

La nicotine protégerait du Covid : « Si notre hypothèse s'avère juste, ce serait une avancée considérable »

[nouvelobs.com/coronavirus-de-wuhan/20200425.OBS27965/la-nicotine-protegerait-du-covid-si-notre-hypothese-s-avere-juste-ce-serait-une-avancee-considerable.html](https://www.nouvelobs.com/coronavirus-de-wuhan/20200425.OBS27965/la-nicotine-protegerait-du-covid-si-notre-hypothese-s-avere-juste-ce-serait-une-avancee-considerable.html)

Jean-Pierre Changeux et Zahir Amoura, *L'Obs*, 25 avril 2020

Il ne faut pas jeter la nicotine avec l'eau du bain ! Dans le tumulte anxieux d'informations des *fake news* et des rumeurs autour du coronavirus, la publication d'une étude sur l'effet positif de cette molécule contenue dans le tabac a prêté à sourire, a été brocardée par certains, balayée d'un revers de main par d'autres.

Ses principaux auteurs sont le professeur Zahir Amoura, chef de service à La Pitié-Salpêtrière et le neurobiologiste Jean-Pierre Changeux, l'un de nos scientifiques les plus reconnus. Et si surprenante soit-elle, leur piste n'a rien de farfelue. Elle est aux antipodes des affirmations triomphalistes du professeur Didier Raoult sur la chloroquine, supposé médicament « miracle » ne reposant sur aucune preuve probante à ce jour.

Nicotine et Covid-19 : les autorités déconseillent de reprendre la cigarette ou de se ruer vers les patchs

L'idée d'un rôle possible de la nicotine est en effet née d'une collaboration entre recherche fondamentale et constatations cliniques rigoureuses. Elle pourrait ouvrir la voie à de nouveaux traitements préventifs et curatifs, même si, bien sûr, il n'est pas question de préconiser la cigarette !

Jean-Pierre Changeux et Zahir Amoura répondent à nos questions.

Jean-Pierre Changeux, vous êtes connu, notamment pour vos travaux sur le récepteur nicotinique présent sur nos synapses, ces zones de contact entre les neurones ou entre les neurones et d'autres cellules. A quel moment avez-vous imaginé que ce récepteur puisse jouer un rôle dans le cas du coronavirus ?

Jean-Pierre Changeux - Dès que j'ai eu connaissance des symptômes neurologiques et surtout cognitifs présentés par les personnes atteintes par le Covid-19, j'ai engagé une réflexion à l'Institut Pasteur pour examiner cette possibilité. Il se trouve qu'en parallèle, à la Pitié-Salpêtrière, le professeur Zahir Amoura se questionnait sur le faible nombre de fumeurs parmi les malades et que, dans son service, travaillait le fils de Serge Haroche, prix Nobel de physique. Celui-ci a eu l'idée de nous mettre en contact. Nous avons pu ainsi confronter directement l'observation épidémiologique et des données de recherche fondamentale en neurobiologie moléculaire qui semblent converger pour former une hypothèse. J'insiste, le rôle protecteur de la nicotine n'est encore qu'une hypothèse : elle reste à valider.

Les fumeurs sont particulièrement vulnérables aux maladies pulmonaires. Comment avez-vous remarqué qu'ils semblaient pourtant peu nombreux parmi les malades ?

Zahir Amoura. Le 15 mars dernier, l'un de mes anciens internes, Makoto Miyara, s'est étonné de la faible proportion de fumeurs dans des études chinoises. Ils n'étaient que 12 %, une proportion très inférieure à l'habituel dans ce pays. De façon totalement contre-intuitive, il s'est demandé si le tabac ne pourrait avoir un rôle protecteur contre le coronavirus. Autant dire que, dans un premier temps, l'idée ne nous a guère convaincus... Mais, comme il insistait durant nos discussions de service, nous avons décidé d'effectuer un coup de sonde parmi les malades hospitalisés à la Pitié-Salpêtrière.

J'ai aussi commencé à demander aux patients covid s'ils fumaient, et en effet, les habitués du tabac semblaient étonnamment peu nombreux . Nous avons ensuite décidé de procéder au recensement des fumeurs parmi les nouveaux entrants sur une journée. Le résultat s'est avéré très surprenant : ils étaient clairement sous-représentés.

Cela paraît pourtant presque farfelu, tant les adeptes du tabac paient un très lourd tribut en termes de mortalité, développant des cancers, mais aussi des maladies pulmonaires...

Z.A. - Etablir de façon solide le rôle éventuel joué par ce facteur ne va pas de soi. Les chiffres bruts sur la proportion de fumeurs peuvent comporter de nombreux pièges : l'âge, le sexe des malades sont des biais importants. Il fallait donc s'assurer que cette constatation empirique ne tienne pas, en réalité, à d'autres caractéristiques des malades. Nous avons lancé une étude plus fine et plus solide, auprès de 350 personnes hospitalisées pour des formes sévères et 130 venues en consultation, testées positives de façon formelle mais ensuite rentrées chez elles. Le taux de tabagie était seulement de 5 % dans les deux groupes. En comparant ce chiffre avec ceux de la population générale comparables en termes de classe d'âge et de sexe - ce que l'on appelle des taux d'incidence standardisés - les fumeurs se sont révélés cinq fois moins nombreux qu'attendu parmi les patients !

Dans le même temps, les travaux de Jean-Pierre Changeux autour des mécanismes du Covid-19 se heurtaient au constat alors dominant selon lequel le tabac aggraverait la maladie. Alors que, dans son hypothèse sur le comportement du virus, la nicotine aurait dû jouer un rôle protecteur.

Tabac, alcool et testicules : pourquoi les hommes succombent plus au Covid que les femmes

Il en avait fait part à Serge Haroche, le père de l'un de mes élèves, le professeur Julien Haroche. Celui-ci nous a donc mis en contact et nous avons entamé une collaboration entre clinicien de base, confronté à la maladie, et recherche fondamentale, des allers-retours entre hypothèse scientifique et faits cliniques. L'effet protecteur de la nicotine expliquerait certains symptômes spécifiques du Covid-19 et l'évolution surprenante que nous observons chez certains malades. N'oublions pas que cette maladie est nouvelle, que nous ignorons énormément de choses à son sujet.

Elle continue à surprendre les médecins par la variété de ses symptômes, inédite s'agissant d'une maladie respiratoire. Ils s'interrogent aussi sur les facteurs aggravants, leurs causes. En quoi l'hypothèse de la nicotine ouvre-t-elle des pistes ?

J-P.C. - Je veux le rappeler, notre réflexion n'a encore conduit qu'à la formulation d'une hypothèse. Ce qui, en revanche, est déjà solidement établi, c'est l'effet protecteur du tabac, quels que soient ses dangers pour la santé par ailleurs. Je viens de recevoir des informations de deux groupes totalement distincts, l'un en Grèce et l'autre en Paris, et elles confirment les travaux du professeur Amoura et de son équipe. C'est une donnée de base, dont il reste à comprendre les causes de façon assurée. Quand j'ai eu connaissance de cet effet paradoxal, j'ai sauté au plafond ! Il allait justement dans le sens des idées que je développais indépendamment depuis mon retour des Etats-Unis, le 16 mars dernier.

A l'Institut Pasteur, il y avait alors une considérable agitation autour de cette nouvelle maladie. L'une des premières suppositions qui m'a semblée plausible, au vu des symptômes, c'était que le coronavirus était un virus neurotrope, autrement dit, qu'il se fixe sur le système nerveux. Une telle possibilité a déjà été évoquée, voici plus de vingt ans, à propos du virus de l'influenza, de la polio ou encore de l'herpès. Dans ce cas, le virus entrerait par la muqueuse olfactive et pénétrerait dans le système nerveux par les neurones. Il se propagerait ensuite dans le tronc cérébral, entraînant de nombreux troubles neurologiques, tels que ceux qui ont été décrits avec, en particulier, des désordres cognitifs, puis, jusqu'au centre respiratoire de la moelle épinière. Ceci pouvant entraîner, en soi, des morts subites par arrêt respiratoire, même si des effets pulmonaires peuvent, bien sûr, exister en parallèle.

Existe-t-il d'autres exemples de virus attaquant notre organisme de cette façon ?

J-P.C. - Nous discutons de cette hypothèse à Pasteur, et je me suis souvenu d'un groupe de travail auquel j'avais participé voici une vingtaine d'années sur la rage. Lorsqu'on est mordu par un animal enragé, c'est bien démontré, le virus de la rage pénètre à la jonction entre neurones et cellules musculaires, en se liant au récepteur nicotinique présent sur les synapses, grâce à une séquence d'acides aminés qui se trouve dans les épines de son enveloppe. Celle-ci reproduit celle de certaines toxines de venins de serpents grâce auxquelles nous sommes justement parvenus à isoler le récepteur nicotinique dès 1970. Le virus possède une espèce de « doigt » qui contient cette séquence et va se fixer sur le récepteur nicotinique.

Le virus remonte ensuite par la voie nerveuse à travers la moelle épinière jusqu'au système limbique qu'il infecte, provoquant des troubles psychiques qui ont donné son nom à la rage. Je me suis donc demandé si le coronavirus ne pouvait pas disposer du même type de séquence d'acides aminés. Félix Rey, un collègue de l'Institut Pasteur m'a confirmé la présence sur son enveloppe d'une séquence proche de celle du virus de la rage, sans être tout à fait identique. Cette analogie renforce l'hypothèse que le coronavirus se fixe ainsi directement sur le récepteur nicotinique, même si d'autres modes de liaisons sont tout à fait possibles.

Mais pourquoi parle-t-on de récepteur « nicotinique », s'agissant de cette zone très spécifique des synapses, ces zones de jonction entre les neurones ou entre les neurones et les cellules musculaires ? Que vient faire la nicotine dans tout cela ?

J-P.C. - Ce récepteur reçoit un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui joue un rôle très important dans notre organisme, au même titre que, par exemple l'adrénaline ou la sérotonine, dans les processus sensori-moteurs et cognitifs, dans l'éveil, l'attention, l'accès à la conscience. On appelle ce récepteur « nicotinique », parce que la nicotine, un analogue structural de l'acétylcholine, comme la plupart des drogues, lorsque nous en consommons. Il vient se fixer dans ce site récepteur comme le neurotransmetteur.

Ces drogues avaient déjà été sélectionnées par les premières populations d'*homo*. Très tôt, elles ont découvert l'effet de ces plantes, comme le pavot, le chanvre etc. sur leur système nerveux central. Les Indiens d'Amérique du sud ont, eux, compris celui de la nicotine dans le tabac, introduit en France par Jean Nicot à la cour de Catherine de Médicis en 1560. Un autre récepteur se nomme muscarinique, parce qu'il est sensible à la muscarine, qui se trouve dans certains champignons. Le récepteur nicotinique a été identifié dans mon laboratoire dès 1970. C'est la première découverte d'un récepteur d'un neurotransmetteur, ce qui a révolutionné, si j'ose dire la pharmacologie. Il en existe de plusieurs types dans notre organisme qui fixent tous la nicotine.

Notre hypothèse, c'est donc que la présence de nicotine sur ces récepteurs interférerait avec la fixation du coronavirus. D'où l'idée développée avec le professeur Amoura qu'on puisse développer un traitement par la nicotine, par exemple en patch, à la fois pour prévenir l'infection par le Covid-19 et pour lutter contre les effets du virus au cours de la maladie.

Et vous avez d'ores et déjà lancé des essais en ce sens avec des patchs de nicotine ?

Z.A. - Compte tenu de l'urgence sanitaire, nous avons considéré qu'il fallait débiter immédiatement. Trois sont déjà en cours de lancement, cela prend un petit peu de temps, car il faut respecter des normes réglementaires, mettre au point des patchs nicotiques et des patchs placebo. Nous avons constaté que les fumeurs sont, à la fois moins contaminés et présentent des symptômes de moindre gravité que le reste de la population. Le premier essai vise à déterminer si la nicotine freine la transmission parmi les soignants, une population particulièrement intéressante. Le deuxième portera sur des patients hospitalisés, avec des doses plus forte, pour voir si la nicotine peut freiner l'aggravation du covid-19. Un troisième explorera un possible effet curatif sur les personnes en réanimation, avec, là aussi, des doses plus importantes de nicotine avec des effets indésirables moins importants s'agissant de patients déjà sous respiration artificielle.

Nous avons monté un petit groupe de travail avec Jean-Pierre Changeux qui regroupe des spécialistes de différents domaines, tabacologues, addictologues, méthodologistes, réanimateurs pour en assurer le suivi. Des analyses fondamentales en laboratoire sont également en cours à l'Institut Pasteur.

Trois scénarios de sortie de crise du Covid, du plus optimiste au plus noir

Mais est-on certain que ce soit la nicotine qui protège les fumeurs ?

Z.A. - A ce stade, rien ne permet d'en être assuré. On peut très bien imaginer, par exemple, un effet toxique de la fumée sur le virus. Ce n'est encore qu'une hypothèse. Le fait avéré, mais évidemment compliqué à faire comprendre, c'est que les fumeurs sont relativement protégés contre cette maladie. Cela n'oblitére évidemment en rien les dangers du tabac par ailleurs.

Cette hypothèse expliquerait bien des choses jusque-là plutôt incompréhensibles au sujet de cette maladie ?

J-P.C. - Oui, cette hypothèse expliquerait plusieurs symptômes qui accompagnent le Covid-19, en particulier le fameux orage cytokinique [*l'hyper-inflammation, NDLR*] qui a tant déconcerté les médecins. C'est ce que l'on appelle un syndrome d'activation macrophage. C'est comme si ces grosses cellules, dont la fonction est de ramasser tous les éléments indésirables à l'intérieur de notre corps devenaient folles et se mettaient à produire de la cytokine [*un agent du système immunitaire*] en quantités extravagantes. Or, ces macrophages possèdent eux aussi à leur surface un récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Notre système immunitaire est sous la dépendance de système nerveux, le récepteur présent sur les macrophages répond à l'acétylcholine pour réprimer la libération de cytokine.

En 2003, une étude publiée dans « Nature » a montré que chez des souris chez lesquelles on avait invalidé ce récepteur, face à une stimulation simulant une infection, les macrophages se sont mis à sécréter une grande quantité de cytokine, comme ce que nous observons aujourd'hui chez les malades du Covid-19. Petit à petit, en dialoguant avec Jean-Pierre Changeux – nous nous téléphonions quatre ou cinq fois par jour, on s'envoyait des mails à 4 heures du matin - nous nous sommes aperçus que des pièces du puzzle se mettaient en place. Mais il reste beaucoup de choses à démontrer en laboratoire, par exemple, que la nicotine bloque effectivement l'entrée du virus dans les cellules.

En psychiatrie, « le manque de contact physique avec les patients aura des répercussions »

Combien de temps cette validation par les éprouvettes pourrait-elle prendre ?

J-P.C. - Nous devrions avoir les premières indications d'ici environ trois semaines. Mais dans ce domaine comme dans d'autres, le confinement ralentit tout... Quoi qu'il en soit, avoir formulé cette hypothèse suscite déjà d'autres projets de recherche fondamentale ou clinique. C'est déjà une grande vertu. En physique, il est habituel de formuler une théorie avant qu'elle puisse être validée par les faits, en biologie aussi. Le modèle théorique de l'ADN proposé par Crick était une hypothèse sur l'organisation du matériel génétique. Si notre hypothèse s'avère juste, même très partiellement, ce serait déjà une

avancée considérable, c'est pourquoi nous avons décidé de la publier sans attendre cette confirmation, car il y a urgence pour découvrir une thérapeutique chimique contre cette pandémie.

Z.A. - Et puis, la confirmation de la protection dont bénéficient les fumeurs est en soi un élément important qui ouvre un champ prometteur. Face à cette maladie dont il faut répéter qu'elle est nouvelle, nous nous retrouvons un peu dans la situation de nos collègues médecins du XIXe siècle, où l'observation de la sémiologie des symptômes et la collaboration avec le monde de la recherche permettaient de progresser. J'y pense, les rares moments où je ne dors pas la nuit. L'un de nos malades tout récemment arrivé souffre d'une contraction de la bouche telle qu'on peut en observer avec le tétanos ou d'autres infections virales comme la rage. En grillant des étapes, compte tenu de l'urgence, nous avons décidé d'utiliser les patchs de nicotine. Si l'hypothèse se confirme, on pourra utiliser des modulateurs de la nicotine non addictifs.

Quels sont les effets négatifs de la nicotine ?

J-P.C. - Elle stimule les fonctions cognitives, mais suscite l'addiction. A la fin du traitement, un addictologue vérifiera que les patients n'ont pas développé de dépendance ou les aidera à s'en débarrasser. Il faut, comme toujours, peser les bénéfices au regard des risques. Il serait, bien sûr, très intéressant d'utiliser des agents pharmacologiques régulateurs de ce récepteur qui stimulent la cognition sans produire d'addiction. Parmi eux, l'ivermectine, une molécule qui a été découverte comme vermifuge augmente de vingt fois l'activité du récepteur nicotinique, c'est une piste intéressante.

Z.A. - La première chose à dire, c'est surtout ne fumez pas, ne prenez pas de tabac sous une forme ou une autre ! Ce produit très dangereux provoque le cancer, il tue 70 000 personnes en France chaque année. Ne prenez pas non plus de patch de nicotine. Notre groupe de travail a mis beaucoup de temps à déterminer les doses adaptées selon la situation des patients, leurs caractéristiques et les patchs seront administrés sous surveillance, à l'hôpital. En utiliser seul, ce serait prendre le risque de devenir dépendant à la nicotine sans aucune garantie d'en retirer une protection contre le coronavirus.

Propos recueillis par Véronique Radier