

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Badji Mokhtar – Annaba University
Université Badji-Mokhtar Annaba



جامعة باجي مختار-عنابة

Année 2014

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR ES SCIENCE
EN BIOLOGIE ANIMALE

Intitulé

**IMPACT DU TABAGISME SUR LA SENSIBILITE DE
SYSTEME NEURO-IMMUNO-CORTICOTROPE**

Par

Chettoum Aziez

Devant le jury :

Président :BOUZERNA Nouredine **Pr.**Université Badji Mokhtar - Annaba

Examineurs :

BOUZEBDA Zoubir **Pr.**

Université El tarf

OUALI Khireddine **Pr.**

Université Badji Mokhtar Annaba

BOUDAH Abdennacer **MCA**

Université Constantine 1

BAAZIZ Nacer **MCA**

Université Constantine 1

Directeur de thèse : FRIH Hacène **MCA**

Université Badji Mokhtar – Annaba

REMECIEMENTS

Tout d'abord je remercie DIEU de m'avoir donné la santé, le courage et la patience et de m'avoir mis sur le chemin du savoir.

Je tiens à remercier en première lieu monsieur le docteur FRIH Hacene pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Et pour son encadrement et son aide qui m'ont permis de mener à bien ce travail. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout ce la ; Merci bien monsieur.

Je remercie très vivement monsieur le professeur BOUZERNA Nourdine pour avoir accepté de présider le jury, ainsi qu'à l'intérêt qu'il porte à ce travail. Je remercie également l'ensemble des membres du jury : monsieur le professeur BOUZABDA Zoubir , le professeur OUALI Khaireddine , le Docteur BAAZIZ Nacer et le Docteur BOUDAH Abdennacer . Qui n'ont pas hésité à juger ce travail.

J'adresse mes remerciements à tous les bénévoles fumeurs et non fumeurs qui ont contribué dans la réalisation de ce travail. Merci beaucoup à tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail et surtout les médecins généraliste privé qui m'ont aidé dans le passé à convaincre les bénévoles.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à monsieur le professeur BOULAKOUD Mohamed Salah qui m'a accueillie au sein de son laboratoire. J'associe à ces remerciements, mes collègues doctorants dans l'option neuroendocrinologie et particulièrement GUEDRI Kamilia ET LATRCHEAsma, et Younes Achour pour leur encouragement continu

Merci à tous

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à ma lumière de ma vie et prunelle de mes yeux,

Ma très chère maman

A mes chères enfants

A ma chère femme pour sa patience et son sacrifice.

A mes chères frères et sœurs

A toute ma famille

A tous mes enseignants du primaire jusqu'à ce jour

A tous mes amis de proche et de loin.

chettoum. A

Liste des tableaux

| N° | TABLEAU | PAGE |
|-----------|---|-------------|
| 1 | Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non fumeurs. | 16 |
| 2 | Paramètres hématologiques et l'IgG en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads). | 26 |
| 3 | Variation de Globule Blancs Total et leur sous population leucocytaire et l'IgG En fonction de modalité fumeur et non-fumeur. | 29 |
| 4 | Protéine C réactif (CRP), vitesse de sédimentation (VS) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads). | 34 |
| 5 | Statistiques sommaires des variables du modèle de la dépression | 35 |
| 6 | Type I Somme des carrés analyse du modèle de la dépression | 36 |
| 7 | Type III Somme des carrés analyse du modèle de la dépression | 36 |
| 8 | Analyse des différences entre les groupes avec un intervalle de confiance de 95,00% (test de Tukey modèle de dépression): valeur Tukey: 3,370 | 37 |
| 9 | Comparaison entre les paramètres hématologiques (Newman-Keuls (SNK) essai) dans trois catégories de sujets: Commencer à fumer à l'âge adulte (n = 18) ([23-32]), commencent à fumer à l'enfance (n = 48) ([5 -11]) et commencent à fumer à l'âge de l'adolescent (n = 30) ([12-17]) | 38 |
| 10 | Relation entre dépression paramètres inflammatoires: (table des fréquences) | 39 |
| 11 | Relation entre dépression paramètres inflammatoires (contributions en Khi ²). | 40 |
| 12 | Variation de la cortisolémie et la prolactinémie chez les sujets fumeurs et les | 41 |
| 13 | Variation de cortisol en fonction de l'âge de début de consommation de tabac | 45 |
| 14 | Variation de prolactine en fonction de l'âge de début de consommation de tabac. | 48 |
| 15 | Variation de cytokines en fonction de l'âge de début la consommation de tabac. | 50 |

Liste des figures

| N° | Figure | Page |
|-----------|--|-------------|
| 01 | Protocol experimental | 06 |
| 02 | Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs | 22 |
| 03 | Répartition en pourcentage des niveaux de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs. | 22 |
| 04 | Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété, de dépression (échelle HAD) et du degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Ads, Adt, Enf | 25 |
| 05 | moyenne de globule blanc totale avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac | 26 |
| 06 | moyenne de lymphocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac | 27 |
| 7 | moyenne de monocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac | 27 |
| 8 | moyenne de granulocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac | 28 |
| 9 | Variation d'IJG en fonction de l'âge de début de consommation de tabac | 29 |
| 10 | moyenne de globule blanc totale avant test en fonction de modalité fumeur et non fumeurs | 30 |
| 11 | moyenne de lymphocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non fumeurs | 30 |
| 12 | moyenne de monocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non fumeurs | 31 |
| 13 | moyenne de granulocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non fumeurs | 32 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 14 | Variation de taux d'IgG en fonction de modalité fumeur non fumeur | 33 |
| 15 | Variation de taux de cortisol avant test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur | 41 |
| 16 | Variation de taux de cortisol Après test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur | 42 |
| 17 | Variation de Pourcentage de suppression du cortisol par test à la DEX. | 42 |
| 18 | Variation de taux de la prolactinémie avant test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur | 43 |
| 19 | Variation de taux de la prolactinémie après test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur | 43 |
| 20 | Variation de Pourcentage de suppression de la prolactine par test à la DEX. | 44 |
| 21 | Variation de cortisol AVT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac. | 45 |
| 22 | Variation de cortisol APT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac. | 46 |
| 23 | Variation de Pourcentage de suppression du cortisol par test à la DEX en fonction de l'âge de début de consommation de tabac | 47 |
| 24 | Variation de prolactine AVT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac | 48 |
| 25 | Variation de prolactine APT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac. | 49 |
| 26 | Variation de Pourcentage de suppression du prolactine par test à la DEX en fonction de l'âge de début de consommation de tabac | 49 |
| 27 | Variation de L'IL1 en fonction de l'âge de début la consommation de tabac | 50 |
| 28 | Variation de TNF α en fonction de l'âge de début la consommation de tabac | 51 |
| 29 | Variation de L'IL6 en fonction de l'âge de début la consommation de tabac | 51 |

Liste des symboles

ACE : Adverse childhood experience

AChE-1 : l'acétylcholinestérase

ACTH : adrénocorticotrophine hormone

ADH:Antidiuretic hormone

Ads : adolescent

Adt : adulte

APT :Après test

AVT:Avant test

CCK : cholécystokinine

CES-D : Center for epidemiologic studies depression scale

CIDI : Composite International Diagnostic Interview

Cort :Cortisol

CRF : corticotropin-releasing factor

CRH : corticotropin-releasing hormone

CRP : protéine C Réactive

DA-A10 : neurones dopaminergiques

DEX: dexamethasone

DSM-IV : le manuel diagnostique et statistique 4th édition.

ECLIA : électro chimiluminescence

EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique,

EIE : événements indésirables dans l'enfance

ELISA : Essai Linked- immuno- absorbant

Enf : Enfant

ESR :erythrocyte sedimentation rate

GABA:Gamma-Aminobutyric acid

HADS A: Hospital Anxiety and Depression Scals (Anxiety)

HADS D: Hospital Anxiety and Depression Scals (Depression)

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scals

Hb : hémoglobine

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HPA :Hypothalamic –pituitary-adrenal

IFN γ :Interferon gamma

IgG : immunoglobulines de type G

IL-1 :interleukine 1

IL-6 : interleukine 6

IMAO: inhibiteurs de la monoamine oxydase

LCR:Liquide Céphalo-Rachidien

MAO : la monoamine-oxydase

nAChRs : récepteurs nicotinique

NFS : numération formule sanguin

NK: Natural Killer

PRL : Prolactine

SE : système endocrinien

SI :système immunitaire

SNA : systèmes nerveux autonome

SNC : systèmes nerveux central

TGF: Transforming Growth Factor

TNF α :Tumor Necrosis Factor alpha

VS : Vitesse de sédimentation érythrocytaire

5HT :5-hydroxytryptamine

Summary

Objectives: The aim of our study was to examine the causal relationship between smoking and mood disorders (depression, anxiety), and especially the influence of one on the other, in order to analyze the relationship between the degree of nicotine dependence and anxiety - depression levels. Also, to determine the class at high risk of developing depression and / or anxiety depending on the age of smoking initiation whether at childish age: [5-11] years or at Teenage age: [12-17] years) or at adult age: [18 years - and more].

Methodology: Self-assessment questionnaires were used to collect data on the demographic characteristics of patient (age, age of smoking initiation,) on his mental health (Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)) and on the degree of tobacco dependence (Fagerstrom test). Our study included 647 smokers and 400 non -smoking male. To facilitate this study, we distributed questionnaires to several medical offices of general practitioner to be completed by patients. Among 647 subjects and 400 subjects' non smokers, 57 smokers and 48 non smokers who completed the questionnaire underwent a deep medical evaluation and blood tests of some inflammatory and hormonal parameters were made (white blood cell count, CRP, ESR, hematocrit, Cortisol, Prolactin, IgG, IL1, IL6 and TNF alpha.) Our study was carried out on 57 smoker and 48 non smoker males, divided into several groups depending on the applied comparing statistical analysis.

Results: Our results show a close relationship between the level of nicotine dependence, anxiety levels and the emergence of depressive disorders. Multivariate regression analysis showed that 85% of the depression variable is explained by the duration of smoking (years) , age at smoking initiation (years) and the degree of dependence (Fagerstrom) (R (correlation coefficient) : 0.921 , R ² (coefficient of determination) : 84.8 ; ddl : 6 , F : 82.767 , P < 0.0001) . Therefore, we can conclude with certainty that the three variables provide a significant amount of information on depression. In terms of anxiety, the correlation is lower (A: 0.759, R ²: 57.6, df : 6, F: 20.12, P < 0.0001). The relationship between depression and inflammatory parameters (CRP, ESR and HTC IL1, IL6, TNF) was examined using the chi-square test (chi 2 test). The test indicated that the depression is clearly related to the inflammatory variables. In addition, the ANOVA test showed that the hematological and hormonal parameters (HPA axis) vary according to the age of smoking initiation.

Conclusion:

There is a close relationship between the level of tobacco dependence and the emergence of depressive disorders. We suggest a high risk of mood disorders in patients with a strong addiction to cigarette, who started smoking in adulthood. Inflammatory profile appears to be an interesting biomarker to consider when smoking cessation.

Keywords: Nicotine; smoking; addiction; Fagerstrom Test; HADS test; depression, anxiety, inflammation.

Résumé

Objectifs: Le but de notre étude était d'examiner la relation causale entre le tabagisme et les troubles de l'humeur (dépression, anxiété) et spécialement le sens d'influence de l'un sur l'autre, afin d'analyser le lien entre le degré de dépendance à la nicotine et les niveaux anxio - dépressif. et de déterminer la classe à haut risque de développer une dépression et / ou de l'anxiété en fonction de l'âge d'initiation au tabac (début de consommation du tabac à un âge enfantin ((Enf): [5-11] ans,) ou à l'âge adolescence ((Ads): [12-17] ans) et à l'âge adulte ((Adt): [18- et plus] ans)).

Méthodologie : Des questionnaires d'autoévaluation ont été utilisés afin de recueillir des données sur les caractéristiques démographiques du patient (âge, âge d'initiation au tabac, ...), sur son état de santé mentale (HospitalAnxiety and DepressionScale (HAD)) et sur le degré de dépendance au tabac (Fagerstrom test). Notre étude a été portée sur 647 fumeurs et 400 non-fumeurs de sexe masculin. Pour faciliter cette étude, nous avons distribué les questionnaires à plusieurs cabinets de médecins généralistes pour qu'ils soient remplis par les patients. 57 sujets fumeurs parmi les 647 et 48 sujet non fumeurs parmi les 400 qui ont remplir les questionnaires ont subi une évaluation médicale approfondie et des analyses sanguines de quelques paramètres inflammatoires et hormonaux réalisés (numération des globules blancs, CRP, VS, hématoците (HTC), cortisol, prolactine et IgG, IL1, IL6 et TNF α .) Notre étude a porté sur 57 hommes fumeur et 48 sujets non-fumeurs divisés en plusieurs groupes en fonction de l'analyse statistique de comparaison appliquée.

Résultats : Dans cette étude, nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le niveau de dépendance à la nicotine, les niveaux d'anxiété et de l'émergence de troubles dépressifs. L'analyse multivariée de régression, a montré que 85% de la variable dépression est expliquée par la durée du tabagisme (ans), l'âge de l'initiation au tabac (années) et le degré de dépendance (Fagerstrom) (R (coefficient de corrélation): 0,921; R² (coefficient de détermination): 84,8; ddl: 6, F: 82,767, P < 0,0001). Par conséquent, nous pouvons conclure avec certitude que les trois variables apportent une quantité importante d'informations sur la dépression. Pour ce qui est de l'anxiété, la corrélation est moindre (R: 0,759; R²: 57,6 ; ddl: 6, F: 20,12 ; P < 0,0001). La relation entre la dépression et les paramètres inflammatoires (CRP, VS et HTC IL1, IL6, TNF α) ont été examinée à l'aide du test chi-carré (Khi 2 test). Le test a indiqué que la dépression est clairement liée à ces variables inflammatoires. En plus, le test ANOVA a démontré que les paramètres hématologiques et hormonaux (axe corticotrope) varient selon l'âge de l'initiation au tabac.

Conclusion :

Il existe une relation étroite entre le niveau de dépendance au tabac et l'émergence de troubles dépressifs. Nous suggérons un risque élevé de troubles de l'humeur chez les sujets, ayant une dépendance à la cigarette très forte, qui ont commencé à fumer à l'âge adulte. Le profil inflammatoire semble être un biomarqueur intéressant, à prendre en considération lors du sevrage tabagique.

Mots clés : La nicotine; tabagisme ; toxicomanie; Test Fagerstrom; HADS test; la dépression, l'anxiété, l'inflammation.

المخلص.

الهدف: الهدف من دراستنا هذه هو معرفة العلاقة السببية الموجودة بين التدخين واضطرابات المزاج (القلق والاكتئاب)، وخاصة اتجاه تأثير إحداهما على الآخر. وتحليل العلاقة بين درجة الاعتماد على النيكوتين ومستويات القلق والاكتئاب، وكذا تحديد المستوى الأكثر خطورة لحدوث مضاعفات القلق والاكتئاب وفقا لعمر المدخن أثناء بدايته للتدخين (بداية التدخين أثناء الطفولة (العمر من 5 إلى 11 سنة)، أو خلال مرحلة المراهقة (العمر من 12 إلى 17 سنة) وأخيرا بعد سن البلوغ (العمر اكثر من 18 سنة)).

طريقة العمل....!

من اجل تحقيق هذه الدراسة استعملنا استفسارات التقييم الذاتي لجميع البيانات الديمغرافية حول المريض (العمر، سن بدء التدخين...) حول صحتهم النفسية (القلق و الاكتئاب)، استعملنا اختبار (HADS) وكذا درجة الاعتماد على النيكوتين والتي يمكن قياسها بواسطة اختبار (فاقري ستروم). شملت هذه الدراسة 647 من المدخنين و400 فرد من غير المدخنين كلاهما من جنس الذكور. ولتسهيل سير هذه الدراسة تم توزيع الاستبيانات على مجموعة من العيادات الطبية للأطباء عامين لملأها من قبل المدخنين. 57 مدخن من بين 647 مدخن و48 فرد من بين 400 شخص من غير المدخنين خضعوا لفحص طبي شامل بما فيها اختبارات بيولوجية لبعض المعايير الدموية الالتهابية والهرمونية (كريات الدم البيضاء، سرعة الترسيب، الهيماتوكريت، الكورتيزول والبرولاكتين IL1, IL6, TNF α ، وكذا الجلوبيولين المناعي-ج، IgG). دراستنا التي شملت 57 فرد من المدخنين و48 فرد من غير المدخنين تم تقسيمها إلى عدة مجموعات حسب التحليلات الإحصائية والمقارنة المطبقة.

النتائج....! من خلال هذه الدراسة اتضح لنا بان هناك علاقة وطيدة بين مستويات التبعية للنيكوتين وكذا مستوى القلق وظهور أعراض الاكتئاب. حيث أظهرت نتائج التحليل الإحصائي باستخدام تحليل الانحدار متعدد المتغيرات أن 85 بالمائة للمتغير الكأبة يمكن إرجاعها إلى عامل التدخين، وكذا عمر المدخن أثناء بدايته للتدخين ودرجة التبعية للنيكوتين. حيث وجدنا أن معامل الارتباط بلغ 0.921 ومعامل التحديد ($R^2=84.8$; $ddl:6$; $F=82,767$; $P<0.0001$) لدى يمكننا الاستنتاج بان المتغيرات الثلاثة توفر لنا قدرا كبيرا من المعلومات على الاكتئاب وبدرجة اقل حول القلق حيث بلغ معامل التحديد ($R:0.759$; $R^2:57.6$; $ddl:6$; $F:20.12$; $P<0.0001$) العلاقة بين الاكتئاب وكذا اختبارات بيولوجية للالتهاب تم دراستها باستخدام اختبار مربع كي حيث أظهرت نتائج هذا الاختبار ان الاكتئاب يرتبط بشكل واضح مع المؤشرات البيولوجية للالتهاب، إضافة إلى ذلك اظهر الاختبار الإحصائي أنوفا هن المؤشرات الهيماتولوجية والهرمونية (للمحور تحت السرير البصري النخامي الكظري) تختلف وفقا لسن بدء التدخين .

الخلاصة....! هناك علاقة وطيدة بين مستوى التبعية للنيكوتين وظهور اضطرابات الاكتئاب لدى الأشخاص الذين يظهرون تبعية عالية جدا للنيكوتين والذين بدؤوا التدخين بعد سن البلوغ. اختبارات العوامل البيولوجية للالتهاب هي من المؤشرات التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار أثناء محاولة الإقلاع عن التدخين.

الكلمات المفتاحية....! النيكوتين، التدخين، الإدمان، اختبار فاقري ستروم، اختبار HADS، الاكتئاب، القلق، الالتهاب

Table de matière

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Introduction | 01 |
| 2 | Materiel et Methods | 05 |
| 2-1 | Recrutement du sujets | 05 |
| 2-2 | Teste de la dépendance à la nicotine et test de HADS HospitalAnxiety and DepressionScals) | 07 |
| 2-2-1 | Test de Fagerström (complet) | 07 |
| 2-2-2 | test de HADS HospitalAnxiety and DepressionScals) | 08 |
| 2-2-2-1 | Anxiété | 08 |
| 2-2-2-2 | Dépression | 09 |
| 2-3 | Dosage des paramètres hématologiques hormonaux et immunitaires | 11 |
| 2-3-1 | Détection sérologique sur particules de latex de la protéine C Réactive (CRP LATEX | 11 |
| 2-3-2 | Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) | 12 |
| 2-3-3 | Hémogramme (formule sanguin) | 13 |
| 2-3-4 | Dosage du cortisol plasmatique par la méthode électro chimiluminescence (ECLIA) | 13 |
| 2-3-5 | Dosage de la prolactine plasmatique par la méthode électro chimiluminescence (ECLIA) | 14 |
| 2-3-6 | Dosage des immunoglobulines IgG Plasmatique | 15 |
| 2-3-7 | Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interleukine -6 humaine dans le plasma | 16 |
| 2-3-8 | Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interleukine -1-alpha humaine dans le plasma (IL-1) | 18 |
| 2-3-9 | Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interféron -alpha humaine dans le plasma (TNF α) | 18 |
| 3 | Analyse statistique des résultats | 19 |
| 4 | Résultats | 21 |
| 4-1 | Etude épidémiologique des fumeurs et non fumeurs | 21 |
| 4-1-1 | Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs | 21 |
| 4-1-2 | Variation des niveaux d'anxiété, de dépression (échelle HADS) et du degré de | 24 |

| | | |
|-------|---|----|
| | dépendance au tabac (test de Fagerström) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Enf ,Ads, Adt | |
| 4-1-3 | Variation des paramètres hématologiques et de l'IgG en fonction du de l'âge de l'initiation du tabac (Enf,Ads,Adt) | 26 |
| 4-1-4 | Variation de Globule Blancs Total et leur sous population leucocytaire et l'IgG En fonction de modalité fumeur et non-fumeur | 29 |
| 4+1-5 | Variation des Protéine C réactif (CRP), vitesse de sédimentation (VS) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads) | 34 |
| 4-2 | Relation de la dépression (HADS) avec la durée du tabagisme (ans), l'âge de début de consommation (années) et le degré de dépendance (Forgestrom) (analyse de covariance (ANCOVA) | 35 |
| 4-3 | Relation entre les paramètres inflammatoires et la dépression (Khi 2 test) | 39 |
| 4-4 | Relation entre le taux de cortisol et de prolactine et modalité fumeur non fumeur et l'âge de début la consommation de tabac | 41 |
| 4-5 | Variation de profils inflammatoires en fonction de l'âge de début la consommation de tabac | 50 |
| 5 | Discussion | 53 |
| 5-1 | Survenue des troubles de l'humeur (dépression et anxiété) chez les sujets tabagiques | 53 |
| 5-2 | -Discrimination de la classe à haut risque de développer de dépression et d'anxiété chez les sujets tabagique | 62 |
| 5-3 | Réponse neuroendocrines chez les sujets tabagiques | 63 |
| 5-4 | Variation du profil inflammatoire chez les sujets tabagiques | 65 |
| 6 | Conclusion | 71 |
| 7 | Reference bibliographies | 73 |
| 8 | Articles et séminaires sur le domaine de tabagisme | 87 |

1. Introduction

Le maintien de l'homéostasie de l'organisme vivant est assuré, chez les mammifères, par trois grands systèmes de communication et d'intégration : système nerveux central (SNC) et nerveux autonome (SNA), système endocrinien (SE) et système immunitaire (SI). Le fonctionnement à ces trois systèmes a longtemps été considéré comme indépendant, mais que de nombreuses données récentes montrent qu'ils communiquent entre eux de façon à la fois multidirectionnelle et très précise. Cette communication se réalise grâce à la production de médiateurs communs (hormones, cytokines, neuromédiateurs, neuropeptides) et à la présence de récepteurs spécifiques à chacun d'eux (**Blalock., 1984**). Du fait de la communauté des voies qu'ils empruntent et des médiateurs et récepteurs qu'ils utilisent, des stress de nature différente (physique, psychologique, infectieuse ou toxique) peuvent avoir des effets convergents. Chaque système est soumis à un ensemble de facteurs d'activation, mais également de régulation très fine (boucles de rétroactions ou feed-back). Un déficit à ce niveau peut avoir des conséquences graves. Ainsi, par exemple, le système immunitaire assure un rôle de surveillance et d'intervention, y compris au niveau cérébral. Une réponse excessive des cellules gliales (cellules du système nerveux impliquées dans les réactions immunitaires) peut avoir des effets délétères sur les neurones. De même au niveau du SE, les boucles de rétro-action si elles ne remplissent plus leur rôle (en particulier celle qui implique les corticoïdes), elles pourraient favoriser la mise en place de plusieurs pathologies psychiatriques, parmi lesquelles l'anxiété, la dépression et d'autres troubles de l'humeur (**Brochier et Olié., 1993**).

La dépression découle selon le DSM-IV (**American Psychiatric Association, 1994**) de l'exposition à un événement de vie stressants qui provoque chez l'individu un dysfonctionnement Psycho-neuro-immunologique, particulièrement corticotrope et immunitaire. Ce trouble se manifeste par l'association de plusieurs états dont les plus importants sont l'anxiété et les phénomènes psychosensoriels (hyper vigilance, troubles cognitifs, troubles du sommeil, appétence toxicomaniaque, etc.) ayant chacun un support physiopathologique potentiellement différent. Ces états s'accompagnent invariablement d'anomalies de sécrétion dans le cerveau aussi bien des neurotransmetteurs classiques (dopamine, sérotonine et noradrénaline) que des

neurotransmetteurs dont la physiologie est moins bien connue (ou moins bien maîtrisée quand on a un objectif thérapeutique), tels que le GABA, le glutamate, la cholécystokinine CCK, les opiacés, les cytokines ou d'autres encore (**Davidson., 2000**). En outre, ces variations neurochimiques se traduisent également par une perturbation du fonctionnement du système de riposte au stress, en l'occurrence l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), dans le sens d'un hypercortisolisme chronique.

Dans cette perspective et considérons les multiples interactions psycho-neuro-immuno-endocriniennes, notre travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de la physiopathologie et des pathologies psychiatriques dans le cadre du tabagisme. Le tabagisme a un large éventail d'effets biologiques contribuant à son impact négatif sur la santé. Ces effets néfastes sont bien connus et la mortalité attribuable au tabagisme est élevée (**Doll et al., 2004**). Beaucoup de travaux ont contribué à mieux comprendre le lien entre l'usage du tabac et les troubles anxieux (**Brown et Wolfe., 1994; Feldner et al., 2007; Kalman et al., 2005; Koenen et al., 2006; Morissette et al., 2007; Morrell et Cohen., 2006; Patton et al., 1998., Zvolensky et al., 2006a**). Certaines études ont montré que les personnes ayant un trouble mental sont deux fois plus susceptibles de fumer par rapport à la population générale (**Lasser et al., 2000 ; Olivier et al., 2007**), et sont de plus de grands consommateurs de cigarettes (**Grant et al., 2004**). Selon **Williams et Ziedonis (2004)**, plus de 50 à 90% des individus souffrant de pathologies mentales sont fortement dépendants au tabac, ce taux variant en fonction des pathologies et des co-morbidités. Globalement, la littérature montre que les patients fumeurs sont plus dépressifs que les non-fumeurs (**Glassman et al., 1990**), sachant que la dépendance à la nicotine est plus grande chez les dépressifs (**Galsman et al., 2001**).

Nous savons que tabac et anxiété sont liés, mais la question du sens de l'influence de l'un des facteurs sur l'autre reste inconnue. (**Kristin et al., 2012 ; Goodwin et al., 2008 ; Mc Cabe et al., 2004**). En tout état de cause, la littérature nous apprend que les fumeurs ressentent plus d'anxiété que les non-fumeurs (**McCabe et al., 2004; Morissette et al., 2006**). D'un autre côté, les propriétés antidépressives de la nicotine pour soulager les symptômes de la dépression (**Audrain-McGovern et al., 2009; et al., Levin et al., 1996**). Sont un facteur de maintien du tabagisme, puisque le fumeur en manque de nicotine se sent déprimé

quand il ne fume pas. Il recommence à se sentir mieux lorsque l'effet d'un antidépresseur remplace celui de la nicotine. Ainsi, l'administration de nicotine peut entraîner un profit psychologique comme l'amélioration de l'humeur, la concentration, la vigilance et le fonctionnement cognitif (**Benowitz., 2008 ; Dudas et al., 2005 ; Gilbert., 1995 ; Parrott., 2006**), de telle sorte que les fumeurs fument par automédication pour atténuer les effets négatifs dont ils sont affectés, ou pour améliorer les fonctionnements physiologiques (**Michael et al., 2010**). On peut donc considérer la nicotine comme un régulateur d'équilibre psychologique (**Lagrue., 2004**).

En règle générale, la déprime est un symptôme de sevrage fréquent. En effet, le tabac est reconnu pour son effet antidépresseur parce que la fumée du tabac contient d'une part de la nicotine, et d'autre part des inhibiteurs de la monoamine oxydase, Ces substances favorisant la libération de messages chimiques et des neuromédiateurs comme la sérotonine et la noradrénaline qui jouent un rôle dans le plaisir et dans la sensation de bien-être qui aide le fumeur dans la gestion de son humeur (**Fowler et al., 1996 et 1998**). Le fumeur utilise parfois le tabac comme antidépresseur et comme réconfortant.

Un lien peut être établi entre le sevrage à la nicotine et l'humeur du déprimé. Ces sensations pénibles s'atténuent en général en dix à trente jours et plus rarement disparaissent après deux mois. Le fait de fumer est un facteur de risque de développement de troubles paniques, ce qui est proportionnel au degré de la dépendance à la nicotine (**Sensée et al., 2003**). La dépendance est un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance étrangère, état caractérisé par des réponses comportementales avec toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique pour éviter l'inconfort psychique et parfois pour éviter l'inconfort de son absence (**Lagrue., 2004**).

Par ailleurs, la dépression majeure est un problème de santé publique grave associée à un risque accru d'incapacité et de mortalité. Selon les estimations de l'OMS, la dépression sera la deuxième cause d'invalidité dans le monde en 2020 (**Rihmer et Angst., 2005; Chachamovich et al., 2008; Ebmeier et al., 2006**). Les résultats des études épidémiologiques et cliniques chez la population générale suggèrent l'existence d'une relation positive bidirectionnelle entre le tabagisme et la

dépression majeure. Dans un rapport de l'Enquête nationale sur la comorbidité indique que 39% de la population sont des fumeurs ou des anciens fumeurs et que 60% des personnes ayant des antécédents de dépression étaient des fumeurs ou le sont actuellement (**Lasser et al., 2000 ; Ziedonis et al., 2008**).

Il a été décrit que la cessation du tabac précipite souvent les symptômes dépressifs qui peuvent être réparés après la reprise de fumer (**Stage et al., 1996**). Les patches transdermiques de nicotine exercent une activité antidépressive chez les non-fumeurs (**Salin-Pascual et al., 1995**). Des études menées chez modèles animaux confirment ces effets de la nicotine : une administration aiguë de nicotine provoque un comportement antidépresseur-like (**Suemaru et al., 2008**), tandis que le manque de nicotine à long terme favorise un comportement dépressif chez des souris adultes (**Ikeuchi et al., 2010; Mannucci et al., 2006**).

Au cours des deux dernières décennies de nombreuses études ont indiqué que le tabagisme est fortement corrélée avec le développement de la dépression (**Vazquez et al., 1999**) et des études récentes indiquent que la consommation de tabac chez les enfants et/ou les adolescents issus des femmes fumeuses engendre une plus grande vulnérabilité à la dépression lorsqu'ils parviennent à l'âge adulte (**Wu et al., 1999 ; Fergusson et al., 1998**), alors que ceux qui initient à fumer plus tard dans la vie ne sont pas (**Wu et al., 1999**).

Les objectifs principaux de notre travail sont :

1. Discrimination de la population à haut risque de développer des troubles de l'humeur (anxiété et dépression) chez les sujets tabagiques. Nous avons opté pour une démarche expérimentale en se basant sur le facteur âge de l'initiation au tabac : à ce titre, trois tranches d'âge ont été ressorties (enfantin (Enf), adolescent (Ads) et adulte (Adt)).
2. Dosage de quelques bio-marqueurs inflammatoires (CRP, NFS, Hb), cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) et hormones (Cortisol, Prolactine) chez un échantillon aléatoire de la population afin de cerner les interactions neuro-immuno-endocriniennes mises en jeu et d'expliquer les mécanismes régulateurs suite au traitement à une faible dose de la dexaméthasone (1,0 mg).

Matériel et Méthodes

2. Matériel et méthodes

2.1. Recrutement des sujets

Notre étude a porté sur 647 fumeurs et 400 non-fumeurs de sexe masculin. L'enquête a été menée d'octobre 2011 à avril 2012 dans l'Est algérien. Pour faciliter la réalisation de cette étude, nous avons distribué des questionnaires à plusieurs cabinets de médecins généralistes privés, à faire remplir par des patients fumeurs et non-fumeurs anonymes. Cet interrogatoire comporte un premier test concernant l'évaluation de la dépendance physique à la nicotine reposant sur le test de Fagerstrom qui comporte six questions et permet de mesurer le niveau de dépendance à la nicotine, le score total étant compris entre 0 et 10. L'interprétation du score du test est la suivante :

Score de 0 à 2 : le sujet n'est pas dépendant à la nicotine, il peut souvent arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiniques.

Score de 3 à 4 : le sujet est faiblement dépendant à la nicotine.

Score de 5 à 6 : le sujet est moyennement dépendant à la nicotine.

Score de 7 à 8 : le sujet est fortement dépendant à la nicotine.

Score de 9 à 10 : le sujet est très fortement dépendant à la nicotine (**Etter et Duc, 1999 ; Fagerstrom et al., 1991**).

Les comorbidités anxio-dépressives sont estimées à travers le test de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scales), l'échelle HADS étant un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux dépressifs, et comportant quatorze items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (HADS A) et sept autres à la dimension dépressive (HADS D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score =21). En additionnant les points des réponses 1-3-5-7- 9- 11 et 13, on obtient le total A, et en additionnant ceux des réponses 2-4-6-8-10-12 et 14, on obtient le total D.

Pour dépister une symptomatologie anxieuse et dépressive, une interprétation est proposée pour chacun des scores A et D. Un score supérieur à 8 sur l'échelle D indique un état dépressif, et un score supérieur à 12 sur l'échelle A indique un trouble anxieux. (**Zigmond et Snaith, 1983**)

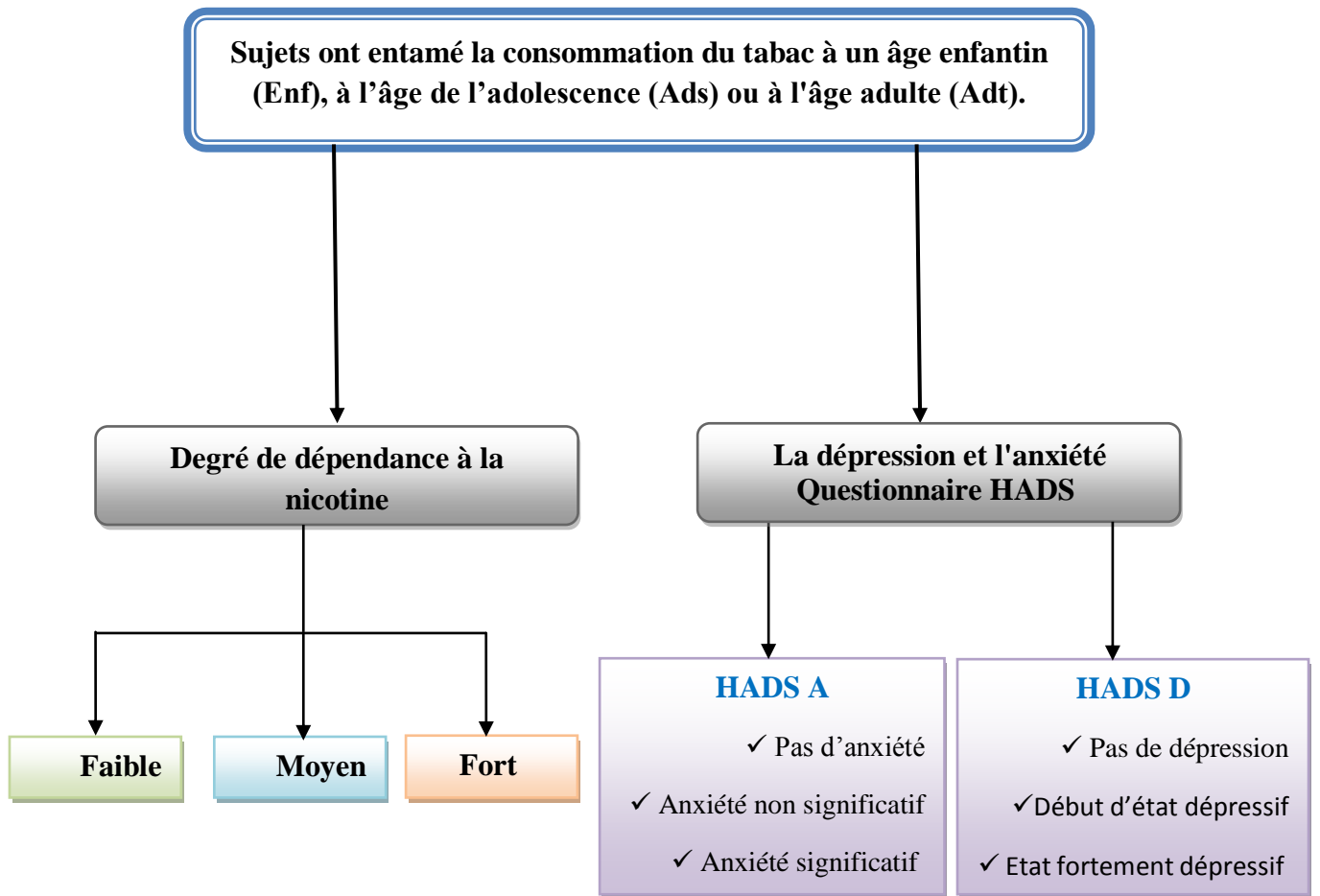


Figure 1: *Protocol expérimental.*

En même temps que nous avons distribué les questionnaires aux sujets objets de l'étude. Nous avons demandé à des bénévoles (96 fumeurs et 76 non-fumeurs concernés par l'étude) de se soumettre à un petit protocole consistant en l'administration par voie orale de dexamétasone à (1mg le soir à 23h) ainsi qu'à deux prélèvements sanguins les matinées (8h) qui précèdent et qui suivent le traitement. Les prélèvements sanguins effectués sont orientés vers le laboratoire et conservés pour les mesures suivantes : VS, CRP, FNS, IgG, IL, IL6, ainsi que le cortisol et la prolactine.

2.2. Test de la dépendance à la nicotine et test de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scales),

2.2.1. Test de Fagerström (complet)

1-Le matin, combien de temps après vous être réveillé fumez-vous votre première cigarette ?

- Dans les 5 minutes 3
- 6 à 30 minutes 2
- 31 à 60 minutes 1
- Plus de 60 minutes 0

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit (par exemple cinémas, bibliothèques) ?

- Oui 1
- Non 0

3. A quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?

- A la première de la journée 1
- A une autre 0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

- 10 ou moins 0
- 11 à 20 1
- 21 à 30 2
- 31 ou plus 3

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

- Oui 1
- Non 0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malades au point de rester au lit presque toute la journée ?

- Oui 1
- Non 0

Interprétation : Dépendance :

Très faible 0-2

Faible 3-4

Moyenne 5

Forte 6-7

Très forte 8-10

Echelle de dépression et d'anxiété HAD (HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale) .

2.2.2. Test de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale),

2.2.2.1. Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.

2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.

3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

0 Très occasionnellement.

1 Occasionnellement.

2 Assez souvent.

3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

0 Oui, quoi qu'il arrive.

1 Oui, en général.

2 Rarement.

3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

0 Jamais.

1 Parfois.

2 Assez souvent.

3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

0 Pas du tout.

1 Pas tellement.

2 Un peu.

3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

0 Jamais.

1 Pas très souvent.

2 Assez souvent.

3 Vraiment très souvent.

2.2.2.2. Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.

- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

Résultats :

Cette échelle explore les symptômes anxieux et dépressifs. Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.

Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain

2.3. Dosage des paramètres hématologiques hormonaux et immunitaires

2.3.1. Détection sérologique sur particules de latex de la protéine C Réactive (CRP LATEX)

Le CRP LATEX est un test rapide au latex pour la recherche de la protéine C Réactive (CRP). Les anticorps spécifiques de CRP humaine sont agglutinés en présence de sérum de patient contenant la CRP (**Senger et al. 1957**).

| | |
|------------------|---|
| Latex anti CRP | Suspension aqueuse de particules de latex sensibilisées, Flacon compte-gouttes (1goutte=50µl) Homogénéiser avant l'utilisation |
| Contrôle positif | Flacon compte-gouttes (1goutte=50µl) |
| Contrôle négatif | Flacon compte-gouttes (1goutte=50µl) |
| Cartes | Pour réalisation de test |
| Agitateurs | Agitateur à usage unique pour mélange réactifs échantillon |

Déposer successivement sur la carte une goutte de contrôle positif et un goutte de contrôle négatif ; placer à coté de chaque dépôt une goutte de latex anti CRP bien homogénéisé ; mélanger les deux gouttes à l'aide d'un agitateur et les étaler ; imprimer à la carte un mouvement de rotation et observer l'apparition éventuelle d'une agglutination en trois minutes.

Réaction négatif : la suspension reste homogène.

Réaction positif : agglutination nette en deux minutes.

La sensibilité du test CRP LATEX étant de 6mg/l, le sérum donnant une réaction positive ont une concentration supérieure à 6 mg/l de CRP, et le taux normale chez l'adulte est ≤ 6 mg/l. la concentration en CRP augmente en cas de maladies inflammatoires aigués et de tumeurs malignes et chez les fumeurs.

2. 3. 2. Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS)

Du sang recueilli sur anticoagulant citrate tri sodique, dans un long tube de verre gradué (tube de westergren) jusqu'à la graduation 0 tenu en position verticale.

Les hématies tombent au fond du tube, laissant surnager une couche de plasma.

La hauteur de cette couche de plasma après 1 heure d'attente, traduit la vitesse de sédimentation des hématies.

Après le prélèvement de sang veineux placer dans un tube contenant l'anticoagulant citrate tri sodique

-la mesure de la VS devra commencer dans les deux heures qui suivent la ponction veineuse Les résultats s'exprime de la manière suivante :

VS : En mm / 1 heure pendant deux heurs (1^{er} heure et 2eme heure)

VALEURS DE REFERENCES :

Hommes : 1 à 10 mm par heure.

Femmes : 3 à 14 mm par heure

La signification clinique du test peut être donnée par la formule suivante :

$$VS = \frac{\text{Fibrinogène (IgG, IgM)}}{\text{Hématocrite}}$$

2.3.3. Hémogramme (formule sanguine)

L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit toutes pathologies confondues .il apporte des informations sur les cellules du sang contribuant au maintien de l'intégrité de l'organisme : oxygénation des tissus, défense de l'organisme contre les agents pathogènes, prévention de risque hémorragique. Le sang est recueilli dans des tubes EDTA et la lecture effectuée au multi paramètres (18 paramètres) ERMA INC (Full automatic blood cell counter PCE-210 (N) au niveau de laboratoire d'analyse médicale, le jour même de prélèvement.

2.3.4. Dosage du cortisol plasmatique par la méthode électrochimiluminescence (ECLIA)

Le cortisol (ou hydrocortisone) est le principal glucocorticoïde. Il joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreux métabolismes. Comme les autres glucocorticoïdes, le cortisol est sécrété par la zone fasciculée du cortex surrénal à partir du cholestérol. Le transport du cortisol dans le sang se fait pour 90 % sous forme liée à la transcortine et à l'albumine. Seule une très faible quantité de cortisol circule dans le sang sous forme libre et peut agir avec les récepteurs qui lui sont spécifiques. Les principaux effets physiologiques du cortisol sont, d'une part, l'augmentation de la concentration du glucose sanguin (augmentation de la néoglucogénèse, action catabolique), d'autre part, une action anti-inflammatoire et immuno-dépressive. La synthèse et la sécrétion du cortisol par les surrénales sont réglées par une rétroaction négative au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. Si le taux de cortisol dans le sang est bas, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH) qui stimule la libération de l'adrénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse.

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

1ère incubation : 20 µL d'échantillon sont incubés avec un anticorps anti-cortisol spécifique biotinylé et un dérivé de cortisol marqué au ruthénium. Les sites de liaison encore disponibles de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par le cortisol

endogène et en partie par l'haptène. Il se forme des immuncomplexes anti-cortisol en relation avec la concentration en cortisol contenue dans l'échantillon.

2ième incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine- biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

2.3.5. Dosage de la prolactine plasmatique par la méthode électrochimiluminescence (ECLIA)

La prolactine est une hormone synthétisée dans l'antéhypophyse. Sa sécrétion se fait de façon pulsatile. La prolactine est formée de 198 acides aminés. Son poids moléculaire est d'environ. 22 à 23 kD. La prolactine est présente dans le sérum sous trois formes différentes : la forme monomère (« little »), biologiquement active (env. 80 %), la forme dimère (« big ») biologiquement inactive (5 à 20 %) et la forme tétramère (« big-big ») faiblement active (0.5 à 5 %).

L'organe cible de la prolactine est la glande mammaire dont elle influence la nature et le développement. Des concentrations élevées en prolactine ont un effet inhibiteur sur la génèse stéroïdienne des ovaires, la production de gonadotropine hypophysaire et sa sécrétion. Influencé, pendant la grossesse, par l'augmentation de la production d'estrogènes et de progestérone, le taux de prolactine augmente et induit, par son effet stimulant sur les glandes mammaires, la lactation post partum. L'hyperprolactinémie (chez l'homme et la femme) est la cause principale de l'hypofertilité. Le dosage de la prolactine s'utilise dans le diagnostic de l'anovulation, de l'aménorrhée-galactorrhée, de la gynécomastie et de l'azoospermie. Il est

galement utile dans les cas de présomption de cancer du sein ou de tumeur ypophysaire.

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

1^{ère} incubation : 10 µL d'échantillon et un anticorps monoclonal anti-prolactine spécifique biotinylé forment un premier complexe.

2^{ème} incubation : un anticorps monoclonal anti-prolactine spécifique marqué au ruthénium et les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle. Il se forme un « sandwich ». Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

2.3.6. Dosage des immunoglobulines IgG Plasmatique

Le test Roche IgG repose sur le principe d'agglutination immunologique (test immunoturbidimétrique) .les anticorps anti-IgG réagissent avec les IgG de l'échantillon avec formation de complexes antigènes-anticorps .l'agglutination qui en résulte est mesurée par turbidimétrie. L'addition de polyéthylène glycol permet d'atteindre rapidement le point final, augmente la sensibilité et diminue le risque d'obtention de résultats faussement négatifs pour les échantillons présentant un excès d'antigène.

Pour obtenir des performances analytiques optimales, suivre dans le présent document, les instructions correspondant à l'analyseur utilisé. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au mode d'emploi approprié. L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si,

exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

Amener les réactifs réfrigérés à env. 20 °C avant le chargement et les placer dans le plateau réactif de l'appareil thermostaté à 20 °C. Éviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Placer les calibrateurs sur le plateau échantillon. Toutes les informations nécessaires à la calibration du test sont lues automatiquement par l'analyseur. Après la calibration, replacer les calibrateurs Cal1 et Cal2 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou les jeter (analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 et cobas e 602).

Chaque échantillon et les contrôles doivent être programmés deux fois.

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

Facteurs de conversion : $\text{mg/dl} \times 0.01 = \text{g/l}$, $\text{g/l} \times 6.67 = \mu\text{mol/l}$, $\text{g/l} \times 100 = \text{mg/dl}$, $\text{mg/l} \times 6.67 = \text{nmol/l}$

2.3.7. Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interleukine - 6 humaine dans le plasma

L'IL6 ELISA est un test Immuno-Enzymatique pour la détection quantitative de l'IL6 humaine. Elle est destinée à une utilisation diagnostique in vitro .Ne pas utilisé dans procédure thérapeutiques.

L'interleukine-6 (L'IL 6) est une cytokine multifonctionnelle qui régulé les réactions immunitaires, les réactions en phase aiguë et de l'hématopoïèse et peut jouer un rôle centrale dans les mécanismes de défense de l'hôte. Le gène de l'IL6 a été localisé sur le chromosome 7p21. La séquence génomique an été déterminée.

Composition de kit

| Numéro de catalogue | Description | Quantité |
|----------------------------|--|-------------------------------|
| - | Pochette en aluminium contenant une microplaque coâtée avec des anticorps monoclonaux IL-1 α -anti-humaine. | 1 |
| ST0000-10 | flacon d'étalon IL-1 α humaine lyophilisé | 10 ng/tube \times 2 |
| AR 1107 | Conjugué biotine anticorps monoclonaux IL-1 α humaine | 130 μ l(dilution 1 :100) |
| AR1103 | complexe avidine-biotine-peroxydase (ABC) | 130 μ l (dilution 1 :100) |
| AR1106-1 | Tampon pour diluée les échantillons | 30 ml |

| | | |
|-----------------|---------------------------------------|-------|
| AR1106-2 | Tampon pour diluée les anticorps | 12 ml |
| AR1106-3 | Tampon diluent ABC | 12 ml |
| AR1104 | TMB agent de développement de couleur | 10 ml |
| R1105 | TMB solution d'arrêt | 10 ml |

Le principe de test : un anticorps anti- IL-6 est adsorbé sur des micros puits, l'IL-6 présent dans l'échantillon ou l'étalon se lie au anticorps adsorbé dans les puits, un anticorps monoclonal anti -IL-6 conjugué à la biotine est ajouté et se lie à l'IL-6 capturé par le premier anticorps.

La solution de travail ABC et un agent de développement chromogène TMB doivent être maintenus à 37 ° C pendant 30 minutes avant utilisation.

Lors de la dilution des échantillons et des réactifs, ils doivent être mélangés complètement. La courbe de détection standard de l'IL-6 doit être préparée pour chaque expérience.

1 – pipeter de 0,1 ml par puits de la 300 pg/ml, 150 pg/ml, 75 pg/ml, 37.5 pg/ml, 18.75 pg/ml, 9.38 pg/ml, 4.69 pg/ml solutions IL-6 Standard de l'homme dans la plaque de 96 puits.

2- ajouter 0,1 ml de tampon de diluants de l'échantillon dans le puits témoin

3- ajouter 0,1 ml de chaque échantillon correctement dilué de surnageant de culture de cellules humaines. Le sérum ou le plasma dans chaque puits vide.

4- couvre la plaque avec un couvercle et incubé à 37 ° C pendant 90 min.

5- retirez le couvercle, jeter le contenu de la plaque, et épongez la plaque sur des serviettes en papier ou autre matériau absorbant.

6-ajouter 0,1 ml de solution de travail de l'IL-6 anticorps anti-humain biotinylé dans chaque puits et incubé la plaque à 37 ° C pendant 60min.

7- lavé la plaque 3 fois avec 0,01 M SCT ou 0,01M PBS, et à chaque fois laissé lavage par le tampon pendant 1 min.

8- ajouter 90µl d'agent de développement de couleur TMB préparé dans chaque puits et incubé pendant 37 ° C dans l'obscurité de 20 à 25 minutes

9- ajouter 0.1ml de TMB de solution d'arrêt préparé dans chaque puits la couleur est changé en jaune immédiatement.

10- lire l'absorbance DO à 450 nm dans un lecteur microplaques à 30min après l'ajoute de la solution d'arrêt.

La mesure des résultats se fait à l'aide d'un lecteur ELISA TECAN Magellan muni d'un logiciel informatique qui calcul automatiquement la gamme étalon et donne directement la valeur de l'IL-6 à l'unité désirée.

2.3.8. Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interleukine - 1-alpha humaine dans le plasma (IL-1)

Le principe de dosage :kit ELISA IL-1-alph humain Boster a été basé sur la technologie de dosage immuno-adsorbant lié à une enzyme sandwich au standard.

Anticorps polyclonaux IL-6alpha specific-spific humains ont été préencollé sur des plaques à 96 puits. Des anticorps monoclonaux humains de détection spific ont été bioinylated. Les échantillons et les anticorps de détection biotinylé ont été ajoutés au puits par la suite, puis suivi d'un lavage avec du PBS ou TBS tampon. Avidine-biotine-peroxydase ce complexe ajoutée et conjugués non liés a été emportés avec PBS ou TBS tampon. HRP substrat TMB a été utilisé pour visualiser HRP reactio enzymatique. TMB est catalysée par HRP pour produire un produit de couleur bleue qui a changé en jaune après addition de solution d'arrêt. La densité de jaune est proportionnelleà la contité de l'IL-1 humaine dans l'échantillon capturé dans la plaque. Concernant les matériels utilisé et la méthode de préparation de réactifs et les tampons et la procédure de dosage et de calcules de résultats sont les mêmes que nous avons fait dans le dosage de L'IL-6.

2.3.9. Test immunoenzymatique pour le dosage quantitatif de l'interféron - alpha humaine dans le plasma (TNF α)

HumanTumor- Necrosis Factor alpha (TNF- α Hu), également appelé cachectin, est composé de 157 AA non cytokine polypeptide glycosylée principalement produit par les macrophages activés. Lipopolysacharide(LPS) est un puissant stimulus pour la production de TNF- α dans les macrophages. TNF- α est un médiateur important des effets in vivo de LPS. Les différentes activités biologiques de TNF- α peuvent être classées comme suit :

- ✓ Activités immunomodulatrices et pro-inflammatoires : TNF- α régit la production d'anticorps par les lymphocytes B et stimule les cellules T cytotoxiques.
- ✓ Les activités métaboliques : TNF- α inhibe fortement la lipoprotéine lipase et l'expression du gène adipocytaire. Ce test ELISA du TNF- α est à utiliser pour l'évaluation quantitative détermination de Hu TNF- α dans le sérum humain, le plasma, tamponné des solutions, ou d'un milieu de culture cellulaire. Le dosage reconnaît à la fois naturel et des formes recombinantes de TNF- α .

Le facteur nécrose tumorale α est une enzyme de type sandwich en phase solide, Essai Linked- immuno- absorbant (ELISA). Un anticorps monoclonal Hu spécifique pour le TNF - α a été appliqué sur les puits de la microplaque. Les échantillons de TNF α inconnues, les standards de TNF- α Hu connus les échantillons de contrôle sont à la pipette dans ces puits.

Au cours de la première incubation, l'antigène Hu TNF - α se lie à l'immobilisé (capture) anticorps sur un site. Après le lavage, un biotinylé spécifique de l'anticorps monoclonal de Hu TNF - α sont ajoutés au cours de la seconde incubation, cet anticorps se lie à la immobilisée Hu TNF- α capturé pendant la première incubation après élimination de l'excès second anticorps, streptavidine - peroxydase (enzyme) est ajouté. Ceci se lie à l'anticorps biotinylé de compléter le sandwich de quatre membres, après une incubation d'une troisième et lavage pour éliminer tout l'enzyme non liée, une solution de substrat est ajoutée, qui est sollicité par l'enzyme lié à produire la couleur. L'intensité de ce produit coloré est directement proportionnelle à la concentration de TNF α Hu présent dans l'échantillon d'origine.

Concernant les matériels utilisés et la méthode de préparation de réactifs et les tampons et la procédure de dosage et de calculs de résultats sont les mêmes pour les trois kits L'IL-6 et L'IL-1 α Tnf α .

3. Analyse statistique des résultats : Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et figures. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de plusieurs logiciels statistiques (SPSS, Exel-STAT..). Les principales méthodes d'analyse statistique utilisés dans notre étude une analyse multivariée par l'analyse de régression avec une échelle de dépression (ou échelle d'anxiété) comme un variable dépendante et l'âge de fumeur

et l'âge de l'initiation au tabagisme et le degré de la dépendance au tabagisme comme covariables, la relation entre la dépression et les paramètres inflammatoires (CRP, VS, HTC) a été examinée à l'aide du test du chi-carrée d'indépendance (X^2 test) pour les paramètres hématologique et hormonale et immunitaire nous avons utilisé le test ANOVA pour déterminer les changements importants dans les différents tranches d'âge de l'initiation au tabagisme. Une analyse post-hoc a été réalisée par le logiciel (SPSS) (Neuman –Keuls) pour une multiples comparaisons et permet de tester les différences entre les moyennes prises deux à deux.

Résultats

4. Résultats

4.1. Etude épidémiologique des fumeurs et non-fumeurs

4.1.1. Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs.

Notre étude, qui a porté sur 647 sujets fumeurs et 400 sujets non-fumeurs considérés comme témoins, a permis, en se basant sur le score du test de Fagrestrome, de distinguer 5 niveaux de dépendance à la nicotine, le degré de dépression étant mesuré à travers le test de HADS.

Tableau 01: Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété et de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs.

| | | Témoins 400 | Degré de dépendance de 647 fumeurs | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | | | Pas de dépend | Dépend faible | Dépend moy | Dépend forte | Dépend très forte |
| Répartition globale | | - | 3.24% (21) | 10.04% (65) | 31.83% (206) | 48.68% (315) | 6.18% (40) |
| Niveau d'anxiété | Pas d'anxiété | 58,75% (235) | 66.66% (14) | 50.76% (33) | 23.78% (49) | 10,79% (34) | 7.5% (05) |
| | Etat anxieux non signific | 24,25% (97) | 33.33% (07) | 46.15% (30) | 56,79% (117) | 66,34% (209) | 57,5% (23) |
| | Etat anxieux signific | 17% (25) | 0% (0) | 3.07% (2) | 19,41% (40) | 22.85% (72) | 35% (14) |
| Degré de dépression | Pas dépressif | 90,25% (361) | 90,48% (19) | 80% (52) | 67,96% (140) | 53,65% (169) | 32.5% (13) |
| | Début d'état dépressif | 8,50% (34) | 9,52% (2.0) | 20 % (13) | 30,09% (62) | 44,44% (140) | 42.5% (17) |
| | Etat fortement dépressif | 1,25% (5) | 0% (0) | 0% (0) | 1,94% (04) | 1.90% (06) | 25% (10) |

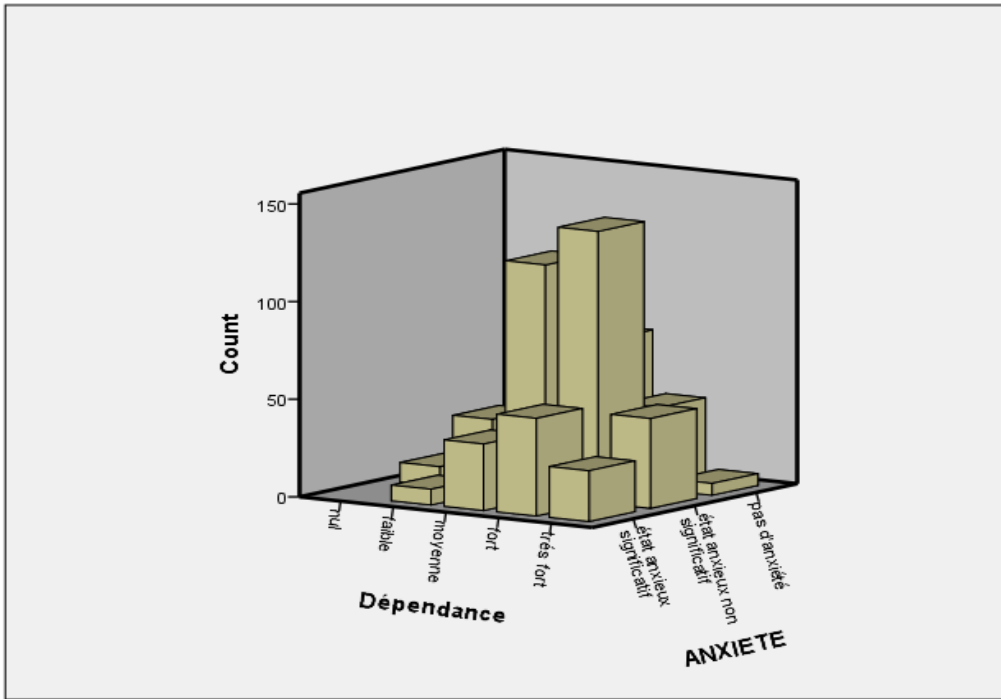


Figure 02: Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs.

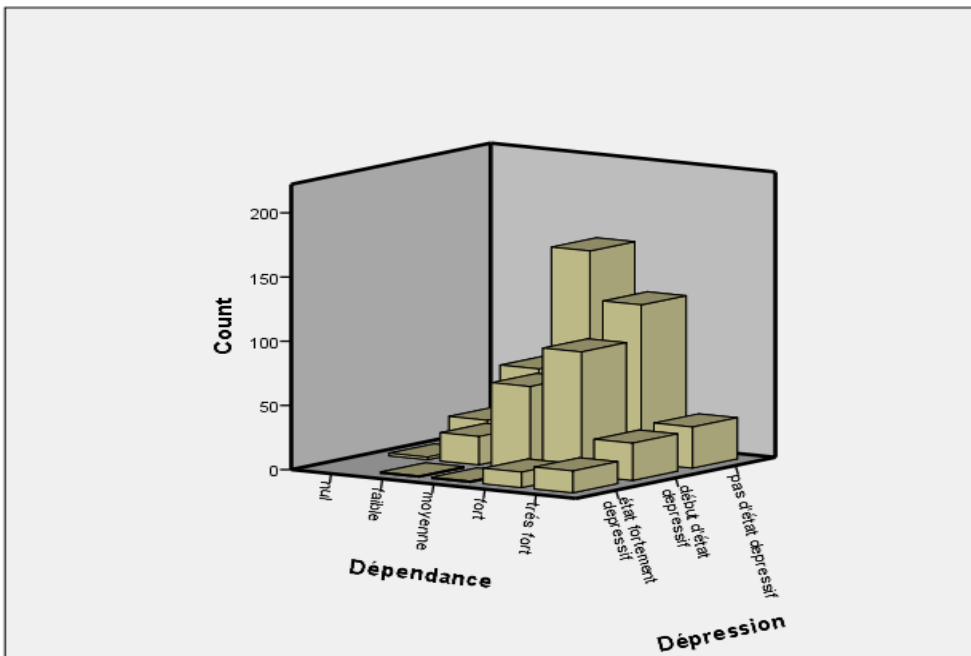


Figure 03: Répartition en pourcentage des niveaux de dépression (HAD échelle) selon le degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) de 647 fumeurs et 400 non-fumeurs.

La classification des résultats est faite selon les niveaux de dépendance à la nicotine (Tableau 01) avec une répartition des différents niveaux d'anxiété et de dépression de la manière suivante :

Dépendance très forte :

Nous avons noté 40 sujets (6.18%), dont 14 sujets (35%) en état anxieux significatif, 23 sujets (57.5%) en état anxieux non significatif et 03 sujets (7.5%) non anxieux. Pour les troubles dépressifs, 10 sujets (25%) présentent un état fortement dépressif, 17 sujets (42.5%) en début d'état dépressif et 13 qui ne sont pas dans un état dépressif (32.5%).

On remarque que les sujets qui ne présentent pas d'anxiété ont le degré de dépendance au tabac le plus bas, que ce soit dans le cas de non dépendance (66.66%) ou de dépendance très faible (50.76%).

D'autre part, la dépendance forte concerne 315 sujets (48.68%), parmi lesquels 72 sujets (22.85%) en état anxieux significatif, 209 sujets (66.34%) en état anxieux non significatif et 34 non anxieux (10.79%). Parmi ce groupe, 6 sujets (1.90%) présentent un état fortement dépressif, 140 sujets (44.44%) présentent un début d'état dépressif et 169 ne présentent aucun état dépressif (53.65%).

Ceci montre que pour l'état anxieux non significatif le pourcentage le plus élevé des sujets concerne ceux qui ont une dépendance moyenne, forte et très forte au tabac (respectivement 56.79% ; 66.34% et 57.5%).

Dépendance moyenne :

Les 206 sujets (31.83%) enregistrés comprennent 40 sujets (19.41%) dans un état anxieux significatif, 117 sujets (56.79%) en état anxieux non significatif et 49 sujets (23.78%) non anxieux. On remarque que 4 sujets (1.94%) présentent un état fortement dépressif, 62 sujets (30.09%) présentent début d'état dépressif, et 140 sujets (67.96%) pas d'état dépressif.

Il apparaît ainsi que quand les sujets ne sont pas dépressifs, ils sont peu ou pas dépendants au tabac, avec respectivement 80% et 90.48%, ce qui implique un effet antidépresseur du tabac quand il est consommé en faible quantité.

En ce qui concerne la faible dépendance à la nicotine, nos résultats montrent 65 sujets (10.04%) dont 02 sujets (3.07%) présentent un état anxieux significatif, 30

sujets (46.15%) un état anxieux non significatif et 33 sujets non anxieux (50.76%). Pour la dépression, nous n'avons observé aucun état fortement dépressif (0%) ,13 sujets (20%) en début d'état dépressif et 52 sujets (80%) n'ont pas d'état dépressif.

En début d'état dépressif, les sujets montrent une augmentation du degré de dépendance au tabac quand elle devient moyenne (30.09%), forte (44.44%) ou très forte (42.5%). Enfin, parmi les 21 sujets qui ne sont pas dépendants à la nicotine (3.24%), aucun n'est en état anxieux significatif (0%), 7 sujets (33.33%) en état anxieux non significatif et 14 sujets (66.66%) pas d'état anxieux. On remarque aussi qu'il n'y a aucun état fortement dépressif, 02 cas (9.52%) en début d'état dépressif et 19 sujets (90.48%) n'ont pas d'état dépressif.

Lorsque les sujets sont fortement dépressifs, on observe une très forte dépendance au tabac chez 25% d'entre eux. D'autre part, s'il s'agit d'un état anxieux significatif. A peu ou pas de dépendance, il n'y a pas de sujets concernés (0%). Mais dès que l'on passe à une dépendance moyenne (19.41%), forte (22.85%) ou très forte (35%), on passe d'un effet anxiolytique à un effet anxiogène de la nicotine.

La répartition des pourcentages de niveaux d'anxiété et de dépression de 400 participants non-fumeurs qui constituent le témoin montre que 235 sujets (58.75%) ont un état normal. L'état anxieux non significatif est de 97 sujets (24.25%), l'état anxieux significatif est de 25 sujets (9.75%), avec 90.25% qui montrent une absence de troubles dépressifs, 8.5% en début d'état dépressif et 1.25% dans un état fortement dépressif.

4.1.2. Variation des niveaux d'anxiété, de dépression (échelle HADS) et du degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Enf ,Ads, Adt).

Les résultats des tests de Fagrestrom et HADS et la répartition des sujets en fonction de l'âge de l'initiation au tabac sont présentés dans La figure 04. Pour faciliter l'interprétation des résultats nous avons symbolisé les défférentes classes d'âge comme suite :

Enf : sujets commence à fumer a l'enfance, Ads : sujets commence à fumer a l'adolescence. Adt : sujets commencent à fumer a l'âge adulte, aucun sujet ne présente un état d'anxiété significatif, et seule la classe Enf s'intéresse à faible dépendance et dépendance moyenne a la nicotine et pas de dépression dans le test de HADS. La très

forte dépendance à la nicotine touche seulement les sujets Adt et Ads. Les sujets Enf ne sont concernés qu'à partir de la forte dépendance.

Pour ce qui est des troubles dépressifs nous avons constaté que 40% Adt et 20% Ads présentent à la fois un état fortement dépressif et une très forte dépendance à la nicotine. Il est important de souligner qu'à ce niveau les sujets Enf ne sont pas concernés. Ceci dénote que les sujets ayant entamé la consommation du tabac à l'âge enfantin sont moins vulnérables à la très forte dépendance à la nicotine et à l'émergence d'un état fortement dépressif. Même constat est relevé pour le niveau d'anxiété non significatif associé à une très forte dépendance. Ceux qui ont commencé la consommation à un âge plus tardif (adolescent et/ou adulte) sont plus susceptibles de développer des troubles de l'humeur (anxiété /dépression) et de très forte dépendance à la nicotine.

Figure 4: Répartition en pourcentage des niveaux d'anxiété, de dépression (HAD échelle) et du degré de dépendance au tabac (test de Fagerström) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Ads, Adt, Enf).

4.1.3. Variation des paramètres hématologiques et de l'IgG en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Enf, Ads, Adt).

Tableau 2: Paramètres hématologiques et l'IgG en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads).

| FNS + IgG | GBTmm3 | Lympho (%) | Mono (%) | Neutro (%) | Hte (%) | HB g/100ml | IgG |
|------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|------------------|
| Enf | 9087,5 ± 2420,359 a*b*** | 31,025 ± 4,835 b* | 9,9125 ± 1,8193 b*** a*** | 59,0625 ± 4,939 | 40,935 ± 15,889 | 15,375 ± 0,963 a*** b*** | 13,4353± 1,75368 |
| Ads | 10040 ± 2332,321 c* | 30,38 ± 7,636 c* | 7,84 ± 1,714 | 61,78 ± 9,254 | 35,708 ± 17,996 | 14,28 ± 0,748 | 16,1096± 4,72028 |
| Adt | 11433,33 ± 540,152 | 34,4 ± 0,222 | 7,9 ± 0,550 | 57,7 ± 0,436 | 43,566 ± 1,480 | 13,9 ± 0,877 | 12,7031± 1,29022 |

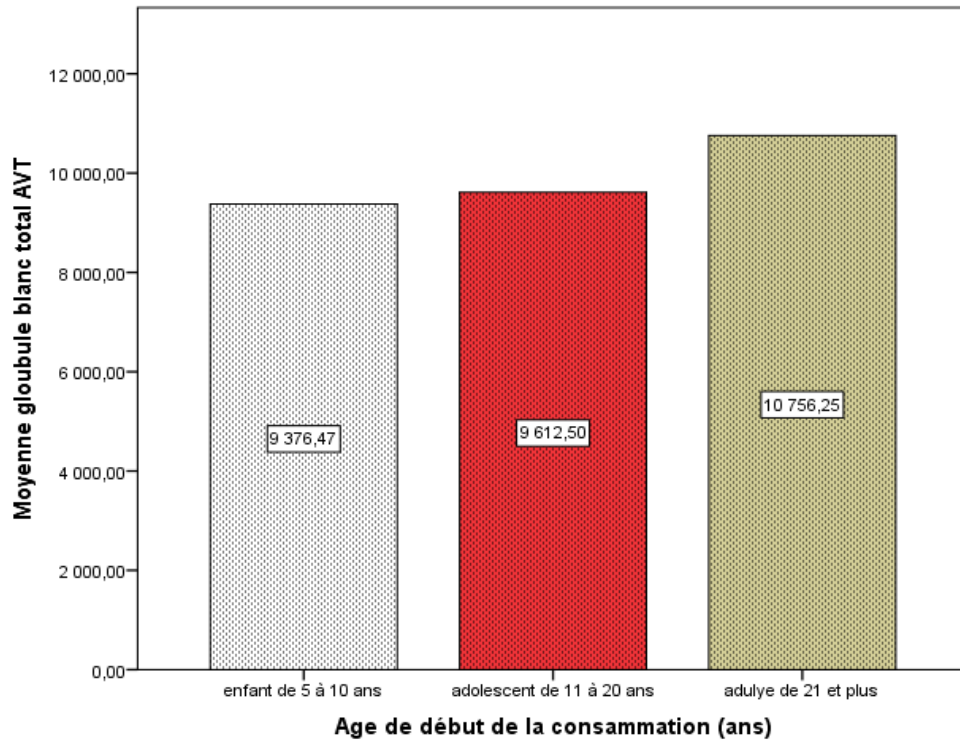


Figure 5 : moyenne de globule blanc totale avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac

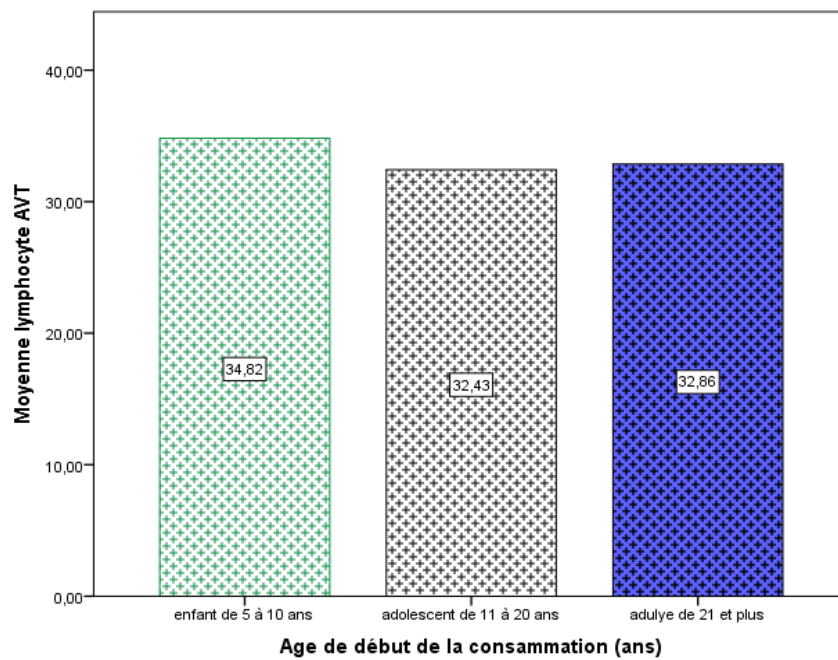


Figure 6 : moyenne de lymphocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac

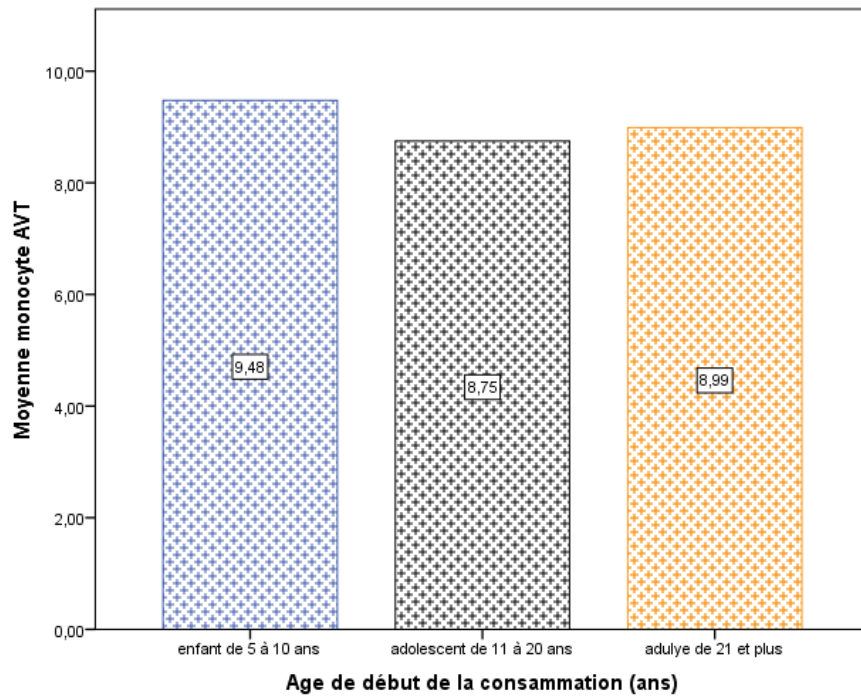


Figure 7: moyenne de monocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac

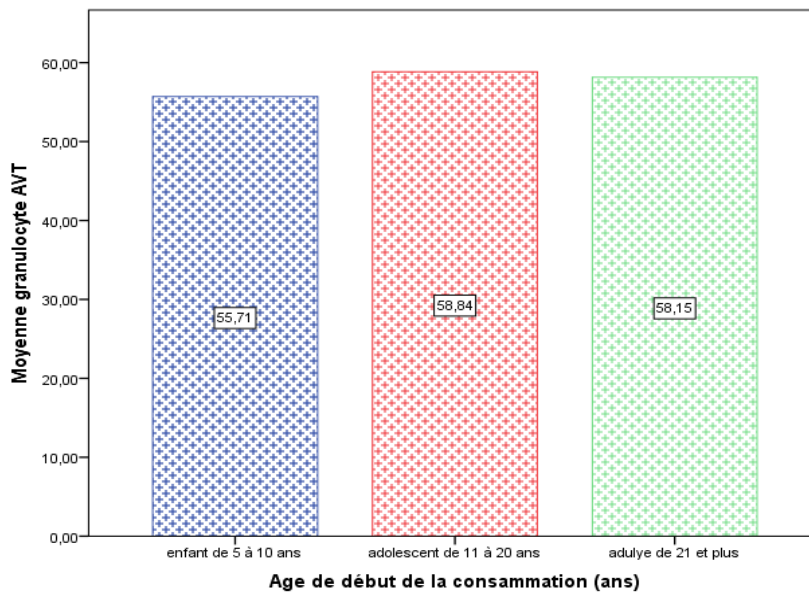


Figure 8: moyenne de granulocyte avant test en fonction de l'âge de début la consommation du tabac

GBT: a* Enf vs Ads ($p=0,048$); b*** Enf vs Adt ($p < 0, 0001$); c* Ads vs Adt ($p=0,014$)

Lymphocytes: Enf vs Ads (ns); b* Enf vs Adt ($p 0,005$); c* Ads vs Adt ($p= 0,043$)

Monocytes: a*** Enf vs Ads ($p < 0, 0001$); b*** Enf vs Adt ($p < 0, 0001$); Ads vs Adt (ns)

Neutrophiles : Enf vs Ads (ns); Enf vs Adt (ns); Ads vs Adt (ns)

Hte: Enf vs Ads (ns); Enf vs Adt (ns); Ads vs Adt (ns)

HB: a*** Enf vs Ads ($p < 0, 0001$); b*** Enf vs Adt ($p < 0, 0001$); Ads vs Adt (ns).

On remarque une diminution significatif des globules blancs ($p=0.048$) et des lymphocytes ($p < 0.0001$) chez les sujets (Enf) par rapport aux sujets Adt et une augmentation significatif des monocytes ($p < 0.0001$) et Hb ($p < 0.0001$). (Tableau 2, fig.5 , 6, 7,8).

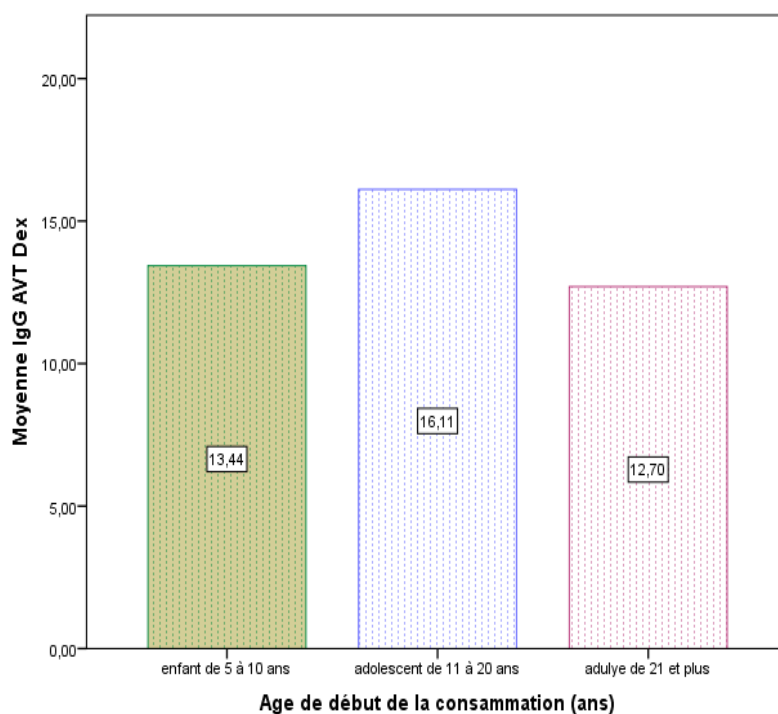


Figure 9 : Variation d'IgG en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.

IgG: Enf vs Ads ($p < 0.035^*$); Ads vs Anf ($p < 0.035^*$); Adt vs Ads ($P < 0.0006^*$); Enf vs Adt (ns).

Les résultats de l'IgG indiqué dans le (tableau 2, fig.9). montrent que l'immunodépression est également remarquable au niveau humorale au on assiste également à une diminution du taux de immunoglobuline chez les sujets adultes par rapport les sujets enfant ($12,7031 \pm 1,27022$ vs $13,4353 \pm 1,75368$).

3.1.4. Variation de Globule Blancs Total et leur sous population leucocytaire et l'IgG En fonction de modalité fumeur et non-fumeur

Tableau 3 : Variation de Globule Blancs Total et leur sous population leucocytaire et l'IgG En fonction de modalité fumeur et non-fumeur.

| Paramètres | Fumeurs n=57 | Non-fumeurs n=48 |
|------------------------|------------------------|-----------------------|
| Globules Blancs Totale | 9863,1579±2151,71290** | 8375,000±3100,96073** |
| Taux de lymphocytes | 33,2632±5,77258** | 37,5750±6,93516** |
| Taux de Monocytes | 9,0316±1,78807 | 8,7625±1,73605 |
| Taux de Granulocyte | 57,7123±6,05458** | 53,4125±7,46181** |
| IgG | 14,3558±3,58211* | 15,5531±2,11063* |

(* p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

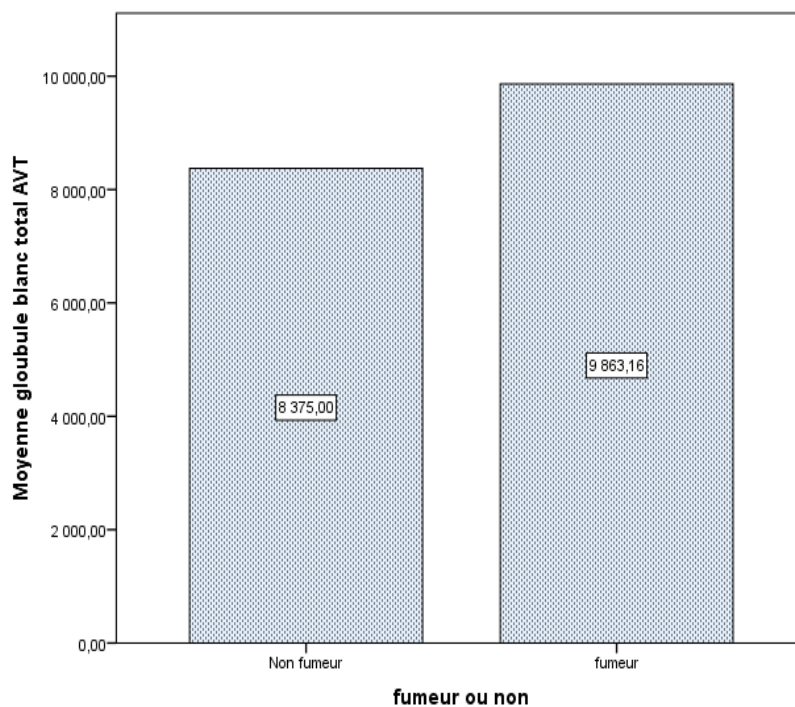


Figure 10 : moyenne de globule blanc totale avant test en fonction de modalité fumeur et non-fumeurs

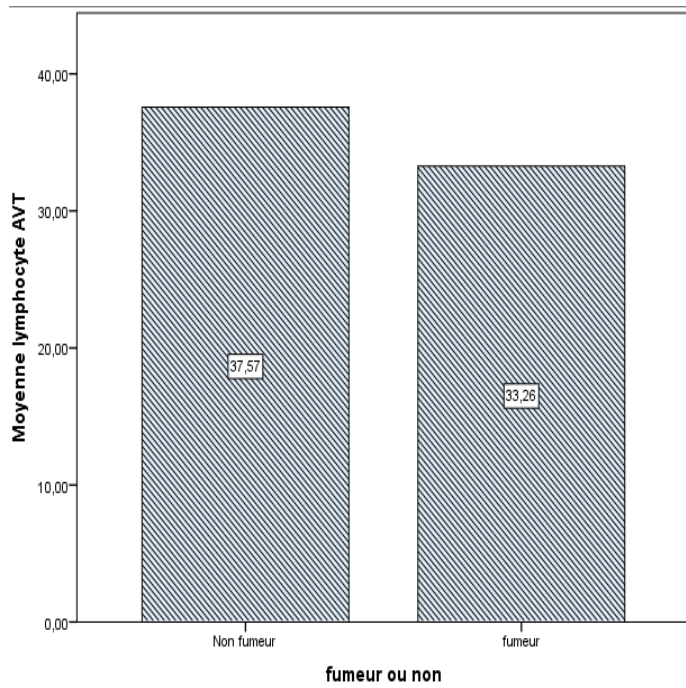


Figure 11: moyenne de lymphocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non fumeurs

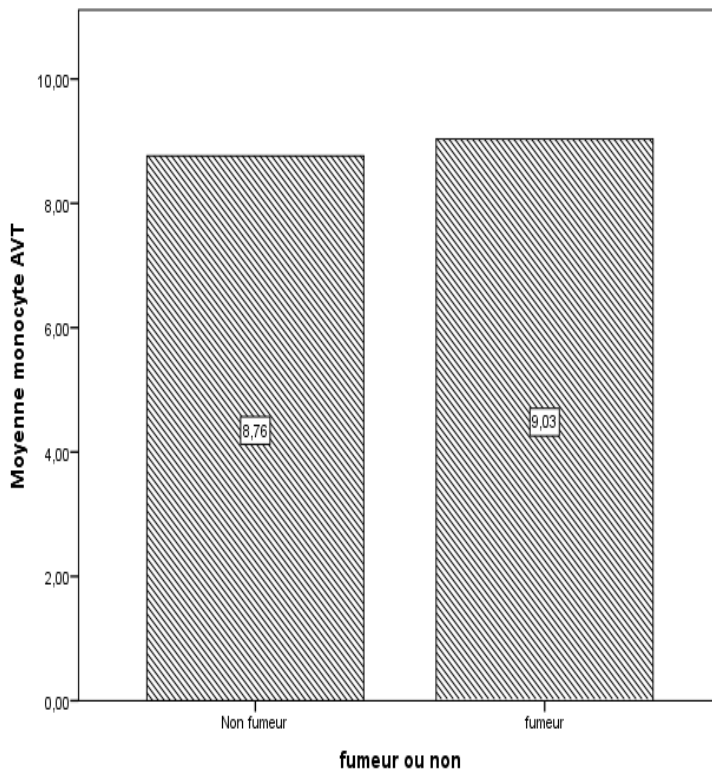


Figure 12: moyenne de monocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non-fumeurs

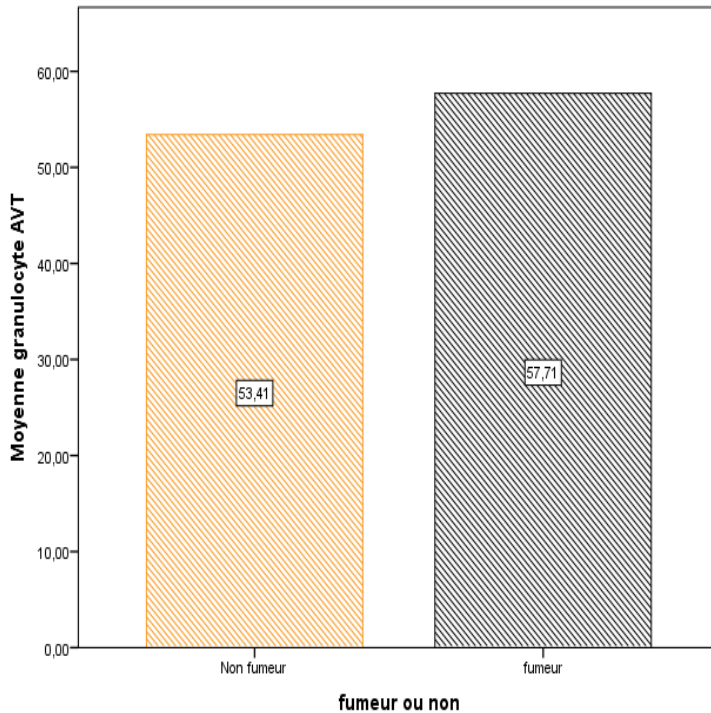


Figure 13: moyenne de granulocyte avant test en fonction de modalité fumeur et non-fumeurs.

Nous avons souligné une augmentation de taux de globule blanc totale chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs ($9863,157 \pm 2151,712^{**}$ vs $8375,000 \pm 3100,960^{**}$).

(Tableau3,fig.10) , et une lymphopénie remarquable chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs ($33,26 \pm 5,772^{**}$ vs $37,57 \pm 6,935^{**}$). (tableau 3,fig11), et une différence significative entre le taux de granulocytes entre les sujets fumeurs et non-fumeurs ($57,7123 \pm 6,05458^{**}$ vs $53,4125 \pm 7,46181^{**}$). (tableau 3,fig13) et une différence non significative entre les valeurs de monocytes chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs ($9,031 \pm 1,7880$ vs $8,762 \pm 1,7360$) (tableau 3,fig 12).

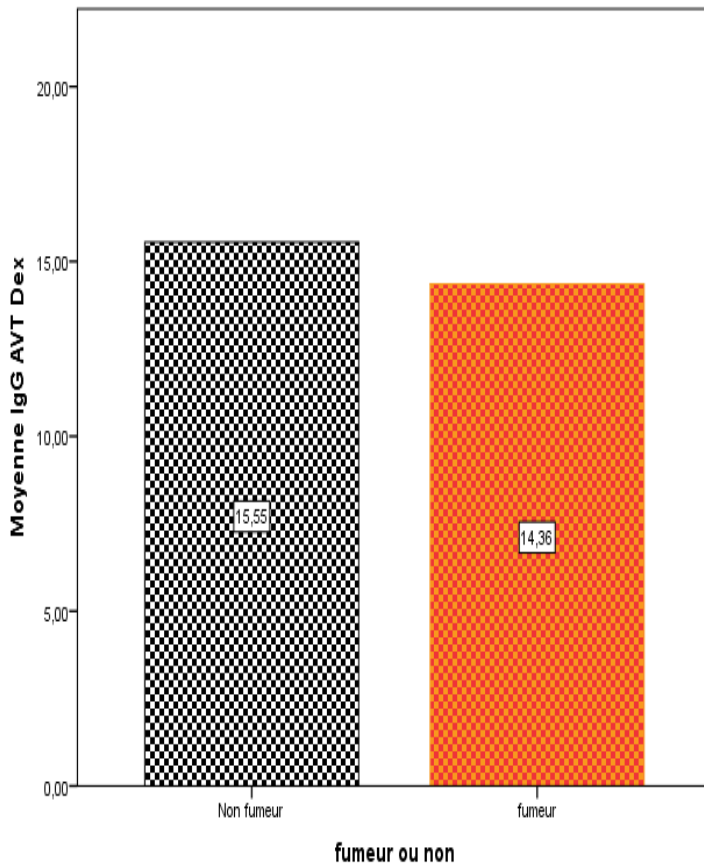


Figure 14 : Variation de taux d'IgG en fonction de modalité fumeur non-fumeur

Une immunosuppression est également remarquable au niveau de l'immunité humorale assiste également à une diminution de taux de immunoglobuline IgG chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (tableau3, fig. 14). ($14,3558 \pm 3,5811$ vs $15,5531 \pm 2,11063$).

4.1.5. Variation des Protéine C réactif (CRP), vitesse de sédimentation (VS) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads).

Tableau 4: Protéine C réactif (CRP), vitesse de sédimentation (VS) en fonction de l'âge de l'initiation au tabac (Adt, Enf, Ads).

| Paramètres | CRP positive (+) | VS ≥20mm 1er heure | Vs ≥60 mm Deuxième heure |
|------------|--|--|--|
| Enf | 0% | 0% | 0% |
| Ads | 12.5% : Etat fortement dépressif Et dépendance très forte | 12.5%: Etat fortement dépressif Et dépendance très forte | 12.5%: Etat fortement dépressif Et dépendance très forte |
| Adt | 40%: Etat fortement dépressif Et dépendance très forte 10%: Début d'état dépressif avec dépendance forte | 40%: Etat fortement dépressif Et dépendance très forte 10%: Début d'état dépressif avec dépendance forte | 40%: Etat fortement dépressif Et dépendance très forte 10%: Début d'état dépressif avec dépendance forte |

Le VS est augmentée dans la première heure (la moyenne) $\geq 26\text{mm/h}$ dans 40% des Adt présentant un état fortement dépressif et très fortement dépendant à la nicotine, dans 10% des Adt présentant un début d'état dépressif et une dépendance fort à la nicotine et 12.5% de (Ads) présentant un état fortement dépressif et très fort dépendance à la nicotine. Même résultats est obtenus pour la CRP dans 40%des (Adt) présentant un état fortement dépressif et très fort dépendance à la nicotine; dans 10% des (Adt) présentant un début d'état dépressif et fort dépendance à la nicotine et 12.5% des (Ads) présentant un état fortement dépressif et très fortement dépendant a la nicotine.

4.2. Relation de la dépression (HADS) avec la durée du tabagisme (ans), l'âge de début de consommation (années) et le degré de dépendance (Forgestrom) (analyse de covariance (ANCOVA)).

Utilisation de l'analyse de covariance (ANCOVA), nous permet de savoir comment la dépression (HADS) varie avec la durée du tabagisme (ans), l'âge de début de consommation (années) et le degré de dépendance (Forgestrom), et de vérifier si un modèle linéaire de sens. La variable dépendante (Ou variable de model) est ici la dépression (échelle de HADS). Les variables explicatives qualitatives durées du tabagisme (ans), âge de début de consommation (années) et le degré de dépendance (Forgestrom). Le tableau 05 affiche les statistiques des variables du modèle de la dépression.

Tableau 5: Statistiques sommaires des variables du modèle de la dépression

| Variable | Obser | Moy | Std. Déviation | Modalités | Fréq. |
|------------------------------------|-------|------------|----------------|----------------------------|---------------|
| Dépression | 96 | - | - | - | - |
| âge d'initiation au tabac (années) | - | 14,06 3 | 7,331 | - | - |
| Durée du tabagisme(ans) | - | 19,56 3 | 2,930 | - | - |
| degré de dépendance (Forgestrom). | - | - | - | Med Dep No Dep H Dep | 60 6 30 |

Le R^2 (coefficient de détermination) indique le pourcentage de variabilité de la variable dépendante qui est expliquée par les variables explicatives. R (coefficient de corrélation): 0,921; R^2 (coefficient de détermination): 0,848. Dans ce cas particulier, 85% de la variabilité de la dépression s'explique par la durée du tabagisme (ans), l'âge de l'initiation au tabac (années) et le degré de dépendance à la cigarette (Forgestrom). Le reste de la variabilité est due à d'autres effets (variables explicatives). Il est important d'examiner les résultats de l'analyse de variance. Les résultats permettent de déterminer si oui ou non les variables explicatives apporter des informations importantes (hypothèse nulle H_0) sur le modèle de la dépression.

Le test de Fisher F est utilisé. Compte tenu du fait que la probabilité correspondant à la valeur F est inférieure à 0.0001, cela signifie que nous prendrions un risque plus faible de 0,01% en supposant que l'hypothèse nulle (pas d'effet des deux variables explicatives) est faux (dd: 6 , F: 82,767, $P < 0,0001$). Par conséquent, on peut

conclure avec certitude que les trois variables apportent une quantité importante d'informations.

Nous voulons également savoir si les trois variables fournissent même quantité d'informations. Donc, il faut examiner les tables Type I SS et type III SS (tableau 06, tableau 07).

Tableau 6: Type I Somme des carrés analyse du modèle de la dépression.

| Source | DII | Somme des carrés | Moyenne des carrés | F | Pr> F |
|--|-----|------------------|--------------------|--------|---------|
| Âge de l'initiation au tabagisme | 1 | 51019 | 51019 | 262940 | <0,0001 |
| Durée du tabagisme | 1 | 3302 | 3302 | 17020 | <0,0001 |
| Forgestrom | 2 | 30158 | 15079 | 77713 | <0,0001 |
| Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom | 2 | 7733 | 3866 | 19927 | <0,0001 |
| Durée du tabagisme* Forgestrom | 2 | 4144 | 2072 | 10680 | <0,0001 |

Le tableau Type I SS est construit en ajoutant des variables dans le modèle, un par un, et en évaluant l'impact de chacun sur le modèle somme des carrés (modèle SS). En conséquence, en Type I SS, l'ordre dans lequel les variables sont sélectionnées va influencer les résultats. Plus la probabilité de F correspondant à une variable donnée, plus l'effet de la variable sur le modèle tel qu'il est avant que variable y est ajouté.

Tableau 7 : Type III Somme des carrés analyse du modèle de la dépression.

| Source | DDL | Somme des carrés | Moyenne des carrés | F | Pr> F |
|--|-----|------------------|--------------------|--------|---------|
| Âge de l'initiation au tabagisme | 1 | 20848 | 20848 | 107447 | <0,0001 |
| Durée du tabagisme | 1 | 5173 | 5173 | 26662 | <0,0001 |
| Forgestrom | 2 | 4778 | 2389 | 12312 | <0,0001 |
| Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom | 2 | 0000 | 0000 | 0000 | |
| Durée du tabagisme* Forgestrom | 2 | 4144 | 2072 | 10680 | <0,0001 |

Le tableau de type III SS est calculée en enlevant une variable du modèle à la fois pour évaluer son impact sur la qualité du modèle. Cela signifie que l'ordre dans lequel les variables sont sélectionnées n'aura pas d'effet sur les valeurs dans le type III SS. Le SS de type III est généralement la meilleure méthode à utiliser pour interpréter les résultats lorsqu'une interaction est partie du modèle. Plus la probabilité de F correspondant à une variable donnée, plus l'effet de la variable sur le modèle.

Tableau 8: Analyse des différences entre les groupes avec un intervalle de confiance de 95,00% (test de Tukey modèle de dépression): valeur Tukey: 3,370.

| Modalités | Différence | Différence réduite | Valeur critique | Pr. > Diff | significatif |
|--|------------|--------------------|-----------------|------------|--------------|
| H Dep ~ Pas Dep | 2200 | 11168 | 2384 | <0,0001 | Oui |
| H Dep Dep ~ Med | 1800 | 18275 | 2384 | <0,0001 | Oui |
| Med Dep ~ Pas Dep | 0400 | 2121 | 2384 | 0091 | Non |
| Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-H Dep ~ Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-Med Dep | 0727 | 33575 | 2384 | <0,0001 | Oui |
| Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-H Dep ~ Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-Pas Dep | 0110 | 5068 | 2384 | <0,0001 | Oui |
| Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-Pas Dep ~ Âge de l'initiation au tabagisme * Forgestrom-Med Dep | 0617 | 14253 | 2384 | <0,0001 | Oui |
| Durée du tabagisme* Forgestrom-H Dep ~ Durée du tabagisme* Forgestrom-Med Dep | 0126 | 6462 | 2383 | <0,0001 | Oui |
| Durée du tabagisme* Forgestrom-H Dep ~ Durée du tabagisme* Forgestrom-Pas Dep | 0077 | 6100 | 2383 | <0,0001 | Oui |
| Durée du tabagisme* Forgestrom-Pas Dep ~ Durée du tabagisme* Forgestrom-Med Dep | 0049 | 1972 | 2383 | 0125 | Non |

Variation des paramètres hématologiques chez trois catégories de personnes ; initiation au tabac à l'âge adulte (n = 18) ([23-32]), enfantin (n = 48) ([5-11]) et adolescent (n = 30) ([12-17]) (analyse de variance). On remarque une baisse significative de WBC (p <0, 0001), les lymphocytes (p <0, 0001) et HTC (p <0, 0001) en Ch contre Adt et importante augmentation des monocytes (p <0,0001) et Hb (p <0,0001) (tableau 09,10).

Tableau 9: Comparaison entre les paramètres hématologiques (Newman-Keuls (SNK) essai) dans trois catégories de sujets: Commencer à fumer à l'âge adulte (n = 18) ([23-32]), commencent à fumer à l'enfance (n = 48) ([5 -11]) et commencent à fumer à l'âge de l'adolescent (n = 30) ([12-17])

| Hématologique | Modalités | Différence | Différence réduite | Valeur critique | Pr. > Diff | Signification |
|-------------------------|-----------|------------|--------------------|-----------------|------------|---------------|
| WBCmm3 | Adt ~ Enf | 2345,833 | 3,911 | 2,382 | 0,001 | <i>Oui</i> |
| | Adt ~ Ads | 1393,333 | 2,153 | 1,986 | 0,034 | <i>Oui</i> |
| | Ads ~ Enf | 952,500 | 1,886 | 1,986 | 0,062 | <i>Aucun</i> |
| Lymphocytes (%) | Adt ~ Ads | 4,020 | 2,461 | 2,382 | 0,041 | <i>Oui</i> |
| | Adt ~ Enf | 3,375 | 2,229 | 1,986 | 0,028 | <i>Oui</i> |
| | Enf ~ Ads | 0,645 | 0,506 | 1,986 | 0,614 | <i>Aucun</i> |
| Monocytes (%) | Enf ~ Ads | 2,073 | 5,475 | 2,382 | < 0,0001 | <i>Oui</i> |
| | Enf ~ Adt | 2,013 | 4,477 | 1,986 | < 0,0001 | <i>Oui</i> |
| | Adt ~ Ads | 0,060 | 0,124 | 1,986 | 0,902 | <i>Aucun</i> |
| Neutrophiles (%) | Ads ~ Adt | 4,080 | 2,189 | 2,382 | 0,078 | <i>Aucun</i> |
| | Ads ~ Enf | 2,717 | 1,868 | | | <i>Aucun</i> |
| | Enf ~ Adt | 1,363 | 0,789 | | | <i>Aucun</i> |
| Hct | Enf ~ Adt | 3,308 | 4,202 | 2,382 | 0,000 | <i>Oui</i> |
| | Enf ~ Ads | 2,395 | 3,612 | 1,986 | 0,000 | <i>Oui</i> |
| | Ads ~ Adt | 0,913 | 1,075 | 1,986 | 0,285 | <i>Aucun</i> |
| HB | Enf ~ Adt | 1,475 | 6,025 | 2,382 | < 0,0001 | <i>Oui</i> |
| | Enf ~ Ads | 1,095 | 5,311 | 1,986 | < 0,0001 | <i>Oui</i> |
| | Ads ~ Adt | 0,380 | 1,439 | 1,986 | 0,154 | <i>Aucun</i> |

4.3. Relation entre les paramètres inflammatoires et la dépression (Khi 2 test)

Les tableaux 10, 11 montre la fréquence et le pourcentage des différents niveaux de dépression (niveau 0: Pas d'état dépressif (n = 42), niveau 1: Early dépression (n =

36), niveau 2: Etat fortement dépressif (n = 18)). Nous notons que la dépression (niveau 2) est la plus représentative avec les fréquences suivantes : VS ≥ 20mm Première heure :12 ; VS ≥ 60mm Deuxième heure :12 ; CRP - positif : 12.

Tableau 10 :Relation entre dépression paramètres inflammatoires : (table des fréquences)

| Ligne | Colonne | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------------------|----------------|-----------|-------------|
| VS ≥ 20mm Première heure – 0 | Dépression - 0 | 36 | 12,50 |
| | Dépression - 1 | 30 | 10,42 |
| | Dépression - 2 | 6 | 2,08 |
| VS ≥ 20mm Première heure – 1 | Dépression - 0 | 6 | 2,08 |
| | Dépression - 1 | 6 | 2,08 |
| | Dépression - 2 | 12 | 4,17 |
| VS ≥ 60mm Deuxième heure – 0 | Dépression - 0 | 36 | 12,50 |
| | Dépression - 1 | 30 | 10,42 |
| | Dépression - 2 | 6 | 2,08 |
| VS ≥ 60mm Deuxième heure – 1 | Dépression - 0 | 6 | 2,08 |
| | Dépression - 1 | 6 | 2,08 |
| | Dépression - 2 | 12 | 4,17 |
| CRP – Négatif | Dépression - 0 | 36 | 12,50 |
| | Dépression - 1 | 36 | 12,50 |
| | Dépression - 2 | 6 | 2,08 |
| CRP – positif | Dépression - 0 | 6 | 2,08 |
| | Dépression - 1 | 0 | 0,00 |
| | Dépression - 2 | 12 | 4,17 |
| | Total | 288 | 100 |

Le test Khi de: χ^2 (valeur observée) ≥ 77,128; (Valeur critique) de Khi: 18,307; ddl: 10; p-valeur unilatérale: <0,0001; Alpha: 0,05. Cela démontre que la dépression est très dépendante de ces paramètres inflammatoires. Le tableau contribution χ^2 (tableau 11) nous montre que les valeurs les plus importantes sont celles de l'état

fortement dépressif (niveau 2) avec Khi2 de VS \geq 20mm Première heure :12,5 ; VS \geq 60mm deuxième heure : 12,5 et khi2 de CRP positif : 22,04.

Tableau 11 :Relation entre dépression paramètres inflammatoires (contributions en Khi ²).

| | Dépression - 0 | Dépression - 1 | Dépression- 2 | Total |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| VS \geq 20mm 1ère heure – 0 | 0,643 | 0,333 | 4,167 | 5,143 |
| VS \geq 20mm 1ère heure – 1 | 1,929 | 1,000 | 12,500 | 15,429 |
| VS \geq 60mm 2ème heure – 0 | 0,643 | 0,333 | 4,167 | 5,143 |
| VS \geq 60mm 2ème heure -1 | 1,929 | 1,000 | 12,500 | 15,429 |
| CRP – Négatif | 0,103 | 1,558 | 5,087 | 6,747 |
| CRP – positif | 0,446 | 6,750 | 22,042 | 29,238 |
| Total | 5,692 | 10,974 | 60,462 | 77,128 |

4.4. Relation entre le taux de cortisol et de prolactine et modalité fumeur non-fumeur et l'âge de début la consommation de tabac.

Tableau 12 :Variation de la cortisolémie et la prolactinémie chez les sujets fumeurs et les non-fumeurs.

| | Fumeurs (n= 57) | Non fumeurs (n= 48) |
|---------------------------|--------------------|--|
| Cortisol avant Dex | 14,0581±4,32532 | 10 ,1063±3,03366 t = 5,323; P = 0,000 |
| Cortisol Après Dex | 0,7011±0,43487 | 0,6143±0,31551 t = -1,81; P = 0,240 |
| Cortisol % supp | 95,3298±2,19516 | 92,5895± 4,41733 t = 4,119; P = 0,001 |
| PRL avant Dex | 9,1000±3,87399 | 7,2516± 3,39060 t = 2,577; P = 0,012 |
| PRL Après Dex | 6,8719±4,87953 | 5,7916±2,48214 t = 1,390; P = 0,169 |
| PRL % supp | 25,1428 ± 24,16336 | 14,6082±28,33587 t = 2,056; P = 0,042 |

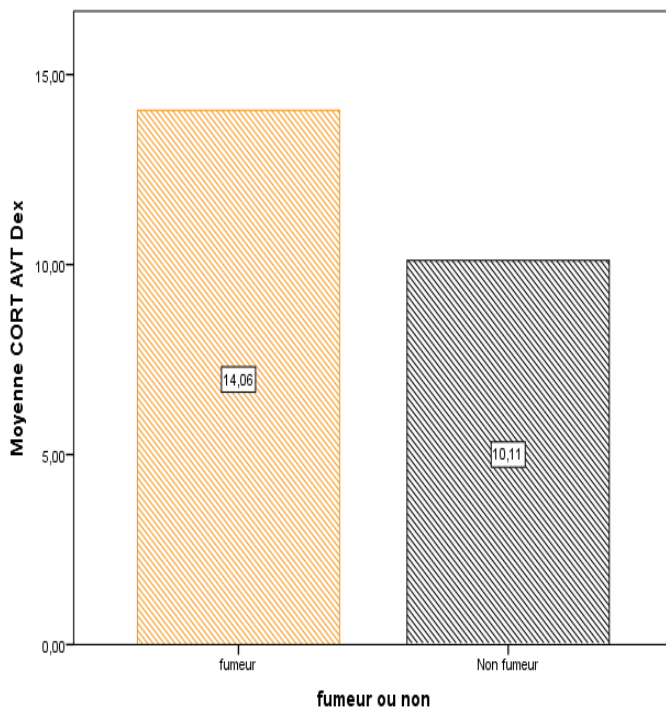


Figure 15: Variation de taux de cortisol avant test DEX en fonction de modalité fumeur non-fumeur

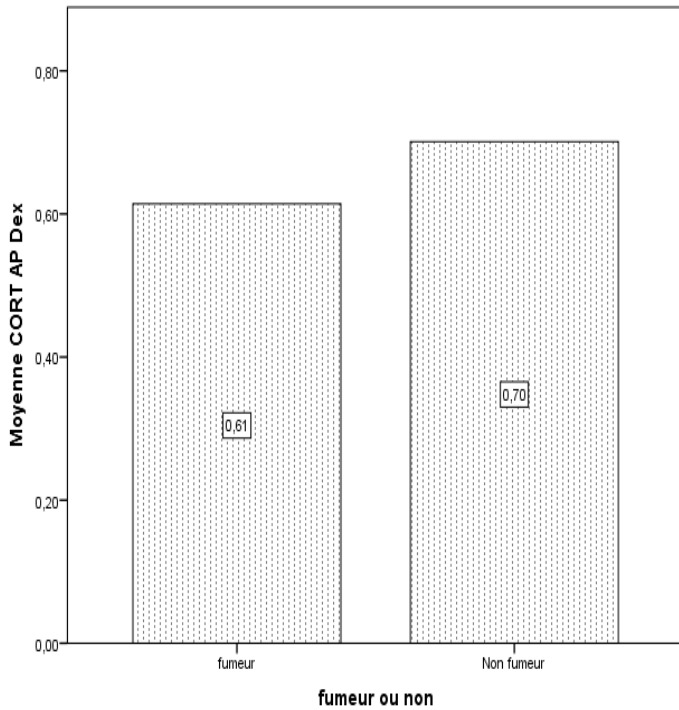


Figure 16: Variation de taux de cortisol Après test DEX en fonction de modalité fumeur non-fumeur

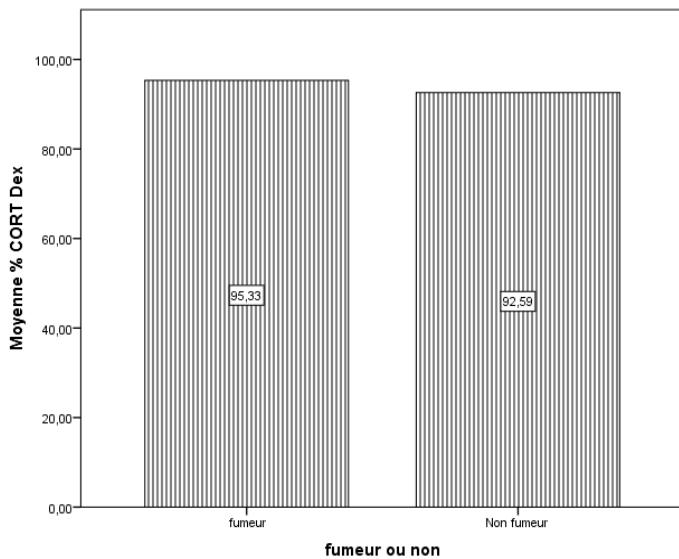


Figure 17: Variation de Pourcentage de suppression du cortisol par test à la DEX.

D'après le test de corrélation entre les variables numériques (cortisol Avt et cortisol % supp) et le variable nominale à deux modalités (fumeurs et non-fumeurs) a relevé une corrélation positive de 47,5% (pour cortisol Avt) et de 35,9% (pour cortisol %

supp). La cortisolémie (tableau 12, fig 15) augmente significativement chez les sujets fumeurs par rapport les non-fumeurs ($14,0581 \pm 4,32532$ vs $10,1063 \pm 3,03366$).

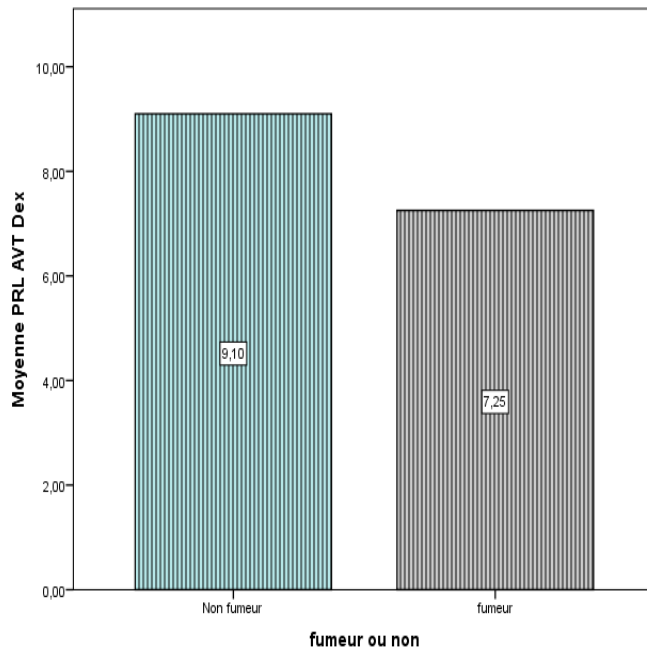


Figure18 : Variation de taux de la prolacténemie avant test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur

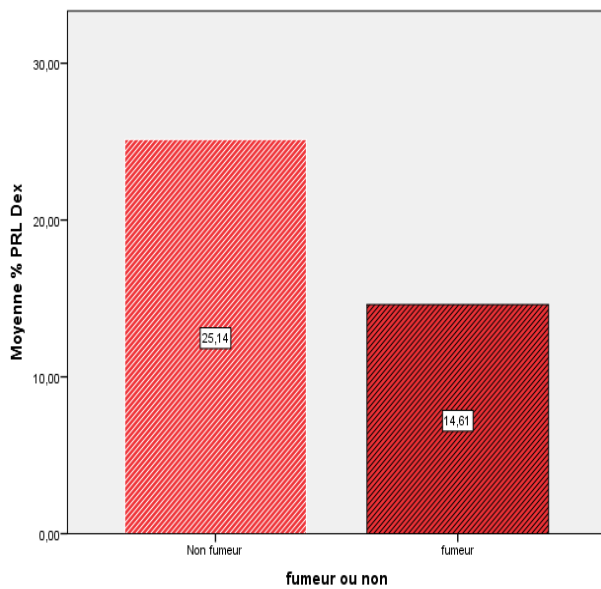


Figure19 : Variation de taux de la prolacténemie après test DEX en fonction de modalité fumeur non fumeur

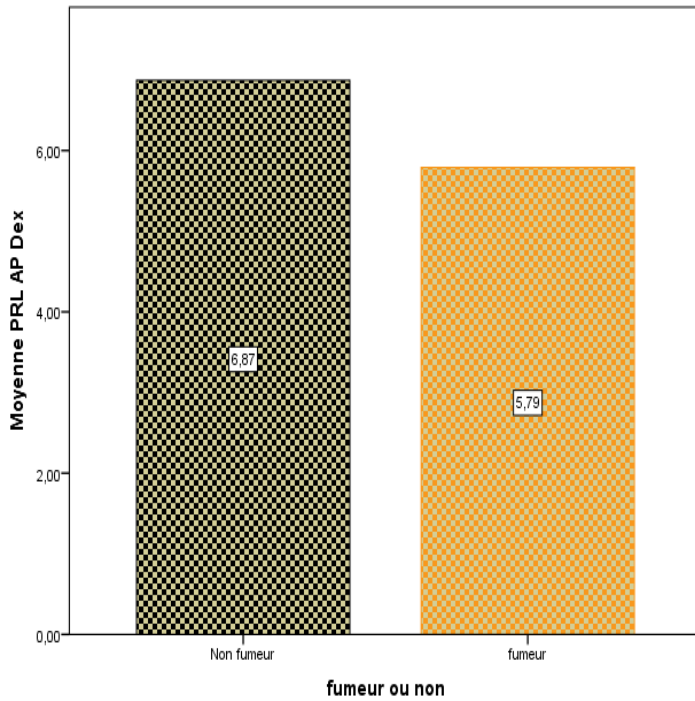


Figure20 : *Variation de Pourcentage de suppression de la prolactine par test à la DEX.*

Pour ce qui est de la prolactinémie, nous avons enregistré des tendances comparables à celles retrouvées précédemment avec une corrélation positive de 24,9% (pour PRL Avt) et de 19,6% (pour PRL % supp).

Les moyennes de PRL Avt ($9,1000 \pm 3,87399$ vs $7,2516 \pm 3,39060$), et après test ($6,8719 \pm 4,87953$ vs $5,7916 \pm 2,48214$), et PRL % supp ($25,1428 \pm 24,16336$ vs $14,6082 \pm 28,33587$) différent également chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (tableau 12, fig 18, 19,20). L'étude de la corrélation entre cortisol et prolactine nous a donné une corrélation positive estimée à 26% entre Cortisol Avt et PRL Avt.

Tableau 13: *Variation de cortisol en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.*

| | Enf n=17 | Ads n=24 | Adt n=16 | F (entre |
|--|----------|----------|----------|----------|
|--|----------|----------|----------|----------|

| | | | | groupes) |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Cortisol prés DEX | 7,4694± 2,33075 | 11,5546± 2,82678 | 10,7356± 2,15699 | F= 13,868 P=0,000 |
| Cortisol post DEX | 0,5813± 0,15884 | 0,6702± 0,46843 | 0,8746± 0,54107 | F=2,053 P=0,138 |
| % de suppression | 90,8578± 5,52716 | 94,1532± 3,60263 | 92,0837± 3,57448 | F=3,137 P=0,051 |

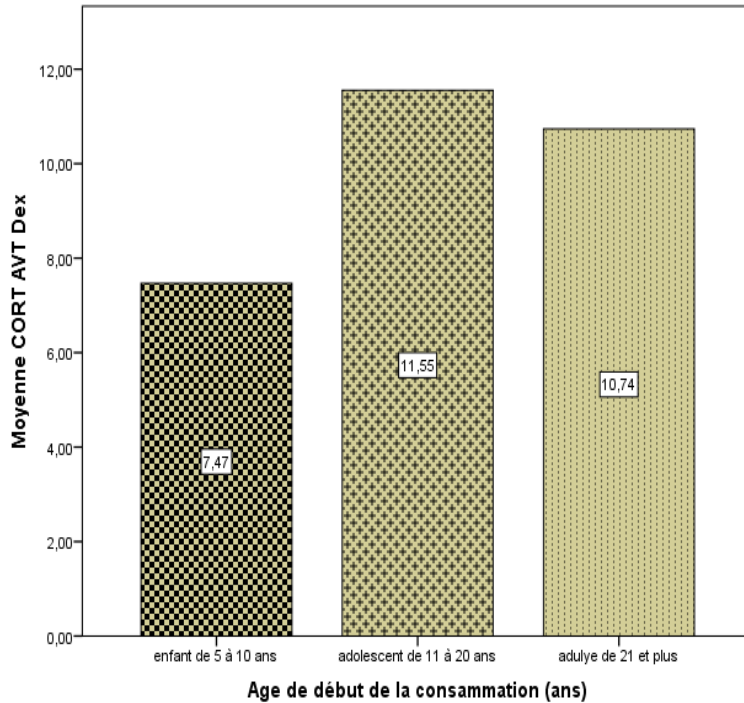


Figure21 : *Variation de cortisol AVT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.*

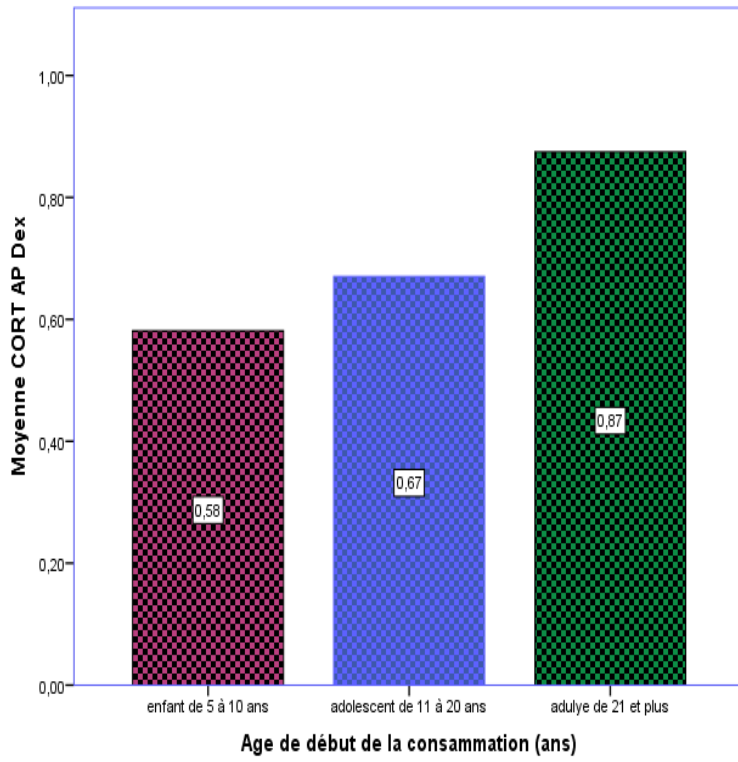


Figure22 : *Variation de cortisol APT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.*

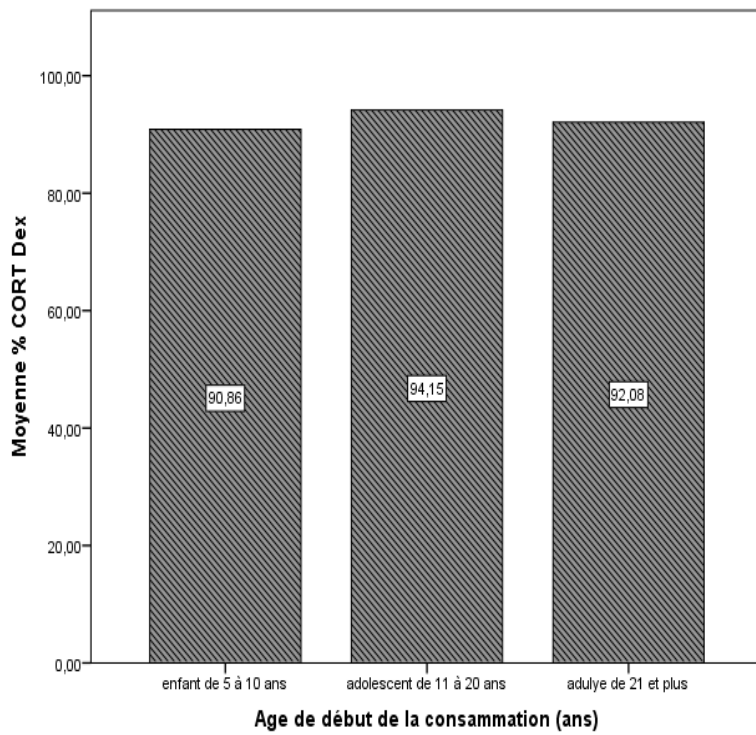


Figure23 : Variation de Pourcentage de suppression du cortisol par test à la DEX en fonction de l'âge de début de consommation de tabac

D'après le test de corrélation entre les variables quantitative (cortisol AVT et cortisol APT, % de suppression) et le variable âge de début la consommation de tabac avec trois groupes indépendante (Enf, Ads ,Adt). On constate qu'il a une corrélation positive de 42,1% pour le cortisol AVT et 25,7% pour cortisol APT et 11,2% concernant le % de suppression. Le test ANOVA démontre qu'il existe une différence significatif entre les trois groupes d'âge concernant le variable numérique cortisol AVT (F=13,868 et P =0,000). On remarque que la cortisolémie augmente chez le sujet qui commence à fumer à l'âge (Adt et Ads) par rapport les sujets qui ont commencé à l'enfance (tableau13, fig 21). Concernant les pourcentages de suppression (tableau 13, fig 23), nous avons enregistré une hyper freination du cortisol plasmatique en réponse au test à la DEX chez les Ads et Adt par rapport les Enf. (Enf : 90,8578±5,52716 vs Ads : 94,1532±3,60263 ;Adt : 92,0837±3,57448)

D'après le test post hoc de comparaison multiples entre les moyennes de différents tranche d'âge nous avons constaté qu'il a une différence significatif entre la moyenne de groupe d'âge(Enf) par rapport la moyenne d'âge adulte (p= 0,045*).

Tableau 14 :Variation de prolactine en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.

| | Enf n=17 | Ads n=24 | Adt n=16 | F (entre groupe) |
|--------------------|----------|----------|----------|------------------|
| Prolactine | 7,6112± | 7,6438± | 6,2812± | F=0,908 |
| prés DEX | 2,64939 | 4,23508 | 2,55601 | P=0,409 |
| Prolactine | 6,4788± | 6,0050± | 4,7413± | F=2,271 |
| post DEX | 2,54348 | 2,31448 | 2,47020 | P=0,113 |
| %de | 11,4842± | 8,7938± | 26,6491± | F=2,156 |
| suppression | 28,70571 | 34,07214 | 28,33587 | P=0,128 |

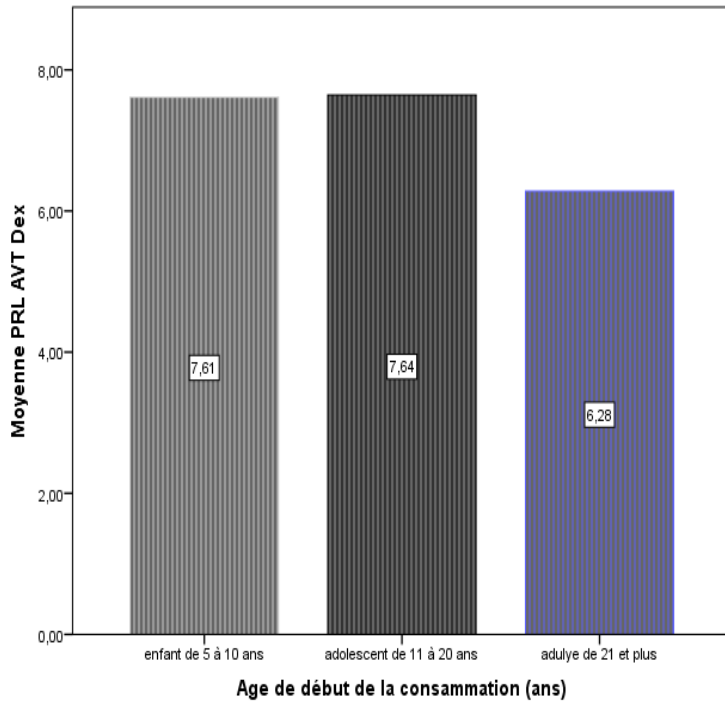


Figure24 : Variation de prolactine AVT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.

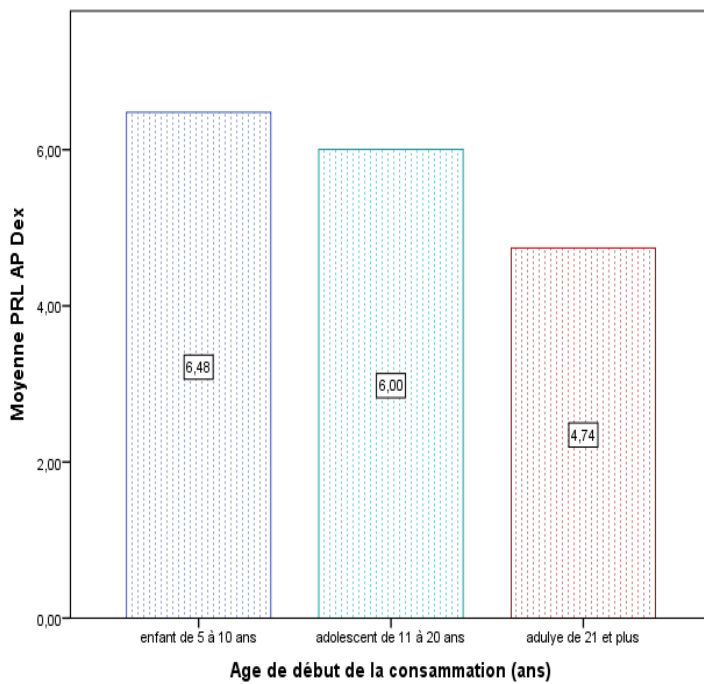


Figure25 : Variation de prolactine APT en fonction de l'âge de début de consommation de tabac.

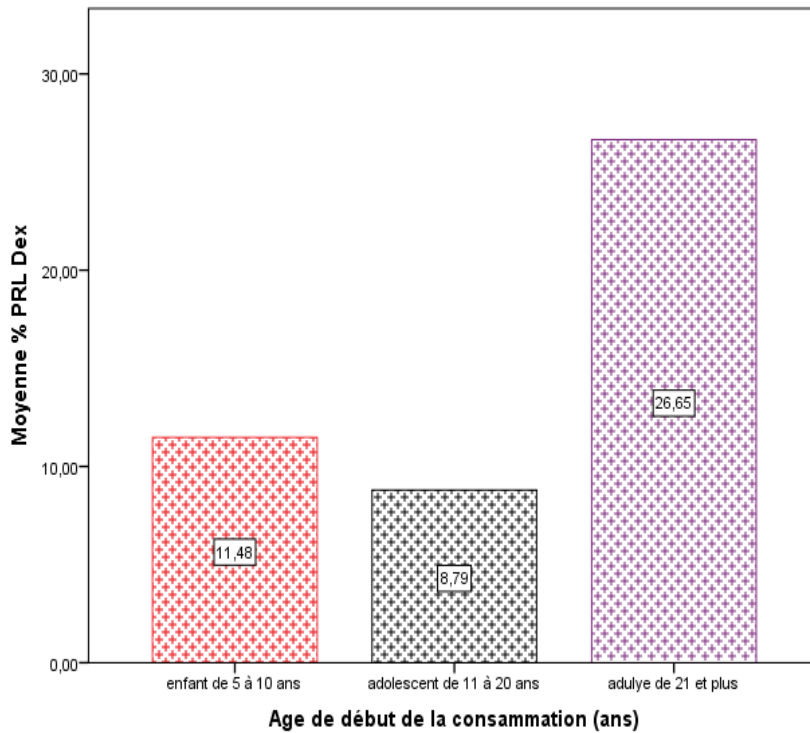


Figure 26 : Variation de Pourcentage de suppression de la prolactine par test à la DEX en fonction de l'âge de début de consommation de tabac

En revanche, la réponse de la prolactine à la DEX s'est avérée très forte chez les sujet que commence à fumé de cigarette à l'âge adulte par rapport aux sujets qui ont commencé à l'enfance (tableau 14, fig. 25).) ($11,4842 \pm 28,70571$ vs $26,6491 \pm 28,33587$).

4.5. Variation de profils inflammatoires en fonction de l'âge de début la consommation de tabac.

Tableau 15 : Variation de cytokines en fonction de l'âge de début la consommation de tabac.

| Cytokines | Enf n=17 | Ads n=24 | Adt n=16 | F (entre groupes) |
|-------------|----------|----------|----------|-------------------|
| IL1 | 0,2580± | 0,3688± | 0,3690± | F=3,180 |
| | 0,17213 | 0,16328 | 0,10217 | P=0,049 |
| IL6 | 0,2876± | 0,2339± | 0,2625± | F=0,416 |
| | 0,30442 | 0,09216 | 0,12042 | P=0,662 |
| TNFα | 0,1841± | 0,3842± | 0,3925± | F=2,868 |
| | 0,15092 | 0,35613 | 0,30236 | P=0,066 |

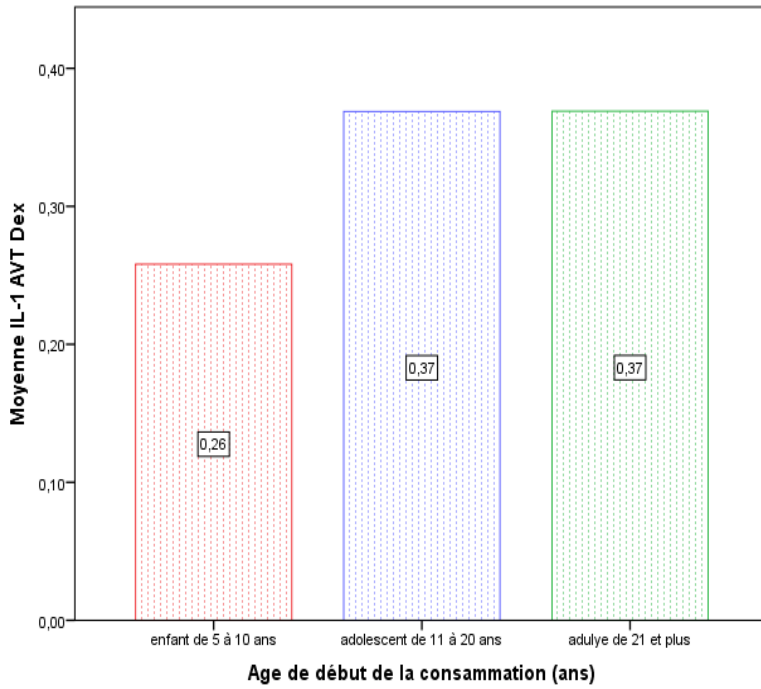


Figure 27 : Variation de L'IL1 en fonction de l'âge de début la consommation de tabac

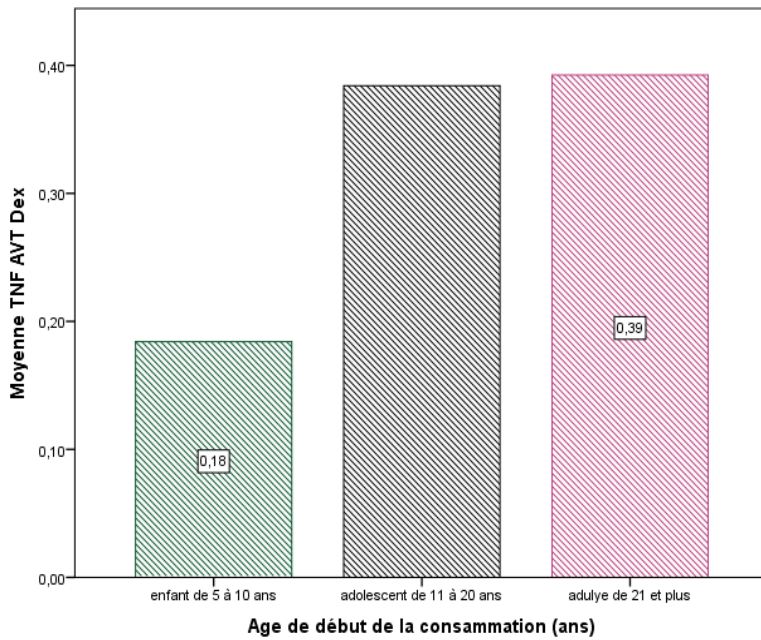


Figure 28 : Variation de TNF α en fonction de l'âge de début la consommation de tabac

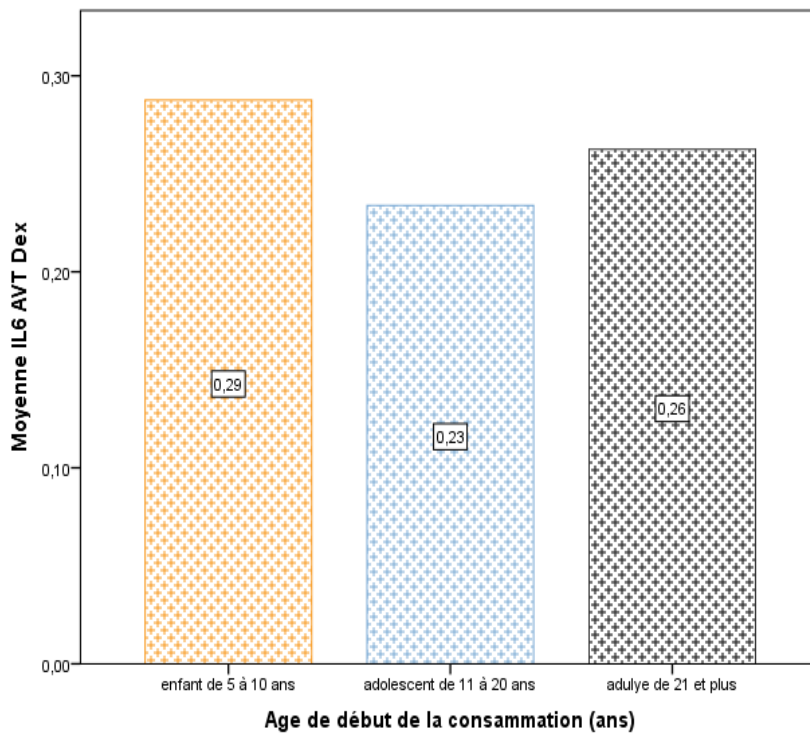


Figure 29 : Variation de L'IL6 en fonction de l'âge de début la consommation de tabac

D'après le test de corrélation entre les paramètres quantitatifs de cytokines (IL1, IL6, TNF α) et l'âge de début la consommation de tabac nous avons constaté qu'il a une corrélation positives entre l'âge de début la consommation de tabac et le taux d'IL1 a 27,4% et $p= 0,039^*$ et une autre corrélation positive avec le TNF α a 26,7% et $p= 0,045^*$ et une corrélation négative non significatif avec l'IL6. Ces corrélations sont justifiées par le test ANOVA entre les trois tranches d'âge concernant le variable quantitative (IL1) où nous avons remarqué d'après le test de Fisher entre les moyennes de trois groupes d'âge une différence significative ($F=3,180$ et $p=0,049$).et une différence non significatif entre les moyennes de 'LI6 et de TNF. (Tableau 15, fig26, 27,28).

Discussion

5. Discussion

5.1. Survenue des troubles de l'humeur (dépression et anxiété) chez les sujets tabagiques

Dans notre étude, nous avons constaté qu'il existe une relation étroite entre le niveau de dépendance à la nicotine, le degré d'anxiété et l'émergence des troubles dépressifs (Tableau 01) où nous avons enregistré une corrélation positive entre la dépendance à la nicotine et le développement de l'anxiété ($R=31,1^{**}$) et de la dépression ($R=29,7^{**}$). Nous avons également souligné que la nicotine paraît exercer un effet anxiolytique dans la plupart des niveaux de dépendance à la nicotine. Par ailleurs, nous avons noté qu'au fur et à mesure qu'on bascule d'une dépendance faible à une dépendance plus forte, les niveaux d'anxiété et de dépression augmentent. En effet, l'état fortement dépressif se manifeste quand les sujets présentent un très fort degré de dépendance au tabac.

Cette association entre le tabagisme et l'émergence des troubles de l'humeur a été abordée dans plusieurs études. Dans des travaux menés chez des patients ayant subi le test de Hamilton pour la dépression (HAM-D), il a été montré une augmentation significative de l'amélioration de la dépression après la deuxième journée d'utilisation de patchs à la nicotine, ensuite ils ont rechuté 3 ou 4 jours après la dernière dose de nicotine, ceci montre que les patchs produisent une amélioration à court terme de la dépression avec des effets secondaires mineurs (**Salin-Pascual et al., 1996**).

Dans une étude multicentrique réalisée par **Glassman et al. (1990)** réalisée à partir d'un travail national explorant la prévalence des troubles psychiatriques aux USA (Epidemiologie Catchment Area: ECA). Un échantillon randomisé de 3213 sujets de plus de 18 ans a été évalué selon un entretien structuré: le DIS (Diagnostic Interview Schedule) selon les critères du DSM-III. Les sujets ayant déjà fumé quotidiennement pendant un mois ou plus étaient considérés comme ayant une histoire de tabagisme. Il a été retrouvé qu'une histoire de tabagisme était plus fréquente parmi les sujets ayant une histoire de dépression majeure que parmi ceux n'en ayant pas (79% versus 57%, $p<0.001$). Parallèlement, la prévalence sur la vie de la dépression

majeure s'est avérée 3 fois supérieure parmi les sujets qui avaient une histoire de tabagisme que parmi ceux n'ayant jamais fumé (OR=2.9, 95% CI, 1.7-4.9).

L'équipe de **Breslau et al. (1996)** s'est beaucoup intéressée au rôle éventuel du tabagisme dans la survenue de troubles psychiatriques et inversement à l'effet de ces derniers sur le comportement tabagique aux USA. Ils ont effectué une étude longitudinale sur un échantillon randomisé de 1200 jeunes adultes âgés de 21 ans (en 1990, 1992, 1994) et évalués par l'entretien structuré NIMH-DIS selon les critères du DSM-III-R. Ils ont rapporté qu'une histoire d'épisode dépressif majeur augmente le risque de progression vers un tabagisme quotidien par 3 (OR=3.0, 95% CI, 1.1-8.2). D'autre part, il s'avère que l'incidence du premier épisode dépressif majeur est de 12.1% chez les fumeurs quotidiens et de 6.5% chez les non fumeurs ($p=0.02$). L'existence d'un tabagisme quotidien augmente donc le risque de dépression majeure par 2 (OR=1.9, 95% CI, 1.1-3.4) dans cette étude.

Il est intéressant de noter que ces associations restent significatives après ajustement avec le sexe, une histoire de trouble des conduites précoces et une histoire d'abus d'alcool. Dans les années 90, **Lasser et al. (2000)** ont cherché à évaluer la comorbidité entre le tabagisme et les troubles mentaux en population générale. Il s'agit d'une étude nationale transversale portant sur les comorbidités psychiatriques aux USA sur un échantillon représentatif de 4411 personnes, âgées de 15 à 54 ans, évalués selon un entretien structuré : le CIDI (Composite International Diagnostic Interview) selon les critères du DSM-III-R. Ils retrouvent que les sujets avec une histoire de trouble psychiatrique (actuel ou passé) ont un risque multiplié par 2 d'avoir une histoire de tabagisme sur la vie entière (OR=2.1, 95% CI, 1.9-2.4) ou de fumer au moment de l'évaluation (OR=1.9, 95% CI, 1.7-2.2). Et ceci d'autant plus, s'ils souffrent d'une pathologie psychiatrique durant le mois précédant. De plus, l'importance de la consommation de cigarettes semble augmenter parallèlement au nombre de diagnostics psychiatriques comorbides. En ce qui concerne les troubles dépressifs, les résultats sont également évocateurs. Par rapport aux sujets indemnes de diagnostic psychiatrique, ceux qui présentent une histoire de dépression ou de dysthymie ont significativement un risque plus important d'avoir une histoire de tabagisme ($p<0.0001$).

Il semble donc exister un lien très fort entre consommation tabagique et pathologie thymique. Les individus ayant une histoire de tabagisme auraient un risque plus

élevé d'avoir une histoire de trouble dépressif et inversement, ceux présentant une histoire de trouble dépressif auraient une probabilité plus grande d'avoir une histoire de tabagisme. L'étude de **Grant et al. (2004)** retrouvait que 16.5% des personnes dépendantes à la nicotine souffraient de dépression ce qui est 2 à 3 fois plus que la population générale (**Grant et al., 2004; Dome et al., 2010**). Les prévalences dans les essais cliniques de traitement sont bien plus élevées que dans la population générale (**Glasman et al., 1998**). Dans la plupart des études longitudinales et rétrospectives, fumer était associé à un taux plus élevé de déclenchement de dépression pendant la durée du suivi, ce qui suggère que fumer est un facteur de risque de dépression. Cette relation serait encore plus prononcée chez les femmes (**Ziedonis et al., 2008; Dome et al., 2010**). D'autre part, la dépression serait un facteur de risque de progression du tabagisme actif (**Ziedonis et al., 2008**). Selon **Leventhal et al. (2008)**, certains symptômes dépressifs seraient plus liés à la dépendance nicotinique que d'autres, et notamment plus les symptômes mélancoliques que les symptômes dépressifs atypiques.

Hypothèses explicatives :

Trois hypothèses explicatives ont été proposées pour explorer les taux élevés de fumeurs chez les patients dépressifs : la première est la théorie de l'automédication qui suppose que la nicotine ou un autre composant du tabac a des effets antidépresseurs. La seconde théorie suppose que le tabagisme et la dépression ont des facteurs de risque génétique et environnementaux communs. enfin la dernière hypothèse propose la dépression comme une séquelle du tabagisme (fumer entraînant un dysfonctionnement cérébral) (**Dome et al., 2010**).

1- Plusieurs études neurobiologiques ont été proposées pour expliquer l'effet antidépresseur de la nicotine, et d'autres agonistes des récepteurs nAChRs, par exemple une activation des récepteurs nAChRs de l'hippocampe probablement l'isoforme $\alpha 4\beta 2$ augmenterait la neurogenèse de l'hippocampe, ce qui est considéré comme une action classique des antidépresseurs, soulignons que le stress chronique et la dépression sont associés à une baisse du volume de l'hippocampe (**Millan., 2006**). L'effet antidépresseur de la nicotine pourrait ainsi être lié à la théorie monoaminergique de la dépression puisque les systèmes monoaminergiques cérébraux sont profondément influencés par l'activité des récepteurs nAChRs (**Millan., 2006 ; Andreasen et Redrobe., 2009**). Le fonctionnement du système

dopaminergique de récompense semblerait ainsi capital, puisque diminué dans la dépression, ce qui rendrait les fumeurs dépressif plus sensibles à la consommation de nicotine que les autres (**Spring et al., 2003**). **Popik et al. (2005)** ont trouvé que l'administration chronique de nicotine à des rats conduisait à une down régulation des beta–adrénorecepteurs corticaux, ce qui a été classiquement décrit dans l'administration chronique d'antidépresseurs, d'électroconvulsivothérapie et de privation de sommeil (**Popik et al., 2005; Millan., 2006**)

2- La deuxième théorie évoque un terrain génétique et environnemental commun au tabagisme et à la dépression (**Ziedonis et al., 2008**). Cette théorie est confirmée par les études de jumeaux (**Chen et al., 2007; McCaffery et al., 2008**). Les données sur la vulnérabilité à la dépression et les polymorphismes géniques des sous-unités des récepteurs nAChRs sont rares (**Perkins et al., 2008; Ziedonis et al., 2008**). L'étude de **Cheng et al. (2000)** a examiné les facteurs génétiques associés avec le tabagisme en analysant le comportement tabagique de 3 générations successives (493 familles). Les résultats sont en faveur de l'existence d'une hérédité mendélienne modulée par des facteurs familiaux. Une méta analyse d'études de jumeaux (**Heath et al., 1995**) utilisant les données d'une étude longitudinale australienne montre une héritabilité modérée de l'initiation du tabagisme, de sa persistance et du tabagisme actuel. Une étude de **Kendler et al. (2000)** évalue l'histoire sur vie entière de l'usage régulier de tabac chez 778 paires de jumeaux appartenant à 3 cohortes (Registre de Jumeaux Suédois). Les résultats chez les hommes suggèrent un effet combiné génétique et environnemental. Chez ceux-ci, l'estimation de l'héritabilité reste stable au cours du temps (dans les 3 cohortes) alors que pour les femmes, elle augmente avec le temps parallèlement à l'augmentation du tabagisme féminin et à la diminution du rôle de l'environnement. Devant ce résultat on peut supposer que ce soit la diminution des restrictions sociales au tabagisme des femmes qui ait permis aux facteurs génétiques d'influencer le risque de tabagisme régulier de façon plus importante. Il apparaît également dans cette étude que les facteurs génétiques ne jouent pas seulement un rôle étiologique important dans l'initiation au tabagisme régulier mais affectent aussi l'importance de la consommation sur le plan quantitatif.

3- Le support pathophysiologique de la dépression semble extrêmement complexe. L'une des hypothèses explicatives est la théorie cholinergique de la dépression (**Picciotto et al., 2008**) basée sur le fait que la physostigmine, un inhibiteur de

l'acétylcholine estérase (AChE-1) exacerbe les symptômes dépressifs et qu'un taux élevé de choline (précurseur de l'acétylcholine) a été retrouvé dans les cerveaux de patients dépressifs (**Shytle et al., 2002; Elgamal et MacQueen., 2008; Picciotto et al., 2008**). Le lien neurobiologique entre la dépression et le système cholinergique est étayé par l'activité anti-dépressive de la scopolamine, antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (de plus certains antidépresseurs tricycliques ont également une activité anti-muscarinique). Des investigations ont retrouvé des réflexes pupillaires et neuroendocrines exagérées de patients souffrant de troubles de l'humeur après administration de cholinomimétiques. De plus l'acétylcholine facilite la libération de certains neurotransmetteurs du stress (chez l'animal corticostérone, ACTH et CRF). (**Shytle et al.,2002; Furey et Drevets. 2006**).

Par ailleurs, il est à noter que le fait de fumer ne peut pas être superposé à l'administration de nicotine puisque d'autres agents actifs de la fumée de cigarette ont des activités antidépressives, notamment d'inhibition de la monoamine-oxydase(MAO) (**Miller et al., 2007**). Il apparaît en effet dans plusieurs études animales et humaines, que l'inhalation de la fumée de tabac induit une réduction des taux de monoamine oxydase A et B (MAO A et B) et que les sujets fumeurs actuels ont des taux plaquettaires de MAO plus faibles que les non fumeurs (**Berlin et al., 1995; Berlin et al., 2001 ;Boulton et al., 1998**). Le tabagisme pourrait donc inhiber l'activité de la monoamine oxydase dans le système nerveux central, comme le suggèrent **Norman et al.(1987)** qui retrouvent un taux de MAO normal chez les ex-fumeurs. Ces résultats vont dans le sens d'un effet pharmacologique direct du tabac plutôt que d'une caractéristique biologique commune aux fumeurs.

En 2003, une revue de la littérature rappelait que l'abaissement des taux de MAO B chez les fumeurs nécessite une exposition chronique au tabac et qu'il est rapidement réversible à l'arrêt du tabagisme (après 4 semaines) (**Fowler et al., 2003**). Or, l'effet antidépresseur de cette inhibition monoaminergique est bien connu, d'où l'hypothèse que les fumeurs fument pour alléger les symptômes dépressifs ressentis ; ce qui pourrait expliquer la proportion augmentée de fumeurs parmi les sujets souffrant de troubles de l'humeur. Mais il n'est pas certain que cette diminution de l'activité monoaminergique chez les fumeurs soit seulement une conséquence du tabagisme. Une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle notamment par le biais de traits de personnalité. En effet, une baisse de l'activité de la MAO B a été reliée à certains

traits de personnalité tel que la recherche de sensation, l'extraversion et à des scores d'impulsivité élevés. Or ces traits de personnalité semblent corrélés à une plus grande vulnérabilité pour l'abus de substance et notamment le tabagisme et l'alcoolisme (**Fowler et al., 2003**).

5-2-Discrimination de la classe à haut risque de développer de dépression et d'anxiété chez les sujets tabagique

Plusieurs études ont montré que la consommation du tabac est fortement corrélée avec le développement de la dépression (**Vazquez et Becona., 1999**). Des études récentes indiquent que les enfants et les adolescents issus des mères fumeuses sont plus susceptibles de développer de dépression à l'âge adulte (**Wu et Anthony., 1999; Fergusson et al .,1998**), alors ceux qui initient à fumer plus tard dans la vie ne sont pas (**Wu et Anthony .,1999**). Ce constat nous a amené à se poser la question sur une éventuelle existence d'une relation entre l'âge de l'initiation au tabac et la survenue des troubles psychiatriques, en l'occurrence l'anxiété et la dépression. En effet, dans notre étude, deux points intéressants ont été ressortis. Tout d'abord nous avons trouvé qu'il existe une relation étroite entre le niveau de dépendance à la nicotine, les niveaux d'anxiété, et l'émergence de troubles dépressifs. Deuxièmement, les résultats de notre étude montrent clairement un risque élevé des troubles dépressifs chez les sujets qui ont commencé à fumer à l'âge adulte. Ces derniers présentent une très forte dépendance à la nicotine. Il est à noter que les sujets qui ont commencé à fumer à un âge précoce (ENF) n'ont pas développé de dépression.

Cette différence en fonction de l'âge a été constatée dans plusieurs recherches menées aussi bien chez l'animal que chez l'homme. En effet, **Slawecki et Ehlers. (2002)** ont démontré que les effets locomoteurs de la nicotine sont plus importants chez le rat adolescent que chez le rat adulte. Une autre étude portant sur des rats jeunes et âgés des deux sexes traités en chronique avec la nicotine démontre une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire chez les rats adultes des deux sexes et chez les jeunes mâles, les jeunes femelles n'étant pas affectées, et une sensibilité accrue aux effets psychostimulants chez les jeunes mâles par rapport aux adultes des deux sexes et aux jeunes femelles (**Faraday et al., 2001**). Ces résultats indiqueraient une vulnérabilité accrue chez les jeunes, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, l'entrée précoce dans la dépendance au

tabac (**Colby et al., 2000**). Mais la conclusion de ces études est que les effets renforçant de la nicotine sont faibles.

Il paraît que les modifications du milieu extérieur sont perçues différemment chez les jeunes par rapport aux adultes et peuvent être à l'origine de neuro-adaptations et de modifications à long terme du fonctionnement du système nerveux. Ce phénomène de plasticité neuronale joue un rôle essentiel dans l'adaptation comportementale chez les jeunes puisqu'il permet à l'organisme de modifier son comportement en fonction des expériences passées. Néanmoins, chez les adultes les capacités d'ajustement de l'organisme sont dépassées et peuvent être la source de désadaptations. La sensibilisation comportementale induite par la nicotine est un bon exemple de ces phénomènes de désadaptation. Une dizaine d'injections de nicotine suffisent pour modifier à long terme le comportement des rats. Cette sensibilisation comportementale dépend de l'activation des récepteurs nicotiques $\alpha 2\beta 4$. Elle se traduit par l'augmentation des effets psychostimulants et des effets désinhibiteurs (anxiolytiques) de la nicotine (**Ericson et al., 2000; Kempson et Pratt., 2000**). Pour certains, la sensibilisation serait la conséquence d'une tolérance aux effets déprimeurs de la nicotine (**Domino., 2001**). La sensibilisation comportementale serait associée à des modifications morphologiques et à l'altération à long terme de l'activité de différentes voies dopaminergiques innervant à la fois le cœur (core) et l'écorce (shell) du noyau accumbens et certains territoires corticaux, comme le cortex préfrontal et le cortex cingulaire (**Vézina et al., 1992; Cadoni et Di Chiara., 2000 ; Brown et Kolb., 2001; Shim et al., 2001**). Des mécanismes glutamatergiques et sérotoninergiques seraient responsables de l'altération de l'activité des neurones dopaminergiques (**Shoaib et al., 1994; Trujillo et Akil., 1995; Olausson et al., 2001b; Kelsey et al., 2002**).

L'intensité de la sensibilisation comportementale dépend de facteurs intrinsèques, comme la souche (**Iyaniwura et al., 2001**) ou le sexe (les rates sont plus sensibles que les mâles) (**Booze et al., 1999**), et de facteurs environnementaux comme le stress (**Kita et al., 1999**). Avec la nicotine, les résultats semblent dépendre de l'âge du sujet (**Horan et al., 2001; Faraday et al., 2001**). C'est ainsi que chez le rat jeune (adolescent), on observe une préférence importante pour le compartiment qui a été associé à l'injection de nicotine, des effets psychomoteurs robustes lors de l'administration aiguë de nicotine et une sensibilisation intense lors de son

application intermittente. Au contraire, chez le rat âgé (post-adolescent), la préférence de place n'est pas observée et l'injection de nicotine a tendance à engendrer des effets dépressifs et pas de sensibilisation comportementale lors de l'administration répétée.

Le rôle des événements indésirables dans l'enfance (EIE) sur la morbidité et la mortalité est annuellement évalué dans le cadre de l'étude ACE (Adverse childhood experience study, California). Concernant le tabagisme, **Anda et al. (1999)** ont spécifiquement étudié l'effet des EIE sur l'initiation dans une étude rétrospective américaine qui incluait 9 215 adultes (55-58 ans). Ont été considérés comme EIE : abus verbal, abus physique, abus sexuel, mère battue par le père, utilisation de substances illicites au sein du foyer familial, présence d'un malade mental dans la famille, séparation ou divorce des parents, incarcération d'un membre de la famille. Chez les sujets qui ont commencé à fumer avant l'âge de 14 ans, la prévalence du tabagisme était de 5,5 % en absence d'EIE. Cette prévalence augmente avec le nombre d'EIE et elle est 5 fois plus élevée chez ceux qui ont subi au moins 5 EIE par rapport à ceux qui n'en ont subi aucun. L'influence des EIE sur l'initiation au tabac après l'âge de 18 ans est nettement moindre : la prévalence n'augmente pas de façon « dose dépendante » en fonction du nombre d'EIE subis par ces individus, mais il existe une différence de prévalence significative entre l'absence et la présence d'EIE. Ces résultats montrent d'une façon évidente l'existence d'un lien entre les EIE et l'initiation au tabac avant l'âge de 14 ans. Ils révèlent également que ce lien s'estompe après l'âge de 18 ans.

Rohde et al. (2003) ont tenté de caractériser les facteurs psychiatriques et familiaux qui contribuent à l'initiation au tabagisme définie dans cette étude comme 5 cigarettes fumées au cours de la vie entière. Neuf cent quarante et un jeunes et les membres de leurs familles ont été interrogés par trois fois jusqu'à l'âge de 24 ans. L'initiation au tabac était particulièrement fréquente chez les individus présentant plusieurs troubles psychiatriques, et un lien a été décrit entre l'initiation au tabagisme et la consommation de substances illicites, le tabagisme régulier de la mère, d'un frère ou une sœur, mais pas avec le tabagisme paternel. L'initiation au tabac précède le diagnostic d'épisode de dépression majeure, d'abus ou dépendance à l'alcool ou aux drogues, de trouble de panique ou des troubles du comportement. La prévalence de l'initiation augmentait progressivement en fonction du nombre de facteurs de

risque associés, de 32 % (en absence de facteur de risque) à 44 %, 51 % et 57 %, respectivement en présence de 1, 2 ou 3 facteurs de risque.

Dans tous les cas, l'initiation au tabagisme s'est révélée plus fortement associée aux différents facteurs de risque chez les jeunes femmes que chez les hommes. **Goodman et Capitman. (2000)** ont suivi pendant un an 8 704 adolescents (âge moyen de 15,5 ans) fumeurs ou non, non déprimés selon l'échelle CES-D (Center for epidemiologic studies depression scale, version adaptée aux jeunes) et qui constituent le groupe « absence de dépression », ainsi que 6 947 adolescents (âge moyen de 15,3 ans) qui n'ont pas fumé du tout pendant les 30 jours précédant la première évaluation (groupe « pas de tabagisme actuel »).

Dans le groupe « absence de dépression », 6 % sont devenus « déprimés » au bout d'un an. Dans ce groupe « absence de dépression », 53 % n'ont jamais fumé, 20 % ont expérimenté les cigarettes et 15 % ont fumé plus de 20 cigarettes/semaine. Après un an de suivi, 63 % n'ont pas changé leur habitude tabagique, 16 % ont réduit leur consommation et 22 % ont au contraire augmenté leur consommation de cigarettes. Parmi ces derniers, plus d'un tiers sont devenus de « forts consommateurs » définis comme fumant plus de 20 cigarettes/semaine. Dans le groupe « absence de dépression », le fait de changer de catégorie, c'est-à-dire passer dans le groupe « dépression », était prédit par le fait d'être fumeur au départ (OR : 3,9 ; IC 95 % ; [1,85- 8,2]). Dans cette étude, un score de dépression élevé au départ n'était pas associé au fait de devenir par la suite un fort consommateur de tabac mais, en revanche, le fait d'être un fort consommateur de cigarettes augmentait significativement le risque de présenter un score de dépression élevé après un an de suivi. Toutefois, il fallait non seulement être fumeur, mais aussi avoir un score de CES-D élevé à la première évaluation pour devenir plus tard « déprimé ».

La même question se pose concernant l'anxiété. On peut envisager qu'un adolescent commence à fumer parce qu'il (elle) trouve un effet relaxant dans cet acte ; à l'inverse, on peut faire l'hypothèse que le tabagisme contribue au développement de troubles anxieux en raison des effets anxiogènes documentés de la nicotine. Les résultats d'une étude menée sur une cohorte suivie pendant 6 ans (**Johnson et al., 2000**) suggèrent que le tabagisme tend à augmenter le risque de troubles anxieux chez les adolescents. Une forte consommation de cigarettes (définie ici comme ≥ 20 cpj) au cours de l'adolescence est associée à un plus grand risque de développer

une agoraphobie (OR : 6,76 ; IC 95 % [1,53-30,17]), un trouble anxieux généralisé (OR : 5,53 ; IC 95 % [1,84-16,66]) ou encore un trouble de panique (OR : 15,58 ; IC 95 % [2,31-105,14]) chez les adultes jeunes. D'autre part, la présence de troubles anxieux au cours de l'adolescence n'était pas associée à une plus forte consommation de cigarettes au début de l'âge adulte (**Johnson et al., 2000**).

Ces différents résultats apparaissent en contradiction avec d'autres études qui suggèrent qu'un niveau élevé de dépression ou d'anxiété, associé à d'autres facteurs, favoriserait l'initiation au tabac et/ou la progression vers une plus forte consommation (**Covey et Tam., 1990; Cicchetti et Toth., 1998; Rohde et al., 2003**). Il est toutefois envisageable qu'un certain niveau de mal-être puisse favoriser l'initiation au tabac et, en l'absence d'intervention, ce mal-être va progressivement atteindre des niveaux cliniquement décelables.

Ainsi, l'initiation au tabac en elle-même devrait attirer l'attention des professionnels de santé pour approfondir les raisons de cette initiation. Ceci est d'autant plus important que les règles familiales concernant le tabagisme ont une influence non négligeable (mais pas exclusive) sur l'initiation au tabac. Il a ainsi été montré que la probabilité d'expérimentation du tabac est d'autant plus basse que les règles familiales à ce sujet sont plus restrictives. Il est à noter toutefois que des règles familiales restrictives n'influencent pas le développement du tabagisme régulier chez les adolescents (**Proescholdbell et al., 2000**).

5-3-Réponse neuroendocrines chez les sujets tabagiques

Dans notre étude nous avons constaté une augmentation des niveaux de cortisol chez les fumeurs par rapport les non fumeurs. A ce titre, les effets de la nicotine sur l'axe hypothalamus-hypophysaire surrénalienne (HSS) ont été initialement décrites par **Balfour. (1989)** qui a montré que la nicotine modifiait l'activité, principalement en augmentant la libération d'ACTH (adrenocorticotrophic hormone). Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, la nicotine augmente la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) à partir de la posthypophyse. Un même effet pharmacologique peut être observé avec l'acétylcholine, le carbachol et la morphine. Ceci montre que la nicotine agit vraisemblablement par un mécanisme de type agoniste cholinergique. En dehors de ses effets sur la diurèse, l'ADH exerce une coronaro-contraction et stimule la

sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH) par effet corticotropin releasing factor (CRF) –like , c'est par ailleurs un agent facilitateur des fonctions mnésiques.

Le tabagisme a été souvent assimilé à une réaction de stress auto-entretenu. La réaction de stress peut se décomposer en cinq étapes : facteur initial ; réponse hormonale ; réponse nerveuse ; sécrétion de cortisol (corticosurrénale) ; sécrétion d'adrénaline (médullosurrénale). Un test d'exploration fonctionnelle à la métyprone est utilisé pour l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La consommation de nicotine ont des effets sur la fonction endocrine. Des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine se trouve dans le système nerveux centrale et aussi dans les tissus périphériques. Il existe plusieurs sites de liaison pour la nicotine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (**Kellar et al., 1999**) et les effets endocrine de la nicotine semblent le résultat de combinaison de l'action de site cholinergique post-synaptique par le (CRF) et l'action pré synaptique sur les neurones monoaminergiques (**Pickworth et Fant., 1997**). Dans une étude effectuée par **Kirschbaum et al. (1992)** chez 10 fumeurs avec échantillonnage de salive toutes les 20min de plus de 12 heures de la journée, ils ont montré que la production de cortisol étant élevé chez les fumeurs par rapport les non fumeurs (**Field et al., 1994**).

Dans une autre étude, il a été montré que la nicotine libère la prolactine (**Matta et al., 1998**) et la b-endorphine (**Pomerleau., 1998**). Nos résultats ont signalé des tendances comparables à celles retrouvées précédemment (concernant les variations de la cortisolémie) avec une corrélation positive de 24.9% (pour PRL Avt) et de 19,6% (pour PRL % supp). Les moyennes de PRL Avt et PRL % supp différent également chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. En outre, nous avons noté une corrélation positive estimée à 26% entre Cortisol Avt et PRL Avt . Ce qui nous laisse à penser qu'il existe une boucle de régulation étroite entre la nicotine, la prolactine et le cortisol. En effet, la prolactine est une hormone produite par les cellules acidophiles dans la glande pituitaire antérieure, et elle est inhibée par les neurones dopaminergiques du noyau arqué de l'hypothalamus (**Freeman et al., 2000**) donc elle est considérée comme un marqueur dopaminergique (**Benjanathane et Hnasko., 2001**). La nicotine stimule directement la voie dopaminergique (**Fu et al., 2001; Benwel et al., 1990; Rose et Corrigan., 1997**). Par ailleurs, la nicotine est un stimulant qui favorise la libération de proopiomélanocortine (POMC). Un précurseur de la beta endorphine, opioïde endogène (**Chrétien et**

Seidah., 1981). La beta endorphine agit sur les neurones dopaminergiques pour augmenter les concentrations de dopamine (**Moore et al., 1987**) qui ont de effets gratifiants dans le noyau accumbens (**Tupala et al., 2004**) et contribue à la dépendance (**Cannon et Bseikri., 2004; Di chaiara et al., 2004; Bassareo et al., 2007**). Il existe des preuves que les opioïdes potentialisent la production de dopamine et il est prouvé que les opioïdes peuvent stimuler la transmission de dopamine dans le noyau accumbens (**Mathon et al., 2005; Khatchaturian et Watson., 1982**). Mais il est difficile savoir si le mécanisme de l'effet opioïde sur la prolactine est direct ou indirecte par la voie dopaminergique, et comment cela peut être modifié chez les fumeurs chroniques en réponse au stress, étant donné que la dopamine est incapable de traverser la barrière hémato encéphalique. Il est possible que le tabagisme altère cette voie de régulation opioïde-Prolactine. Le système des opiacés endogènes peut affecter la libération de la dopamine (**Marinelli., 2007**), le β -endorphine produite par des neurones qui projettent dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. (**Khachaturian et al., 1984**) qui sont des structures importantes dans la production de dopamine. Ce dernier modifie directement la production de prolactine (**Moore et al., 1987**) il est donc possible que le blocage des opioïdes atténue la stimulation opioïde de la dopamine menant à la désinhibition de la libération des facteurs tels que l'hormone de la thyrotropine (**Thomas et al., 1986**), de l'hormone de libération des gonadotrophines (**Denef et Andries., 1983**) et de la prolactine. En effet, la nicotine agit toujours par l'intermédiaire de ses récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs) qui se trouvent au niveau de l'hypothalamus et affecte l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalienne (HSS). (**Rohleder et Kirschaun., 2006; Tziomalos et Charsoulis., 2004**) mais selon des voies multiples dans lesquelles interviennent les neurones modulateurs noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques (**Fu et al., 2001; Salokangas et al., 2000**). Une des hypothèses émises pour expliquer son effet, est que la nicotine agirait par l'intermédiaire de la libération de CRH (corticotropin releasing factor), et intervient ainsi de façon analogue à un événement stressant.

Handa et al. (1994) ont rapporté que les fumeurs masculins japonais présentent des niveaux de cortisol plasmatiques ou salivaires (dans de conditions de repos en laboratoire) élevés chez les adolescents (**Al'absi et al., 2003; Baron et al., 1995**) et aucune différence chez les autres tranches d'âge (**Gossain et al., 1986**;

Kirschbaun et al., 1994; Tsuda et al., 1996). Les résultats des études réalisées dans ce contexte démontrent que plusieurs facteurs peuvent déterminer les niveaux de la cortisolémie chez les sujets fumeurs, en l'occurrence, l'âge du patient, le sexe, le poids corporelle, le nombre de cigarette consommées par jour et l'âge de l'initiation au tabac. Plusieurs études se sont attardé à investiguer l'association entre l'adversité environnementale et les différences individuelles sur le plan de la sécrétion de cortisol (**Bugental, 2004 ; Cicchetti et Rogosch, 2001; Gunnar et Vazquez, 2006 ; Lupien et al., 2000).**

5-4-Variation du profil inflammatoire chez les sujets tabagiques

En outre en analysant le profil inflammatoire estimée en mesurant les globules blancs, les lymphocytes, les monocytes, les neutrophiles et Hb (tableau 02) et la protéine sérique C-réactive (CRP), les érythrocytes et la VS (tableau 04), nous avons constaté que l'inflammation affecte principalement les sujets ADT et secondairement les sujets ADS. Ces observations confirment nos résultats quant à la survenue de la dépression chez les sujets ADT par rapport aux ENF. Nous avons enregistré une diminution significatif des globules blancs ($p=0.048$) et des lymphocytes ($p<0.0001$) chez les sujets (ENF) par rapport aux sujets ADT et une augmentation significatif des monocytes ($p<0.0001$) et Hb ($p<0.0001$).

Le VS est augmentée dans la première heure (la moyenne) $\geq 26\text{mm/h}$ dans 40% des ADT présentant un état fortement dépressif et très fortement dépendant à la nicotine, dans 10% des ADT présentant un début d'état dépressif et une dépendance fort à la nicotine et 12.5% de (ADS) présentant un état fortement dépressif et très fort dépendance à la nicotine.

Même résultats ont été obtenus pour la CRP dans 40% des (ADT) présentant un état fortement dépressif et très fort dépendance à la nicotine; dans 10% des (ADT) présentant un début d'état dépressif et fort dépendance à la nicotine et 12.5% des (ADS) présentant un état fortement dépressif et très fortement dépendant a la nicotine.

Les résultats de tableau numéro (05 et 06) montrent que l'immunosuppression est également remarquable au niveau de l'immunité humorale où nous avons assisté également à une diminution de taux d'immunoglobuline IgG chez les fumeurs par rapport les non fumeurs. Cette immunosuppression est remarquable aussi en

fonction d'âge de début la consommation de tabac, où nous avons également enregistré une diminution de taux d'IgG chez les adultes par rapport aux sujets qui ont commencé à fumer pendant l'enfance. D'une façon générale nous avons enregistré une immunodépression chez les sujets Adt comparativement aux sujets Enf.

Le domaine d'étude impliquant le système immunitaire et ses interactions avec les CNS et la dépression, dans le cadre du tabagisme, n'est pas suffisamment exploré. Plusieurs études ont suggéré que les réponses inflammatoires jouent un rôle important dans la physiopathologie de la dépression. En fait, les patients déprimés présentent des niveaux plus élevés de biomarqueurs de l'inflammation (**Kuan-pin., 2012**). Certains des effets du tabagisme sur la fonction immunitaire reflètent les actions directes de la nicotine (**McAllister-Sistilli., 1998; Sopor., 1998**). Trop peu d'informations sont disponibles concernant l'exposition in utero à la nicotine. Chez les femmes enceintes fumeuses, il a été signalé des modifications importantes dans la composition cellulaire des échantillons des taux d'IgE de sang du cordon (**Basta et al., 2000; Magnusson et al., 1986; Mercelina-Roumans et al., 1986**) ainsi qu'un taux élevé de mutations génétiques dans les cellules T (**Taylor et WADSworth., 1987**) bien qu'il soit évidemment difficile de déterminer si ces effets tiennent compte des actions de la nicotine par rapport aux autres composants de la fumée. Avec le même modèle d'exposition à la nicotine prénatale qui provoque des changements dans la fonction du SNC chez les descendants, les réponses mitogènes de cellules T et B ont montré une dépréciation durable à l'âge adulte (**Finette et al., 1998**).

La relation entre le système immunitaire et la dépression a fait l'objet d'un certain nombre de travaux démontrant que la dépression était associée à une altération du fonctionnement du système immunitaire (**Kronfol et al., 1983; Schleifer et al., 1984**). *In vitro*, il a été montré que cette immunosuppression se caractérisait par une réduction de la prolifération des lymphocytes T et B ainsi que celle de l'activité des cellules NK (**Schleifer et al., 1984; Irwin et Gillin., 1987**). De plus, il a pu être observé une production plasmatique accrue de cytokines inflammatoires : L'IL-1 β , IL-2, IL-6, L' IL-10 et l'TFN α (**Seidel et al., 1995 et 1999**) ainsi qu'une augmentation des concentrations d'IL-1 β et d'IL-6 dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de troubles dépressifs (**Levine et al., 1999**). Cette forte production de cytokines étant corrélée à la sévérité des troubles de l'humeur, nous amène à penser

que l'activation du système immunitaire pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la dépression majeure.

Dans notre étude nous avons enregistré une différence significative de taux des cytokines (IL1, IL6, TNF α) entre les trois groupes d'âge de sujets fumeurs (ENF, ADS, ADT), illustrée principalement par la baisse de taux de IL1 et TNF α chez sujets ENF, une augmentation chez les ADS et ADT et une augmentation de IL6 chez ENF par rapport ADS et ADT. Dans ce contexte, il existe d'assez nombreuses études consacrées à la recherche d'anomalies immunitaires chez les patients fumeurs. Les auteurs justifient généralement leurs études en faisant valoir que les fumeurs souffrent beaucoup plus que les non fumeurs, et en proposant que cela pourrait s'expliquer par une forme de déficience des défenses immunitaires (**Altemus et al., 2006**). Les résultats des études montrent que les fumeurs présentent souvent des anomalies de la réponse immunitaire, mais ces résultats sont parfois contradictoires et toujours difficiles à interpréter. Néanmoins, dans la majorité des études les auteurs retrouvent que les patients souffrent d'une immunosuppression. **Kawamura et al. (2001)** retrouvent une diminution significative des lymphocytes, des cellules T, de l'activité NK (natural killer) et de la teneur plasmatique en plusieurs cytokines (interféron gamma [IFN- γ] et interleukine 4 [IL-4]). D'autres auteurs ont retrouvé une augmentation plasmatique de certaines cytokines, en particulier de l'IL-6, qui est une interleukine proinflammatoire (**Maes et al., 1999**). **Baker et al. (2001)** n'ont pas retrouvé d'augmentation plasmatique de l'IL-6, mais ont retrouvé son augmentation dans le LCR.

On sait que la sécrétion d'IL-6 est inhibée par le cortisol et qu'elle a des propriétés neurotoxiques, **Baker et al. (2001)** pensent donc que l'IL-6 pourrait être élevée parce que l'activité de l'HHS est basse, et ils proposent aussi que son augmentation pourrait être toxique pour le cerveau. Ils pensent de plus qu'une augmentation plasmatique de l'IL-6, si elle survient, pourrait être liée à une hyperactivité sympathique périphérique (**Maes et al., 1999**). De leur côté, **Miller et al. (2001)** ont retrouvé une relation entre la gravité clinique de la nicotine et la teneur plasmatique en récepteur de l'IL-6. **Spivak et al. (2000)** ont retrouvé une teneur plasmatique élevée en IL-1 β chez les patients et ont aussi trouvé une corrélation positive entre cette augmentation et la gravité de nicotine.

Rappelons que **Maes et al. (1993)** ont retrouvé chez les patients déprimés une corrélation entre certains marqueurs de l'inflammation (l'haptoglobuline) et le protéine –C Réactive (CRP) TNF α et les symptômes somatiques de la dépression tels que l'anorexie, l'amaigrissement, l'insomnie (**Duivi et al., 2013**), mais nullement avec les symptômes psychiques de la dépression. Il pourrait y avoir selon ces auteurs un syndrome inflammatoire périphérique dans la dépression qui serait responsable de l'activation de l'axe corticotrope. D'autres auteurs ont retrouvé dans le cadre de troubles dépressifs sévères une élévation des marqueurs de l'inflammation (C-réactive protéine, α -1 antichémotrypsine, haptoglobuline), (**Joyce et al., 1992; Song et al., 1994**). Chez les sujets déprimés, **Sluzewska. (1996)** retrouve une élévation de la production lymphocytaire d'IL-1 et d'IL-6 après stimulation mitogénique. **Anysman et al. (1999)** trouvent une augmentation des taux sériques de l'IL-1 chez les patients souffrant de troubles dysthymiques, tandis que d'autres auteurs (**Brambilla et Maggioni., 1998; Haack et al., 1999**) ne retrouvent aucune modification des taux d'IL-6. Les études de **Maes. (1993)** vont dans le sens d'une activation auto-immune dans la dépression, avec augmentation des cytokines pro-inflammatoires tels l'IL-1 et l'IL-6 dans le sérum, mais les résultats restent à confirmer. Selon certains auteurs (**Morimoto et al., 1988; Sellami et al., 1995**), l'impact des cytokines pro-inflammatoires agirait uniquement au niveau cérébral (dans la région hypothalamique) et serait responsable à plus long terme d'un syndrome inflammatoire périphérique indépendamment de l'activation de l'axe corticotrope. Il n'y aurait donc pas d'élévation périphérique des cytokines.

Dantzer et al. (2001) évoque l'analogie entre les comportements de maladie ou sickness behaviour (avec anorexie, insomnie, asthénie, ralentissement moteur) observés chez les animaux ou sujets recevant des doses élevées de cytokines (IL-1, IL-2, IFN) et un certain type de dépression aux manifestations somatiques prédominantes, troubles pouvant être reliés à un dysfonctionnement cytokinergique. Dans une optique de recherche, les syndromes dépressifs mériteraient d'être regroupés selon certaines caractéristiques typologiques (dépression chronique, résistante, avec manifestations somatiques prédominantes) afin de mieux repérer, s'ils existent, les dysfonctionnements cytokinergiques sous-jacents. enfin certains auteurs semblent privilégier des recherches permettant d'analyser le réseau des cytokines dans un modèle dynamique c'est-à-dire en évaluant la balance de régulation entre cytokines pro et anti-inflammatoires (**Corcos et al., 2001**). Ils n'ont

pas trouvé de modifications des cytokines pro-inflammatoires dans l'anorexie mentale comparativement à un groupe témoin, ni de corrélation avec les troubles dépressifs en ce qui concerne les taux d'Il-1, Il-6, IFN γ , TNF α . En revanche, ils retrouvaient **(Corcos et al., 2003)**chez les patientes boulimiques déprimées une élévation non significative de l'Il-6 avec un taux de TGF β 2 significativement abaissé. Le rapport cytokines pro-inflammatoires sur anti-inflammatoires mérite d'être analysé et plus particulièrement lorsque l'on étudie les capacités de synthèse de cytokines par les lymphocytes activés. **Maes et al. (1999)** ont montré que les antidépresseurs, toutes classes pharmacologiques confondues, pouvaient avoir une action anti-inflammatoire en inhibant la synthèse de l'IFN γ et en stimulant celle de l'Il-10, les antidépresseurs abaisseraient le ratio IFN γ /Il-10. Néanmoins, si l'on considère à l'instar de ces auteurs que les antidépresseurs pourraient tenir leur action de leur effet anti-inflammatoire, on est en droit de se demander pourquoi les anti-inflammatoires n'ont pas d'effets antidépresseurs connus. Ces modifications pourraient être davantage liées à un effet non spécifique des psychotropes. **(Haack et al., 1999)**.

On doit signaler le nombre importants de variables qui interagissent avec les différents paramètres mesurables de l'immunité, l'âge, le sexe, le rythme circadien, le BMI (Body Mass Index ou indice de masse corporelle), les facteurs génétiques individuels, toute pathologie intercurrente modifiant le profil immunitaire (infection, pathologie immune...), la prise de psychotropes, la consommation d'alcool, de tabac. Il existe donc de nombreuses variables difficilement contrôlables et constituant autant de facteurs confondants. Les données de ce type d'étude doivent donc être interprétées avec la plus grande prudence, en dépit de leur intérêt majeur dans le champ de la psychopathologie. Les limites méthodologiques auxquelles se heurte la psycho-neuro-immunologie sont aussi d'ordre technologique. Le seuil de dépistage des tests varie selon les kits utilisés, de même pour le seuil utilisé de concentrations mitogéniques **(Dantzer et al., 2004)**. D'autre part les prélèvements périphériques ne permettent pas d'évaluer la place et la fonction des cytokines au niveau central. En effet, bon nombres de cytokines ne passent pas la barrière hématoencéphalique. Pour l'interprétation des taux sériques des cytokines demeure hautement spéculative. Les cytokines sont synthétisées par de nombreux tissus et de nombreuses cellules très hétérogènes (adipocytes, entérocytes, immunocytes, cellules gliales...), les modifications des taux sériques étant plus à relier aux effets de

symptômes non spécifiques de la dépression (tels que les variations de poids) qu'à la dépression elle-même (**Kronfol et Remick., 2000**). La plupart des auteurs préconisent de mesurer les capacités de synthèse de cytokines par les immunocytes en situation de stimulations mitogéniques. Ce qui permet d'apprécier l'état d'activité du système immunitaire mais en aucun cas celui du SNC. Les seules études permettant d'évaluer le rôle et l'impact des cytokines au niveau cérébral sont pour l'essentiel des études portant sur des modèles animaux.

6. Conclusion


Il ressort de cette étude, réalisée sur un échantillon de 647 sujets fumeurs et 400 non fumeurs pris comme témoins, qu'un état fortement dépressif implique une addiction très forte au tabac. Les tests de Fagrestrome et de HADS ayant permis de définir les degrés de dépendance au tabac en fonction de l'état d'anxiété et de dépression, on montré qu'en absence d'anxiété, un pourcentage élevé de sujets montraient peu ou pas de dépendance au tabac. Dès que l'anxiété apparaît (même un état non significatif) la dépendance augmente, passant de moyenne, forte, à très forte, alors qu'en absence de dépression, 80 à 90% des sujets ne montrent aucune addiction au tabac. Puis la dépendance s'accroît en début d'état dépressif pour atteindre son maximum chez les sujets fortement dépressifs. Ainsi, l'effet anxiolytique de la nicotine se transforme en effet anxiogène chez les sujets anxieux, à partir du moment où l'on passe d'un état de non dépendance à un état de dépendance moyen à très fort.

La nicotine est un antidépresseur reconnu, et le sujet en manque se sent déprimé. Il se met à fumer par automédication, ce qui l'aide à gérer son humeur. Cet effet bidirectionnel entre la consommation de tabac, l'anxiété/dépression et les niveaux anxio-dépressifs, posent le problème du sens de l'influence de ces différents facteurs : fumer influe sur l'anxiété et la dépression, la dépression fait encore plus fumer le sujet. D'une autre coté, nous suggérons un risque élevé de troubles de l'humeur chez les sujets, ayant une dépendance à la cigarette très forte, qui ont commencé à fumer à l'âge adulte par rapport les sujets qui ont commencé à l'âge précoce pendant leur enfance. Le profil inflammatoire semble être un bio marqueur intéressant, à prendre en considération lors du sevrage tabagique.

Le syndrome de sevrage de nicotine s'accompagne également de l'augmentation de la concentration de la corticostérone plasmatique et d'un état d'anxiété (**Benwell et Balfour., 1979**). Les effets anxiolytiques de l'administration aiguë de nicotine, la tolérance aux effets observés lors de l'administration répétée de nicotine et l'anxiété induite par le sevrage nicotinique seraient sous la dépendance de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal (**Cheeta et al., 2001**). L'activité de l'ensemble des systèmes monoaminergiques du cerveau semble affectée par l'état de manque de nicotine (**Gaddnas et al., 2000**).

Parallèlement à ces effets motivationnels négatifs et somatiques, on observe une dépression de la libération de dopamine dans le noyau accumbens au cours du sevrage de nicotine (**Hildebrand et al., 1999 ; Nomikos et al., 1999 ; Gaddnas et al., 2002**). Ces résultats ont été validés par des approches d'anatomie fonctionnelle (**Salminen et al., 1999**). La réduction de la libération de dopamine également enregistrée dans le noyau central de l'amygdale pourrait participer à l'anxiété et à l'angoisse engendrée par l'état de manque de nicotine (**Panagis et al., 2000**). On pense actuellement que cette dépression de l'activité dopaminergique est responsable de l'état dysphorique associé à l'état de manque, et qu'elle serait suffisante pour provoquer la rechute chez le sujet abstiné.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

The image features the text 'REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES' in a bold, grey, sans-serif font. The text is slightly curved and has a blue, striped shadow cast beneath it, giving it a three-dimensional appearance. The background is plain white.

7-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Al'Absi M., Wittmers L.E., Erickson J., Hatsukami D., Crouse B. 2003. Attenuated adrenocortical and blood pressure responses to psychological stress in ad libitum and abstinent smokers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74, 401–410.

Altemus M., Dhabhar F.S., and Yang R. 2006. Immune function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci.* 1071:167-83.

American Psychiatric Association .2002. DSM-IV TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé .paris : Elsevier Masson.

Anda R.F., Croft J.B., Felittil V.J., Nordenberg D., Giles W.H., Williamson D.F., and Giovino GA. 1999. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA.* 282: 1652-1658.

Andreasen J. T., and J. P. Redrobe. 2009. Antidepressant-like effects of nicotine and mecamylamine in the mouse forced swim and tail suspension tests: role of strain, test and sex. *Behav Pharmacol.* 20(3): 286-95.

Audrain-McGovern J., Rodriguez D., and Kassel J.D., 2009. Adolescent smoking and depression: Evidence for self-medication and peer smoking mediation. *104 (10):1743-1756.*

Baker DG., Ekhtor NN., and Kasckow JW. 2001. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation.* 9: 209-217.

Baron J.A., Comi RJ., Cryns V., Brinck-Johnsen T., Mercer NG. 1995 The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272, 151–155.

Bassareo V., De Luca M.N., Di Chiara G. 2007. Differential impact of pavlovian drug conditioned stimuli on in vivo dopamine transmission in the rat accumbens shell and core and in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 191:689–703

Basta P.V., Basham K.B., Ross W.P., Brust M.E., Navarro H.A. 2000. Gestational nicotine exposure alone or in combination with ethanol down-modulates offspring immune function. *International Journal of Immunopharmacology.* 22:159-169

Belfour D.J.K., 1989. Influence of nicotine on the release of moromines in the brain. *Progress in brain research* 79, 165-172.

Ben-Jonathan N., Hnasko R. 2001. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 22: 724–63.

Benowitz N.L. 2008. Clinical pharmacology of nicotine: implications for Understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical pharmacology and Therapeutics*. 83 (4):531-541.

Benwell M.E., and Balfour D.J. 1979. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology*. 63: 7-11.

Benwell M.E., Balfour D.J., Anderson J.M. 1990. Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology* .102: 68–72.

Berlin I., Said S., Spreux-Varoquaux O., Olivares R., Launay J.M., and Puech A.J. 1995. Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry*. 38:756-761.

Berlin I., and Anthenelli R.M. 2001. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol*. 4: 33-42.

Berlin I., Sasid S., Spreux-Varoquaux O., Launay JM., Olivares R., and al. 1995a. Reversible monoamine oxidase a inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 58 : 444-452.

Blalock J.K. 1984. The immune system as a sensory organ. *J Immunol*.132: 1067-1070.

Booze R.M., Welch M.A., Wood M.L., Billings K.A., Apple S.R., and Mactutus C.F. 1999. Behavioral Sensitization following repeated intravenous nicotine administration: gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol Biochem Behav*. 64: 827-839.

Boulton A.J., Findlay S., Marmonier P., Stanley E.H. & Valett H.M. (1998) The functional significance of the hyporheic zone in streams and rivers. *Annual Review of Ecology and Systematics* .29, 59–81.

Brambilla F., Maggioni M. 1998. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 97:309–313.

Breslau N. , and Peterson El. 1996. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J public Health* .86(2):214-20.

Brochier T., and Olié J.P. 1993. Stress et dépression. *l'Encéphale*, XIX :171-178.

Brown P.J., and Wolfe J. 1994. Substance abuse and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Drug and Alcohol Dependence*. 35: 51-59.

Brown R.W., and Kolb B. 2001. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res.* 899: 94-100.

Bugental D. 2004. Thriving in the face of early adversity. *Journal of Social Issues*, 60(1), 219 - 235.

Cadoni C., and D.I Chaira G. 2000. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol.* 387 : R23-R25.

Cannon C.M., Bseikri MR. 2004. Is dopamine required for natural reward. *Physiol Behav.* 81: 741-8.

Chen S., F. Lv., et al. 2007. "HLA class II polymorphisms associated with the physiologic characteristics defined by Traditional Chinese Medicine: linking modern genetics with an ancient medicine." *J Altern Complement Med* 13(2): 231-9.

Cheeta S., Irvine EE., Kenny P.J., File SE. 2001. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology*(Berl),155:78-85.

Cheng L.S., Swang G.E., and Carmelli DA. 2000. Genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *95*:427-435.

Chretien M., and Seidah N.G. 1981. Chemistry and biosynthesis of pro-opiomelanocortin. ACTH, MSH's, endorphins and their related peptides, *Mol Cell Biochem*, 34 (2): 101-127

Cicchetti D., & Rogosch F.A. 2001. Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and Psychopathology*, 13(3), 677-693.

Colby S.M., Tiffany S.T., Shiffman S., and Niaura R.S. 2000. Are adolescent smokers dependent on nicotine? A review of the evidence. *Drug Alcohol Depend*, 59 (Suppl. 1): S83-95.

Corcos M., Guilbaud O., Chaouat G., Cayol V., Speranza M., Chambry J., et al. 2001. Cytokines and anorexia nervosa. *Psychosom Med* .63: 502-4.

Corcos M., Guilbaud O., Paterniti S., Chambry J., Moussa M., Chaouat G., et al. 2003. Implications of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. *Psychoneuroendocrinology* Submitted.

Covey I.S., and Tam D. 1990. Depressive mood, the single-parent home, and adolescent cigarette smoking. *Am J Public Health.* 80: 1330-1333.

Dantzer R., Wollman E., Vitkovic L., and Yirmiya R. 2004. Cytokines and depression: fortuitous or causative association?. *Molecular Psychiatry.* 4: 328-32.

Dantzer R., Yirmiya R., and Wollmann E.E., 2001. Eds. Cytokines, Stress, and Depression. New York : Kluwer Academic Plenum.

Davidson J.K. 2000. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: treatment options, long-term follow-up and predictors of outcome. *J Clin Psychiatry.* 61:52-56.

Denef C., Andries M. 1983. Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology*112:813–22

Di Chiara G., et al. 2004. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology.* 47:227–41

Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. 2004. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *British Medical Journal.* 328 (7455) :1519-1528.

Dome P., Lazary J., and al. 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders *Neurosci Biobehav Rev.* 34(3): 295-342.

Domino EF. 2001. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 25: 59-71.

Dudas RB., Hans K., and Barabas K. 2005. Anxiety, depression and smoking in schoolchildren –implication for smoking prevention. *Journal of the Royal Society of Health.* 125 (2):87-92.

Duivis H.E., Kupper N., Penninx B.W., Na B, de Jonge P., Whooley M.A. 2013. Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: prospective findings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology.*38(4):479-87.

Ebmeier K.P., Donaghey C., and Steele J.d .2006. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 367:153-167.

Elgamal S., and MacQuee G.2008. Galantamine as an adjunctive treatment in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28: 357–359.

Ericson M., Olausson P., Engel JA, and Soderpalm B. 2000. Nicotine induces disinhibitory behavior in the rat after sub chronic peripheral nicotinic acetylcholine receptor blockade. *Eur J Pharmacol,* 397: 103-111.

Etter J.F., Duc T.V., and Pemeger T.V. 1999. Validity of the fagerstrom test for nicotine dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers. *94(2):*269-281.

Fagerstrom K.O., Heatherton T., and Kozlowski L.T. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose and Throat Journal*. 69:763-766.

Faraday M.M., Elliott B.M., and Grunberg N.E. 2001. Adult vs. adolescent rats differ in biobehavioral responses to chronic nicotine administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 70: 475-489.

Feldner M.T., Babson K.A., and Zvolensky M.J. 2007. Smoking, traumatic event exposure and post-traumatic stress: a critical review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*. 27:14-45.

Fergusson D.M., Woodward L.J., and Horwood L.J. 1998. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence, *Archives of General Psychiatry*. 55: 721-727.

Fergusson D.M., Lynskey M.T., and Horwood L.J. 1996. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry*. 53(11):1043–1047.

Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C., Longcope C., McKinlay J.B. 1994. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 79, 1310–1316.

Finette BA., O’Neill JP., Vacek PM., Albertini RJ. 1998. Gene mutations with characteristic deletions in cord blood T lymphocytes associated with passive maternal exposure to tobacco smoke. *Nature Medicine* 4:1144-1151.

Fowler J.S., Logan J., Wang G.J., and Volkow N.D. 2003. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *24 (1): 75-82.*

Fowler J.S., Volkow N.D., Wang G.J., Pappas N., Logan J., Shea C., Alexoff D., Wolf A.P., Warner D., Clinto R., and Zezulkova I. 1998. Neuropharmacological actions of cigarette smoke: Brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition. *Journal of Addictive*.

Fowler J.S., Volkow N.D., Wang G.J., Pappas N., Logan J., Shea C., Alexoff D., MacGregor R., Schlyer D., Zezulkova I., and Wolf A.P. 1996. Brain mono-aminooxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 93: 14065-14069.

Fredriksson A., Eriksson P., Ankarberg E., Palomo T., and Arecher T. 2000. Neonatal nicotine administration influences ethanol-induced behaviors. *Alcohol*. 21: 107-115.

Furey M.L., and Drevets W.C. 2006. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Archives of general psychiatry*.63: 1121-1129.

FU Y., MATTA S.G., BROWER V.G., SHARP B.M. 2001.Norepinephrine secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats during unlimited access to self-administered nicotine : an in vivo microdialysis study. *J Neurosci*. 21: 8979-8989.

Gaddnas H.,Piepponen T.P and ahtee.2002. mecamylamine decrease accumbal dopamine output in mice treated chronically with nicotine.*Neurosci.lett*.330:219-222.

Gilbert D.G. 1995. Smoking difference, Psychopathology, and emotion .Washington DC:Taylor and Francis .295.

Glasman A.H., Covey L.S., Stentner F., and Revelli S. 2001b. Smoking cessation and the course of major depression : A follow – up study .357:1929-1932.

Glasman A.H., Helzer J.E., Covey L.S., Cottler L.B., Stentner F., Tipp J.E., and Johnson J. 1990a Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*. 264: 1546-1554.

Glasman A.H. 1998. Cigarette smoking: Implication for psychiatric illness, *Am.J.Psychiatry*.150:546-553.

Goodman E., Capitman J. 2000. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics*, 106: 748-755.

Goodwin R.D., Zvolensky M.J., and Keyes K.M. 2008. Nicotinedependance and mental disorders among adults in the USA: Evaluating the role of the mode of administration .*psychological Medicine*.38:1277-1286.

Gossain V.V., Sherma, N.K., Srivastava L., Michelakis A.M., Rovner D.R. 1986. Hormonal effects of smoking—II: Effects on plasma cortisol, growth hormone, and prolactin. *Am. J. Med. Sci*. 291, 325– 327.

Grant B.F., Hasin D.S., Chou S.P., Stinson F.S., and Dawson D.A . 2004. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States .Results from the national

epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*. 61(11):1107-1115.

Gunnar M., & Vazquez, D.M. 2006. Stress neurobiology and developmental psychopathology. In D. Cicchetti & J. C. Donald (Eds.), *Developmental Psychopathology* (Vol. 2, pp. 533-577). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons

Haack M., Hinze-Selch D., Fenzel T., Kraus M., Kühn M., Schuld A., and al. 1999. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatric Research*. 33: 407-18.

Handa K., Kono S., Ishii H., Shinchi K., Imanishi K., Arakawa K. 1994.

Relationship of alcohol consumption and smoking to plasma cortisol and blood pressure. *J. Hum. Hypertens* 8, 891–894.

Haack M., Hinze-Selch D., Fenzel T., Kraus T., Kuhn M., Schuld A., Pollmacher T. 1999. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res*. 33:407–418

Heath A.C., Madden P.A., Slutske W.S., and Martin N.G. 1995. Personality and the inheritance of smoking behavior: a genetic perspective. *Behav Genet*. 25:103-117.

Hildebrand B. E., Prngis G., Severson T.H., and nomikos G.G. 1999. Behavioral and biochemical manifestations of mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal in the rat: role of nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology*. 21:560-574.

Horan B., Gardner E.L., Dewey S.L., Brodie J.D., and Ashby C.R.Jr. 2001. The selective sigma(1) receptor agonist, 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(phenylpropyl)piperazine (SA4503), blocks the acquisition of the conditioned place preference response to (-)-nicotine in rats. *Eur J Pharmacol*. 426: R1-R2.

Ikeuchi M., Koyama T., Takahashi J., and Yazawa K. 2010. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biol Pharm Bull*. 29:2106-10.

Irvine E.E., Bagnalalata M., Marcone C., Motta C., Tessari M., and al. 2001. Nicotine self-administration and withdrawal: modulation of anxiety in the social interaction test in rats. *Psychopharmacology*. 153:315-320.

Iyanwura T.T., Wright A.E., and Balfour D.J. 2001. Evidence that mesoaccumbens dopamine and locomotor responses to nicotine in the rat are influenced by pretreatment dose and strain. *psychopharmacology*. 158:73-79.

Jonson J.G., Cohn P., Pine D.S., Klein D.F., Kasen S., and Brook J.S. 2000. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood JAMA. 284: 2348-2351.

Joyce P.R., Hawes C.R., Mulder R.T., Sellman J.D., Wilson D.A., Boswell D.R. 1992: Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. Biol Psychiatry 32: 1035–1041

Kalman D., Morissette S.B., and George T.P. 2005. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders .The American journal of Addictions .14:106-123.

Kawamura N., Kim Y. , Asukai N. 2001.Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. Am. J. Psychiatry.,158(3):484-6.

Kelsey J.E., Beer T., Lee E., and Wagner A. 2002. Low doses of dizocilpine block the development and subsequent expression of locomotor sensitization to nicotine in rats. Psychopharmacol. 161: 370-378.

Kempsill F.E., and Pratt J.A. 2000. Mecamylamine but not the alpha 7 receptor antagonist alphabungarotoxin blocks sensitization to the locomotor stimulant effects of nicotine .*Br J Pharmacol.*131:997-1003.

Kendler K.S., Thornton L.M., and Pedersen N.L .2000.Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together .Arch Gen psychiatry. 57:886-892.

Khachaturian H., Watson S.J. 1982.Some perspectives on monoamine–opioid Peptide interaction in rat central nervous system. Brain Res Bull 1–6:441–62

Khachaturian H., Lewis M.E., Haber S.N., Akil J., Watson SJ. 1984Proopiomelanocortin peptide immunocytochemistry in rhesus monkey brain. Brain Res Bull.13:785–800.

Kirschbaum C., Hellhammer D.H. 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. Psychoneuroendocrinol.19:313–33

Kita T., Okamoto M., Kubo K., Tanaka T., and Nakashima T. 1999. Enhancement of sensitization to nicotine-induced ambulatory stimulation by psychological stress in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.23: 893-903.

Koenen K., Hitsman B., Lyons M., Stroud L., Niaura R., McCaffery J ., and al .2006. Post-traumatic stress disorder and late –onset smoking in Vietnam Eea Twin Registry .Jornal of Consulting and clinical psychology.74: 186-90.

- Kuan-Pin Su., Sheng-Min Wang ., Chi-Un Pae. 2012.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid for major depressive disorder. *Clin Psychiatry* 73(9):1245–1254
- Kronfol Z., Silva Jr Greden J., Dembinski S., Gardner R., Carroll B. 1983.** Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci* 33, 241-247
- Lagrue G. 2004.** Traitement de la dépendance tabagique .centre de tabacologie ,Hopital Albert chenevier ,Créteil.
- Lasser K., Boyd JW., Woolhandler S., Himmelestein DU., McCormick D., and Bor DH. 2000.** Smoking and mental illness:a population-based prevalence study.*Jama.* 284(20):2606-2610.
- Leventhal AMC., Francione Witt., and al. 2008.** Associations between Depression subtypes and substance use disorders. *Psychiatry Res* .161(1): 43-50.
- Levine J., Barak Y., Chengappa K.N., Rapoport A., Rebey M., Barak V., 1999.** Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 40, 171-176.
- Levin ED., Christopher NC., Briggs SJ., Auman JT 1996** .Chronic nicotine-induced improvement of spatial working memory and D2 dopamine effects in rats. *Drug Dev Res* 39:29 –35
- Lupien S. J . , King S., Meaney M .J . , & McEwen B S. 2000.** Can poverty get under your skin? basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Development and Psychopathology*, 13(3), 653-676.
- Maes M., 1995.** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19, 11-38.
- Maes M., Lin AH., Delmeire L. 1999.** Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental manmade traumatic events *Biol Psychiatry.*, 45 : 833-839.
- Magnusson C.G. 1986.** Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*78:898–904.
- Matta S.G., Fuy., Valentine J.D., Sharp B.M. 1998** .Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology*, 23: 103-113
- Mathon D.S., Ramakers G.M., Pintar J.E., Marinelli M. 2005.** Decreased firing frequency of midbrain dopamine neurons in mice lacking mu opioid receptors. *Eur J Neurosci*;21:2883–6.

Mannucci F., Della Valle M., and Panagia N . 2006. MNRAS, 370-773.

McAllister-Sistilli C.G., Caggiula A.R., Knopf S., Rose C.A., Miller A.L., Donny EC.1998. The effects of nicotine on the immune system, *Psychoneuroendocrinology*. 23:175–187.

McCabe R.E., Chudzik S.M., Antony M.M., Young I., Swinson R.P., and Zolvensky M.J .2004. Smoking behaviors across anxiety disorders .*Journal of Anxiety Disorders* .18(1):7-8.

McCaffery J.M., Papandonatos G.D., and al. 2008. Depressive symptoms and cigarette smoking in twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Health Psychol*. 27(3): 207-15.

Mercelina-Roumans P.E, Breukers R.B, Ubachs J.M, Van Wersch J.W, 1996. Hematological variables in cord blood of neonates of smoking and nonsmoking mothers. *J. Clin. Epidemiol*.49:449–454

Michael C., Joanna E.C ., Jennifer O., Juergen R. 2010. Use of cigarettes to improve affect and depressive symptoms in a longitudinal study of adolescents addictive behaviours 35(12):1054-60.

Millan M.J. 2006. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive States:Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*. 110(2): 135-370.

Miller R.J., Sutherland A.G., Hutchison J.D., and Alexander D.A. 2007. C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Cytokine*. 13: 253-255.

Miller R.J., Sutherland A.G, Hutchison J.D. Alexander D.A. 2001. C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder : a pilot study. *Cytokine*13: 253-255

Moore K.E., Demarest K.T., Lookingland K.J. 1987.Stress, prolactin,and hypothalamic dopaminergic neurons. *Neuropharmacology*. 26:801–808.

Nomikos G.G., Hildebrand B.E., Panagis G., and Svensson T.H 1999. Nicotine withdrawal in the rat: role of [alpha]7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *NeuroReport*10: 697. JPET#211706

Morisette S.B., Brown T.A., Kamholz B.W., and Gulliver S.B. 2006. Difference between smokers and non –smokers with anxiety disorders *J Anxiety Disord.* 20(5):597-613.

Morrell H.E.R., and Cohen L.M. 2006. Cigarette smoking , anxiety, and depression .*Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment.* 28: 281-95.

Norman R.I., Gurgess A.J., Allen E., Harrison T.M.,1987. Monoclonal antibodies against the 1,4-dihydropyridine receptor associated with voltage sensitive calcium channels detect similar polypeptides from a variety of tissues and species . *FEBS Lett.* 212. 127-132.

Olausson P., Ericsson M., Lof E., Engel J.A., and Soderpalm B. 2001. Nicotine –induced behavioral disinhibition and ethanol performance correlate after repeated nicotine treatment *Eur J pharmacol.* 417:117-123.

PANAGIS G., NISELL M., NOMIKOS G.G. CHERGUI K., SVENSSON T.H. 2000. Nicotine injections into the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Res* 19: 133-142

Parrott A.C. 2006. Nicotine psychobiology: How chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute –dose research. *Psychopharmacology.*184 (3-4):567-576.

Patton G.C. Carlin JB., Coffey C., Wolfe R., Hibbert M., Bowes G .1998. Depression, anxiety, and smoking initiation: a prospective study over 3 years. *American Journal of public Health.*88:1518-22.

Perkins K.A., Lerman C., and al. 2008. Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol* 19(5-6): 641-9.

Picciotto M.R., Addy, N.A., Mineur Y.S., and Brunzell D.H., 2008. It is not “either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog. Neurobiol.* 84:329–342.

Pickworth W.B. Fant R.V., Butschky M.F., Henningfield J.E. 1997. Effects of mecamylamine on spontaneous EEG and performance in smokers and non-smokers. *Pharmacol Biochem Behav*1997, 56/181-187

Pomerleau. 1998. Endogenous opioids and smoking: a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 23: 115-130

Popik P., Krawczyk M., and al. 2005. Nicotine produces antidepressant-like actions: Behavioral and neurochemical evidence. *Eur J Pharmacol* 515(1-3): 128-33.

Proescholdbell R.J., Chassin L., and Machinnon D.P. 2000. Home smoking restrictions and adolescent smoking. *Nicotine and Tobacco Res.* 2: 159-167.

Rihmer Z., and Angst J. 2005. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock, V.A. (Eds), Kaplan & Sadock's comprehensive Textbook of psychiatry. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, pp.1576-1582.

Rohde P., Lewinsohn P.M., Brown R.A., Gau J.M., and Kahler C.W. 2003. Psychiatric disorders, familial factors and cigarette smoking: I. Associations with smoking initiation. *Nicotine & Tobacco Research*, 5: 85-98.

Rohleder, N., Kirschbaum, C. 2006. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int. J. Psychophysiol.* 59, 236–243. (article Short and long-term effects of smoking on cortisol in older adults)

Rose J.E., Behm F.M., Ramsey C., and Ritchie J.C. 2001. Platelet monoamine oxidase smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res*, 3: 383-390.

Salin-Pascual R.J., Rosas M., Jimenez-Gennchi A., Rivera-Meza B.L., and Delgado – Seidel A., Rothermundt M., Rink L. 1999. Cytokine production in depressed patients. *Adv Exp Med Biol* 461, 47-57

Salminen O., Seppä T., Gaddnas H., Ahtee L. 1999. The effects of acute nicotine on the metabolism of dopamine and the expression of Fos protein in striatal and limbic brain areas of rats during chronic nicotine infusion and its withdrawal. *J Neurosci*, 19: 8145-8151.

Singer J., M.C. M.P. Lotz., E. Parker., and S.K.E. Ister.A., Mer.J. 1957. *Clin. Path.* 28-611

Shim I., Javaid J.I., Wirtshafter D., Jang S.Y., and Shin K.H. 2001. et coll. Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res*, 121 : 137-147.

Schleifer S.J., Keller S.E., Meyerson A.T., Raskin M.J., Davis K.L., Stein M., 1984. Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41, 484-486

Shoaib M., Benwell M.E., Akbar M.T., Stolerman I.P., and Balfour D.J. 1994. Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rat: influence of NMDA antagonists. *Br J Pharmacol*. 111 : 1073-1080.

Shytle R.D., Silver A.A., Lukas R.J., Newman M.B., Sheehan D.V., and Sanberg P.R. 2002. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Front. Biosci.* 13, 492–504.

Slawewski C.J., and Ehlers C.L. 2002. Lasting effects of adolescent nicotine exposure on the electroencephalogram, event related potentials, and locomotor activity in the rat. *Dev Brain Res* 138:15–25.

Sluzewska A., J.K Rybakowski ., et al. 2007. Interleukine-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine . *Ann NY Acad Sci* 762: 474-6

Spivak B., Maayan R, and Kotlir M. 2000. Elevated circulatory level of GABA (A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*, 30: 1227-1231.

Sopori M.L., Kozak W., Savage S.M., Geng Y., Soszynski D., Kluger M.J., Perryman E.K., Snow GE.1998. Effect of nicotine on the immune system: Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms, *Psychoneuroendocrinology.* 23:189–204

Song C., Leonard BE. 1994: An acute phase protein response in the olfactory bulbectomized rat: Effect of sertraline treatment. *Med Sci Res* 22: 313–314

Spring B., Pingitore R., and al. 2003. "Reward value of cigarette smoking for Comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers." *Am J Psychiatry*160(2): 316-22.

Stage K.B., Glassman A.H., and Covey L.S. 1996. Depression after smoking cessation: case reports .*J ClinPsychiatry.* 57:467-9.

Suemaru K., Yasuda K., Cui R., Li B .,Umeda K., Amano M., and al .2006. Nicotine in forced swimming test and brain serotonin in mice .*physiol Behav.*88 :545-9.

Taylor B., Wadsworth J. 1987. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life, *Archives of Disease in Childhood.* 62:786–791. PMID: PMC1778463.

Thomas G.B., Cummins J.T., Hammond J.M., Horton R.J., Clarke I.J. 1986.Prolonged secretion of prolactin in response to thyrotrophin-releasing hormone after hypothalamopituitary disconnection in the ewe. *J Endocrinol.*111 (3):433–8

Trujillo K.A., and Akil H. 1995. Excitatory amino acids and drugs of abuse : a role for N-methyl- - aspartate receptors in drug tolerance , sensitization and physical dependence.*Drug Alcohol Dependence* ,38: 139-154.

Tupala E., Tiihonen J. 2004. Dopamine and alcoholism: neurological basis of ethanol abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1221–47.

Tsuda A., Steptoe A., West R., Fieldman G., Kirschbaum C., 1996. Cigarette smoking and psychophysiological stress responsiveness: effects of recent smoking and temporary abstinence. *Psychopharmacology* 126, 226– 233.

Tziomalos K and Charsoulis F.2004. Endocrine effects of tobacco smoking *Clinical Endocrinology* .61: 664–674

Valentine J.D., Hokanson J.S., Matta S.G., and Sharp B.M. 1997. Self-administration in rats allowed unlimited access to nicotine. *Psychopharmacology*, 133: 300-304.

Vazquez F.L., and Becona E., 1999. Depression and smoking in a smoking cessation programme . *J Affect.Disord* 55:125-132.

Vezina P., Blanc G., Glowinski J., and Tassin J.P.1992. Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine in prefrontocortical and subcortical terminal fields: effects of acute and repeated injections. *J Pharmacol Exp Ther* , 261 : 484-490.

Williams J.M., and Zidounis D. 2004. Addressing tobacco among individuals with mental illness or an addiction. *Addict Behav* .29(6):1067-83.

Wu L.T., and Anthony J.C. 1999. Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence, *Am J.public Health* 89:1837-1840.

Articles et séminaires sur le domaine de tabagisme

Articles et séminaires sur le domaine de tabagisme

Article01:

Relationship between the degree of dependence to nicotine, and the anxiety-depressive levels, according to Fagerstrom test of nicotine dependence and HADS test

Aziez Chettoum, Hacène Frih*, Redha Djenidi, Bachir Ali Rachedi, Abdelkrim Tahraoui Open Journal of Psychiatry, 2012, 2, 235-242 OJPsych doi:10.4236/ojpsych.2012.23031 Published Online July 2012

Article02:

Risk Factors of Mood Disorders (Depression and Anxiety) in Smoking Subjects: Reliability with the Age of Smoking Initiation and Inflammatory Processes.

Hacène Frih1*, Aziez Chettoum 2, Kamilia Guedri1, Nabila Frih3, Bachir Rachedi1, Rédha Djenidi1 and Sylvain Fisson4

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, University Badji Mokhtar Annaba, Algeria.

2- Department of Biology, Faculty of Sciences, University Mentouri Constantine, Algeria.

3- Department of Psychology, University Benaknoun Alger, Algeria.

4- University d'Evry Val d'Essonne (UEVE). GENETHON, Unity INSERM UMRS 951, "Gene

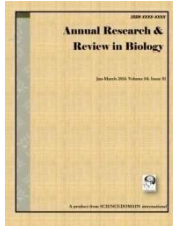
Transfer and Immune Sanctuaries" Group, 1 bis rue de l'Internationale, F-91002, EVRY, France

Séminaire international

Risk of mood disorders in subjects who began smoking in adulthood versus early adolescence

Aziez Chettoum1, , Rachid Mosbah2, Hacene Frih 3

1 University of Constantine, Constantine, Aalgeria, 2 University of Boumerdes, Boumerdes, Algeris, 3 University of Annaba, Annaba, Algeria



Annual Research & Review in Biology

4(12):1988-2006,2014



SCIENCE DOMAIN *international*

www.sciencedomain.org

Risk Factors of Mood Disorders (Depression and Anxiety) in Smoking Subjects: Reliability with the Age of Smoking Initiation and Inflammatory Processes

Hacène Frih^{1*}, Aziez Chettoum², Kamilia Guedri¹, Nabila Frih³, Bachir Rachedi¹, Rédha Djenidi¹ and Sylvain Fisson⁴

¹Department of Biology, Faculty of Sciences, University Badji Mokhtar Annaba, Algeria.

²Department of Biology, Faculty of Sciences, University Mentouri Constantine, Algeria.

³Department of Psychology, University Benaknoun Alger, Algeria. ⁴Univ
ersity d'Evry Val d'Essonne (UEVE). GENETHON, Unity INSERM UMRS951, "Gene Transfer and Im
mune Sanctuaries" Group, 1 bis rue de l'Internationale, F-91002, EVRY,
France.

Purpose : the aim of our study was to investigate the causal relationship between smoking and depression/anxiety and to determine the class at high risk of developing depression depending on age: those who began the smoking during adolescence and those who began adulthood.

Methods: A demographic questionnaire collected data about patient's characteristics (age, antecedent) and medical status, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Fagerstrom Test for Nicotine Dependence were used in this study. All subjects underwent a thorough medical evaluation including medical history, physical exam and laboratory exam (complete blood cell count, CRP, ESR, Hte). Our study included 96 smokers male: 18 subjects begin smoking at adulthood (Adt) and 78 subjects begin smoking at childhood (48 Ch) or adolescent age (30 Ads).

Results :We found that no subject presented a significant anxiety state and only the class of subjects Ch is concerned with weak dependence, Medium dependence (in Fagerstrom test) and Not depressive (in HADS test).The very high dependence to nicotine show 30 subjects, including 12 subjects Adt and 18 Ads. The high dependence to nicotine show 36 subjects, including 06 Adt, 12 Ads and 18 Ch. About depressive disorders, 40 % Adt and 20% Ads are in strong depressive state while Ch subjects are not concerned.

We recorded a significant decrease of WBC ($p=0,048$), lymphocytes ($p< 0, 0001$) in Ch versus Adt and significant increase of monocytes ($p< 0,0001$) and Hb ($p< 0,0001$).

Conclusion: In our study we have two interesting points emerged. Firstlywe found that there is a close relationship between the level of nicotine addiction, anxiety levels, and the emergence of depressive disorders. Secondlyresults of our studies clearly suggest an elevated risk of mood disorders in subjects who began smoking in adulthood age (40%) and late adolescence (20%) versus childhood (0%) and having a very strong nicotine addiction. It is important to note that subjects, who started smoking at age child, did not develop depression.

The inflammatory profile appears very interesting in the management of subjects when stop smoking.

Key words: Nicotine, depression, anxiety, childhood, adolescent, inflammation, addiction.

Risk of mood disorders in subjects who began smoking in adulthood versus early adolescence.

Introduction

Smoking has a wide range of biological effects contributing to its negative impact on health (**Chettoum et al., 2012**). Tobacco smoking, a global epidemic, is one of the greatest challenges of our time. Currently about 1.1 billion people are cigarette smokers worldwide, and their consumption is 5.5 trillion cigarettes annually (**Jha et al., 2006; Proctor, 2004**). Approximately 5 million people are killed a year by tobacco in the world, and the number of annual deaths will increase to 10 million by the year 2030 (**Jha et al., 2006; Proctor, 2004**).

According to **Williams and Ziedonis (2004)**, more than 50 to 90% of individuals with mental disorders are highly addicted to tobacco, this rate varying according to the pathologies and comorbidities. Comorbidity of depression and smoking is well recognized, but results from studies that have

assessed alternative explanations have varied by the level of smoking and the study method (**Johnson et al., 2004**). Major depression, a serious public health problem associated with an increased risk of disability and mortality. According to estimates by the WHO, depression will be the second leading cause of disability worldwide in 2020 (**Rihmer and Angst, 2005; Chachamovich et al., 2008; Ebmeier et al., 2006; Peter et al., 2010**).

Results of epidemiological studies in general and clinical populations suggest a bidirectional positive relationship between smoking and major depression. For example, in the National Comorbidity Survey nearly 60% of individuals with a life-time history of depression were current or past smokers, while only 39% of the general population were current or past smokers (Lasser et al., 2000; Ziedonis et al., 2008).

It is known that smoking and anxiety are related, but the question of the influence direction always arises (**Chettoum et al., 2012**). Indeed, among the scientific studies, some are going in the direction of an effect of smoking on anxiety, while others go in the direction of an effect of anxiety on smoking because it was noted that there is a relatively high rate of smokers among patients suffering of anxiety according to the type of anxiety disorder (**Kalman and Morissette, 2005**), the presence of an anxiety disorder with or without depression is associated with a greater probability of smoking.

It was described that smoking cessation frequently precipitates depressive symptoms that can be reversed with the reintroduction of smoking (**Stage et al., 1996**). Moreover, transdermal nicotine patches exert an antidepressant-like activity in non-smokers (**Salin-Pascual et al., 1995**). Animal model studies corroborate these effects of nicotine: An acute administration of nicotine elicits an antidepressant-like behavior (**Suemaru et al., 2006**) while long-term nicotine withdrawal promotes increased depressive-like behavior in adult mice (**Ikeuchi et al., 2006; Mannucci et al., 2006**).

Over the past two decades numerous studies have indicated that smoking is highly correlated with the development of depression (**Glassman, 1993; Vazquez and Becona, 1999**) and recent studies indicate that both the offspring of women who smoke and adolescent smokers are more susceptible to

depression in later life (**Wu and Anthony, 1999; Fergusson et al., 1998**), whereas those who initiate smoking later in life are not (**Wu and Anthony, 1999**). In this context, the aim of our study was to investigate the causal relationship between smoking and depression/anxiety and to determine the class at high risk of developing depression depending on age: those who began the smoking during adolescence and those who began adulthood.

3. SUBJECTS AND METHODS

3.1. Subject Assessment

This study was approved by Scientific Council of the Faculty of Sciences, Annaba University, Algeria. A demographic questionnaire collected data about patient's characteristics (age, antecedent) and medical status, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (**Zigmond and Snaithe, 1983**) and Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (**Fagerstrom et al., 1991**) were used in this study. All subjects underwent a thorough medical evaluation including medical history, physical exam and laboratory exam (complete blood cell count, CRP, ESR, Hte) (fig. 1). Subjects with clinically meaningful abnormal laboratory values were excluded.

Our study included 96 smokers male: 18 subjects Begin smoking at adulthood age and 78 subjects Begin smoking at childhood or adolescent age. The survey was conducted from October 2011 to April 2012 in north eastern Algeria. To facilitate this study, we distributed questionnaires of Fagerstrom and HADS tests to several general practitioner offices, to be completed by anonymous smoking patients.

3.2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Comorbidity of anxiety and depression is estimated through the HADS test which contains fourteen items rated from 0 to 3. Seven questions are related to anxiety (HADS A) and seven questions to depressive dimension (HADS D), in order to obtain two scores (maximum score

= 21). By adding the points of the 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 responses, we obtain the A total, and for the 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 answers, we obtain the D total. To detect de-pression or anxiety symptoms, an interpretation is pro-posed for each A and D scores. A score above 8 on the D scale indicates a depressive state and a score above 12 on the A scale indicates an anxiety disorder (**Zigmond and Snaith, 1983**).

Patients are asked to choose one response from the four given for each interview. They should give an im-mediate response and be dissuaded from thinking too long about their answers. The questions relating to anxiety are marked “A”, and to depression “D”.

A/ I feel tense or “wound up”:

Most of the time 3

A lot of the time 2

From time to time, occasionally 1

Not at all 0

D/ I still enjoy the things I used to enjoy:

Definitely as much 0

Not quite so much 1

Only a little 2

Hardly at all 3

A/ I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:

Very definitely and quite badly 3

Yes, but not too badly 2

A little, but it doesn't worry me 1

Not at all 0

D/ I can laugh and see the funny side of things:

As much as I always could 0

Not quite so much now 1

Definitely not so much now 2

Not at all 3

A/ Worrying thoughts go through my mind:

A great deal of the time 3

A lot of the time 2

From time to time, but not too often 1

Only occasionally 0

D/ I feel cheerful:

Not at all 3

Not often 2

Sometimes 1

Most of the time 0

A/ I can sit at ease and feel relaxed:

Definitely 0

Usually 1

Not Often 2

Not at all 3

D/ I feel as if I am slowed down:

Nearly all the time 3

Very often 2

Sometimes 1

Not at all 0

A/ I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:

Not at all 0

Occasionally 1

Quite Often 2

Very Often 3

D/ I have lost interest in my appearance:

Definitely 3

I don't take as much care as I should 2

I may not take quite as much care 1

I take just as much care as ever 0

A/ I feel restless as I have to be on the move:

Very much indeed 3

Quite a lot 2

Not very much 1

Not at all 0

D/ I look forward with enjoyment to things:

As much as I ever did 0

Rather less than I used to 1

Definitely less than I used to 2

Hardly at all 3

A/ I get sudden feelings of panic:

Very often indeed 3

Quite often 2

Not very often 1

Not at all 0

D/ I can enjoy a good book or radio or TV program:

Often 0

Sometimes 1

Not often 2

Very seldom 3

Scoring (add the As = Anxiety. Add the Ds = Depression). The norms below will give an idea of the level of Anxiety and Depression.

0 - 7 = Normal

8 - 10 = Borderline abnormal

11 - 21 = Abnormal

3.3. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

The Fagerstrom test consists in six questions to measure the level of nicotine dependence. The total score is between 0 and 10, and the interpretation of test score is:

Score 0 to 2: the subject is not addicted to nicotine, it can often stop smoking without using nicotine replacement therapy.

Score of 3 to 4: the subject is weakly dependent on nicotine.

Score of 5 to 6: the subject is moderately dependent on nicotine.

Score of 7 to 8: the subject is highly dependent on nicotine.

Score of 9 to 10: the subject is very heavily dependent on nicotine (**Etter et al., 1999**).

3.4. Questions of the Test

Is smoking “just a habit” or are you addicted? Take this test and find out your level of dependence on nicotine.

1. How soon after you wake up do you smoke your first cigarette?

After 60 minutes (0)

31 - 60 minutes (1)

6 - 30 minutes (2)

Within 5 minutes (3)

2. Do you find it difficult to refrain from smoking in places where it is forbidden?

No (0)

Yes (1)

3. Which cigarette would you hate most to give up?

The first in the morning (1)

Any other (0)

4. How many cigarettes per day do you smoke?

10 or less (0)

11 - 20 (1)

21 - 30 (2)

31 or more (3)

5. Do you smoke more frequently during the first hours after awakening than during the rest of the day?

No (0)

Yes (1)

6. Do you smoke even if you are so ill that you are in bed most of the day?

No (0)

Yes (1)

Scores of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

Your score was: _____

Your level of dependence on nicotine is:

0 - 2 Very low dependence

3 - 4 Low dependence

5 Medium dependence

6 - 7 High dependence

8 - 10 Very high dependence

Scores under 5: "Your level of nicotine dependence is still low. You should act now before your level of dependence increases."

Score of 5: “Your level of nicotine dependence is moderate. If you don’t quit soon, your level of dependence on nicotine will increase until you may be seriously addicted. Act now to end your dependence on nicotine.”

Score over 7: “Your level of dependence is high. You aren’t in control of your smoking it is in control of you! When you make the decision to quit, you may want to talk with your doctor about nicotine replacement therapy or other medications to help you break your addiction.”

4. RESULTS

Fagerstrom and HADS test scores are presented in Table 1. To facilitate interpretation of the results we symbolize classes as follows: **Adt**: Subjects Begin smoking at adulthood age (n=18); **Ch**: Subjects Begin smoking at childhood (n=48); **Ads**: Subjects Begin smoking at adolescent age (n=30).

We found that no subject presented a significant anxiety state and only the class of subjects **Ch** is concerned with weak dependence, Medium dependence (in Fagerstrom test) and Not depressive (in HADS test). The very high dependence to nicotine show 30 subjects, including 12 subjects **Adt** and 18 **Ads**. The high dependence to nicotine show 36 subjects, including 06 **Adt**, 12 **Ads** and 18 **Ch**. About depressive disorders, 40 % Adt and 20% Ads are in strong depressive state while Ch subjects are not concerned.

We recorded a significant decrease of WBC ($p=0,048$), lymphocytes ($p< 0, 0001$) in Ch versus Adt and significant increase of monocytes ($p< 0,0001$) and Hb ($p< 0,0001$).

ESR was elevated (mean ≥ 20 mm/h in the first hour) in 40% of Adt presented Strongly depressed state and Very high dependence; in 10% of Adt presented Earlydepression and High dependence and 12.5% of Ads presented Strongly depressed state and Very high dependence.

ESR was elevated (mean ≥ 58 mm/h in the second hour) in 40% of Adt presented Strongly depressed state and Very high dependence; in 10% of Adt presented Earlydepression and High dependence and 12.5% of Ads presented Strongly depressed state and Very high dependence.

Same results were obtained for CRP in 40% of Adt presented Strongly depressed state and Very high dependence; in 10% of Adt presented Earlydepression and High dependence and 12.5% of Ads presented Strongly depressed state and Very high dependence.

Discussion

Several studies found smoking is highly correlated with the development of depression (**Vazquez and Becona, 1999**) and recent studies indicate that both the offspring of women who smoke and adolescent smokers are more susceptible to depression in later life (**Wu and Anthony, 1999; Fergusson et al., 1998**), whereas those who initiate smoking later in life are not (**Wu and Anthony, 1999**).

In our study we have two interesting points emerged. Firstly we found that there is a close relationship between the level of nicotine addiction, anxiety levels, and the emergence of depressive disorders (table 1). Secondly results of our studies clearly suggest an elevated risk of mood disorders in subjects who began smoking in adulthood age (40%) and late adolescence (20%) versus childhood (0%) and having a very strong nicotine addiction. It is important to note that subjects, who started smoking at age child, did not develop depression.

Three complementary hypotheses can be advanced to explain these associations

1 / Cholinergic theory of depression evoked by **Peter et al. (2010)**. This is based on the results of the last decades, namely that physostigmine (an acetylcholinesterase inhibitor (AChE-I)) could exacerbate a depressed mood (although some later investigations with other acetylcholinesterase inhibitors found the opposite trend) and that elevated choline (the rate-limiting precursor to acetylcholine) levels were found in the brains of patients with depression (**Picciotto et al., 2008; Elgamal and MacQueen, 2008; Shytle et al., 2002**). The neurobiological link between depression and the cholinergic system is also supported by the potent antidepressant activity of muscarinic antagonist scopolamine. Moreover, investigations have found exaggerated neuroendocrine and

pupillary responses among patients with mood disorders after administration of cholinomimetic agents. In addition, ACh facilitates the release of several stress-sensitive transmitter molecules (i.e. corticosterone, ACTH, and CRF) (**Furey and Drevets, 2006; Shytle et al., 2002**). Serotonin plays a key role in the coordination of responses to stress (**Linthorst et al., 2002**) and there is a good evidence that in several brain areas nicotine increases release of 5-HT, which, in its turn affects as a neurotransmitter the manifestation of nicotine effects (**Cryan and Leonard, 2000**).

2/ One theory suggests the “depressogenic” effect of some tobacco ingredients is responsible for the frequent co-occurrence of depression and smoking, and there are several results that support this. **Malone et al. (2003)** reported that cigarette smoking is associated with impaired serotonin function in depressed patients (**Malone et al., 2003**). Chronic stress and depression are associated with the dysregulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis (**Carroll et al., 2007**). While smoking has a strong influence on the activity of the HPA axis, this effect could be another link between smoking and depression (**Badrick et al., 2007; Mendelson et al., 2008; Chen et al., 2008**).

3/ It is increasingly evident that brain development, in the form of cell acquisition, apoptosis, synaptogenesis and programming of synaptic activity, all continue into adolescence (**McWilliam and Lynch 1983; Slotkin, 2002**). It is possible that nicotine, acting on cholinergic receptors (ie at the synaptic level) is involved in the maturation of the nervous system or in the implementation of the stress response system (CNS, HPA axis, ...) and nicotine deprivation in the adult can cause damage in CNS. Studies with psychoactive drugs other than nicotine show that the adolescent brain responds differently from that of the adult (**Markwiese et al., 1998; Spear and Brake, 1983**).

Concerning the inflammatory profile estimated by measuring the white blood cells, lymphocytes, monocytes, neutrophils and Hb (table2) and Serum C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) (table 3), we found that inflammation primarily affects the Adt subjects and secondarily the Ads subjects; more precisely, in 40% of Adt presented Strongly depressed state and Very high dependence; in 10% of Adt presented Earlydepression and High dependence and

12.5% of Ads presented Strongly depressed state and Very high dependence. The inflammatory profile appears very interesting in the management of subjects when stop smoking **(Slotkin, 2002)**..

References

- Badrick, E., Kirschbaum, C., Kumari, M., 2007. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 819–824.
- Carroll, B.J., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N.E., Wilson, W.H., Iranmanesh, A., Liu, P.Y., Veldhuis, J.D., 2007. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 433, 90–103.
- Chachamovich, E., Fleck, M., Laidlaw, K., Power, M., 2008. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist* 48, 593–602.
- Chen, H., Fu, Y., Sharp, B.M., 2008. Chronic nicotine self-administration augments hypothalamic–pituitary–adrenal responses to mild acute stress. *Neuropsychopharmacology* 33, 721–730.
- Chettoum A., Frih H., Djenidi R., Ali Rachedi B., Tahraoui A. Relationship between the degree of dependence to nicotine, and the anxio-depressive levels, according to Fagerstrom test of nicotine dependence and HADS test. ***Open Journal of Psychiatry*, 2012, 2, 235-242.**
- Cryan John F., Leonard Brian E. 2000. 5-HT_{1A} and beyond: the role of serotonin and its receptors in depression and the antidepressant response. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 15(2): **113–135.**
- Duncan, B., Rees, D.I., 2005. Effect of smoking on depressive symptomatology: a reexamination of data from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Am. J. Epidemiol.* 162, 461–470.
- Ebmeier, K.P., Donaghey, C., Steele, J.D., 2006. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 367, 153–167.
- Elgamal, S., MacQueen, G., 2008. Galantamine as an adjunctive treatment in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28, 357–359.
- Etter, J.F., Duc, T.V. and Pemeger, T.V. (1999) Validity of the Fagerstrom test for nicotine dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers. *Addiction*, **94**, 269-281.
- Fagerstrom, K.O., Heatherton, T. and Kozlowski, L.T. (1991) Nicotine addiction and its assessment. *Ear, Nose and Throat Journal*, **69**, 763-766.
- Fergusson D.M., Woodward L.J., Horwood L.J., Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence, *Arch. Gen. Psychiatry* 55 (1998) 721– 727.
- Furey, M.L., Drevets, W.C., 2006. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 1121–1129.
- Glassman A.H., Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness, *Am. J. Psychiatry* 150 (1993) 546–553.

Grant, B.F., Hasin, D.S., Chou, S.P., Stinson, F.S., Dawson, D.A., 2004. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 1107–1115.

Ikeuchi M, Koyama T, Takahashi J, Yazawa K. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biol Pharm Bull* 2006;29: 2106–10.

Jha, P., Chaloupka, F.J., Corrao, M., Jacob, B., 2006. Reducing the burden of smoking world-wide: effectiveness of interventions and their coverage. *Drug Alcohol Rev.* 25, 597–609.

Johnson EO, Rhee SH, Chase GA, Breslau N. Comorbidity of depression with levels of smoking: an exploration of the shared familial risk hypothesis. *Nicotine Tob Res.* 2004 Dec;6(6):1029-38.

Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *The American Journal of Addictions* 2005; 14:106–123.

Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., Himmelstein, D.U., McCormick, D., Bor, D.H., 2000. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 284, 2606–2610.

Linthorst Astrid C. E., Peñalva Rosana G., Flachskamm Cornelia, Holsboer Florian, Reul Johannes M. H. M. 2002 Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. *European Journal of Neuroscience.* 16(12): 2441–2452.

Malone, K.M., Waternaux, C., Haas, G.L., Cooper, T.B., Li, S., Mann, J.J., 2003. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 160, 773–779.

Mannucci C, Tedesco M, Bellomo M, Caputi AP, Calapai G. Long-term effects of nicotine on the forced swimming test in mice: an experimental model for the study of depression caused by smoke. *Neurochem Int* 2006;49:481–6.

Markwiese B.J., Acheson S.K., Levin E.D., Wilson W.A., Swartzwelder H.S., Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats, *Alcohol.: Clin. Exp. Res.* 22 (1998) 416–421.

McWilliams J.R., Lynch G., Rate of synaptic replacement in denervated rat hippocampus declines precipitously from the juvenile period to adulthood, *Science* 221 (1983) 572–574.

Peter Dome, Judit Lazary, Miklos Peter Kalapos, Zoltan Rihmer Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34 (2010) 295–342

Picciotto, M.R., Addy, N.A., Mineur, Y.S., Brunzell, D.H., 2008. It is not “either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog. Neurobiol.* 84, 329–342.

Proctor, R.N., 2004. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin. Lung Cancer* 5, 371–376.

Rihmer, Z., Angst, J., 2005. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock, B.J., Sadock, V.A. (Eds.), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1576–1582.

Salin-Pascual RJ, de la Fuente JR, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;121:476–9.

Shytle, R.D., Silver, A.A., Lukas, R.J., Newman, M.B., Sheehan, D.V., Sanberg, P.R., 2002. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol. Psychiatry* 7, 525–535.

Slotkin Theodore A. Nicotine and the adolescent brain: Insights from an animal model. *Neurotoxicology and Teratology* 24 (2002) 369–384.

Spear L.P., Brake S.C., Periadolescence: Age-dependent behaviour and psychopharmacological responsivity in rats, *Dev. Psychobiol.* 16 (1983) 83– 109.

Stage KB, Glassman AH, Covey LS. Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1996;57:467–9.

Suemaru K, Yasuda K, Cui R, Li B, Umeda K, Amano M, et al. Antidepressant-like action of nicotine in forced swimming test and brain serotonin in mice. *Physiol Behav* 2006;88:545–9.

Vazquez F.L., Becona E., Depression and smoking in a smoking cessation programme, *J. Affect. Disord.* 55 (1999) 125– 132.

Williams JM, & Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with mental illness or an addiction. *Addictive Behaviour* 2004; 29(6): 1067-1083.

Wu L.T., Anthony J.C., Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence, *Am. J. Public Health* 89 (1999) 1837– 1840.

Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J.C., Zvolensky, M., Adler, L.E., Audrain-McGovern, J., Breslau, N., Brown, R.A., George, T.P., Williams, J., Calhoun, P.S., Riley, W.T., 2008. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob. Res.* 10, 1691–1715.

Zigmond, A.S. and Snaith, R.P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandi-navica*, **67**, 361-370.