elle est fumée (crack), ses effets sont d'apparition encore plus rapides (quelques secondes), plus puissants, et encore plus transitoires (5 à 10 minutes avant la redescente). Injectée, la « montée » peut durer 20 à 60 minutes. Sniffée, l'effet peut durer jusqu'à 1h30. Ensuite, on assiste à une phase de « descente », avec dépression, anxiété, tensions musculaires, le tout étant très désagréable. Ce phénomène est une des incitations à reprendre rapidement une nouvelle dose (craving puissant). Parfois d'autres substances sont utilisées pour atténuer les effets de cette descente, à savoir de l'héroïne, du cannabis, ou des tranquillisants. Il est par ailleurs fréquent de constater que les « addicts » à la cocaïne sont fumeurs de tabac.

La cocaïne agit en inhibant la recapture de la dopamine dans la fente synaptique, mais aussi de la sérotonine, et de la noradrénaline. Ces médiateurs, qui de ce fait restent plus longtemps en place dans la fente synaptique, voient leur activité décuplée. Sans recapture il n'y a pas de « recyclage » de ces neurotransmetteurs, et leurs réserves sont vite lessivées, conduisant à une forte

diminution de leur concentration lors de la phase de descente, expliquant ainsi au moins partiellement les effets négatifs ressentis. La cocaïne a des effets aussi variés que les neurones qu'elle touche. Un neurone moteur ? Action motrice. Un neurone sérotoninergique ? Troubles du sommeil et diminution de l'appétit, etc.

Et au niveau du système de récompense, la dopamine, qui n'est plus recapturée, voit son action anormalement prolongée. Comme pour les autres addictions, le comportement de consommation en est donc renforcé.

La consommation chronique conduit à une augmentation du nombre de récepteurs sur les neurones inhibiteurs, le cerveau s'adaptant en intervenant en amont de la synapse dopaminergique, dans le « but » de stopper les neurones producteurs de dopamine.

V) L'héroïne

L'héroïne se fixe sur les récepteurs aux opiacés des neurones qui reçoivent habituellement les endorphines (substances endogènes de type morphinique). La localisation physiologique de ces neurones est en rapport avec leur action : diminution de la douleur, contrôle de la respiration, transit intestinal, contraction pupillaire, modulation hormonale, initiation du sommeil, et dans les sensations de plaisir et d'euphorie ainsi que la diminution du stress. La plupart du temps les endorphines ont un rôle inhibiteur mais elles peuvent aussi exciter certains neurones.

Durant une activité physique intense ou pendant un stress, les endorphines sont libérées, et peuvent conduire à une détente de l'organisme, voire même à l'euphorie, avec diminution de la douleur. L'héroïne est bien plus « puissante » que les endorphines et produit par conséquent des effets biens « supérieurs ».

L'héroïne produit une diminution de l'activité des neurones inhibiteurs (ceux qui freinent les neurones produisant la dopamine) du système de récompense, provoquant une augmentation de la concentration en dopamine, ce qui constitue un puissant signal d'apprentissage qui renforce le comportement de consommation et augmente la probabilité de futurs usages.

L'utilisation prolongée d'héroïne provoque des adaptations du cerveau qui consistent en la diminution de la sensibilité des récepteurs endorphiniques ainsi que de leurs nombres. Cela est un des éléments qui explique le besoin qu'un utilisateur chronique aura d'augmenter quantité et fréquence des administrations pour obtenir un effet au moins constant. Mais on peut très vite observer une diminution des effets positifs parallèlement à l'augmentation des effets négatifs en cas de privation. C'est le syndrome de sevrage à l'héroïne.

VI) Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) agissent d'une façon qui n'est pas sans rappeler le mode d'action du cannabis ou même de l'héroïne. Bien sûr, les récepteurs impliqués et les voies neuronales ne sont pas les mêmes. Mais il y a action sur le système inhibiteur, en particulier dans le système de récompense déjà évoqué de nombreuses fois. L'action sur le système dopaminergique est confinée à

l'ATV, par l'entremise des récepteurs GABA A alpha 3 (action agoniste sur les neurones dopaminergiques), alors que les récepteurs qui sont impliqués dans l'effet somnifère et anxiolytique de ces substances sont plutôt de type GABA A alpha 1 (action agoniste sur les neurones inhibiteurs). Les BZD ont beaucoup moins d'affinité pour les récepteurs alpha 3, mais cependant Il résulte de cette différence d'action, dans le système de récompense une augmentation de la concentration dopamine. Et comme « à l'accoutumée », cette augmentation des niveaux de dopamines dans le système limbique procure au cerveau un fort signal d'apprentissage renforçant le comportement de consommation chez certaines personnes « prédisposées ».

L'effet addictogène des BZD est lui-même « renforcé » par la tolérance induite par ces molécules. Un usage prolongé de ces médicaments entraine un effet moindre d'inhibition lié au système gabaergique, conduisant à une hyper excitation liée au système glutamaergique qui prédomine peu à peu. Pour rétablir l'équilibre, l'individu prédisposé est alors contraint à augmenter les doses et la fréquence d'administration de ces produits. Ainsi, les modifications des niveaux de dopamine perdurent, voire augmentent en intensité impliquant une répétition des comportements de consommation.

VII) Dépendance

Comme nous l'avons vu jusqu'ici, toutes les « drogues », légales ou non-légales (une distinction bien artificielle) conduisent à une augmentation de la dopamine synaptique dans le système de récompense, en plus des effets spécifiques à chaque substance. Il était utile de le rappeler, car le sport peut induire le même genre d'effets et pourra donc théoriquement être utile dans le traitement des addictions.

A chaque fois ces effets communs et ceux plus spécifiques pourront être une cible thérapeutique ; plus particulièrement, l'exercice physique pourra avoir un grand intérêt dans certains de ces domaines.

Une concentration en dopamine accrue, synonyme de plaisir et de bien-être, est un fort signal d'apprentissage, renforçant un comportement perçu par l'organisme comme bon et attrayant. Il se forme alors un circuit de jugement court, éliminant en grande partie la phase réflective de la boucle de décision. C'est en partie pour cela que le craving, cette pulsion irrésistible à consommer, conduit très souvent à l'utilisation de la drogue malgré la connaissance des effets négatifs de la substance.

La consommation répétitive de ces substances conduit le cerveau à s'adapter, pour tenter de maintenir son équilibre. Différents mécanismes sont à sa disposition pour cette adaptation :

- La diminution du nombre de récepteurs à la surface des neurones
- La modification de la sensibilité de ces récepteurs
- La diminution des quantités de neurotransmetteurs libérés
- L'activation de gènes jusque-là inactifs

Tous ces mécanismes sous-tendent la tolérance qui s'installe bien souvent lors de consommations répétées de ces substances psychotropes. L'individu augmente alors doses et fréquences d'administrations pour maintenir les effets ressentis. Si une utilisation occasionnelle procure une sensation décuplée de plaisir et de bien-être par rapport au fonctionnement naturel,

une utilisation chronique conduit le cerveau à s'adapter pour diminuer les effets de la substance, et l'individu pourra ressentir tristesse, anxiété et irritabilité (dysphorie). Cet état négatif est un des éléments le conduisant à consommer de nouveau, non plus pour ressentir les effets positifs liés à la substance mais plutôt pour en réduire les aspects négatifs ressentis lors de l'arrêt de la consommation (manque). La frustration qui en découle peut le pousser à augmenter les doses, voire à changer de substance ou de voie d'administration. Il ne consomme plus pour améliorer son état normal mais pour le retrouver, même si la « nostalgie » du plaisir initial est une caractéristique longtemps présente chez cet individu. Et peu à peu, retrouver l'état « normal » devient de plus en plus compliqué, inatteignable. Consommer la substance psychoactive devient une nécessité toujours plus pressante.

A côté des adaptations conduisant à une tolérance croissante, des mécanismes moléculaires sont mis en jeu expliquant en partie comment l'usage chronique de substances psychoactives addictogènes usurpe et modifie le fonctionnement du cerveau. A court terme, on observe la suractivation d'une protéine nommée CREB, qui agit en stimulant l'expression de certains gènes, dont un en particulier provoque l'inhibition des neurones à dopamine via une dynorphine. Le système de récompense s'en retrouve partiellement désactivé.

A plus long terme, la protéine delta FosB, molécule très stable, restera en surexpression, et sera active dans les neurones longtemps (des semaines, voire des mois) après une prise chronique de psychotropes. Son action engendre l'activation de gènes qui vont entrainer des modifications structurales des neurones.

VIII) Sevrage

Les neurones qui se sont adaptés à la présence chronique de psychotropes seront violemment déséquilibrés lors du sevrage (absence subite de la substance en question). En effet, le cerveau ne s'adapte pas immédiatement à l'absence de la substance addictogène. Différents symptômes caractéristiques de la substance ont alors lieu, et le retour à l'équilibre se fait en un temps variable, fonction du produit et de facteurs personnels. Malgré ce retour à l'équilibre, le cerveau reste alors vulnérable pendant une très longue période face aux psychotropes, avec un risque de rechute élevé. Et il n'est pas certain que les modifications observées durant l'usage chronique du psychotrope ne soient pas « irréversibles », ne cédant pas après une longue période d'abstinence.

IX) L'addiction

Il ne faut pas confondre dépendance et addiction. L'addiction découle entre autre de la dépendance d'un individu à un produit. Cette dépendance est le mécanisme par lequel la consommation régulière engendre un déséquilibre du fonctionnement neurobiologique de l'individu. Ceci génère un malaise physique et psychique qui pousse l'individu à continuer la consommation, comme on l'a vu, non plus pour en ressentir les effets positifs mais pour en éviter les aspects négatifs. Ce comportement peut alors mener à l'addiction, qui ne touche qu'une partie des

consommateurs chroniques de substances psychoactives. Celle-ci est caractérisée par un besoin irrépressible de consommer la substance en dépit des conséquences négatives pour l'individu (craving). L'addiction est une maladie liée à la mise en place d'apprentissages pathologiques. On assiste alors à un glissement de comportements sous le contrôle de décisions conscientes vers des comportements automatisés et compulsifs. D'une boucle décisionnelle longue, corticale, on passe à une boucle courte, presque « pavlovienne ».

Il en découle que l'addiction peut être une pathologie qui n'implique pas l'usage de substances mais peut aussi apparaitre pour des comportements tels que la prise alimentaire, le jeu, le sexe, etc. Ici, nous ne traiterons que des addictions aux substances.

Le point commun de toutes les substances psychoactives addictives, on l'a vu, est d'entrainer une augmentation de la dopamine libérée dans le système de récompense. Ceci pourrait être l'explication du fait que de nombreux addicts sont dépendants à plusieurs substances (nicotine et cannabis, nicotine et alcool, etc.).

Une addiction se traduit non seulement par l'importance accordée à la substance mais également à l'ancrage en mémoire des éléments qui lui sont associés. On l'a vu, la libération de dopamine est liée à la valeur que porte l'individu à la substance considérée, pourrait-on écrire dans un résumé un peu rapide. Les « indices » qui motiveront le comportement de consommation, peuvent être ancrés très profondément et pourront à eux seuls déclencher le désir de consommation (la vue de poudre blanche dans une revue, une seringue entrevue chez le médecin, ou même une personne fumant dans un film). La seule motivation n'est alors plus le but final (obtenir l'effet) mais un automatisme influencé par la somme des « indices » associés par le passé à la consommation de psychotropes. Pour le fumeur, on peut citer le stress du travail, les collègues, le café à la fin du repas, les embouteillages lors du trajet, etc. La personne enchaine des associations de type stimulus-réponse dans lesquelles elle n'a plus accès aux conséquences de son comportement !

Le renforcement de cet apprentissage expliquerait le taux élevé de rechute des patients qui rencontrent les « indices » auxquels ils étaient confrontés. Et la société, de nos jours, regorgent d'indices, de stimuli pouvant conduire à une consommation. L'addiction replacerait les mécanismes d'apprentissages neuronaux et de la mémoire.

Dès la première prise de psychotropes on peut observer d'importantes modifications, dont certaines sont réversibles, mais d'autres persistent après l'élimination de la substance. Durant la répétition des prises, les modifications vont se cumuler et parfois devenir irréversibles, ou pour le moins franchement durables. Les synapses seront les cibles de ces modifications (expression des récepteurs en particulier) et plus généralement l'expression des gènes, le tout jouant un rôle important dans le stockage mnésique.

L'addiction se caractérise par une perte de contrôle. L'alcoolique se dit qu'il ne boira qu'un seul verre. Et ce sont deux bouteilles qui y passent. Le fumeur abstinent pense pouvoir ne prendre qu'une seule cigarette pendant une soirée, mais rechute les jours suivants, etc. Le cortex préfrontal, très impliqué dans la prise de décision est affecté chez les personnes souffrant d'addiction. Il a été montré qu'une baisse de métabolisme basal y était observable chez des personnes ayant développé une addiction à différentes substances psychoactives. Mais ce métabolisme augmentera en présence « d'indices » liés à leur substance addictive, bien plus qu'en présence d'indices liés à une récompense « ordinaire ». La recherche de récompenses « naturelles » semble devenue impossible, et l'individu est alors incapable de stopper la recherche de substances psychoactives. Le consommateur d'héroïne souffrira d'anhédonie, et sera obnubilé par le fait de consommer cette substance.

X) Facteurs influençant la sensibilité addictive

Nous sommes inégaux devant la pathologie addictive. A consommation égale, un individu deviendra addict et un autre non. Pourquoi ? Plusieurs facteurs sont mis en jeu.

On peut citer en premier lieu la génétique. Les études de jumeaux monozygotes montrent le poids de l'héritabilité de ce « caractère ». Les études animales ont pu permettre de mettre en évidence un grand nombre de gènes dont différents allèles étaient mis en jeu dans les processus addictifs. De la variabilité de leurs expressions dépend la vulnérabilité addictive des animaux étudiés. Ainsi, on pourra mettre en évidence des profils génétiques favorisants. Mais il est difficile d'établir si ce profil d'expression est la cause ou la conséquence de l'addiction. Il est tout de même probable qu'un profil génétique déterminant un terrain favorable existe, même si de plus grandes recherches sont indispensables à sa mise en évidence. Les caractères génétiques pourraient influencer la création de molécules thérapeutiques selon la cible d'action identifiée.

Nous pourrons ensuite évoquer le stress qui, de par la sécrétion de glucocorticoïdes en grande quantité, augmente la sensibilité du cerveau aux psychotropes et favorise l'émergence de comportements addictifs chez les animaux sensibilisés à ce stress de façon répétée. L'inverse est aussi vérifié. Par exemple, une personne accro à la cocaïne sera plus sensible aux évènements stressants. Et que dire de la nervosité du fumeur ! Le stress est donc un facteur favorisant important en ce qui concerne la rechute. Et de plus, un stress précoce, durant l'enfance, ou in utero, pourrait modifier de façon définitive la sensibilité du cerveau aux substances addictives, en provoquant des anomalies de développement de cellules nerveuses de l'hippocampe.

Enfin, l'environnement et l'histoire personnelle (y compris durant l'adolescence) ont un rôle prédominant. L'adolescent, enclin à l'impulsivité et sujet à la prise de risque, sera naturellement « testeur » d'un certain nombre de substances psychotropes. Mais il est montré que la précocité de l'expérimentation en déterminera la dangerosité, à cause entre autre d'une plus grande sensibilité d'un cerveau en développement (12-25 ans) aux effets toxiques des psychotropes. Le cortex préfrontal est une des dernières régions du cerveau à devenir mature. Or, il est impliqué dans la prise de décision, le jugement et le contrôle des émotions. La prise précoce de substances psychoactives pourraient altérer le développement du cerveau et particulièrement du cortex préfrontal, augmentant la vulnérabilité de l'individu quant aux addictions à l'âge adulte. Si un environnement personnel délétère pourra avoir une influence néfaste sur la vulnérabilité aux addictions de l'individu, on peut aussi dire qu'un environnement « plaisant » sera protecteur sur ces mêmes critères. Ces aspects cognitifs et psychologiques sont complexes, et agissent finement sur la vulnérabilité finale de l'individu. L'histoire de chaque personne ne peut être négligée quand on observe ses comportements addictifs.

XI) Les traitements

L'organisme, et principalement le cerveau de l'individu addict, est littéralement « trompé » par les substances psychoactives addictives que l'individu s'administre. Il considère alors que ces psychotropes sont nécessaires à sa survie, impliquant des modifications durables dans le cerveau. Ainsi, même après une longue période d'abstinence, le comportement de consommation peut être réactivé par l'environnement (un détail observé, une situation favorisante), les personnes ou les objets qui y sont associés. Le craving peut persister durablement et peut être à la base d'une rechute même longtemps après la fin du comportement addictif. Ceci ne peut être traduit en un manque de volonté. Plutôt, on peut dire que l'individu est alors incapable de traduire cette volonté en un comportement effectif.

La voie dopaminergique du système de récompense est extrêmement liée et impliquée dans les processus motivationnels et décisionnels, desquels découlent les ressources attentionnelles et comportementales qui seront mobilisées selon les conséquences anticipées d'une action, comme nous l'avons déjà vu. Citons par exemple une personne qui a faim : la vue d'un aliment appétissant ou son odeur favorisera l'adoption d'un comportement visant à obtenir l'aliment.

De ces éléments découlent les différentes voies thérapeutiques. Les thérapies psychologiques, dont les thérapies cognitivo-comportemantales, sont indispensables au traitement des personnes addicts. Le but est de remplacer la motivation à consommer le produit par une motivation à pratiquer un autre comportement, inoffensif, celui-là. En association à la prévention des rechutes, elles contribueront à aider l'individu à élaborer de nouvelles associations stimulus-réponse qui n'impliquent ni l'usage d'une substance addictive ni l'appétence. En quelque sorte l'individu désapprendra ses comportements associés à la substance pour apprendre d'autres réponses adaptatives.

Les traitements pharmacologiques sont l'autre pan des thérapeutiques utilisées pour soigner les personnes addicts. Elles sont aussi nombreuses qu'il y a de substances addictogènes. On peut citer quelques exemples, comme les substances qui altèrent l'action du psychotrope sur l'organisme en limitant par exemple son effet positif : La buprénorphine par exemple, en tant qu'agoniste-antagoniste, annule l'effet de récompense lié à la prise de morphiniques. La naloxone limitera les effets de l'alcool en bloquant les récepteurs aux opiacés. On citera aussi les médicaments « aversifs » comme le disulfiram qui, par effet antabuse, rendra une consommation d'alcool quasi impossible à cause des effets extrêmement désagréables (et dangereux) qu'une prise concomitante impliquerait. Une autre action possible est de substituer les substances psychotropes potentiellement dangereuses (exemple de l'héroïne, qui est dangereuse directement par risque de surdose et indirectement à cause des risques d'infection liés au partage des seringues, ou à cause des substances adultérantes pour le moins douteuses, …) par des substances aux effets atténués (pas de flash, d'euphorie ou de bien-être particulier découlant de leur utilisation, mais atténuation partielle ou totale des effets négatifs liés au sevrage à cette classe de substances). On pourra évoquer la buprénorphine et la méthadone, mais aussi, d'une certaine façon, la nicotine contenue dans les patchs qui la délivrent de façon douce et continue. Enfin, certains traitements dits addictolytiques pourront être décrits tels que l'acamprosate, qui diminue l'appétence du buveur pathologique pour l'alcool. Beaucoup de recherches sont faites dans cette voie ; un grand bruit avait été fait il y a peu de temps autour du baclofène, qui atténuerait « miraculeusement » l'envie impérieuse de boire pour les alcooliques. Bien sûr, de plus amples recherches sont nécessaires pour aller dans le sens de telles affirmations.

Et puis nous citerons le sport, ou pour le moins l'exercice physique. Il découle de la pratique sportive une augmentation de la dopamine dans le système de récompense (Lynch et al., 2013). Ceci entre autre pourrait être une piste intéressante. Nous évoquerons ceci dans la partie qui suivra.

Partie 2 :

Le sport et l'exercice physique comme adjuvant au traitement des addictions ?

Il n'est pas aisé quand on considère l'exercice physique comme moyen potentiel de s'attaquer à la pathologie addictive, de déterminer les conditions favorables à l'obtention d'effets bénéfiques et celles qui provoqueront des effets négatifs. Etudions donc les effets de l'exercice physiques sur les différents stades de l'addiction (Les données que nous évoquerons ici sont compilées par Lynch et al. en 2013).

I) L'initiation

C'est la phase du passage d'un usage unique ou ponctuel de substance psychoactive à son usage répété. Il n'existe pas beaucoup de données sur l'effet de l'exercice physique sur les premiers temps de l'usage de substances psychoactives régulier. Mais des observations réalisées sur l'adolescent tendent à montrer une association négative. En effet, il est démontré que des adolescents ayant une activité physique intense (ado très actifs, ou encore impliqués dans des équipes de sports ou tout simplement qui font de l'exercice régulièrement) sont moins sujets que les adolescents « inactifs » ou peu actifs physiquement à l'usage de substances illégales ou de la cigarette, quantitativement et qualitativement. Cela aura aussi une influence sur l'utilisation de ces substances à l'âge adulte, qui sera moindre pour les personnes ayant eu une activité physique importante durant leur adolescence. Il est à noter que toutes les études ne montrent pas de tels résultats, étant parfois moins nettes quant aux conclusions à donner.

Diverses études animales montrent une augmentation de l'activité dopaminergique dans le système de récompense (ATV en particulier). Ces études montrent collectivement que l'exercice physique peut affecter les signaux dopaminergiques à différents niveaux, mettant en exergue son pouvoir à modifier la vulnérabilité individuelle durant l'initiation aux substances psychotropes. De plus chez les animaux qui courent en roue, certaines adaptations qui ont lieu lors de l'usage chronique de substances addictives sont retrouvées lors de la pratique de cet exercice. En particulier,

entre autres modifications spécifiques, cela provoque une diminution de la concentration en récepteurs D2 à la dopamine, un effet adaptatif en relation avec la vulnérabilité aux substances psychotropes. Une up-régulation des récepteurs D1 est aussi observée dans ces cas-là, autre signe d'une vulnérabilité aux substances addictives augmentée.

Ces études (et d'autres) tendent donc à montrer que l'exercice physique permet la diminution du renforcement positif lié à l'usage de différentes substances, avec de grandes variations selon les substances et selon les individus. Il est de plus montré que si un usage modéré diminuera cette vulnérabilité, un usage intense chronique pourra impliquer une augmentation de celle-ci. De là à faire la relation avec les sportifs de haut niveau qui s'entrainent intensément depuis l'enfance et qui « tombent » à la fin de leur carrière dans l'usage de substances psychoactives il n'y a qu'un pas que nous ne pouvons pour l'instant franchir, mais l'idée est là.

Des études de jumeaux montrent que le moins actifs physiquement des deux frères monozygotes aura plus de risques de développer plus tard une addiction à la cigarette ou aux substances illicites comparés au frère le plus actif.

Mais il semble que la relation entre exercice et addiction chez l'individu jeune soit aussi fonction du sport pratiqué. Par exemple, et de façon non-exhaustive, citons une utilisation d'alcool plus forte chez les jeunes hommes pratiquant le football Américain. Ainsi, le type de sport pourra participer à déterminer la vulnérabilité des individus à l'initiation à la substance psychoactive. Le niveau d'activité physique est aussi déterminant. En effet, pour chaque sport, l'intensité physique pratiquée est largement différente d'un individu à l'autre ; il devient donc dans ces circonstances difficile d'utiliser le type de sport pratiqué pour évaluer un effet protecteur ou à l'inverse facilitateur sur l'utilisation de substances addictives. L'implication dans l'équipe est aussi mise en jeu. En bref, il est décrit par les auteurs des associations variables selon les sports mêmes entre intensité et indépendamment implication dans l'équipe d'un côté et la vulnérabilité aux substances psychotropes d'un autre côté. L'influence de ces critères varie aussi selon le type de drogue concerné.

En conclusion de cette partie, il peut être écrit que bon nombre d'auteurs suggèrent que des programmes de prévention de l'usage des substances psychoactives utilisant le sport réduiront de façon plus efficace l'initiation à l'alcool, aux drogues illicites et donc au tabac. En ce qui concerne les bases neurobiologiques de ces considérations nous invitons le lecteur à lire la revue des données existantes sur le sujet de Lynch et al. en 2013.

II) Progression de l'addiction

La littérature (évaluée par Lynch et al. 2013) suggère que l'exercice physique aura une influence protectrice sur le passage de l'initiation à l'usage addictif des substances psychoactives.

Par exemple, des fumeurs occasionnels seront (modestement) influencés dans leur transition vers un usage régulier et chronique par l'intensité de l'exercice physique pratiqué.

On peut dire de plus que généralement, l'usage de substances illicites est plus faible chez les athlètes adultes que chez les non-athlètes, avec pour exception notable chez les hommes l'usage identique voire plus important d'alcool.

Des individus éduqués pour augmenter leur activité physique de façon créative pendant 4 semaines auront moins de chance d'utiliser drogues et alcool que des personnes non instruites dans ce sens.

L'exercice physique à une influence positive sur le comportement tabagique par rapport à des conditions de passivité physique.

De plus, des études récentes montrent un effet sur l'usage de drogues illicites chez des personnes dépendantes. On observe de comparables tendances pour les personnes utilisant le cannabis.

On peut aussi citer à titre d'exemple ces études (toujours évoquées par Lynch et al. 2013) qui décrivent une auto-administration en cocaïne moindre chez les animaux qui ont un usage chronique de la roue pour courir. Des résultats comparables ont été publiés pour la consommation de métamphétamine et d'alcool. Il est intéressant de constater que l'exercice physique chronique durant une plus ou moins longue période d'abstinence aura une influence protectrice sur le comportement de recherche en cocaïne. Des effets similaires ont été trouvés pour la nicotine.

Au niveau neurobiologique, on peut dire que l'exercice affecte les transmissions dopaminergiques et glutamaergiques qui sont mises en jeu lors de l'usage des drogues et du développement des addictions. L'usage de ces substances addictives conduit à une hypofonction mésolimbique, ce qui promouvra par la suite l'usage de substances psychotropes pour compenser la baisse du niveau de dopamine. La faculté de l'exercice physique à augmenter la transmission dopaminergique, particulièrement dans le système de récompense, pourrait protéger contre l'usage excessif de substances psychoactives. Une autre hypothèse serait de penser qu'une exposition massive au sport intense pourrait accroitre la vulnérabilité de développer un phénotype de type « addict ». Un dysfonctionnement de la transmission glutamaergique est aussi mis en cause dans les études d'auto administration chez l'animal ; le problème est donc véritablement complexe. Mais les résultats obtenus pour la cocaïne se retrouvent pour d'autres substances, telle la métamphétamine, l'héroïne ou l'alcool.

Les études animales tendent à montrer que l'exercice protège contre l'hyperstimulation des récepteurs au glutamate, chose qui arrive chez les animaux « normaux » soumis à une exposition chronique de diverses substances addictives. L'exercice forcé ou volontaire (course en roue) conduit à une diminution des niveaux de glutamate dans le striatum et l'hippocampe. Il implique aussi des modifications dans l'expression des récepteurs au glutamate dans ces zones.

Il est suggéré dans certaines études (toutes compilées chez Lynch et al. 2013) que l'effet de l'exercice sur une auto-administration excessive de substances psychoactives peut impliquer à la fois la transmission dopaminergique et glutamaergique. De plus, l'intensité et la durée de l'entrainement physique joueront sur la plasticité des récepteurs glutamaergiques, impliquant la possibilité que l'importance de l'entrainement pourrait déterminer l'efficacité de la réduction de la vulnérabilité lors du passage de l'initiation à l'usage chronique.

III) L'exercice physique et le syndrome de sevrage

De façon générale, le syndrome de manque et de sevrage incluent des symptômes aussi variés que l'anhédonie, un affect négatif et une dysphorie parfois importante, et bien évidemment un craving parfois insupportable. Ces symptômes font partie des principaux promoteurs d'un futur usage de substances psychoactives. Dans ce cadre l'exercice et le sport sont proposés comme traitement des addictions en s'attaquant au syndrome de sevrage même réduisant ainsi le risque de rechute.

Chez les fumeurs, de nombreuses études sont actuellement publiées et montrent l'efficacité de l'exercice physique. Une méta-analyse citée par Lynch et al. en 2013 montre que l'exercice physique a des effets sur la dépendance à la cigarette, de par son action sur le craving, les symptômes de manque, et ses effets dépressogènes et anxiogènes, et possède aussi des effets positifs directs sur la consommation de tabac.

Parmi 15 études, 12 affirment que l'exercice a une influence intéressante sur le craving du fumeur. On a montré aussi que l'exercice physique léger ou modéré à des effets comparables sur le syndrome de sevrage du fumeur ainsi que sur la dysphorie habituellement observée. Mais il faut noter que si l'intensité de l'exercice augmente les résultats tendent parfois à s'inverser.

On possède très peu de données sur les effets de l'exercice sur les symptômes du sevrage pour les autres substances addictives.

Chez l'animal, les résultats sont proches de ce que l'on observe chez l'Homme, l'exercice physique (course sur roue volontaire) diminuent le stress, l'anxiété et la dépression, et particulièrement chez des rats adultes exposés in utéro à l'alcool. Il faut remarquer que les effets de l'exercice sont parfois sexe-dépendant.

Une hypoactivité dopaminergique dans le système de récompense est mise en cause lors du sevrage impliquant entre autre anhédonie, affects négatifs et craving. L'exercice peut remonter ces niveaux de dopamine, même dans certains modèles de pathologie (hypertension, épilepsie, etc). Ces résultats suggèrent que l'exercice pourrait régulariser, normaliser l'hypofonctionnement mésolimbique qui apparait lors de l'usage chronique de substances psychoactives, pendant les premières phases du sevrage, avec une influence tant sur les voies dopaminergiques que sur les voies glutamaergiques. L'effet dépendrait tout de même de la substance considérée.

En résumé, l'exercice physique peut potentiellement servir comme une intervention durant le syndrome de sevrage en rapport avec sa capacité à up-réguler la transmission dopaminergique et à normaliser la transmission glutamaergique (notamment pour l'alcool).

IV) Effets de l'exercice sur la rechute

On pourrait proposer l'exercice physique comme traitement des addictions sous la forme d'un processus qui réduirait le craving et les risques de rechute. Peu d'études sont focalisées sur la prévention de la rechute, et la plupart rapportent une réduction du craving durant un sevrage aigu, comme par exemple le besoin urgent de consommer de l'alcool pour un patient abstinent. En particulier, de longues périodes d'exercice physique conduiraient à une diminution des niveaux de craving chez les individus dépendants au cannabis, avec des preuves aussi que même de plus modestes « entrainements » (en durée) protégeraient contre un usage de cannabis lourd et les rechutes en découlant.

Utilisé en supplément des autres interventions utiles au traitement des addictions, l'exercice physique en augmenterait l'efficacité.

En ce qui concerne la nicotine, les résultats liés à l'exercice physique sont parfois probants tant chez l'adulte que chez les jeunes, étudiants en faculté, et en particulier chez les garçons. Mais beaucoup d'études ne montrent aucune efficacité à plus ou moins long terme (1 an), quand l'exercice physique est associé aux autres méthodes utilisées pour sevrer les patients de la cigarette. Une seule étude montre clairement des effets bénéfique. Lynch et al. en 2013 remarquent qu'il serait nécessaire de mener des études plus rigoureuses (observance améliorée, meilleur contrôle, etc.) pour obtenir des résultats plus probants. Il est tout à fait possible que les effets de l'exercice soient de trop courte durée pour pouvoir les appliquer à des études de long terme dont la plupart sont marquées par une observance sporadique.

Malgré tout, l'exercice physique est suggéré la plupart du temps comme étant une méthode adjonctive de traitement pour différentes addictions, à l'alcool, aux drogues « illicites », et particulièrement à la nicotine. Mais les auteurs mettent en avant le fait que les données sont insuffisantes pour déterminer précisément les conditions utiles pour obtenir des effets pleinement bénéfiques.

Des études animales montrent que, (particulièrement chez les femelles) quand la possibilité de courir sur la roue est donnée, le risque de « rechute » est diminué. Une seule séance est nécessaire pour obtenir cette diminution, mais l'accès à la roue doit être possible ensuite. Il est donc suggéré que si les effets de l'exercice physique sont quelque peu récurrents, ils se dissipent tout de même rapidement (24 h dans cette étude). D'autres études montrent un effet bénéfique durable quand la roue reste accessible après une première utilisation, et un usage alors plus modeste ultérieur aura des effets conséquents sur la recherche de cocaïne et aussi de nicotine. Donc certains niveaux d'exercices provoquent une diminution de la recherche de cocaïne et de diverses autres substances, mais pas particulièrement après une première administration, et encore moins avec des niveaux élevés d'exercice puisque cela peut même promouvoir une réponse de recherche de substance.

En bref, on peut dire que l'exercice à des propriétés intéressantes pour limiter l'auto-administration de substance psychotrope, mais cet effet est extrêmement variable selon les formalités utilisées, telles que la substance mise en jeu, l'intensité, le timing, et la contingence des conditions de l'exercice. On observe ainsi un effet protecteur persistant sur le risque de rechute.

L'exercice physique modulerait les neuro-adaptations liées aux drogues dans les transmissions dopaminergiques et glutamaergiques qui sont impliquées dans les rechutes. Il est montré que l'utilisation prolongée et chronique de cocaïne provoque des adaptations dans le système dopaminergique, en particulier une up-régulation des récepteurs D1 et une down-régulation des D2, avec des preuves concernant une sensibilisation des circuits de récompenses qui pourrait durer longtemps durant une période d'abstinence. Ainsi, il serait possible que l'exercice physique, même commencé après l'utilisation de la substance, pendant la période d'abstinence, rehausse la transmission dopaminergique. Mais, selon les modalités « d'administration » de l'exercice physique, on pourrait assister à une promotion plutôt qu'a une diminution de la recherche de drogue.

Des modifications analogues (normalisation) dans la transmission glutamaergique pourraient être aussi utiles au niveau des risques de rechute. Ainsi, l'exercice forcé chez les animaux de laboratoire diminue le niveau de glutamate dans le striatum et pourrait cette fois protéger contre leur vulnérabilité en bloquant la transmission glutamaergique augmentée qui suit une période d'abstinence.

Il est aussi montré que le timing de l'exercice est primordial : si l'exercice débute après une longue période d'abstinence, les résultats peuvent être différents et défavorables par rapport à un début durant les premières phases de l'abstinence.

On peut aussi dire que les modifications épigénétiques induites par l'exercice peuvent procurer une protection de long-terme face aux rechutes (résultat observé chez l'Homme au moins pour la methamphétamine, l'héroïne et l'alcool).

V) Exercice physique et arrêt du tabac

Les méthodes classiques pour favoriser l'arrêt du tabac vont du conseil minimum, brève information donnée à défaut de mieux au patient et qui augmente les chances d'arrêt spontané dans l'année jusqu'aux méthodes pharmacologiques (substitution nicotinique ou non), en passant par des méthodes comportementales qui joueront sur la motivation du futur ex-fumeur, critère primordial dans l'arrêt du tabac.

Martin and Chewning en 2010 rapportent l'efficacité du conseil pharmaceutique. La place du pharmacien dans l'arrêt du tabac et principalement dans les conseils délivrés, leur pertinence, leur efficacité et de ce fait l'observance qui leur est accolée.

Nerin et Al. en 2004 relatent une prévalence moindre de l'usage du tabac chez les individus ayant été sportifs pendant leur adolescence. Ainsi, l'activité physique pendant cette période critique interfère grandement avec les facteurs qui conduiront l'individu à commencer à fumer.

Ainsi, une méthode alternative proposée par bon nombre d'auteurs est l'exercice physique, selon diverses modalités qui restent bien souvent encore à définir.

1) Une méta-analyse d'Ussher et al. en 2011 regroupant 15 études éligibles dont la moitié avec des effectifs faibles montre une efficacité significative (borderline) de l'exercice physique sur un critère objectif comme l'abstinence a 3 mois de suivi, avec un RR=2,19

(p=005 IC 0,97-4,96). Une étude en particulier montre une efficacité significative à 3 mois mais pas à 12.

Il y est aussi montré qu'une meilleure observance à des niveaux d'exercices plus élevés contribuera à permettre de maintenir l'abstinence jusqu'au bout du traitement.

Les autres études ne montrent pas d'efficacité significative mais leur faible effectif fait qu'elles sont peu influentes sur le résultat final. Les auteurs les critiquent sur la faible intensité de l'exercice proposé.

Il est donc expliqué que l'exercice physique n'améliore pas significativement la capacité à arrêter le tabac, mais aidera d'une part à réduire la consommation et surtout d'autre part à maintenir l'abstinence. Mais il parait évident de dire que des essais plus importants sont nécessaires pour préciser ces idées-là.

2) Linke et al. en 2012 s'attaquent à la question du craving et les réponses que l'on peut y apporter.
    - Effets à court terme de l'exercice physique sur le tabagisme, revue de 14 études qui examinent les relations entre exercice, syndrome de manque à la nicotine, craving, affect, et comportement tabagiques secondaires :
        - Les auteurs reportent un effet positif de l'activité physique sur le craving et une amélioration de l'humeur chez les fumeurs temporairement abstinents.
        - L'effet sur le craving est plus fort avec de courtes périodes d'exercice physique d'intensité modérée à intense, mais pas trop légères.
        - L'effet peut être annulé quand l'exercice proposé devient un challenge trop important aux yeux d'un fumeur typiquement inactif. Ainsi, on peut déjà dire que proposer un sport relativement intense à un fumeur qui désire arrêter peut être pour le moins inefficace et même contre-productif.
    - Effets à long terme de l'exercice physique sur l'arrêt du tabac, revue de 13 essais randomisé qui étudient l'exercice physique comme méthode principale ou secondaire de l'arrêt du tabac :
        - Ces études montrent un effet bénéfique modeste.
        - Ce bénéfice est à court terme de la même efficacité que les méthodes conventionnelles, mais les preuves que l'exercice soit efficace sont insuffisantes et des carences méthodologiques limitent la portée des conclusions que les auteurs portent.

3) Bock et al. en 1999 avaient déjà tiré quelques conclusions intéressantes ; l'exercice physique aurait d'après ces auteurs des effets bénéfiques sur l'humeur, le craving, et le syndrome de sevrage. Particulièrement, un exercice physique intense pourra être une méthode additive intéressante pour s'attaquer au craving et syndrome de sevrage lié au processus global d'arrêt du tabac, mais les résultats sur l'humeur sont moins fréquents. Une amélioration de l'humeur n'est pas systématiquement observée et dépend beaucoup des conditions initiales comme un état dépressif au moment du sevrage. Il faut noter que là aussi, on n'observe pas d'effets à long terme sur les symptômes découlant de l'arrêt du tabac.

4) Marcus et al. en 2003 comparait exercice d'intensité modéré et activité physique intense chez les femmes. Il a été montré qu'une humeur dépressive était de moins bon pronostic quant à l'arrêt du tabac. Or les auteurs ont déterminé que l'activité physique modérée améliorait humeur et anxiété, et jouait un rôle important pour limiter la prise de poids liée à l'arrêt du tabac. Cette prise de poids est un facteur de rechute important particulièrement chez les Femmes. L'intérêt d'une activité physique modérée est que les femmes actives seront plus susceptibles d'adhérer à ces programmes que s'ils étaient d'intensité élevée (et donc prenant plus de temps).

   Prapavessis et al. en 2007 montraient eux que l'exercice physique chez les femmes était intéressant car il facilitait l'arrêt du tabac, et avait un impact positif sur la prise de poids, et ce combiné aux substituts nicotiniques.

5) Ussher et al. en 2007 s'attaquaient au fond du problème évoqué dans une part importante du troisième grand chapitre de ce travail. Mais c'est pour en tirer une conclusion négative : pour ces auteurs, il n'y a pas de différence significative dans le groupe ou était conseillé l'exercice et dans le groupe témoin au niveau de l'abstinence à 12 mois. On observait à la fin de la session une différence significative dans le niveau d'activité physique mais qui ne se maintenait pas à 12 mois. Une tendance à observer une prise de poids moindre dans le groupe « exercice » s'est dessinée, avec un degré de signifiance faible. Ces résultats pourraient être en partie liés à la « qualité » du conseil délivré.

6) Prochaska et al. en 2008 étudiaient l'activité physique comme stratégie de maintien de l'abstinence. Ils trouvèrent que l'augmentation d'intensité de l'activité physique (modérée à énergique) était corrélée à une abstinence soutenue, mais aussi une énergie plus forte et une perception de la difficulté à rester abstinent moindre, alors qu'un déclin dans l'activité physique était en relation avec une probabilité augmentée de rechute.

7) Des recommandations quant à la pratique de l'exercice dans le cadre de l'arrêt du tabac sont proposées par Carlos Ayan Perez en 2008. Cet auteur rappelle que l'activité physique pourrait être intéressante car elle mime les effets des substances psychotropes sur le système de récompense, comme il a été déjà décrit ici. Une autre raison de l'intérêt de l'exercice est la distraction cognitive qu'il apporte. Un jeune ex-fumeur pris d'une bouffée de craving pourra la tromper en s'élançant dans une séance de sport. Le frein principal à l'utilisation de méthodes sportives ou pour le moins d'une activité physique augmentée est qu'un fumeur sédentaire ne sera pas nécessairement disposé à faire une heure de sport par jour, par exemple.

   Si un exercice d'intensité soutenue serait de meilleure performance, il est tout à fait logique de penser et de constater qu'une intensité moyenne sera plus intéressante car l'observance sera meilleure.

   En résumé, cet auteur décrit là aussi la capacité du sport ou de l'exercice physique non à permettre directement l'arrêt du tabac mais à permettre un maintien de l'abstinence à court et à long terme. Pour lui, les modalités de prescription de cette activité physique restent à déterminer. Durée, intensité, et pendant combien de temps ? Tout ceci reste relativement empirique, même si quelques auteurs (repris par M. Perez) précisent ces idées-là.

8) Enfin, évoquons quelques cas particuliers, concernant l'utilisation de l'exercice physique chez divers populations particulières.
    - Chez les schizophrènes fumeurs, P.P.N. Bernard et al. en 2013 signalent l'effet de l'exercice physique qui permet de diminuer la consommation de tabac de patients hospitalisés pour schizophrénie, et d'augmenter leur motivation à cesser le tabac. Il est à noter que très peu de patients ont été recrutés (12) ce qui limite beaucoup la portée de cette étude. Kelly P. Arbour-Nicitopoulos et ses collaborateurs avaient déjà établi sur un échantillon de 12 femmes frappées de « sévères pathologies mentales » (sic) que l'exercice physique leur facilitait l'arrêt du tabac.
    - L'exercice a aussi un grand intérêt chez les adolescents. K. Horn et al. en 2013 expliquent qu'un adolescent qui augmente la quantité d'exercice physique qu'il reçoit chaque jour sera plus susceptible de réduire son tabagisme. Everson et al. montraient aussi en 2008 l'intérêt de l'exercice d'intensité modéré chez les jeunes adultes.

VI) Conclusion

Les publications montrent des résultats variables selon le stade de l'addiction, mais aussi selon la substance considérée (alcool, nicotine ou cocaïne), les individus (âge et sexe), et les conditions mêmes de l'exercice testé. Par exemple, s'il on peut écrire que l'exercice volontaire ou imposé peuvent être efficace au stade « initiation », l'aspect volontaire sera nécessaire durant les phases de transition et de rechute, durant lesquelles l'exercice forcé très intense sera préjudiciable. Lynch et al. en 2013 proposent par ailleurs certains éléments de réflexion.

Ils basent leur discours sur un modèle séquentiel de développement des addictions (Travaux de Volkow en 2010 et 2011). Durant la phase d'initiation, l'exercice pourra jouer un rôle de « renforçateur alternatif » en rapport avec sa capacité à renforcer la transmission dopaminergique. Des modifications dans la chromatine auront aussi une influence durable sur cette transmission. Mais là ou des niveaux médians d'exercice seront favorable, des niveaux élevés seront préjudiciables en raison d'une capacité à mimer l'effet de substances addictives et pourront en augmenter la vulnérabilité. L'effet protecteur de l'exercice sera aussi en relation avec sa capacité à normaliser le niveau de dopamine en particulier durant le syndrome de sevrage. Les transmissions dopaminergiques et glutamaergiques dans les circuits de récompense pourront aussi être régulées par l'exercice durant la phase d'abstinence. On peut noter aussi que l'exercice physique aura aussi une capacité à bloquer les modifications épigénétiques liées à l'usage chronique de substances addictives. Pour ces raisons entre autres, le timing tout autant que l'intensité de l'exercice seront primordiaux dans les stades avancés de l'addiction. Ainsi il sera bénéfique durant les premiers moments de l'abstinence, de par les normalisations expliquées plus haut, mais pourra être préjudiciable appliqué plus tard, en augmentant la vulnérabilité de l'individu car il mimera/augmentera les effets de substances addictives.

Bien sûr, l'exercice physique (volontaire ou non) provoque des modifications dans les concentrations en noradrénaline, sérotonine, GABA, et au niveau du système endocannabinoide. Et tous ces médiateurs sont impliqués dans les premiers stades de l'addiction. L'exercice, forcé ou non, par exemple, provoque une sécrétion de peptides opioïdes endogènes, des endorphines qui au long

court provoqueront des modifications dans les récepteurs correspondants, avec par exemple une baisse de la sensibilité aux agonistes opioïdes. Ceci explique en partie l'effet protecteur de l'exercice physique sur les mesures de recherche de drogue durant tous les stades de transitions des processus addictifs. Ce système opioïde est en particulier un puissant modulateur des effets renforçateurs de la cocaïne. En particulier, les récepteurs opioïdes Kappa sont grandement impliqués dans l'escalade de prise de cocaïne, et l'exercice pourrait normaliser le système durant les périodes de prise de drogue « excessive ». La course en roue chez les animaux diminue aussi les troubles comportementaux liés au syndrome de manque à la morphine. Certains types d'endorphine restent élevés durant 48 heures après une seule heure de course en roue. On pourrait donc considérer, ou du moins évoquer l'idée que l'exercice pourrait se substituer à la substance addictive pour prévenir la rechute, comme le feraient la méthadone et les substituts pharmacologiques habituels.

Un certain nombre d'études (relatées par Lynch et al. en 2013) ont donc examiné le concept d'efficacité de l'exercice comme stratégie de prévention ou d'intervention dans les addictions. Les études épidémiologiques ont longtemps rapporté une association négative entre activité physique et usage de drogues. Il y a beaucoup d'exemples plus ou moins anecdotiques de personnes qui ont « remplacé » l'usage de substances addictives par la pratique d'un sport, en vue de maintenir leur abstinence. Des études prospectives et idéalement des essais randomisés sont nécessaires pour étudier cette capacité qu'a l'exercice à diminuer la susceptibilité de développer une addiction et à augmenter la susceptibilité de maintenir l'abstinence une fois l'addiction installée.

Quelle intensité, quel timing, quel type d'exercice ou de sport, tels sont les critères qui influenceront dans un sens positif (ou bien négatif) la vulnérabilité d'un individu donné pour les substances addictives ; d'ailleurs, un type d'activité physique développera chez un individu un affect positif, mais négatif chez un autre, tout ceci dépendant du type même de l'exercice proposé et du contexte.

La capacité de l'exercice à induire des effets subjectifs positifs, probablement en rapport avec des modifications épigénétiques de la chromatine elle-même au travers d'interactions avec la dopamine et le glutamate, conduisant par exemple à une diminution du craving.

L'un des problèmes principaux à souligner est donc que l'exercice physique lui-même peut devenir addictif pour certains individus, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de sa capacité à mettre en œuvre les mêmes circuits de récompenses que les substances addictives elles même.

Enfin, dans quelle mesure l'exercice physique doit-il être conseillé, et dans quelle association de thérapies peut-il être inclus ? Par exemple, il semble bien que l'exercice soit plus efficace pendant le syndrome de sevrage s'il est associé avec un agoniste dopaminergique à faible dose, et durant une abstinence prolongée avec un antagoniste des récepteurs au glutamate.

En ce qui concerne spécifiquement le tabagisme, le sport et l'activité physique ont théoriquement plusieurs intérêts : améliorer l'humeur qui souvent est altérée chez les fumeurs et chez les abstinents ayant récemment arrêté la cigarette. Mais aussi cela pourra améliorer l'anxiété liée au tabac ainsi que celle qui découle du syndrome de sevrage et s'attaquer à la prise de poids qui est statistiquement « inexorable » pour 1 sujet sur 2 (en moyenne, on peut assister à une prise de 4 à 8 kg en un an), même si une grande variabilité individuelle peut être observée.

En dépit de ces attentes tout à fait logiques sur le plan entre autre de la neurobiologie (l'activité physique ayant donc une influence sur la transmission dopaminergique et glutamaergique

en particulier dans le circuit de récompense), les résultats des différentes études ne sont pas tout à fait probants. Elles sont aussi justifiables sur le plan comportemental, l'exercice physique se « substituant » avantageusement à certains « temps » réservés d'habitude à la cigarette.

La principale limitation envisageable réside dans le fait qu'un fumeur sédentaire ou qui n'a plus pratiqué le sport un certain temps aura potentiellement une faible motivation à pratiquer un exercice physique régulier d'intensité suffisante. D'autre part, on peut aussi se dire qu'un fumeur de longue date prendra un risque notable à se lancer brutalement dans la pratique d'un sport, par exemple s'il fume depuis 20 ou 30 ans ; Le risque cardiovasculaire avec la cigarette est important, et ne s'efface pas immédiatement après l'arrêt du tabac. Il est donc réaliste de dire que l'activité devra être débutée progressivement, avec précautions, au moins le temps de normaliser le risque cardiovasculaire. Le tabac tue 18 000 personnes en France par an (cours de Daniel Thomas en 2013) en relation avec une pathologie cardiovasculaire. L'infarctus lié au tabac est une des principales causes de décès du sujet jeune ; d'ailleurs, le tabac est très souvent le seul facteur de causalité de l'infarctus chez ces sujets jeunes. Spasmes coronaires, thrombose, et présence massive de monoxyde de carbone sont les principaux responsables du risque cardiovasculaire. Mais ceux-ci s'effacent rapidement à l'arrêt du tabac. 24 h suffisent pour éliminer la majeure partie du CO, en 2 semaines la fonction plaquettaire est normalisée. Le risque global quant à lui tend à rattraper celui du sujet n'ayant jamais fumé en quelques années, principalement pour les « petits » fumeurs (<10 cig/jour). Il est donc intéressant de constater que l'activité physique pourra débuter quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de la cigarette et augmenter d'intensité progressivement, pour atteindre un niveau régulier qui sera admis comme tel par l'ex-fumeur. Si timing et intensité sont des facteurs importants en ce qui concerne l'intérêt de l'exercice physique en particulier pour maintenir l'abstinence, il faut aussi dire que l'observance y est aussi intimement liée. Un sport « prescrit » trop intense ou trop fréquent se verra moins pratiqué, probablement, qu'une activité physique adaptée aux désirs et capacité de l'individu.

En bref, il peut être dit que l'activité physique, d'un niveau modéré à intense, régulière, sera une aide intéressante non pour permettre l'arrêt de la cigarette mais plutôt pour maintenir l'abstinence, et ce en rehaussant en particulier les niveaux de dopamines dans les circuits de récompenses d'une part et en aidant à maintenir la motivation de l'ex-fumeur d'autre part, lui permettant de ne pas considérer le maintien d'une vie sans cigarette comme insurmontable.

Partie 3 : sport et tabac, les conseils du médecin et du pharmacien et la perception des fumeurs sur le sujet.

Nous exploiterons dans cette dernière partie des informations tirées d'un questionnaire publié sur divers forums et réseaux sociaux. En effet, le formulaire fut adressé directement, par mail à différentes personnes qui n'ont été aucunement sélectionnées pour un ou l'autre critère particulier. D'autre part, il a été publié sur le site Facebook, étant partagé çà et là sans but particulier. Enfin, il a été distribué sur les forums médicaux de Doctissimo.

Il est donc évident que les 139 résultats obtenus ne sont en aucun cas représentatif d'une quelconque population, et leur exploitation ne sera réalisée qu'à titre purement indicatif, une illustration de ce qui a été écrit dans les deux premières parties. Les réponses aux questionnaires ont été compilées en un tableau Excel duquel ont été tirés les éléments donnés ci-dessous, à l'aide de croisements adaptés.

Le pharmacien à un rôle central dans la promotion de l'arrêt du tabac. Bien souvent, il est le premier professionnel de santé en contact avec un fumeur (satisfait ou non, selon le cycle de Proschaska), et devra en ce sens pratiquer le conseil à minima. Bien sûr, le temps à consacrer aux patients est parfois limité et il n'est pas non plus aisé ni recommandable de « harceler » les clients des officines au sujet de leur tabagisme. Cependant, une demande de conseil (substituts nicotiniques ou bien problèmes liés au tabac) pourra être l'occasion de mettre en place un véritable projet d'arrêt du tabac, passant ou non par une réduction préalable. Ce pourra être l'occasion, en adjonction des substituts nicotiniques que peuvent (et doivent) conseiller les pharmaciens et préparateurs, de proposer de façon ciblée une augmentation de l'activité physique comme aide au maintien de l'abstinence. Ciblée car proposer à un fumeur purement sédentaire peut être totalement contre-productif, faisant fuir le patient dans d'autres officines moins inquisitrices.

Les résultats bruts du questionnaire sont donnés ci-dessous :

Question	Propositions	Pourcentages
1. Quel est votre âge ?	Moins de 15 ans	0% (0)
	16 à 25 ans	23.02% (32)
	26 à 35 ans	23.02% (32)
	36 à 45 ans	35.25% (49)
	46 à 55 ans	15.10% (21)
	56 à 65 ans	2.87% (4)
	Plus de 65 ans	0.7% (1)
2. Quel est votre sexe ?	Masculin	46.04 (64)
	Féminin	53.96 (75)
3. Combien de cigarettes fumez-vous, ou fumiez-vous avant d'arrêter?	1 à 10	23.74% (33)
	10 à 20	40.28% (56)
	20 à 30	30.21% (42)
	30 à 40	3.59% (5)
	Plus de 40	0.71% (1)
	Ne se prononcent pas	1.42% (2)
4. Faites-vous actuellement du sport de façon régulière (au moins deux fois par mois) ?	Oui	56.11% (78)
	Non	43.89% (61)

5. Avez-vous fait du sport par le passé ?	Oui	83.17% (117)
	Non	15.10% (21)
	NSP	0.71% (1)
6. A l'heure actuelle, désirez-vous arrêter de fumer ?	Oui	83.45% (116)
	Non	12.94% (18)
	NSP	3.59% (5)
7. Avez-vous déjà tenté d'arrêter de fumer ?	Oui	71.42% (100)
	Non	26.42% (37)
	NSP	2.14% (3)
8. Souffrez-vous de problèmes de santé en rapport avec le tabac ?	Problèmes de souffle	33.81% (47)
	Problèmes cardiaques	2.87% (4)
	Hypertension	5.75% (8)
	Problème d'érection, fertilité	0.71% (1)
	Cancer	0
	Autre	6.47% (9)
	Non, aucun problème	57.55% (80)
	NSP	2.15% (3)
9. Penseriez-vous suivre les conseils de votre médecin destinés à vous aider à arrêter de fumer	S'il vous conseillait de l'exercice (escaliers à la place de l'ascenseur et marcher 15 min par jour) ?	10.07% (14)
	S'il vous conseillait de faire beaucoup d'exercice (escaliers à la place de l'ascenseur et marcher une demi-heure par jour, etc.) ?	10.07% (14)
	S'il vous conseillait de faire un peu de sport (20 minutes de footing ou 40 minutes de tennis ou 40 minutes de vélo par jour, ou 20 minutes de fitness par semaine, etc.) ?	8.63% (12)

	S'il vous conseillait de faire du sport de façon intermédiaire (40 minutes de footing ou 1h20 de tennis ou 1h20 de vélo, ou 40 minutes de fitness par semaine, etc.) ?	7.19% (10)
	S'il vous conseillait de faire beaucoup de sport (1heure de footing ou 2h de tennis ou 2 heures de vélo, ou 1 heure de fitness par semaine, etc.) ?	18.70% (26)
	La question ne se pose pas j'ai déjà arrêté !	30.21% (42)
	Non	14.38% (20)
	NSP	0.71% (1)
10. Penseriez-vous suivre les conseils de votre pharmacien destinés à vous aider à arrêter de fumer :	S'il vous conseillait de l'exercice (escaliers à la place de l'ascenseur et marcher 15 min par jour) ?	7.91% (11)
	S'il vous conseillait de faire beaucoup d'exercice (escaliers à la place de l'ascenseur et marcher une demi-heure par jour, etc.) ?	10.79% (15)
	S'il vous conseillait de faire un peu de sport (20 minutes de footing ou 40 minutes de tennis ou 40 minutes de vélo par jour, ou 20 minutes de fitness par semaine, etc) ?	10.79% (15)
	S'il vous conseillait de faire du sport de façon intermédiaire (40 minutes de footing ou 1h20 de tennis ou 1h20 de vélo, ou 40 minutes de fitness par semaine, etc.) ?	4.31% (6)
	S'il vous conseillait de faire beaucoup de sport (1heure de footing ou 2h de tennis ou 2 heures de vélo, ou 1 heure de fitness par semaine, etc.) ?	15.82% (22)

	Non	19.42% (27)
	La question ne se pose pas j'ai déjà arrêté !	29.49% (41)
	NSP	1.42% (2)
11. Pensez-vous que le sport est bénéfique pour l'arrêt du tabac ?	Pour lutter contre la prise de poids liée à l'arrêt du tabac.	68.34% (95)
	Pour lutter contre la nervosité liée à l'arrêt du tabac	75.53% (105)
	Pour lutter contre la déprime liée à l'arrêt du tabac	54.67% (76)
	Autre	12.23% (17)
	Rien de cela	2.15% (3)
12. Quelles seraient vos motivations pour faire du sport ?	Pour lutter contre la prise de poids liée à l'arrêt du tabac.	68.34% (95)
	Pour lutter contre la nervosité liée à l'arrêt du tabac	66.90% (93)
	Pour lutter contre la déprime liée à l'arrêt du tabac	44.60% (62)
	Autre	15.82% (22)
	NSP	2.15% (3)
13. Combien de fois avez-vous essayé d'arrêter de fumer ?	1 fois	11.51% (16)
	2 fois	23.74% (33)
	3 fois	12.94% (18)
	4 fois	10.07% (14)
	5 fois et plus	17.26% (24)
	Jamais	20.86% (29)
	NSP	3.59% (5)
14. Si vous avez déjà tenté d'arrêter, votre médecin vous a-t-il alors conseillé	De faire de l'exercice ?	7.91% (11)
	Avez-vous suivi ce conseil ?	27.27% (3)
	De faire du sport ?	14.38% (20)
	Avez-vous suivi ce conseil ?	30% (6)

	Rien de cela	64.02% (89)
	NSP	13.66% (19)
15. Si vous avez déjà tenté d'arrêter, votre pharmacien vous a-t-il alors conseillé	De faire de l'exercice ?	3.59% (5)
	Avez-vous suivi ce conseil ?	0
	De faire du sport ?	5.03% (7)
	Avez-vous suivi ce conseil ?	0
	Rien de cela	77.69% (108)
	NSP	13.66% (19)
16. Pensez-vous que votre médecin à un rôle important dans l'arrêt du tabac ?	Pas du tout	38.12% (53)
	Un peu important	26.61% (37)
	Assez important	19.85% (27)
	Très important	11.51% (16)
	A un rôle décisif	3.59% (5)
	NSP	7.19% (1)
17. Pensez-vous que votre pharmacien à un rôle important dans l'arrêt du tabac ?	Pas du tout	48.20% (67)
	Un peu important	26.61% (37)
	Assez important	12.23% (17)
	Très important	4.31% (6)
	A un rôle décisif	1.43% (2)
	NSP	0.71% (1)
18. Pour arrêter de fumer, allez-vous voir en premier lieu votre médecin ou votre pharmacien ?	Votre médecin	30.21% (42)
	Votre pharmacien	12.23% (17)
	Une autre personne	8.63% (12)
	Internet	23.74% (33)
	Personne, vous agissez seul	47.48% (66)
19. Depuis quand fumez-vous ?	Moins de 2 ans	3.59% (5)
	2 à 5 ans	5.03% (7)
	6 à 10 ans	14.38% (20)
	11 à 15 ans	15.82% (22)
	16 à 20 ans	20.14% (28)

	21 à 25 ans	14.38% (20)
	Plus de 26 ans	18.70% (26)
	NSP	1.43% (2)

A partir des réponses au questionnaire, on peut établir quelques points importants.

I) Données factuelles.

- Il apparait que les femmes fument des quantités de cigarettes plus importantes que les hommes.
- Les hommes dans cette enquête sont plus jeunes que les femmes.
- La quantité de cigarettes fumées augmente avec l'âge.
- Les individus qui ont fait du sport par le passé fument moins.
- 60% environ de ceux qui faisaient du sport avant en font toujours, et seuls 10% des sportifs actuels n'en faisaient pas par le passé.
- La pratique du sport diminue avec l'âge.
- Les « petits » fumeurs (nombre de cigarettes fumées par jour) désirent moins arrêter.
- Les sportifs actuels ont moins de problèmes de santé, et en particulier moins de problèmes de souffle. Mais on ne peut définir si l'incidence des problèmes de santé est modifiée selon l'âge.
- Les individus sportifs (actuellement) fument moins (nombre de cigarettes fumées par jour).
- Les individus qui fument moins de cigarettes chaque jour ainsi que les plus jeunes ont moins la volonté d'arrêter. Il est logique de penser que c'est parce que ce sont souvent de jeunes fumeurs qui n'ont pas encore eu le temps « d'acquérir » cette volonté.
- Le corolaire de cette constatation est de dire que les personnes les plus âgées fument plus et désirent arrêter.
- Les individus ayant fait du sport par le passé ont plus répondu qu'ils avaient arrêté au moment de remplir le questionnaire.
- Le médecin apparait comme étant plus important que le pharmacien dans la prise en charge de l'individu désirant arrêter de fumer.
- Lors d'arrêts précédents, les individus ont plus reçu de conseils en rapport avec l'activité physique de la part de leur médecin que de la part de leur pharmacien. Et ils les ont plus suivi, en proportion.

- Les gros fumeurs ont des attentes plus importantes quant au sport lors de l'arrêt concernant les manifestations du syndrome de sevrage, en particulier pour la prise de poids.
- La prise de poids est un critère plus important pour les femmes que pour les hommes, et l'activité physique est pour elles un bon moyen de s'y opposer.
- On attend plus du sport quand on n'en a jamais fait.
- Médecins et pharmaciens, en ce qui concerne les conseils délivrés aux individus arrêtant le tabac, paraissent être légèrement plus importants pour les femmes que pour les hommes.

II) Conseils du Médecin et observance.

- Les hommes auront plutôt tendance à suivre les conseils des médecins pour arrêter quand ils leurs préconisent de faire beaucoup de sport (1 heure de footing ou 2 heures de tennis, ou 1 heure de fitness ou encore 2 heures de vélo)
- Mais, pour arrêter, ils agiront de préférence seuls et/ou avec l'aide d'internet alors que les femmes utiliseraient un peu plus les services de leur pharmacien ou d'une autre personne.
- Les petits fumeurs agissent de préférence seuls et/ou avec l'aide d'internet, alors que de plus gros fumeurs demanderont l'aide de leur médecin. L'internet est une source d'aide stable quelle que soit la consommation des fumeurs.
- Petits et moyens fumeurs suivront des conseils (donnés par médecins ou pharmaciens) d'activité physique plus intense que les gros fumeurs. Ceci est à rapprocher de la pratique du sport qui diminue avec l'âge.
- Les individus qui n'ont pas fait de sport par le passé suivront les conseils de leur médecin pour arrêter de fumer lorsqu'ils préconisent de faire de l'exercice (peu intense et intense) alors que ceux qui ont pratiqué le sport par le passé seraient plus d'accord pour faire du sport pour arrêter le tabac (toutes intensités confondues).
- La constatation est comparable en ce qui concerne les sportifs actuels et les non sportifs.
- Les individus qui pratiquent régulièrement le sport actuellement utilisent moins les services de leurs médecins.
- L'observance aux conseils du médecin est conditionnée par la volonté d'arrêter.
- Les individus désirant arrêter s'entoureront d'autant plus d'un professionnel de santé qu'ils auront essayé déjà de nombreuses fois. La (ou les) premières(s) tentatives s'effectuent en agissant seul (+ ou – internet).
- Les non-sportifs actuels pensent que le rôle du médecin pour l'arrêt du tabac est plus important que ne le pensent les sportifs.

III) Conseils du pharmacien et observance.

- Les hommes ont plus tendance à suivre les conseils de leur pharmacien pour l'arrêt du tabac visant à faire beaucoup de sport, même si les chiffres sont moins important que pour les médecins (les conseils sont moins suivis).

- Les petits et moyens fumeurs suivront les conseils de leur pharmacien préférentiellement quand ils leurs préconiseront une activité sportive plus intense. Mais naturellement, ils se tournent moins vers lui pour arrêter de fumer.
- Les individus ayant fait du sport par le passé suivront plus volontiers les conseils de leur pharmacien leurs préconisant une activité sportive (footing, fitness, vélo, etc.) alors que les personnes n'ayant pas fait de sport se dirigeront plus vers l'exercice (escaliers en lieu et place de l'ascenseur, marche pour aller chercher le pain, etc.).
- La constatation est proche pour les sportifs actuels.
- Les conseils du pharmacien visant à l'arrêt du tabac seront moins suivis par les individus ne désirant pas arrêter.
- Comme avec les médecins, les individus désirant arrêter utiliseront d'autant plus les services de leur pharmacien qu'ils auront déjà essayé d'arrêter de nombreuses fois.
- Sportifs et non sportifs évaluent de la même façon le rôle du pharmacien dans l'arrêt du tabac.

Conclusion

L'activité physique apparait dans bon nombre de publications comme intéressante pour lutter contre les addictions. En effet, sa capacité à mimer certaines composantes des substances addictives, en particulier l'hyper activation dopaminergique et glutamaergique dans le système de récompense, la rend particulièrement utile pour limiter craving et rechutes et maintenir l'abstinence des utilisateurs de ces substances.

Dans le cadre de l'addiction au tabac, il apparait que l'exercice physique n'a pas fait ses preuves pour l'arrêt même de la cigarette mais est très utile pour maintenir l'abstinence, limitant certains des symptômes de sevrage qui peuvent conduire à la rechute, comme la prise de poids, la nervosité et la déprime, et tout simplement le craving.

Les études animales permettent d'avoir un panorama assez précis du type d'activité physique, et de son timing, ainsi que de son caractère volontaire ou non qui pourront être efficace pour lutter contre les addictions. Ces données sont moins évidentes chez l'homme, ou de nombreuses recherches restent nécessaires pour préciser les méthodes et le timing de l'activité physique que l'on pourrait proposer au fumeur ou à l'ex-fumeur.

L'enquête réalisée dans le cadre de ce mémoire suggère que le sport, pratiqué par le passé et/ou présentement est corrélé à une consommation de cigarettes plus faible, et au fait d'agir seul pour arrêter. En cas de consultation d'un professionnel de santé, le sportif (passé et/ou présent) aura plus tendance à suivre des conseils lui préconisant de pratiquer une activité sportive alors que le non sportif s'orientera plus vers un simple exercice physique. D'autre part, la pratique sportive diminue avec l'âge ; la quantité de cigarette fumée augmente avec l'âge.

En bref, nous pouvons inciter le lecteur, sur la base des informations disponibles lors de la réalisation de ce mémoire à conseiller avec précautions l'exercice physique chez les personnes sédentaires désireuses d'arrêter le tabac, et un sport plus intense et régulier chez ceux qui en font déjà. Mais ces préconisations prendront tout leur intérêt lors du maintien de l'abstinence, en

complément des autres mesures prises habituellement telles que l'utilisation de substituts nicotiniques et les thérapies cognitivo-comportementales. L'intérêt principal dans ce cadre de l'activité physique est la lutte contre la prise de poids inhérente au sevrage tabagique, principalement chez les femmes chez qui ce facteur est un des principaux critères de rechute.

Références

-par ordre de citation-

- Catherine Hill (Mortalité imputable au tabac, ressources du ministère de la santé)
- Neuroscience de l'addiction, COROMA, 2009
- G. Lagrue (Traitement de la dépendance tabagique. EMC – *Cardiologie Angéologie*. No 1. 443-455. 2004)
- Schultz et al. (predictive reward signal of dopamine neurons. J. Neurophysiol 80 ; 1-27, 1998)
- Koob et al. (Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Royalsocietypublishing*. 2008)
- Laqueille 2005 (effets psy du cannabis : schizo ??)
- Fatore et al 2008 (idem)
- Lynch et al. (Exercise as a novel treatment for drug addiction : A neurobiological and stage-dépendant hypothesis. Neuroscience and behavioral reviews. Article in press)
- Martin and Chewning (Evaluating pharmacist's ability to cousel on tobacco cessation using two standardized patient scenarios. *Patient education and couseling*. No 83. 319-324. 2011)
- Nerin et al. (A survey on the relationship between tobacco use and physical exercise among university study. *Arch bronchopneumol*. No 40 (1). 5-9. 2004)
- Usher et al. en 2011 (Exercise for smoking cessation. *Mental health and physical activity.* No 5. 99-100. 2012)
- Linke et al. (Intermittent exercise in response to cigarette cravings in the context of an internet-based smoking cessation program. *Mental health and physical activity*. No 5. 85-92. 2012)
- Bock et al. (Changes in smoking, sports participation and overweight : does neighborhood prevalence matter ? *Health and place* No 23. 33-38. 2013)

- Marcus et al (Exercice enhance the maintenance of smoking cessation in women. *Addictive behavior*, vol 20, No 1. 87-92. 1995)
- Usher et al 2007 (Exercise for smoking cessation. *Mental helth and physical activity*. No5. 99-100. 2012)
- Proshaska et al (Physical activity as a strategy for maintening abstinence : a rendomized trial. *Preventive medecine.* No 47. 215-220. 2008)
- Perez C.A. (Prescribing exercise in tobacco smoking cessation thérapy. *Archivos de bronconeumologia*. No45 (11). 556-560. 2009)
- Bernard et al. (Counselling and exercise intervention for smoking reduction in patients with schizophrenia : a feasbility study. *Arch. Psychiatr. Nurs*. Feb. No 27 (1). 23-31. 2012)
- Kelly P. Arbour-Nicitopoulos (A pilot study examining the acute effects of exercice on cigarette craving and affect among individuals with serious mental illness. *Mental health and physical activity* 4 (2011) 89-94) et (Smoking cessation in women with severe mental illness : exploring the role of exercise as an adjunct treatment. *Archive of psychiatric Nursing*. Vol 25, No1 (February), 2011 : pp 43-52)
- Horn et al. (Understanding physical activity outcomes as a function of teen smoking cessation. *Journal of adolescent health* S3. 125-131. 2013)
- Everson et al. (The effects of moderate and vigourous exercise on desire to smoke, withdrawal symptoms and mood in abstaining young adult smokers. *Mental health and physical activity* No 1. 26-31. 2008)
- Volkow N.D. and Koob G.F. (Travaux de 2010 et 2011 sur les aspects séquentiels des addictions. Par exemple : Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. (March. No 13 : 35(4). 1051. 2010)
- Daniel Thomas (conférence 2013 –*DIU Tabacologie- Paul Brousse*)