



HAL
open science

Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique

D. Balayssac

► **To cite this version:**

D. Balayssac. Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2021, 38 (3), pp.269-277. 10.1016/j.rmr.2021.02.005 . hal-04256734

HAL Id: hal-04256734

<https://uca.hal.science/hal-04256734>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

rnr200216 R1
Fascicule rouge
Revue générale

Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique

Relation between tobacco smoking and pain: a narrative review of the scientific literature

D. Balayssac

Université Clermont Auvergne, Inserm U1107 Neuro-Dol, Laboratoire de Toxicologie, CHU Clermont-Ferrand, Direction de la recherche clinique et de l'innovation, F-63000, Clermont-Ferrand, France.

Titre court :
Tabagisme et douleur

Reçu le 03.08.20
Accepté le : 20.09.20

Déclaration des liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, D. Balayssac a perçu des honoraires et financements pour la participation à des actions de formation et la participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Pierre Fabre.

Résumé

Introduction : Le tabac et la douleur possède une relation intime, complexe et à double sens.

Cette revue narrative de la littérature a pour objectif de présenter l'état des connaissances sur cette relation entre tabac et douleur.

État des connaissances : Le tabagisme (exposition chronique à la nicotine) est défini comme un facteur de risque de douleur chronique, et impliquant une sensibilisation nociceptive. Pour les patients tabagiques, la douleur sera un facteur motivationnel pour la consommation de tabac, et un obstacle au sevrage. Inversement, la nicotine (exposition aigue) a des propriétés analgésiques clairement démontrées, et médiées notamment par l'activation des récepteurs nicotiques.

Perspectives : La prise en charge de la douleur chez les patients tabagiques est encore largement sous-évaluée, et d'autres études seront nécessaires pour proposer des stratégies de sevrage efficaces. La nicotine et les modulateurs des récepteurs cholinergiques nicotiques représentent des pistes innovantes pour la découverte de nouveaux analgésiques.

Conclusions : Les effets pernicieux du tabac sur la douleur, sensibilisation nociceptive chronique et analgésie aigue, vont maintenir la consommation tabagique via un renforcement négatif. Une stratégie thérapeutique globale sera alors nécessaire pour accompagner le sevrage tabagique des patients douloureux.

Mots clés : Tabac, douleur, analgésie, trouble lié au tabagisme, arrêt de la consommation de tabac

Relation between tobacco smoking and pain: a narrative review of the scientific literature

Abstract

Introduction: Tobacco smoking and pain have an intimate, complex, two-way interaction. The purpose of this narrative review of the literature is to present what is currently understood about the relationship.

State of knowledge: Tobacco smoking (and the associated chronic exposure to nicotine) has been defined as a risk factor for chronic pain, involving nociceptive sensitisation. For people who smoke, pain will be both a motivational factor for tobacco consumption and a barrier to tobacco use cessation. Conversely, nicotine (acute exposure) has clearly demonstrated analgesic properties, mediated in particular by activation of nicotinic acetylcholine receptors.

Perspectives: The management of pain in people who smoke is still largely unaddressed, and further studies will be needed to develop effective strategies for tobacco use cessation in this context. Nicotine and modulators of nicotinic acetylcholine receptors represent innovative strategies for the discovery of new analgesics.

Conclusions: The effects of smoking on pain, chronic nociceptive sensitisation and acute analgesia, serve to maintain tobacco consumption via negative reinforcement. A holistic therapeutic strategy is necessary to maximise the likelihood of successful smoking cessation.

Keywords: Tobacco, pain, analgesia, tobacco use disorder, tobacco use cessation

Introduction

Historiquement, l'usage thérapeutique du tabac (application de feuilles fraîches ou de poudre de feuilles, inhalation de fumée, feuilles mâchées) par les civilisations

précolombiennes, a été retrouvé pour de nombreuses pathologies : migraine, rhume, plaie, diarrhées, brûlures ... et douleur [1,2]. Ainsi les effets analgésiques du tabac sont connus depuis très longtemps.

La prévalence du tabagisme tend à diminuer tant aux USA (17,2% de la population générale âgée de 12 ans et plus en 2018) [3], qu'en France (26,9% de la population générale âgée de 18 à 75 ans en 2017) [4]. Cependant, cette diminution du tabagisme n'a pas été observée chez les patients douloureux chroniques aux USA [5]. Le tabagisme reste ainsi plus élevé dans les populations de patients douloureux (24-68%) [6]. Par exemple aux USA, le tabagisme chez les patients douloureux chroniques non cancéreux est de 59,5% [7]. Les personnes avec un historique de tabagisme l'année passée ont deux fois plus de risque d'avoir eu un historique de douleur chronique l'année passée (odds ratio : 1,83 IC_{95%}[1,15 ; 2,90]), et cela après ajustement sur des facteurs psychosociaux (âge, statut marital, revenu, éducation, ethnicité, genre, troubles de l'humeur, anxiété, et troubles de l'usage de substances psychoactives) [8]. En effet, un certain nombre de facteurs confondants peuvent biaiser ces estimations de prévalence, tels que des facteurs sociodémographiques (âge, genre, niveau d'activité, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, revenus, et activités professionnelles), mais aussi des comorbidités somatiques et psychiatriques [8].

Le lien tabagisme et douleur n'est pas à sens unique. En effet, il existe une relation complexe entre le tabagisme et la douleur qui doit être considérée à double sens (relation bidirectionnelle), à savoir d'une part les potentiels effets analgésiques ou pronociceptifs du tabac, et d'autre part les effets de la douleur sur le tabagisme des patients [6,9]. En effet, nous verrons dans cette revue de la littérature que ces deux effets sont liés et indissociables chez le patient tabagique.

Cette revue narrative de la littérature sera focalisée essentiellement sur le tabagisme en tant tel avec l'exposition à la fumée et à la nicotine. Bien que la fumée de tabac brûlée

véhicule et expose le patient tabagique à un nombre très important de molécules (> 4000) [10], seule la nicotine a réellement été étudiée dans le domaine de la douleur.

Etat des connaissances

Tabagisme : facteur de risque de douleur chronique

Comme mentionné en introduction, le tabagisme, c'est-à-dire l'exposition chronique à la fumée de tabac, est un facteur de risque de nombreuses pathologies douloureuses [6].

Lombalgie - Le tabagisme actuel est associé à une augmentation de la prévalence de la lombalgie au cours de l'année passée (odds ratio : 1,33 IC_{95%}[1,26 ; 1,41]) et de lombalgie chronique (odds ratio : 1,79 IC_{95%}[1,27 ; 2,50]). A la fois les anciens fumeurs (odds ratio : 1,2 IC_{95%}[0,99 ; 1,77]) et les fumeurs actuels (odds ratio : 1,31 IC_{95%}[1,11 ; 1,55]) ont une augmentation de l'incidence de la lombalgie en comparaison aux non-fumeurs [11]. De plus, une relation effet / dose (cigarettes fumées par jour et lombalgie) a été mise en évidence [11]. Il semble que l'association entre le tabagisme actuel et la lombalgie augmente en fonction de la gravité de la lombalgie et du déficit fonctionnel associé [11]. Une des explications pour cette association entre tabagisme et lombalgie serait une dégénérescence des disques intervertébraux liées à une malnutrition de ces mêmes disques par anoxie ou pathologie vasculaire induite par la carboxyhémoglobine (i.e. monoxyde de carbone) [12]. De plus, la nicotine elle-même pourrait contribuer à la dégénérescence des disques intervertébraux [12]. Enfin, le tabagisme pourrait accélérer la perte osseuse, altérant la microarchitecture osseuse, et favorisant ainsi les déformations vertébrales [13]. Néanmoins, il y a de bonnes raisons de croire que l'altération des disques intervertébraux induite par le tabagisme s'améliore avec l'arrêt du tabagisme [14].

Polyarthrite rhumatoïde - Le tabagisme est aujourd'hui considéré comme le facteur de risque environnemental le mieux établi pour la polyarthrite rhumatoïde [15]. Le risque de

développer une polyarthrite rhumatoïde est doublé chez le fumeur (homme) (odds ratio : 1,89 IC_{95%}[1,56 ; 2,28]), multiplié par 1,27 chez la fumeuse (femme) (IC_{95%}[1,12 ; 1,44]), par rapport aux non-fumeurs [16]. En outre, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est presque quatre fois plus élevé chez les hommes actuellement fumeurs, et positifs pour le facteur rhumatoïde (odds ratio : 3,91 IC_{95%}[2,78 ; 5,50]) [16]. Le tabagisme est depuis longtemps associé à la présence du facteur rhumatoïde, et cela même en l'absence de la polyarthrite rhumatoïde [15]. Le tabagisme favoriserait les réactions d'auto-immunité avec une augmentation de la citrullination qui, dans un contexte génétique approprié, conduirait à la génération d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) [15]. Enfin, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme (actuel et ancien) est associé à des scores de douleurs plus élevés que chez les patients non tabagiques [17].

Migraine - Le tabagisme est fortement associé à la migraine [8]. Les fumeurs sont 1,5 fois (IC_{95%}[1,3, 1,6]) plus susceptibles de déclarer des migraines que les non-fumeurs [18]. La nicotine et les composés de la fumée de tabac induiraient notamment une sensibilisation des nocicepteurs cérébraux, des modifications des taux cérébraux d'oxyde nitrique, une anoxie médiée par le monoxyde de carbone, et une diminution de l'activité de la monoamine oxydase (MAO) [8,18].

Douleurs bucco-dentaires - Le tabagisme est un facteur de risque connu pour l'apparition et l'exacerbation de maladies bucco-dentaires [8]. Ainsi, le tabagisme actuel est associé à une augmentation des douleurs bucco-dentaires par rapport aux non-fumeurs (odds ratio : 3,13 IC_{95%}[1,16 ; 8,46]) [19]. En outre, les fumeurs actuels ont plus de douleurs dentaires que les anciens fumeurs (odds ratio : 2,1 IC_{95%}[1,3 ; 3,7]) ou que les personnes n'ayant jamais fumées (odds ratio : 1,5 IC_{95%}[1,2 ; 2,6]), suggérant ainsi que l'arrêt du tabac peut réduire le risque de douleur bucco-dentaire [20]. Le tabagisme favoriserait une réduction

du flux salivaire, l'apparition de caries dentaires, la mauvaise cicatrisation des plaies et la récession parodontale exposant les racines dentaires [20].

Plus généralement, le tabagisme va favoriser les processus nociceptifs [21]. Ainsi les seuils nociceptifs des patients tabagiques mais aussi des personnes exposés au tabagisme passifs, tendent à diminuer comparativement à ceux des non-fumeurs, mais ces effets sont très variables selon les tests effectués (stimuli électriques, chauds, froids) [21,22]. De plus, une étude transversale récente a démontré que les anciens fumeurs quotidien rapportaient plus de douleur que les personnes n'ayant jamais fumées (odds-ratio : 1,04 IC_{95%}[1,02 ; 1.08]) [23]. L'exposition chronique à la fumée de tabac sera responsable d'une désensibilisation des récepteurs nicotiques et d'une tolérance, se développant rapidement et persistant sur une longue période de temps [21]. Le manque de nicotine augmente la perception de la douleur [24], et serait pas conséquent un stimulus pour la consommation de tabac [21].

Il a aussi été démontré que le tabagisme était un facteur important de chronicisation de la douleur, comme par exemple dans le cas de la lombalgie, avec notamment une augmentation de la connectivité entre le *nucleus accumbens* et le cortex préfrontal médian, sous l'effet du tabagisme [25]. Ces deux structures et leurs connectivités sont connues pour leur implication dans les comportements addictifs, l'apprentissage et la chronicisation de la douleur [25].

D'autre part, fumer une cigarette active le système neuroendocrinien, système qui diminue la perception de la douleur. Inversement la stimulation chronique du système neuroendocrinien par le tabagisme entraîne une diminution (« down regulation ») de l'activité de ce système, avec notamment une diminution des β -endorphines [21]. Les patients douloureux tabagiques consomment plus d'analgésiques et parmi lesquels les opioïdes [26]. Le système opioïdérique module les effets analgésiques de la nicotine et une tolérance croisée a été démontrée entre la nicotine et la morphine [27]. De plus, les opioïdes et la

nicotine partagent des mécanismes communs en activant le relargage de dopamine dans le système mésolimbique de la récompense, système lui aussi impliqué dans la modulation des messages nociceptifs [21]. Il est intéressant de noter que le tabagisme est responsable d'une induction enzymatique qui peut diminuer l'exposition aux opioïdes des patients douloureux et tabagiques. En effet, cette induction enzymatique sera médiée par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenu dans la fumée de tabac et activant le récepteur nucléaire AhR (aryl hydrocarbon receptor) [28]. A titre d'exemple, on peut citer le cas d'un patient américain traité par méthadone pour une lombalgie chronique qui fut pris en charge dans un service d'accueil des urgences puis en réanimation pour une intoxication aux opioïdes dans un contexte de dépression respiratoire et de confusion, et traité efficacement par naloxone. L'anamnèse de cette intoxication révéla que la patient était tabagique (1 paquet de cigarette par jour depuis 33 ans) et avait initié un sevrage tabagique depuis un mois en réduisant sa consommation à un demi paquet par jour [29]. L'hypothèse mécanistique proposée par les auteurs était la réversion de l'induction du cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) connu pour être induit par le tabagisme, impliqué dans le métabolisme de la méthadone et donc responsable du surdosage en méthadone [29].

Si le tabagisme est associé à la douleur chronique, il est légitime de penser que le sevrage tabagique pourrait être en lui-même une stratégie de réduction de la douleur chronique [21]. Cependant, chez l'animal (rat), il a été montré que le sevrage nicotinique s'accompagnait d'une hypersensibilité nociceptive, apparaissant immédiatement après l'arrêt de l'exposition nicotinique et perdurant au maximum une semaine [30,31]. Chez l'Homme, une revue systématique et méta-analyse récente explorant les stratégies de sevrage tabagique chez les patients douloureux n'a pas démontré d'effet bénéfique significatif du sevrage tabagique sur les niveaux de douleurs des patients à court et moyen terme [32]. Cependant, seulement deux études cliniques ont pu être inclus dans cette revue systématique, ce qui

souligne le manque de données sur ce point précis (impact du sevrage tabagique sur la douleur chronique) [32].

Enfin, un certain nombre de facteurs confondants dans la relation tabagisme et douleur ont été établis comme l'âge, l'indice de masse corporelle, le sexe, le groupe ethnique, le niveau d'éducation, le statut marital, le handicap, la consommation d'alcool et l'historique d'anxiété et de dépression [9]. Dépression et douleur sont fréquemment associées et partagent des mécanismes biologiques communs. De plus, les deux sont modulés par des facteurs biologiques et psychosociaux communs [21]. Des niveaux socio-économiques inférieurs sont associés à une plus forte prévalence de douleur chronique [21].

Douleur : facteur motivationnel du tabagisme

La douleur est décrite comme un facteur motivationnel du tabagisme, et par conséquent, à l'origine d'un renforcement négatif chez les patients tabagiques douloureux [33]. Une étude de médiation a démontré que l'intensité de la douleur était associée avec le craving et que le craving était associé aux affects négatifs, et par conséquent que la relation entre l'intensité de la douleur et le craving était médié par la nécessité de fumer pour un renforcement négatif. De la même manière, l'intensité de la douleur était positivement associée à l'affect négatif, qui à son tour était associé à un besoin plus important de fumer pour soulager l'affect négatif [33]. Cependant, à l'inverse du modèle attendu, le catastrophisme de la douleur semblait modérer la relation entre l'intensité de la douleur et le craving. En effet, l'association entre l'intensité de la douleur et le craving n'était démontrée que pour les patients tabagiques avec un faible niveau de catastrophisme (par opposition à des niveaux élevés) [33]. Ce dernier résultat est en effet inattendu puisque des données de la littérature suggèrent que le tabagisme motive le comportement des fumeurs [34], et que les patients souffrant de douleurs chroniques fument pour faire face à la douleur [35]. Aussi, la sévérité de la douleur est corrélée à la sévérité du

tabagisme et à la dépendance à la nicotine [36]. La consommation de tabac est décrite par les patients comme une stratégie de coping face aux accès douloureux. A noter que les patients utilisant le tabac comme stratégie de coping ont des intensités de douleur et une peur de la douleur supérieures aux non-fumeurs [37]. Par conséquent, la douleur sera un obstacle au sevrage tabagique. Les patients tabagiques et douloureux déclarent avoir plus de difficultés à être abstinents et ont moins confiance en leur capacité à être abstinents en comparaison à des patients tabagiques non douloureux [38]. Ce qui pourrait notamment être expliqué par le fait que les patients douloureux présentent des syndromes de sevrage à la nicotine plus sévères que les patients tabagiques non douloureux [39,40]. Ainsi, il a été démontré que les patients tabagiques ayant eu un accès douloureux récent dans les 2 semaines passées, par rapport aux non douloureux, étaient deux fois moins à même d'initier un arrêt du tabac. De plus, parmi les patients douloureux ayant tenté récemment un arrêt du tabac, ceux-ci rechutaient 25 fois plus dans les 2 mois que les patients non douloureux [6]. Ainsi, la présence/absence de douleur est un facteur prédictif d'échec/succès du sevrage tabagique [41]. Enfin, la douleur est perçue comme un fort message intéroceptif à l'origine de craving et de rechutes [8]. En conclusion, l'initiation d'un sevrage tabagique devrait inclure une évaluation de la douleur chez le patient, afin d'identifier les patients douloureux et d'instaurer une prise en charge globale de la douleur et du tabagisme [41].

Effets aigus de la nicotine sur la douleur

Une méta-analyse de 13 études cliniques démontre que la nicotine, qu'elle soit administrée par la fumée de tabac ou d'autres formes galéniques (patch ou spray nasal), a des effets analgésiques aigus, induisant une augmentation des seuils de douleur (taille d'effet : 0,5 IC_{95%}[0,21 ; 0,50], p < 0,001), et une augmentation de la tolérance à la douleur (taille d'effet : 0,35 IC_{95%}[0,21 ; 0,50], p < 0,001) [42]. Cette méta-analyse supporte aussi un effet

analgésique plus marqué chez l'homme que chez la femme ($p < 0,05$) [42]. De plus, ni le statut de tabagisme actuel et ni la méthode d'administration de la nicotine ne modulaient les seuils de douleur enregistrés, suggérant que les effets analgésiques de la nicotine étaient indépendants de l'historique du tabagisme et du mode d'administration de la nicotine [42]. Une autre méta-analyse sur les effets de la nicotine (patch ou spray nasal) sur l'analgésie postopératoire, a démontré que la nicotine en péri-opératoire était associée à une réduction de la consommation cumulée d'opioïdes sur les 24 heures en comparaison de groupes contrôles ($p < 0,05$). Cependant, cet effet de la nicotine sur l'épargne opioïdérique n'a été identifié que chez les non-fumeurs. Aussi, les scores de douleurs n'étaient pas différents entre les groupes de patients, et la nicotine était associée à une incidence supérieure de nausées/vomissements postopératoires, nécessitant l'emploi d'antiémétiques [43]. Plus récemment, dans une étude randomisée en triple aveugle, il a été démontré que des patches de nicotine (14 mg) amélioraient l'analgésie post-opératoire après exérèse des dents de sagesse, diminuant l'œdème postopératoire, le recours aux analgésiques, améliorant l'ouverture de la bouche postopératoire et la satisfaction des patients [44]. Néanmoins, des patches de nicotine (14 mg) n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la douleur postopératoire après cholécystectomie coelioscopique dans une étude randomisée en triple aveugle [45].

Chez l'animal, la nicotine, à des doses de 0,32 à 1,5 mg/kg par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée, a démontré son efficacité analgésique sur différents modèles de douleur : neuropathie périphérique traumatique par ligature du nerf sciatique (rat et souris) [46–48] ou ligature du nerf spinal (rat) [49], neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine (rat) [46], neuropathie périphérique induite par la didésoxycytidine (rat) [46], neuropathie périphérique induite par le paclitaxel (souris) [50], arthrite articulaire (souris) [51], douleur inflammatoire (souris) [48], douleur induite par la rapamycine (souris) [52], et douleur viscérale induite par une injection intrapéritonéale d'acide acétique (souris) [53]. D'autres résultats d'études ont

démontré les effets anti-allodynie thermique de l'harmane sur un modèle animal (rat) de neuropathie traumatique par ligature du nerf sciatique [54]. L'harmane est une bêta-carboline présente dans la fumée de tabac ($500,8 \pm 266,8$ ng/cigarette) [55] et capable de provoquer un relargage cérébral de catécholamines (sérotonine et dopamine) [56]. Cependant, le mécanisme d'action sur les catécholamines reste encore peu élucidé à ce jour [56].

Les mécanismes pharmacologiques de l'effet analgésique de la nicotine ont été en partie élucidés (voir la revue de Shi *et al.*) [21]. La nicotine exerce ses effets pharmacologiques en interagissant avec les nAChRs. Les nAChRs sont des complexes pentamériques (sous-unités α , β , γ , δ et ϵ) transmembranaires formant un canal ionique perméable aux cations Na^+ , Ca^{2+} et K^+ [57]. Les nAChR neuronaux sont composés uniquement des combinaisons des sous-unités α ($\alpha 2$ à $\alpha 10$) et β ($\beta 2$ à $\beta 4$) [58]. Les nAChRs sont largement distribués dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique et sont impliqués dans de nombreux processus tel que l'éveil, le sommeil, l'anxiété, la cognition et la douleur [57]. Les récepteurs homomériques $\alpha 7$ et les hétéromères $\alpha 4\beta 2$ prédominent dans le système nerveux central [59]. Les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ sont présents dans la corne dorsale de la moelle épinière, le thalamus et d'autres régions du cerveau associées à la neurotransmission et la modulation du message nociceptif [60,61]. Le nAChR $\alpha 9\alpha 10$ n'est pas présent dans le système nerveux central, mais se retrouve notamment dans les ganglions spinaux de la racine dorsale et les cellules ciliées mécanosensorielles vestibulaires et cochléaires [62,63]. L'activation des nAChRs postsynaptiques exerce des effets neuronaux excitateurs directs via leur canal cationique. En présynaptique, l'activation des nAChRs peut potentialiser la libération d'autres neurotransmetteurs, notamment la dopamine, le GABA, le glutamate, la sérotonine, l'histamine et la noradrénaline [57,58]. La libération secondaire de neurotransmetteurs contribue aux effets complexes de la nicotine. Les différentes sous-unités des nAChRs ont une affinité variable pour leurs différents ligands, contribuant ainsi à des

profils pharmacologiques complexes [21]. De plus, la cinétique d'ouverture du canal des nAChR peut varier. Alors que les nAChR présentent une ouverture rapide de leur canal cationique lors de la liaison à l'acétylcholine en réponse à une exposition habituellement brève et à haute concentration, lorsqu'ils sont exposés de manière chronique et à de faibles concentrations d'agonistes, une réduction de la vitesse d'ouverture du canal ionique est observé entraînant un phénomène de désensibilisation [57]. Au cours d'une exposition prolongée à des ligands des nAChRs, des modifications du nombre ou de la fonction des récepteurs peuvent survenir. Par exemple, une exposition prolongée d'animaux à de faibles niveaux de nicotine, généralement observée chez les fumeurs chroniques, entraîne une augmentation de l'expression des nAChRs dans le cerveau [64,65]. Chez l'Homme, la densité des nAChRs, mesurée par la liaison au 2-(18)F-FA-85380 (radioligand émetteur de positon spécifique des nAChR $\alpha 4\beta 2$) est supérieure dans plusieurs régions du cerveau chez des fumeurs par rapport à des non-fumeurs et à des anciens fumeurs [66].

Parmi les premiers travaux réalisés, l'équipe de Marubio *et al.* [67] a démontré que la délétion de la sous-unité $\alpha 4$ des nAChRs chez des souris génétiquement modifiées diminuait l'effet analgésique de la nicotine sur des tests de sensibilités thermiques (test de la plaque chaude et test du tail flick). Ensuite, il a été démontré que la nicotine avait des effets analgésiques sur un modèle de neuropathie traumatique chez le rat (ligature partiel du nerf sciatique) en activant les nAChRs $\alpha 4\beta 2$ [47]. La nicotine a aussi un effet analgésique sur un modèle de douleur induite par la rapamycine chez la souris en activant les nAChRs $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 7$ du cortex cingulaire antérieur [52]. Cette activité analgésique via les nAChRs $\alpha 7$ a aussi été démontré sur le test au formol (rat) [68], sur des modèles murins de douleur inflammatoire (injection d'adjuvant complet de Freund dans la patte) et douleur neuropathique (ligature du nerf sciatique) [48].

Les effets antinociceptifs de la nicotine impliqueraient le système opioïdérique endogène. Chez le rat, la naltrexone (antagoniste opioïdérique) bloque les effets antinociceptifs de la nicotine véhiculée par la fumée de tabac, sur un test d'hyperalgésie au chaud (test du tail flick) [69]. Des résultats similaires ont été obtenus sur des souris knock-out pour le gène du récepteur opioïdérique μ , avec une diminution des effets de la nicotine (1 et 3 mg/kg, sous-cutanée) sur des tests d'hyperalgésie au chaud (test d'immersion de la queue dans l'eau à 50°C et test de la plaque chaude à 52°C) [70]. Ces effets ont aussi été retrouvés chez la souris, avec une diminution des effets antinociceptifs de la nicotine (5 mg/kg, sous-cutanée) après administration de naloxone (antagoniste opioïdérique) sur un test d'hyperalgésie mécanique (test du tail-pinch) [71].

Le système sérotoninergique jouerait probablement aussi un rôle dans la modulation des effets antinociceptifs de la nicotine. Les effets antinociceptifs de la nicotine sont réduits de manière dose-dépendante par des agonistes sérotoninergiques des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A tels que le 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline) et la buspirone [72]. D'autre part, l'inhibition de la biosynthèse de la sérotonine (par exemple avec la parachlorophénylalanine) et l'épuisement des stocks de sérotonine qui en résulte, renforce les effets antinociceptifs de la nicotine [73]. Toutefois, les mécanismes exacts et les voies sous-jacentes à la modulation sérotoninergique de l'analgésie induite par une exposition aiguë à la nicotine ne sont pas clairement élucidés [21].

D'autre part, la nicotine exercerait des effets ambivalents de neurotoxicité et de neuroprotection. En effet, il a été démontré que la nicotine serait neurotoxique sur les neurones en développement, comme dans le cas d'une exposition prénatale durant la grossesse, via un tabagisme actif ou passif ou via des substituts nicotiniques, tant chez l'homme que chez l'animal [74]. Ces effets neurotoxiques pourraient aussi être retrouvés chez les juvéniles [74]. A l'inverse, la nicotine exercerait des effets neuroprotecteurs

(neurotrophiques, anti-apoptotiques et cytoprotecteurs) sur des neurones développés, comme par exemple dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les phénomènes d'excitotoxicité glutamatergique et l'ischémie cérébrale [74]. De la même manière, la nicotine a permis, dans un modèle murin, de prévenir la réduction de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques induite par le paclitaxel (anticancéreux neurotoxique) [50]. Les mécanismes de neuroprotection impliqueraient majoritairement les nAChRs ($\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$) mais aussi dans une moindre mesure des mécanismes indépendants des nAChRs [74]. Enfin, il a été suggéré qu'une exposition continue à la nicotine favoriserait des effets neurotoxiques alors qu'une exposition chronique intermittente (similaire au tabagisme) favoriseraient des effets neuroprotecteurs [74]. Enfin, la nicotine aurait aussi des effets anti-inflammatoires. La nicotine serait capable de réduire le ratio des monocytes pro-inflammatoires par rapport aux monocytes anti-inflammatoires dans la moelle osseuse chez la souris via les nAChRs $\alpha 7$, induisant une diminution de la libération des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor- α et interleukine-1 β), et une augmentation de la libération de cytokines anti-inflammatoires (interleukine-12) [75]. Des résultats concordants ont été retrouvés sur un modèle murin de douleur osseuse inflammatoire, dans lequel la nicotine a atténué la douleur, la dégradation cartilagineuse et la réponse inflammatoire via un mécanisme impliquant les nAChRs $\alpha 7$ [51].

Effets sensoriels de la cigarette sur l'usage du tabac.

Il est admis que la nicotine est l'acteur principal de la dépendance au tabac du fait de l'activation du système de récompense dopaminergique dont elle est à l'origine. Les effets périphériques sensoriels du tabac paraissent également médiés par les nAChRs situés sur les fibres afférentes du trijumeau [76]; à concentration élevée, l'administration nasale de nicotine induit des sensations douloureuses à type de brûlures et irritations qui sont doses dépendantes

et liées à son stéréo-isomère S(-). Des études ont mis en évidence que les deux énantiomères R(+) et S(-) de la nicotine pouvaient être distingués par les fumeurs et non-fumeurs selon l'odeur et l'irritation induite ; les fumeurs percevant moins désagréables des concentrations irritantes que les non-fumeurs [77]. Rose *et al.* ont fait le constat, dans une expérience soumettant des fumeurs à un aérosol de fumée de tabac à des concentrations variées en nicotine et avec un impact sensoriel plus ou moins fort, que l'intensité de la sensorialité induite réduisait plus efficacement le craving chez les fumeurs qu'une concentration élevée de nicotine de l'aérosol [78]. Les travaux de Dawkins *et al.* ont mis en évidence l'efficacité de la stimulation pharyngée (*Throat-it*) lors de l'utilisation de la cigarette électronique dans la réduction du craving lors du sevrage tabagique [79]. Dautzenberg *et al.* évoquent l'existence d'un lien entre le désir de passer de la cigarette à la cigarette électronique et la qualité de ressenti du *throat it* [80]. Ainsi, le phénomène d'irritation pharyngée médiée par la nicotine et/ou l'aérosol tabagique pourrait représenter une aide dans la modification du comportement tabagique.

Perspectives

Au regard des données de la littérature sur la relation bidirectionnelle entre tabagisme et douleur, deux éléments amènent une réflexion pour des perspectives d'études.

Considérant les effets de la douleur sur le tabagisme, il semble aujourd'hui particulièrement relevant de mieux étudier l'impact des phénomènes nociceptifs sur le tabagisme et cela dans une perspective de sevrage afin d'identifier les moyens optimaux pour initier et accompagner un sevrage tabagique chez le patient douloureux. La douleur et la dépendance tabagique sont interconnectés et indissociables, et doivent donc faire l'objet d'une prise en charge simultanée [41]. Il est important de rappeler que le tabagisme devrait être systématiquement inclus dans les covariables analysées lors des essais cliniques sur la douleur

qu'ils soient observationnels ou interventionnels, et la composante douleur devrait être systématique incluse dans les essais cliniques sur le tabagisme qu'ils soient observationnels ou interventionnels.

Considérant les effets du tabac sur la douleur, un ensemble d'éléments concourent à s'intéresser aux effets analgésiques de la nicotine et des agonistes des nAChRs sur la douleur. En effet, la modulation des nAChRs dans le cadre de la douleur présente aujourd'hui un regain d'intérêt, avec notamment les agonistes des nAChRs $\alpha 6\beta 4$, les agonistes des nAChRs $\alpha 7$, et les antagonistes des nAChRs $\alpha 9$ [81]. D'autres études cliniques seront ainsi nécessaires pour confirmer les données acquises à ce jour et cela dans le respect d'une méthodologie univoque d'essais comparatifs randomisés [82]. Néanmoins, bien que les effets analgésiques de la nicotine soient très intéressants, ceux-ci ne doivent pas occulter les conséquences catastrophiques de la pandémie mondiale de tabagisme avec ses plus de 8 millions de morts chaque année [83].

Conclusion

Les effets pernicieux du tabac sur la douleur, associant sensibilisation nociceptive chronique et analgésie aigue nicotinique, vont maintenir la consommation tabagique chez les patients via un renforcement négatif (Figure 1). Cette relation bidirectionnelle entre tabagisme et douleur sera un obstacle au succès du sevrage tabagique chez les patients douloureux. Une stratégie thérapeutique globale sera alors nécessaire pour accompagner le sevrage tabagique des patients douloureux.

Amis et confrères tabacologues prenaient toujours en considération les douleurs physiques de vos patients tabagiques.

Amis et confrères algologues prenaient toujours en considération le tabagisme de vos patients douloureux chronique.

Références

- [1] Charlton A. Medicinal uses of tobacco in history. *J R Soc Med* 2004;97:292–6.
- [2] Magner LN, Kim OJ. *A History of Medicine, Third Edition*. Milton: Chapman and Hall/CRC; 2017.
- [3] Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health 2019*.
- [4] Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard J-B, Arwidson P, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;265–73.
- [5] Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis* 2015;13:17.
- [6] LaRowe LR, Ditte JW. Pain, nicotine, and tobacco smoking: current state of the science. *Pain* 2020;Publish Ahead of Print.
- [7] John WS, Wu L-T. Chronic non-cancer pain among adults with substance use disorders: Prevalence, characteristics, and association with opioid overdose and healthcare utilization. *Drug Alcohol Depend* 2020;209:107902.
- [8] Ditte JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull* 2011;137:1065–93.
- [9] Khan JS, Hah JM, Mackey SC. Effects of smoking on patients with chronic pain: a propensity-weighted analysis on the Collaborative Health Outcomes Information Registry. *PAIN* 2019;160:2374–9.
- [10] Graves BM, Johnson TJ, Nishida RT, Dias RP, Savareear B, Harynyuk JJ, et al. Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Sci Rep* 2020;10:7160.
- [11] Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:87.e7-35.
- [12] Akmal M, Kesani A, Anand B, Singh A, Wiseman M, Goodship A. Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. *Spine* 2004;29:568–75.
- [13] Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:387–92.
- [14] Nemoto Y, Matsuzaki H, Tokuhasi Y, Okawa A, Uematu Y, Nishimura T, et al. Histological changes in intervertebral discs after smoking and cessation: experimental study using a rat passive smoking model. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc* 2006;11:191–7.
- [15] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:3–18.
- [16] Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70–81.
- [17] Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45:734–40.
- [18] Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Bråthen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol* 2006;13:1233–8.

- [19] Alamir AH, Quadri MFA. Tobacco Use and Orofacial Pain: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob* 2020.
- [20] Riley JL, Tomar SL, Gilbert GH. Smoking and smokeless tobacco: increased risk for oral pain. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2004;5:218–25.
- [21] Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology* 2010;113:977–92.
- [22] Wee JY, Hopman WM. Effects of smoke exposure and other lifestyle factors on pain response to electrical stimulation in women. *Pain Res Manag* 2008;13:231–5.
- [23] Perski O, Garnett C, Shahab L, Brown J, West R. Associations between smoking status and bodily pain in a cross-sectional survey of UK respondents. *Addict Behav* 2020;102:106229.
- [24] Shen L, Wei K, Chen Q, Qiu H, Tao Y, Yao Q, et al. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers. *Addict Behav* 2018;78:9–14.
- [25] Petre B, Torbey S, Griffith JW, De Oliveira G, Herrmann K, Mansour A, et al. Smoking increases risk of pain chronification through shared corticostriatal circuitry: Smoking Increases Risk of Pain Chronification. *Hum Brain Mapp* 2015;36:683–94.
- [26] Howard R, Fry B, Gunaseelan V, Lee J, Waljee J, Brummett C, et al. Association of Opioid Prescribing With Opioid Consumption After Surgery in Michigan. *JAMA Surg* 2019;154:e184234.
- [27] Biala G, Weglinska B. On the mechanism of cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced antinociception: involvement of calcium channels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:15–21.
- [28] Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425–38.
- [29] Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T, Molina C, Speake J. Methadone toxicity due to smoking cessation--a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. *Ann Pharmacother* 2011;45:e34.
- [30] Zhang Y, Yang J, Sevilla A, Weller R, Wu J, Su C, et al. The mechanism of chronic nicotine exposure and nicotine withdrawal on pain perception in an animal model. *Neurosci Lett* 2020;715:134627.
- [31] Yang CY, Wu WH, Zbuzek VK. Antinociceptive effect of chronic nicotine and nociceptive effect of its withdrawal measured by hot-plate and tail-flick in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106:417–20.
- [32] Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, Silva PV, Wolfenden L, Lee H, et al. Interventions Targeting Smoking Cessation for Patients With Chronic Pain : An Evidence Synthesis. *Nicotine Tob Res* 2020 ;22:135-140.
- [33] Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Associations between pain intensity and urge to smoke: Testing the role of negative affect and pain catastrophizing. *Drug Alcohol Depend* 2018;187:100–8.
- [34] Ditre JW, Brandon TH. Pain as a motivator of smoking: effects of pain induction on smoking urge and behavior. *J Abnorm Psychol* 2008;117:467–72
- [35] Hooten MW, Shi Y, Gazelka HM, Warner DO. The effects of depression and smoking on pain severity and opioid use in patients with chronic pain: *Pain* 2011;152:223–9.
- [36] Bakhshaie J, Ditre JW, Langdon KJ, Asmundson GJG, Paulus DJ, Zvolensky MJ. Pain intensity and smoking behavior among treatment seeking smokers. *Psychiatry Res* 2016;237:67–71.
- [37] Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, Dobscha SK, Turk DC, Morasco BJ. Smoking cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2012;13:285–92.

- [38] Zale EL, Ditre JW, Dorfman ML, Heckman BW, Brandon TH. Smokers in pain report lower confidence and greater difficulty quitting. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob* 2014;16:1272–6.
- [39] Powers JM, LaRowe LR, Heckman BW, Ditre JW. Pain characteristics and nicotine deprivation as predictors of performance during a laboratory paradigm of smoking cessation. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav* 2020;34:341–50.
- [40] Ditre JW, Kosiba JD, Zale EL, Zvolensky MJ, Maisto SA. Chronic Pain Status, Nicotine Withdrawal, and Expectancies for Smoking Cessation Among Lighter Smokers. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med* 2016;50:427–35.
- [41] Ditre JW, Heckman BW, LaRowe LR, Powers JM. Pain Status as a Predictor of Smoking Cessation Initiation, Lapse, and Relapse. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob* 2020. *Nicotine Tob Res* 2021 ;23:186-194.
- [42] Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: a meta-analysis. *Pain* 2016;157:1373–81.
- [43] Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for Postoperative Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2014;119:268–75.
- [44] Landim FS, Laureano Filho JR, Nascimento J, do Egito Vasconcelos BC. Effectiveness of nicotine patch for the control of pain, oedema, and trismus following third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020:S0901502719312998.
- [45] Martins Filho ED, Vasconcelos CFDM, Oliveira FDSC, Pereira ADF, Ferraz ÁAB. Evaluation of nicotine patch in pain control of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Rev Col Bras Cir* 2018;45:e1756.
- [46] Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. *Eur J Pharmacol* 2013;711:87–94.
- [47] Saika F, Kiguchi N, Kobayashi Y, Kishioka S. Peripheral alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor signalling attenuates tactile allodynia and thermal hyperalgesia after nerve injury in mice. *Acta Physiol Oxf Engl* 2015;213:462–71.
- [48] Alsharari SD, Freitas K, Damaj MI. Functional role of alpha7 nicotinic receptor in chronic neuropathic and inflammatory pain: studies in transgenic mice. *Biochem Pharmacol* 2013;86:1201–7.
- [49] Brunori G, Schoch J, Mercatelli D, Ozawa A, Toll L, Cippitelli A. Influence of neuropathic pain on nicotinic acetylcholine receptor plasticity and behavioral responses to nicotine in rats. *Pain* 2018;159:2179–91.
- [50] Kyte SL, Toma W, Bagdas D, Meade JA, Schurman LD, Lichtman AH, et al. Nicotine Prevents and Reverses Paclitaxel-Induced Mechanical Allodynia in a Mouse Model of CIPN. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;364:110–9.
- [51] Teng P, Liu Y, Dai Y, Zhang H, Liu W-T, Hu J. Nicotine Attenuates Osteoarthritis Pain and Matrix Metalloproteinase-9 Expression via the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. *J Immunol Baltim Md 1950* 2019;203:485–92.
- [52] Li S, Guan S, Wang Y, Cheng L, Yang Q, Tian Z, et al. Nicotine inhibits rapamycin-induced pain through activating mTORC1/S6K/IRS-1-related feedback inhibition loop. *Brain Res Bull* 2019;149:75–85.
- [53] Bagdas D, Meade JA, Alkhlaif Y, Muldoon PP, Carroll FI, Damaj MI. Effect of nicotine and alpha-7 nicotinic modulators on visceral pain-induced conditioned place aversion in mice. *Eur J Pain Lond Engl* 2018.
- [54] Aricioglu F, Korcegez E, Ozyalcin S. Effect of harmaline on mononeuropathic pain in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1009:180–4.
- [55] Herraiz T. Relative exposure to beta-carbolines norharman and harman from foods and tobacco smoke. *Food Addit Contam* 2004;21:1041–50.

- [56] Abu Ghazaleh H, Lalies MD, Nutt DJ, Hudson AL. The modulatory action of harmaline on serotonergic neurotransmission in rat brain. *Brain Res* 2015;1597:57–64.
- [57] Taly A, Corringer P-J, Guedin D, Lestage P, Changeux J-P. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:733–50.
- [58] Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004;74:363–96.
- [59] Nashmi R, Lester HA. CNS localization of neuronal nicotinic receptors. *J Mol Neurosci MN* 2006;30:181–4.
- [60] Cucchiario G, Chaijale N, Commons KG. The dorsal raphe nucleus as a site of action of the antinociceptive and behavioral effects of the alpha4 nicotinic receptor agonist epibatidine. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:389–94.
- [61] Rashid MH, Furue H, Yoshimura M, Ueda H. Tonic inhibitory role of alpha4beta2 subtype of nicotinic acetylcholine receptors on nociceptive transmission in the spinal cord in mice. *Pain* 2006;125:125–35.
- [62] Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J. alpha10: a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3501–6.
- [63] Lips KS, Pfeil U, Kummer W. Coexpression of alpha 9 and alpha 10 nicotinic acetylcholine receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2002;115:1–5.
- [64] Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988;50:1243–7.
- [65] Sallette J, Pons S, Devillers-Thiery A, Soudant M, Prado de Carvalho L, Changeux J-P, et al. Nicotine upregulates its own receptors through enhanced intracellular maturation. *Neuron* 2005;46:595–607.
- [66] Mukhin AG, Kimes AS, Chefer SI, Matochik JA, Contoreggi CS, Horti AG, et al. Greater nicotinic acetylcholine receptor density in smokers than in nonsmokers: a PET study with 2-18F-FA-85380. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2008;49:1628–35.
- [67] Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, Léna C, Le Novère N, de Kerchove d'Exaerde A, et al. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999;398:805–10.
- [68] Umana IC, Daniele CA, Miller BA, Abburi C, Gallagher K, Brown MA, et al. Nicotinic modulation of descending pain control circuitry. *Pain* 2017;158:1938–50.
- [69] Simons CT, Cuellar JM, Moore JA, Pinkerton KE, Uyeminami D, Carstens MI, et al. Nicotinic receptor involvement in antinociception induced by exposure to cigarette smoke. *Neurosci Lett* 2005;389:71–6.
- [70] Berrendero F, Kieffer BL, Maldonado R. Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and dependence in mu-opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2002;22:10935–40.
- [71] Yamamoto A, Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, Ueno K, Yamamoto C, et al. Pharmacological relationship between nicotinic and opioid systems in analgesia and corticosterone elevation. *Life Sci* 2011;89:956–61.
- [72] Damaj MI, Glennon RA, Martin BR. Involvement of the serotonergic system in the hypoactive and antinociceptive effects of nicotine in mice. *Brain Res Bull* 1994;33:199–203.
- [73] Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK. The effects of serotonin biosynthesis inhibition on nicotine and nifedipine-induced analgesia in rats. *Anesth Analg* 1998;87:1109–12.
- [74] Ferrea S, Winterer G. Neuroprotective and neurotoxic effects of nicotine. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:255–65.

- [75] St-Pierre S, Jiang W, Roy P, Champigny C, LeBlanc É, Morley BJ, et al. Nicotinic Acetylcholine Receptors Modulate Bone Marrow-Derived Pro-Inflammatory Monocyte Production and Survival. *PloS One* 2016;11:e0150230.
- [76] Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). *Tabac: comprendre la dépendance pour agir*. Paris: Inserm; 2004.
- [77] Thuerauf N, Kaegler M, Renner B, Barocka A, Kobal G. Specific sensory detection, discrimination, and hedonic estimation of nicotine enantiomers in smokers and nonsmokers: are there limitations in replacing the sensory components of nicotine? *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:472–8.
- [78] Rose JE, Behm FM, Levin ED. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;44:891–900.
- [79] Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:401–7.
- [80] Dautzenberg B, Scheck A, Kayal C, Garelik D, Dautzenberg M-D. Satisfactory throat-hit is needed to switch from tobacco to e-cigarettes: a lesson from an e-liquid blind test. *Tob Prev Cessat* 2016;2.
- [81] Hone AJ, McIntosh JM. Nicotinic acetylcholine receptors in neuropathic and inflammatory pain. *FEBS Lett* 2018;592:1045–62.
- [82] Dworkin RH, Kerns RD, McDermott MP, Turk DC, Veasley C. The ACTION Guide to Clinical Trials of Pain Treatments: standing on the shoulders of giants. *PAIN Rep* 2019;4:e757.
- [83] Organisation Mondiale de la Santé. *Tabac* 2020.

Légende des figures

Figure 1 : Relation entre tabagisme et douleur

nAChRs : récepteurs cholinergiques nicotiniques

