

1

PSYCHOPHARMACOLOGIE DE LA NICOTINE

J. LEHOUKZEC

Au cours des siècles l'utilisation du tabac s'est répandue dans la plupart des sociétés dans lesquelles elle a été introduite. Son introduction en Europe après que Christophe Colomb ait découvert l'Amérique est somme toute assez récente. En Amérique du Sud, l'utilisation du tabac est profondément ancrée dans la culture indienne. Le tabac y est utilisé depuis les temps précolombiens à des fins magico-religieuses, médicinales et récréatives (Wilbert, 1987). La méthode d'administration la plus communément utilisée par les Indiens Sud Américains est le tabac fumé, mais la prise (nasale), la chique et l'ingestion par boisson sont aussi couramment employées. Ces deux dernières sont probablement les plus anciennes méthodes utilisées. D'autres méthodes incluent le léchage (muqueuse buccale), et l'administration rectale, percutanée et oculaire.

L'utilisation rituelle du tabac dans la religion chamanique pourrait être aussi ancienne que les origines de l'horticulture, soit environ huit mille ans. Les Indiens découvrirent les vertus du tabac (nicotine) pour délivrer les greniers à grains (insecticide) et le corps humain (vermifuge) de l'invasion des insectes. Projeté au plan métaphysique, le tabac est utilisé pour délivrer les individus du «démon pathogène». L'utilisation rituelle du tabac cherchait à atteindre l'intoxication aiguë par la nicotine, aboutissant aux états catatoniques des Chamans, représentant une mort symbolique. Les effets de larges doses de nicotine sur le système nerveux central et autonome donnaient l'impression d'une mort progressive du Chaman, qui revenait miraculeusement à la vie après quelques heures.

La nicotine a été découverte à la fin du XVIII^e siècle, et isolée pour la première fois sous forme pure par Posselt et Reimann en 1828. Cependant, la partie physiologique

des recherches conduites par Posselt ne furent publiées qu'en 1940 par Koenig, plus d'un siècle après sa présentation à la Faculté de médecine de Heidelberg. La nicotine, ainsi que d'autres alcaloïdes (atropine, muscarine, curare), ont joué un rôle clé dans le développement des connaissances et la compréhension de l'organisation fonctionnelle du système nerveux autonome. Langley et ses collaborateurs utilisèrent la nicotine afin de déterminer la nature de l'innervation autonome et la localisation des synapses ganglionnaires de nombreux organes (Langley, 1896, Langley, 1911, Langley, 1889). Us trouvèrent que de larges doses de nicotine bloquaient la réponse aux applications locales ultérieures de nicotine sur le ganglion, et bloquaient la réponse à la stimulation électrique des nerfs pré-ganglionnaires. Cependant, la réponse à une stimulation des nerfs post-ganglionnaires persistait, tendant à montrer que la nicotine agissait en bloquant l'activité des cellules ganglionnaires (Rand, 1989). Le concept de récepteur est d'ailleurs issu d'une expérience de Langley dans laquelle il utilisa la

nicotine afin de stimuler un muscle privé de son innervation (Langley, 1905, Langley, 1907). En 1914, Dale (Dale, 1914) développa le concept de deux sites d'action différents pour l'acétylcholine, nommés muscarinique et nicotinique, basé sur les sélectivités respectives de ces sites envers la muscarine (alcaloïde extrait de l'amanite tue-mouches) ou la nicotine.

La nicotine n'étant présente dans le corps qu'à très faible concentration, les méthodes analytiques suffisamment sensibles pour un dosage de routine ne sont disponibles que depuis 15 à 20 ans (Feyerabend *et al*, 1975, Jacob *et al*, 1981). La possibilité de mesurer la nicotémie (concentration plasmatique) permit alors le développement de l'étude des bases pharmacologiques de la dépendance au tabac. De nombreuses études ont ainsi montré que le fumeur tend à maintenir constante sa nicotémie jour après jour. Cependant, la nicotémie n'est pas fortement corrélée au contenu en nicotine ou en goudrons de la fumée de cigarette, déterminés selon une méthode standard par une machine à fumer. Ceci suggère que le fumeur est capable de contrôler de façon très précise sa propre administration. Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont permis de mieux comprendre le déroulement temporel de la consommation tabagique et les mécanismes de la dépendance envers la nicotine. Ces études pourraient aussi aider à clarifier certains aspects du syndrome de sevrage et à trouver des traitements plus efficaces pour le traitement de la dépendance tabagique.

Finalement, certaines études laissent à penser que la nicotine, ou des analogues structuraux ciblés sur certains sous-type de récepteurs, pourraient être utilisées dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (voir chapitre 4).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA NICOTINE

La nicotine est le principal alcaloïde du tabac, représentant 90 à 95 % du contenu total en alcaloïdes. La nicotine ne représente que moins de 10 % du poids sec de la plante. Les alcaloïdes sont synthétisés dans les racines puis sont transportés dans les feuilles selon un gradient de concentration. La nicotine est plus concentrée dans les feuilles du sommet de la plante que dans les feuilles basses. Il y a des différences de contenu en alcaloïdes selon les variétés de plants de tabac. Le mélange de différentes variétés est d'ailleurs un moyen de contrôler le contenu en nicotine des produits tabagiques. Le contenu en alcaloïdes dépend aussi de la façon dont le tabac est traité après la récolte. Les tabacs blonds utilisés dans les cigarettes, sont séchés par un flux d'air chaud dans des conditions hygrométriques contrôlées (flue-curing). Un tel traitement produit une fumée de tabac acide (pH 5-6). Les tabacs bruns, utilisés dans les cigarettes européennes ou pour les tabacs à pipe ou à cigare, sont séchés au soleil ou à l'air libre (air-curing) après avoir subi une fermentation, dont le rôle est de baisser le contenu en alcaloïdes, naturellement plus élevé dans les tabacs bruns que dans les tabacs blonds. Ce traitement rend la fumée plus alcaline (pH 6-7 pour les cigarettes, pH 8 pour le tabac à pipe ou à cigare).

La nicotine est une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique. Le stéréoisomère naturel est la 1-nicotine, qui est pharmacologiquement de 5 à 100 fois plus actif (suivant le type d'activité spécifique) que le diastéréoisomère (Jacob *et al*, 1988). Ce dernier est présent en faible quantité dans la fumée de tabac (jusqu'à 10 % du contenu en nicotine de la fumée), mais est absent du tabac lui-même, indiquant qu'une racémisation partielle se produit lors de la combustion.

La nicotine est une base faible, volatile et sans couleur ($pK_a = 1,9$), qui acquiert une couleur brune et une odeur caractéristique de tabac au contact de l'air. Dans les conditions de pression atmosphérique normales, le point de fusion de la nicotine est «le 246° C, elle se volatilise donc dans le cône de combustion de tabac (800° C). La nicotine de la fumée inhalée est en suspension dans des gouttes de goudrons (0,3-EftS Jim) et fait ainsi parti de ce que Ton nomme la phase particularité de la fumée de tabac, Après un certain temps, comme dans le cas de la fumée libérée dans l'environnement, la nicotine quitte la phase particularité et devient un constituant de la phase gazeuse (Eudy *et al*, 1985). La nicotine sous forme de base libre est absorbée très facilement à travers les membranes à cause de sa lipophilie. En dehors de la nicotine, il y a de nombreux alcaloïdes du tabac, présentant une structurelle avec elle, qui pourraient avoir une importance pharmacologique non négligeable. Ces alcaloïdes mineurs représentent 8 à 12 % du contenu total en alcaloïdes. Le tabac commercialisé est principalement produit à partir de *Nicotiana glauca*. Dans certaines variétés de tabac, les concentrations de nicotine (*N. glauca*) ou d'anabasine (*N. glauca*) sont plus élevées que les concentrations de nicotine (Wilbert, 1987). La nicotine et l'anabasine ont des propriétés pharmacologiques qualitativement similaires à celles de la nicotine (Clark *et al*, 1965). De plus, certains de ces alcaloïdes mineurs pourraient influencer les effets de la nicotine (Stalhandske *et al*, 1982). Il n'y a pas eu encore d'études sur les effets pharmacologiques des alcaloïdes mineurs du tabac chez l'Homme.

Les récepteurs nicotinniques

La forme active de la nicotine est un ion positif dont la charge se situe sur l'azote du cycle pyrrolidinique. Cette forme active ressemble à l'acétylcholine quant à l'espace séparant les charges positives et négatives (Cynoweth *et al*, 1973). L'acétylcholine est une molécule flexible qui peut à la fois se lier aux récepteurs nicotinniques et muscarinniques. La molécule de nicotine est moins flexible et ne peut se lier au récepteur muscarinnique. La nicotine et la muscarine sont donc des agonistes spécifiques d'un seul type de récepteurs cholinergiques, d'où le nom de récepteurs nicotinniques ou muscarinniques qui caractérisent les deux sous-classes de récepteurs cholinergiques.

Facilement absorbée et distribuée dans l'ensemble du corps, la nicotine agit sur pratiquement tous les systèmes physiologiques. La nicotine se lie stéréospécifiquement aux récepteurs cholinergiques nicotinniques au niveau des ganglions du système autonome, de la médullo-surrénale, de la jonction neuromusculaire, et du cerveau. Le récepteur nicotinnique est un ionophore chemosensible composé par la juxtaposition de 5 sous-unités protéiques. Le récepteur nicotinnique de la jonction neuromusculaire est l'un des récepteurs les mieux connus (Lindstrom *et al*, 1987, Popot *et al*, 1984). Il est constitué de 4 types de sous-unités (a (2), p, j, 8). Le récepteur central, beaucoup moins bien connu (on ne sait pas encore avec précision si le récepteur central est composé de 4 ou de 5 sous-unités), est constitué seulement de sous-unités a et p. Lorsque l'acétylcholine ou la nicotine se lient au récepteur (sur les 2 sous-unités a), celui-ci change de conformation, ce qui ouvre le canal ionique, laissant entrer le sodium à l'intérieur de la cellule (dépolérisation).

Deux types de récepteurs nicotinniques semblent coexister dans le cerveau. L'une des populations présente une haute affinité pour l'acétylcholine et la nicotine et peut être mise en évidence par PH-nicotine ou l³H-acétylcholine (Chesselet, 1984).

L'autre population présente une faible affinité pour ces agonistes et peut être marquée par l'¹¹⁵I- α -bungarotoxine. Ces deux types de récepteurs pourraient médier des effets différents. Ces récepteurs centraux sont cependant mal connus et des recherches sont actuellement en cours pour élucider leurs propriétés et leurs mécanismes d'action. La connaissance de certaines propriétés de ces récepteurs, concernant en particulier le phénomène de tolérance, pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de la dépendance au tabac (Le Houezec, 1994a, Le Houezec 1994b), et seront abordés ci-dessous dans le cadre de la pharmacodynamie de la nicotine.

Effets physiologiques de la nicotine

Fumer semble produire à la fois des effets stimulants et calmants. La nicotine agit à la fois sur les systèmes sympathique et parasympathique. Ses effets sont classiquement considérés comme dose-dépendants et biphasiques, de faibles doses produisant une stimulation, de larges doses produisant une inhibition après une brève stimulation. Les effets aigus et chroniques de la nicotine peuvent être différents suivant les systèmes considérés.

□ Système nerveux central

La nicotine passe très facilement la barrière hémato-encéphalique (Henningfield, 1990, Oldendorf, 1974). La nicotine est absorbée par diffusion passive et par transport actif par le plexus choroïde (Spector *et al*, 1982). Elle est alors distribuée dans l'ensemble du cerveau avec des concentrations plus élevées dans l'hypothalamus, l'hippocampe, le thalamus, le mésencéphale, le tronc cérébral, et certaines aires corticales (Clarke *et al*, 1984, London *et al*, 1985). La nicotine se lie aussi aux neurones dopaminergiques mesolimbiques et de la voie nigro-striée (Clarke *et al*, 1985). Les techniques d'autoradiographie et de mesure d'absorption du 2-désoxyglucose montrent que l'activité métabolique est augmentée dans les régions correspondant à la présence de récepteurs de haute affinité (London *et al*, 1985). En plus de son action sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques postsynaptiques, la nicotine module aussi la libération de nombreux neurotransmetteurs et hormones. La stimulation de récepteurs presynaptiques conduit à la libération d'acétylcholine, de noradrénaline, de dopamine, de sérotonine, de vasopressine, d'hormone de croissance, et d'ACTH (Balfour, 1982, Chesselet, 1984). La plupart des effets centraux de la nicotine sont obtenus par stimulation directe au niveau cérébral. Cependant, l'activation de voies afférentes par des chémorécepteurs carotidiens ou pulmonaires pourrait aussi contribuer à ces effets (Comroe, 1960, Ginzl, 1975).

□ Systèmes endocrines

La consommation rapide de 2 cigarettes à haute teneur en nicotine (situation expérimentale), accroît les taux sanguins de catécholamines, de prolactine, d'ACTH, de 6-endorphine, d'hormone de croissance, de vasopressine et de neurophysine I (Seyler *et al*, 1986). Dans des études utilisant des sujets fumant de façon normale, les taux sanguins de vasopressine, de fi-endorphine, et de cortisol augmentent plus modestement (>Vilkins *et al*, 1982). Cependant, dans une étude mesurant la cortisolémie au

cours de la journée, aucune différence n'a été trouvée en fonction de la consommation ou de la non-consommation de tabac (Benowitz *et al*, 1984). Il est probable que des situations expérimentales telles que la consommation rapide produisent des nicotine-mies très élevées induisant des réponses endocrines très différentes de celles dues à une consommation normale. Le développement d'une tolérance aux effets de la nicotine pourrait aussi être responsable de cette différence suivant que l'on observe les effets d'une cigarette isolée ou ceux d'une consommation répétée au cours de la journée. La consommation de cigarettes a des effets anti-œstrogéniques chez la femme, conduisant à une ménopause précoce (McKinlay *et al*, 1985) et un risque accru pour l'ostéoporose (Daniel, 1976). Chez des femmes ménopausées recevant un traitement hormonal, le taux d'estrogènes circulant est moins élevé chez celles qui fument que chez celles qui ne fument pas. Il semble que fumer augmente le métabolisme hépatique (hydroxylation) de l'œstradiol (Jehsen *et al*, 1985). La nicotine, la cotinine (principal métabolite de la nicotine) et l'anabasine (autre alcaloïde du tabac) pourraient aussi être responsables d'une diminution de la conversion de la testostérone en œstrogène en inhibant une aromatase (enzyme) dans les cellules granulaires ou les trophoblastes (Barbieri *et al*, 1986a, Barbieri *et al*, 1986b).

□ Système cardio-vasculaire

De faibles doses de nicotine, équivalentes à celles obtenues par la consommation d'une cigarette, produisent des effets sympathomimétiques dose-dépendants sur le système cardio-vasculaire (Cryer *et al*, 1976). Ces effets semblent être médiés par le système nerveux central, soit après activation de voies afférentes en provenance de chémorécepteurs, soit par effet direct sur le tronc cérébral (Comroe, 1960, Su, 1982). Chez le sujet sain, la nicotine produit une accélération cardiaque, une augmentation de la pression artérielle, du volume d'éjection, et des débits cardiaque et coronaire (Nicod *et al*, 1984). Simultanément, des modifications périphériques sont observées telles qu'une vasoconstriction cutanée (associée avec une diminution de température de la peau), une vasoconstriction systémique, et une augmentation du flux sanguin musculaire. L'augmentation des taux circulants de noradrénaline et d'adrénaline reflète respectivement la stimulation des voies adrénergiques et de la médullo-surrénale. La libération de vasopressine est elle-même responsable d'une part de la vasoconstriction car un pré-traitement avec un antagoniste de la vasopressine diminue la vasoconstriction cutanée induite par la nicotine (124). On observe aussi une augmentation des concentrations circulantes en acides gras libres, en glycérol et en lactate. Un pré-traitement par des α et β bloquants supprime les effets cardio-vasculaires et métaboliques de la nicotine, indiquant que ces effets sont médiés par l'activation du système nerveux sympathique (Cryer *et al*, 1976). À plus fortes doses, la nicotine peut agir directement sur le système nerveux périphérique, stimulant les ganglions sympathiques et libérant des catécholamines surrénaliennes. Avec des doses extrêmes, telles qu'observées au cours d'un empoisonnement accidentel, la nicotine provoque hypotension et bradycardie soit par blocage ganglionnaire, par stimulation afférente vagale, et/ou un effet inhibiteur du système nerveux central (Ingenito *et al*, 1972, Porsius *et al*, 1978).

□ Système moteur squelettique

La nicotine semble avoir un effet myorelaxant sur le muscle squelettique par stimulation des cellules de Renshaw. Ces interneurons inhibiteurs réduisent le réflexe

patellaire en inhibant l'activité motrice des cellules de la racine ventrale de la moelle épinière (Domino *et al.*, 1969). La nicotine peut aussi stimuler les nerfs pulmonaires afférents, inhibant ainsi les motoneurons alpha qui agissent sur les muscles squelettiques (Ginzel, 1976). Mais la nicotine semble aussi pouvoir accroître la tension de certains muscles comme le trapezius (Fagerstrom *et al.*, 1977).

□ Système respiratoire

De faibles doses de nicotine stimulent la respiration en agissant sur les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens et aortiques. Cependant, de fortes doses de nicotine peuvent provoquer une défaillance respiratoire.

□ Système gastro-intestinal

La nicotine produit des effets divers et parfois opposés sur le système nerveux entérique qui utilise plusieurs neurotransmetteurs. De façon générale, la nicotine relâche le muscle gastrique et ralentit la vidange gastrique, inhibe les sécrétions acides gastriques et les sécrétions tampon (bicarbonate) pancréatiques, et fragilise certains mécanismes de défense de la muqueuse gastrique. Cependant, il semble que l'administration chronique de nicotine puisse stimuler les sécrétions acides (Yeomans, 1988).

□ Effets métaboliques

Les effets métaboliques de la nicotine ont été peu étudiés, il semble que des effets différentiels soient observés chez les fumeurs en fonction de leur degré de tolérance chronique (Arcavi *et al.*, 1994). Le poids corporel des fumeurs est systématiquement plus faible (3-5 kg) que celui des non-fumeurs (Wack *et al.*, 1982). Quand un fumeur s'arrête de fumer, il a tendance à prendre en moyenne les quelques kilogrammes qui le séparent du poids corporel d'un non-fumeur. Des changements de la dépense ou de la consommation énergétiques (par exemple, changements de prise alimentaire spécifique) semblent contribuer à la prise de poids consécutive à l'arrêt du tabac (Gorrod *et al.*, 1975). Les fumeurs ont cependant un métabolisme glucidique normal. L'augmentation de la dépense énergétique pourrait provenir d'un effet de la nicotine sur le métabolisme des lipides (Klesges *et al.*, 1989).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE LA NICOTINE

Pharmacocinétique et métabolisme de la nicotine

□ Absorption

L'absorption de la nicotine à travers les membranes cellulaires est de "pendante du pH. En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes. À pH physiologique (pH = 7,4), environ 31 % de la nicotine est sous forme non-ionisée et traverse très facilement et rapidement les membranes, propriété qui a été exploitée pour l'invention du système transdermique (ou «patch») à la nicotine utilisée dans l'aide à l'arrêt du tabac.

La façon dont le tabac est traité après récolte et utilisé peut produire des différences considérables quant à la rapidité et l'importance de l'absorption de la nicotine. *i-* Les utilisations rituelles (magico-religieuses) telles que la chique, le léchage, l'absorption par la boisson, ou l'administration rectale de dérivés du tabac, reposent sur une absorption gastro-intestinale de la nicotine. La nicotine est rapidement absorbée à travers les muqueuses à cause de la finesse de leur épithélium et de leur abondante irrigation sanguine. La nicotine déglutie est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Après absorption par le système porte, la nicotine subit le métabolisme hépatique pré systémique, de sorte que sa bio disponibilité est relativement faible (30-40 %). Ainsi, les voies buccales (muqueuse) et rectale sont des voies plus efficaces d'administration car elles évitent l'effet de premier passage hépatique.

Le pH de la fumée de tabac blond (flue-cured), trouvée dans la majorité des cigarettes consommées actuellement, est acide. Contrastant avec d'autres produits tabagiers comme le tabac à chiquer, à priser, à pipe ou à cigare, cette fumée ne permet qu'une faible absorption buccale, même si elle est retenue plus longtemps dans la bouche. L'inhalation est donc nécessaire pour permettre à la nicotine d'être absorbée par l'énorme surface de l'épithélium alvéolaire. Dans les poumons, la nicotine est rapidement absorbée par la circulation systémique. Cette absorption est facilitée car le flux sanguin des capillaires pulmonaires est élevé, représentant le passage de la totalité du volume sanguin chaque minute. La nicotine augmente rapidement lors de la consommation d'une cigarette, et atteint un pic plasmatique à la fin de celle-ci. Ainsi, la nicotine absorbée par la fumée de tabac se distribue rapidement dans divers organes, dont le cerveau.

La cinétique d'absorption de la nicotine peut être examinée en détail en utilisant les données pharmacocinétiques et la technique mathématique de la déconvolution (Benowitz *et al.*, 1988). Cette procédure implique une administration intraveineuse de nicotine pour déterminer sa cinétique d'élimination puis la mesure de la nicotine après absorption de nicotine par la fumée de cigarette ou par un autre mode d'administration. En utilisant les concentrations plasmatiques après n'importe quel mode d'administration et la fonction représentant la courbe d'élimination calculée après la dose intraveineuse, cette technique permet d'estimer la vitesse d'absorption de la nicotine à tout instant. Cette méthode montre que la nicotine est absorbée très rapidement à partir de la fumée de cigarette, et que cette absorption est terminée à la fin de la consommation de celle-ci. Au contraire, l'absorption à partir de produits non fumés (chique, prise, gomme à la nicotine) subit un certain délai et atteint un pic environ 30 minutes après le début de l'administration. L'absorption continue pendant l'encore plus de 30 minutes après que le produit ait été retiré de la bouche. Cette dernière phase reflète probablement l'absorption retardée de la nicotine déglutie (absorption intestinale). Les données de cette étude montrent que l'absorption de la nicotine présente des variations interindividuelles considérables, à la fois en ce qui concerne la vitesse et l'importance de l'absorption.

Fumer est un mode unique d'administration car l'entrée dans la circulation se fait directement par le système veineux pulmonaire plutôt que par la circulation systémique ou portale. Le comportement tabagique est complexe, et les fumeurs peuvent contrôler très précisément la dose qu'ils s'administrent bouffée par bouffée. Cette dose de nicotine est de "pendante de l'intensité, la durée et le nombre des bouffées, de la profondeur de l'inhalation, et du degré de dilution de la fumée avec l'air inspire. À cause de la complexité de ce procédé d'administration, il est impossible de prédire la dose de nicotine absorbée à partir du contenu en nicotine du tabac. Dans une étude,

la dispersion de la dose absorbée par des sujets expérimentaux a été de 0,4 à 1,6 mg par cigarette, et n'était pas corrélé au taux de nicotine des cigarettes fumées (Benowitz *et al.*, 1984).

Le même phénomène est observé avec le tabac mâché ou la gomme à la nicotine utilisée dans l'aide au sevrage tabagique. L'intensité avec laquelle le produit est mâché, la quantité de nicotine déglutie, et les paramètres locaux d'absorption (muqueuse buccale) peuvent influencer l'absorption. Une variation de 1 à 3 a été observée dans une étude dans laquelle des mâcheurs de gomme utilisaient 10 gommes par jour, mâchées chacune pendant 30 minutes (Benowitz *et al.*, 1987). Cependant, puisque l'absorption de nicotine par la gomme est lente et persiste longtemps après l'arrêt, l'ajustement des doses ne peut être aussi précis qu'avec la fumée de cigarettes. Il en est de même avec les systèmes transdermiques qui n'offrent aucune possibilité d'ajustement.

□ Distribution

Après inhalation, la nicotine atteint le cerveau en une dizaine de secondes, plus rapidement qu'après une injection intraveineuse. La nicotine est ensuite abondamment et rapidement distribuée dans l'ensemble du corps avec un volume de distribution à l'équilibre de l'ordre de 180 litres (2,6 L/kg).

Une simulation des concentrations en nicotine dans différents organes après absorption pulmonaire a été réalisée à partir de données obtenues chez le lapin (Benowitz *et al.*, 1990). Les concentrations artérielles et cérébrales augmentent très rapidement après l'exposition pulmonaire puis déclinent sur une période de 20 à 30 minutes alors que la nicotine se redistribue dans d'autres tissus, en particulier les muscles squelettiques. Dans les toutes premières minutes, la concentration est beaucoup plus élevée dans le sang artériel que dans le sang veineux. Cette différence a été observée à la fois chez le lapin, après injection intraveineuse rapide (Porchet *et al.*, 1987), et chez l'homme, après consommation de cigarette (Henningfield *et al.*, 1990). Par la suite, les concentrations veineuses décroissent plus lentement, reflétant la redistribution à partir des tissus corporels et la vitesse d'élimination. Le rapport des concentrations cérébrale/veineuse est le plus élevé à la fin de la période d'exposition, puis décroît progressivement dès que la phase d'élimination entre en jeu. L'importance de ce déséquilibre entre ces concentrations est discutée parallèlement aux effets pharmacologiques dans le paragraphe sur la pharmacodynamie.

Au contraire de l'inhalation, l'absorption par les voies orale ou transdermique produit une augmentation graduelle de la concentration cérébrale avec des rapports de concentrations cérébrale/veineuse et artérielle/veineuse plus faibles.

□ Elimination

La nicotine est métabolisée principalement dans le foie, mais aussi un peu au niveau des poumons et des reins (Turner *et al.*, 1975). L'excrétion rénale de nicotine non transformée dépend du pH et du flux urinaires, et représente habituellement 5 à 10 % de l'élimination totale. La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (Benowitz *et al.*, 1982).

Les métabolites primaires de la nicotine sont la cotinine et le N'-oxyde de nicotine.

La cotinine est le produit d'une oxydation hépatique par des cytochromes P-450 (Benowitz *et al.*, 1990). Elle est ensuite elle-même métabolisée, excepté environ 17 %, qui sont excrétés inchangés dans l'urine. La trans-3'-hydroxycotinine est le métabolite majeur de la cotinine. Le N-oxyde de cotinine et la 5'-hydroxycotinine sont aussi identifiés dans l'urine humaine (Gorrod *et al.*, 1975, Shulgin *et al.*, 1987). La demi-vie de la cotinine étant plus longue (environ 16 heures), elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, en particulier pour vérifier l'abstinence tabagique d'un fumeur en sevrage. La trans-3'-hydroxycotinine, dont la concentration urinaire est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la cotinine, pourrait aussi être un marqueur de choix lorsqu'une méthode d'analyse de routine sera disponible (Jacobs *et al.*, 1988). Cependant, comme l'utilisation de nicotine est de plus en plus fréquente dans le traitement du sevrage tabagique (gomme ou système transdermique), les marqueurs de la nicotine ne sont plus d'une grande utilité pour attester de l'abstinence tabagique. La mise au point d'un dosage de routine pour des alcaloïdes mineurs tels que l'anabasin ou l'anatabine, qui sont présents dans le tabac mais pas dans les préparations pharmaceutiques de nicotine, devraient grandement améliorer cette situation.

□ Exposition circadienne liée à l'usage du tabac

La connaissance de la demi-vie d'élimination d'une substance pharmacologique est utile pour prédire la quantité accumulée dans l'organisme au cours d'une administration répétée et le profil de son élimination lors de l'arrêt de l'administration. Avec une demi-vie d'élimination de l'ordre de 2 heures, la nicotineémie augmente régulièrement sur une période de consommation de 6 à 8 heures (3 à 4 demi-vies) et persiste à un niveau significatif pendant environ la même durée après l'arrêt. Ainsi, la consommation de cigarette expose le fumeur à des concentrations pharmacologiquement actives 24h/24. Cependant, comme nous le verrons dans le paragraphe sur la pharmacodynamie, une tolérance s'installe graduellement au cours de la journée envers de nombreux effets de la nicotine. L'abstinence nocturne permet d'éliminer une très grande partie de la nicotine accumulée et une responsabilisation envers ses effets.

Pharmacodynamie de la nicotine

La pharmacodynamie est l'étude de la relation entre la concentration d'une substance dans l'organisme et ses effets. Ce paragraphe illustrera l'aide que peut apporter la pharmacodynamie de la nicotine pour une meilleure compréhension de certaines conséquences de la consommation tabagique. Deux points sont particulièrement importants : la relation dose-réponse complexe de la nicotine et le développement d'une tolérance envers ses effets après répétition des doses.

□ Relation dose-réponse

La nicotine est connue pour avoir une relation dose-réponse complexe. Sur des préparations expérimentales, de faibles doses de nicotine provoquent une stimulation ganglionnaire, alors que de fortes doses produisent un blocage ganglionnaire après une brève stimulation (Comroe, 1960). Cette réponse biphasique est observée aussi

in vivo, bien que ses mécanismes soient beaucoup plus complexes (voir les effets cardio-vasculaires ci-dessus). Cependant, la comparaison des effets aigus de la nicotine avec ceux dus à l'usage chronique du tabac doit être faite avec précautions. Avant d'extrapoler les données pharmacologiques de l'animal à l'homme, les concentrations sanguines doivent être mesurées afin de s'assurer que les effets sont étudiés dans des limites de la courbe dose-réponse observable chez les fumeurs.

□ Tolérance envers la nicotine

Une meilleure connaissance du phénomène de tolérance aux effets de la nicotine pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de la dépendance au tabac. La tolérance est habituellement définie comme une diminution des effets d'une substance pharmacologique après répétition des doses, ou en d'autres termes, par le besoin d'augmenter les doses pour obtenir un effet identique à celui de la première dose. La tolérance pharmacodynamique peut être définie plus avant comme une diminution de l'effet observé pour une concentration donnée au niveau du site récepteur de cette substance (souvent estimée par la concentration sanguine). La tolérance pharmacocinétique implique une induction enzymatique (métabolique) qui résulte en une diminution de l'effet pharmacologique après répétition des doses. Ce second type de tolérance n'apparaît pas comme un mécanisme significativement implique dans le développement de la tolérance envers la nicotine. Si une tolérance se développe après seulement une ou deux doses, elle est définie comme tolérance aiguë. Si elle se développe plus lentement, après un usage prolongé, la tolérance est dite chronique. On a parfois tendance à appeler tolérance les différences individuelles de sensibilité envers une substance, il faut plutôt parler dans ce cas de «sensibilité initiale».

Bien que les études sur la tolérance aiguë envers la nicotine aient débuté avec les travaux de Langley et ses collaborateurs il y a environ un siècle, peu de choses ont été mises en évidence jusqu'à très récemment sur les relations entre les effets de la nicotine et sa concentration sanguine. Les effets de la nicotine donnée en injection prolongée par voie veineuse (Benowitz *et al*, 1982), ou de manière à simuler la consommation de cigarettes par des séries d'injections données sous forme de bolus toutes les 30 minutes pendant 3 heures (Rosenberg *et al*, 1980), ont montré le même type de réponse qu'après la consommation de cigarettes. L'accélération cardiaque et l'accroissement de la pression artérielle apparaissent rapidement après le début de l'administration, mais n'augmentent ensuite que modérément lorsque la nicotineémie continue de croître. Ces données indiquent un développement très rapide d'une tolérance aiguë aux effets cardio-vasculaires, mais il s'agit d'une tolérance incomplète car ces réponses restent supérieures à leur niveau de base d'avant l'injection. Au contraire, la température cutanée, reflétant l'effet vasoconstricteur de la nicotine, suit de façon inversement proportionnelle l'augmentation et la diminution de la nicotineémie, ne montrant par là aucun signe de tolérance.

Cependant, la concentration veineuse peut ne pas refléter directement la concentration au niveau du site d'action. Afin d'examiner l'importance de cette cinétique de distribution dans le développement apparent d'une tolérance aiguë envers la nicotine, Porchet et collaborateurs (Porchet *et al*, 1987) ont comparé les effets d'une pré-injection lente ou rapide (2 min) suivie d'une injection prolongée (30 mn). Les nicotineémies mesurées, similaires dans les deux situations, ne permettaient pas d'expliquer l'effet sur l'accélération cardiaque plus intense observée* dans la condition de pré-injection rapide comparée à la pré-injection lente. Les concentrations cérébrales ont

alors été simulées à partir d'un modèle incorporant les cinétiques de distribution dans le sang artériel et dans le cerveau obtenues chez l'animal. Alors qu'une analyse pharmacodynamique des effets basée sur les données veineuses, sous-estimait les concentrations cérébrales, indiquait une tolérance aiguë, une analyse basée sur les concentrations cérébrales estimées ne montrait aucune tolérance. En d'autres termes, la concentration cérébrale de nicotine reflète plus exactement la réponse cardiaque que ne le fait la concentration veineuse.

Plus tardivement par contre, un pic de nicotineémie observé* vers 30 minutes n'était pas accompagné d'un effet sur la fréquence cardiaque. Ceci ne pouvait alors pas être interprété comme l'effet d'une tolérance due à une cinétique de distribution mais bien comme une réelle tolérance. Pour définir le décours temporel de l'apparition et la disparition de cette tolérance, une nouvelle étude fut conduite où les sujets reçurent des paires d'injections prolongées séparées par des temps variables (Porchet *et al*, 1988). Malgré une nicotineémie plus élevée après la seconde injection qu'après la première (accumulation des doses), les effets cardiaque et subjectif étaient moindres lorsque les injections étaient séparées de 60 ou 120 minutes. Si 210 minutes séparaient les deux injections, les réponses de base étaient totalement restaurées. Le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique développe à partir de ces données indique une demi-vie de développement et de régression de la tolérance d'environ 35 minutes. Ainsi, après 1,5 à 2 heures (3 demi-vies) d'exposition à une concentration d'équilibre («steady-state»), la tolérance est presque entièrement développée. Ce modèle suggère aussi que la tolérance n'est pas totale, et que 20 à 25 % de l'effet pharmacologique attendu pour une telle nicotineémie dans un état de non-tolérance, persiste.

Les études pharmacodynamiques suggèrent que les effets de la nicotine perdurent tout au long du cycle quotidien de consommation tabagique malgré le développement d'une certaine tolérance aiguë. L'intervalle séparant deux cigarettes est probablement influencé en partie par les fluctuations de cette tolérance au cours de la journée. La première cigarette de la journée produit un effet pharmacologique substantiel, mais dans le même temps la tolérance commence à croître. Le temps s'écoulant jusqu'à la cigarette suivante pourrait être déterminé par le temps nécessaire à une certaine régression de la tolérance, mais avant que ne se développent de trop sévères symptômes de sevrage. Avec l'accumulation des cigarettes fumées, la nicotine s'accumule dans l'organisme, provoquant une tolérance plus importante, et lorsque la nicotineémie décroît, des symptômes de sevrages plus intenses. Des concentrations cérébrales transitoirement élevées après chaque cigarette pourraient permettre de dépasser partiellement la tolérance, mais leurs effets renforçateurs auraient tendance à s'estomper au cours de la journée. Avec une demi-vie de 2 heures, la nicotine est pratiquement éliminée en totalité après une nuit d'abstinence, permettant ainsi la resensibilisation envers les effets de la nicotine (Benowitz, 1990). Une resensibilisation totale peut cependant, nécessiter plusieurs jours d'abstinence (Lee *et al*, 1987).

D'une certaine façon, les propriétés observées sur les récepteurs cholinergiques H nicotiques (voir chapitre 2) peuvent être mises en parallèle avec les phénomènes de tolérance qui jouent certainement un rôle important dans la dépendance: La régulation normale en pharmacologie des récepteurs, est qu'une exposition chronique à un agoniste J3 (molécule qui se fixe sur le récepteur et mime l'effet du neurotransmetteur) produit une «down-regulation» (diminution du nombre de récepteurs), alors qu'une exposition chronique à un antagoniste (molécule qui se fixe sur le récepteur et empêche l'action du neurotransmetteur) produit l'effet opposé, une «up-regulation». Le récep-

teur à la nicotine présente l'effet inverse. Il subit une «up-regulation» [19] en présence de nicotine, son agoniste, car il semble que lorsque la nicotine se lie au récepteur, celui-ci change de conformation et devient incapable d'être stimulé de nouveau pendant un certain temps. Ce phénomène est connu sous le nom de «sensibilisation» et est probablement responsable de la tolérance aiguë aux effets de la nicotine. Cependant, le lien entre la désensibilisation et l'augmentation du nombre de récepteurs n'a pas encore été clairement établi. En effet, une injection unique de nicotine, qui produit certainement une désensibilisation, est sans effet sur le nombre de récepteurs (Wonnacott, 1990).

La tolérance chronique envers la nicotine, qui est mal connue mais qui est probablement liée au phénomène d'«up-regulation», nécessiterait une étude plus approfondie chez l'homme.

PSYCHOPHARMACOLOGIE DE LA NICOTINE

Effets affectifs et cognitifs sous-tendant la dépendance

Pourquoi certaines personnes fument-elles, alors que d'autres ne fument pas? Une réactivité différente aux effets de la nicotine pourrait en être à l'origine (Pomerleau *et al.*, 1993). Il est tentant de penser que les individus les plus susceptibles de tirer bénéfice des propriétés renforçatrices de la nicotine, par exemple stimulantes, sont justement ceux qui présentent plus de risques de devenir dépendants. Des caractéristiques psychobiologiques individuelles pourraient expliquer pourquoi certains individus sont plus susceptibles que d'autres de devenir dépendants. Certains traits de personnalité comme la recherche de sensations sont plus dominants chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Carton *et al.*, 1994). On a pu montrer chez l'animal, par exemple, que des caractéristiques comme la recherche de nouveauté vont de paire avec une susceptibilité aux substances d'abus comme les amphétamines, la cocaïne ou la nicotine (Dellu *et al.*, 1993). Il se pourrait que les chercheurs de sensations trouvent dans la nicotine un moyen de se stimuler.

L'absorption de nicotine par la fumée de tabac inhalée est une voie d'administration ayant un fort pouvoir d'assuétude car, comme nous l'avons vu plus haut, la nicotine est absorbée par la circulation pulmonaire plutôt que par la circulation portale ou systémique, et atteint rapidement le cerveau. Or, on considère qu'une substance psychoactive est d'autant plus addictive que le renforcement qu'elle procure par son effet central est proche du comportement d'administration.

La dépendance au tabac pourrait être maintenue par une association d'effets positifs sur les fonctions cognitives (Waburton, 1987, Wesnes *et al.*, 1984) et sur l'humeur (Carton *et al.*, 1994), et d'un évitement des effets négatifs du sevrage (Henningfield *et al.*, 1990). Les fumeurs ont différentes motivations pour fumer, mais la plupart d'entre eux prétendent que cela produit à la fois une stimulation intellectuelle, particulièrement avec les premières cigarettes de la journée, et un effet relaxant, particulièrement dans les situations stressantes (Carton *et al.*, 1994, McKennell, 1970, Russell *et al.*, 1974).

Les effets positifs de la nicotine sur les performances cognitives ont souvent été expliqués en fonction de la courbe classique de vigilance en «U inverse». Sur cette courbe, les extrêmes (hypo- et hyper vigilance) sont associés à une faible performance, alors qu'un niveau «optimal» entre ces extrêmes permet une bonne perfor-

mance. Des effets différentiels peuvent être observés en fonction de la difficulté de la tâche. Les études sur les performances humaines ont montré que la performance dans des tâches simples est améliorée par un haut niveau d'éveil (arousal), mais que la performance dans des tâches complexes est altérée par un haut niveau d'éveil. Le niveau d'éveil semble résulter d'un équilibre dynamique entre deux systèmes (Routtenberg, 1968). Le système réticulaire activateur ascendant active de façon tonique le cortex, et le système limbique focalise l'attention sur les stimulations pertinentes. Une efficacité comportementale maximale, quelles que soient les circonstances, nécessite un équilibre optimal de l'activité de ces deux systèmes. De plus, il semble que l'obtention d'un niveau optimal d'éveil soit renforçateur comme peuvent l'être d'autres comportements de recherche (Ashton *et al.*, 1989). Les «drogues» (sens anglo-saxon englobant les médicaments) ou les comportements qui facilitent l'obtention d'un niveau d'éveil optimal pourraient donc stimuler les systèmes de récompense. Il semble que la nicotine soit capable de moduler ainsi le niveau d'éveil, et que fumer puisse être vu comme un moyen efficace de faire varier son niveau d'éveil de façon à obtenir un fonctionnement mental optimal et comme une possibilité de faire face aux besoins changeants de la vie quotidienne.

Malgré les critiques portant sur l'interprétation de la notion d'éveil dans le domaine de la vigilance, certains chercheurs suggèrent que les variations d'éveil cortical induites par la nicotine sont à l'origine des effets bénéfiques de la consommation de cigarettes dans des tâches d'attention soutenue. Cependant, la pertinence de cette interprétation a récemment été remise en question en soulignant qu'il était difficile de concevoir que les effets du tabac, ou de la nicotine, sur la performance ne puissent être expliqués qu'avec un concept aussi simple que l'éveil cortical ou la vigilance (Church, 1989, Knott, 1989, Vanderwolf *et al.*, 1981). On ne peut pas expliquer ces effets de la nicotine comme l'activation d'un processus unique, car les signes électroencéphalographiques d'activations ne sont qu'un indice de l'éveil cortical. De plus, les études cognitives utilisant l'EEG conduisent souvent leurs investigateurs vers des hypothèses qui nécessiteraient d'être testées dans le cadre de tâches cognitives. Il est cependant souvent difficile de traduire des concepts physiologiques en hypothèses cognitives testables.

Il reste une question en suspens concernant les effets de la nicotine sur les performances qui est cruciale pour comprendre pourquoi les gens fument. C'est de savoir si l'amélioration du fonctionnement mental observée après consommation de cigarette est principalement due au soulagement de la détérioration de performance causée par le sevrage ou à une facilitation directe des performances (U.S. Department of Health and Human Services, 1988). Le sevrage de nicotine provoque des changements pénibles de l'humeur et du comportement, qui peuvent décourager les fumeurs de tenter un sevrage ou provoquer une rechute chez un fumeur abstinent (Gilbert, 1979, Hughes *et al.*, 1990). Nombre d'études ont montré que la nicotine améliore les performances dans un large éventail de tâches nécessitant l'attention sélective ou soutenue, la distraction, l'apprentissage et la mémoire, et le contrôle moteur (U.S. Department of Health and Human Services, 1988). Malheureusement, l'utilité des résultats de ces études est limitée par des problèmes méthodologiques. La plupart de ces études ont en effet comparé des fumeurs en libre consommation à des fumeurs abstinents. Peu d'études ont inclus des non-fumeurs comme groupe contrôle. Qu'un fumeur qui fume soit plus performant qu'un fumeur abstinent, ne permet pas de savoir si fumer améliore les performances au-delà d'une ligne de base, si fumer soulage les effets délétères du sevrage sur la performance, ou si les deux coexistent. De plus, alors que le

rôle de la nicotine est toujours mis en avant, il a rarement fait l'objet d'une investigation directe. La plupart des études de laboratoire ont manipulé expérimentalement le type (tenant compte des taux de nicotine et de goudrons déterminés par une machine à fumer), ou le nombre de cigarettes fumées, mesures qui ne prennent pas en compte la très grande variabilité interindividuelle du comportement tabagique et de l'absorption de nicotine. Dans la plupart des études cherchant à évaluer les effets de la consommation de cigarettes sur la performance, ni la quantité de nicotine effectivement absorbée, ni la nicotineémie (reflétant cette dernière) ne sont mesurées ou contrôlées. Souvent même, la consommation récente des sujets, reflétant la dureté d'abstinence, n'est pas standardisée ni/ou indépendamment contrôlée.

La psychologie cognitive a montré que la performance, quelle que soit la tâche, peut être décomposée en un certain nombre d'étapes sous-jacentes de traitements spécialisés. Même en assumant que les effets de la nicotine soient directs, on ne peut pas savoir si l'amélioration de la performance par la nicotine est due à des changements intervenant sur des étapes spécifiques du traitement de l'information, ou à un effet plus global sur l'ensemble des processus mentaux.

Traitement de l'information

□ Études électroencéphalographiques

L'électroencéphalogramme (EEG) est un signal complexe composé de différentes ondes. L'analyse de puissance spectrale est souvent utilisée chez l'homme pour quantifier l'EEG en fonction de la distribution et de l'amplitude des ondes cérébrales de différentes fréquences. Trois rythmes principaux sont modifiés par la nicotine : les rythmes alpha (8-13 Hz), bêta (13-20 Hz), et thêta (4-7 Hz). La nicotine produit une activation corticale avec désynchronisation de l'EEG, habituellement associée à l'éveil (U.S. Knott *et al*, 1977, Kumar *et al*, 1977). La nicotine diminue la puissance (amplitude) des rythmes alpha et thêta, et augmente la fréquence des rythmes alpha et bêta. Ces effets ressemblent à ceux produits par une stimulation électrique du système réticulaire ascendant mésencéphalique (Hobson *et al*, 1980). Une libération d'acétylcholine induite par la nicotine pourrait être responsable de la désynchronisation de l'EEG observée (Armitage *et al*, 1969). Bien que les fumeurs prétendent fumer à la fois pour se stimuler et pour se relaxer (McKinnell, 1970, Russell *et al*, 1974), il n'y a jamais eu de mise en évidence d'un effet sédatif sur l'EEG dans les conditions normales. Cependant, dans la plupart des études sur l'EBG, l'enregistrement s'est fait dans des conditions d'éveil faible (yeux fermés), conduisant à la conclusion que fumer augmente, plutôt que ne diminue, l'éveil cortical. Il est hautement probable que dans de telles conditions réduites d'éveil, n'importe quelle activité mentale ou physique puisse avoir des effets similaires sur l'EEG (Church, 1989), mettant en évidence l'importance du contexte comportemental (sujet impliqué dans une tâche vs sans tâche). Golding et Mangan ont trouvé que fumer était associé à une stimulation de l'EEG (indexé par une diminution de P amplitude alpha) dans des conditions d'isolation sensorielle, et à une sédation de l'EEG (augmentation de l'amplitude alpha) dans des conditions de stress, lorsque les sujets étaient exposés à des salves de bruit blanc (Golding *et al*, 1982a, Golding *et al*, 1982b, Mangan *et al*, 1978). Pickworth, Herning et Henningfield (Pickworth *et al*, 1986, Pickworth *et al*, 1989) ont trouvé des effets négligeables lorsque l'EEG était enregistré au cours d'une tâche, par rapport à une condition sans tâche. De même, dans une expérience étudiant

les effets de la consommation de cigarettes sur la performance dans une tâche de traitement de l'information rapide sous l'influence d'un son distracteur, Hasenfratz et collaborateurs (Hasenfratz *et al*, 1989) ont trouvé que fumer réduit l'effet de désynchronisation de l'EEG induit par le bruit. Us concluent que fumer pourrait partiellement permettre d'éviter le stress, indiquant ainsi un effet tranquilisant pouvant faciliter les processus attentionnels. Ces résultats suggèrent aussi que ces effets pourraient agir comme une barrière sensorielle dont le rôle serait de bloquer les stimulations environnementales non pertinentes ou perturbatrices.

Le sevrage de nicotine affecte aussi l'EEG. L'abstinence de tabac est marquée par l'apparition de signes de sédation sur l'EEG (diminution des fréquences alpha et bêta, et augmentation de la puissance du rythme thêta), signes qui disparaissent avec la reprise de consommation de tabac ou l'apport substitutif de nicotine (Pickworth *et al*, 1986, Pickworth *et al*, 1989). Ces résultats ont été interprétés comme indiquant que la nicotine facilite à la fois l'éveil cortical et les processus cognitifs. Cependant, les fumeurs ne subissent pas habituellement de telles périodes d'abstinence et les effets associés au comportement tabagique normal sont probablement moins intenses et plus difficiles à interpréter.

Récemment, Gilbert et collaborateurs (Gilbert *et al*, 1989) ont trouvé que durant une situation stressante, fumer affectait plus l'enregistrement de l'EEG de l'hémisphère droit que celui de l'hémisphère gauche. D'autres évidences suggèrent que l'hémisphère gauche est plus concerné par les processus cognitifs que par les processus affectifs (Davidson, 1983). Les auteurs avancent alors que la nicotine pourrait avoir des effets différentiels sur les deux hémisphères afin d'influencer soit les processus cognitifs, soit les processus affectifs. Une étude de Knott ne continue pas d'effets hémisphériques différentiels de la nicotine (Knott, 1989). Il a étudié les effets de cigarettes à contenu faible, moyen ou élevé en nicotine et goudrons, par rapport à une condition contrôle (sham smoking) sur l'EEG quantitatif de repos (enregistre avec 16 électrodes) de fumeurs abstinents. Knott a trouvé un effet dose-réponse de diminution de la puissance des rythmes alpha et thêta liée à une distribution postéro-antérieure sur le scalp. Avec les cigarettes à faible rendement ce sont les amplitudes occipito-pariétales alpha et thêta qui semblent altérées. Cet effet s'étend aux régions centrales avec les cigarettes à rendement moyen, et aux régions frontales et préfrontales avec les cigarettes à rendement élevé. Knott interprète ses résultats avec prudence comme supportant l'hypothèse d'un effet positif de la nicotine sur les fonctions cognitives, en spéculant sur un effet régional : les tâches les plus complexes nécessitant l'activation, par de fortes doses de nicotine, des régions hiérarchiquement les plus importantes (le cortex frontal).

□ Études comportementales

Les fonctions cognitives humaines ont classiquement été mesurées par des paramètres comportementaux comme le temps de réaction (TR) et les erreurs commises (fréquence et type). Les paradigmes fondamentaux utilisés pour étudier les effets de la nicotine sur l'attention font appel à des tâches de vigilance. L'attention des sujets est focalisée sur un ou plusieurs stimuli durant de longues périodes. Les sujets doivent alors détecter, et répondre à de petits changements peu fréquents d'un stimulus. Utilisant la théorie de détection du signal, la performance est exprimée en terme de sensibilité au stimulus (d') et de critère de réponse (β). La sensibilité au stimulus repose sur la proportion de signaux correctement détectés (bonne réponse), et sur le

nombre d'occasions ou un signal est détecté alors qu'aucun n'a été présenté (fausse alarme). Le critère de réponse reflète la stratégie adoptée par le sujet et vise à maximiser les bonnes réponses et minimiser les fausses alarmes. Changer son critère de réponse est un moyen de maintenir la sensibilité au stimulus lorsque la tâche devient plus difficile. Donc, la mesure de la performance dans des tâches de vigilance nécessite de mesurer à la fois la sensibilité et le critère de réponse, car des changements de ce dernier peuvent refléter des changements de stratégie qui ne peuvent être détectés lorsque l'on ne mesure que la sensibilité au stimulus.

Wesnes et Warburton ont conduit plusieurs études sur les effets de la nicotine sur les performances humaines avec de tels paradigmes. Dans leurs travaux initiaux (Wesnes *et al.*, 1978), ils ont trouvé que fumer une cigarette toutes les 20 minutes aidait les fumeurs à maintenir leur sensibilité au stimulus dans des séances de 80 minutes d'une tâche de vigilance visuelle dérivée du test de l'horloge de Mackworth (Mackworth, 1950). Au contraire, la sensibilité diminuait rapidement chez un groupe de non-fumeurs ou dans un groupe de fumeurs abstinents. Dans une tâche auditive, ils trouvèrent que la sensibilité au stimulus était maintenue chez des fumeurs fumant des cigarettes de tabac, mais pas chez ces mêmes fumeurs lorsqu'ils fumaient des cigarettes placebo (Wesnes *et al.*, 1978). Afin de déterminer si la nicotine était responsable de ces effets, Wesnes et collaborateurs (Wesnes *et al.*, 1983) administrèrent, à des fumeurs abstinents et des non-fumeurs, de la nicotine par voie orale (comprimés imprégnés de nicotine maintenus dans la bouche pendant 5 minutes pour permettre une absorption buccale). Les sujets recevaient 3 comprimés contenant 0, 1 ou 2 mg de nicotine à 20 minutes d'intervalle. La nicotine s'opposait à la diminution de la sensibilité au stimulus observée au cours du temps, à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs. Aucun effet sur les fausses alarmes n'a été observé, indiquant que la nicotine permet le maintien de la sensibilité en s'opposant à la diminution du nombre de bonnes réponses observée dans la condition placebo (0 mg). Dans une étude antérieure sur les effets de la nicotine sur l'attention, Wesnes et Warburton (Wesnes *et al.*, 1978) avaient trouvé des effets similaires de la nicotine (comprimés à sucer) sur la performance de fumeurs, mais aucun effet chez des non-fumeurs.

Un autre paradigme couramment utilisé pour étudier la vigilance, est le test de traitement de l'information visuelle rapide (rapid visual information processing (RVIP) task). Des séries de chiffres (1 à 8) sont présentées aux sujets à la vitesse de 100 par minute. Les sujets doivent répondre en appuyant sur un bouton lorsqu'ils détectent des séquences cibles de 3 chiffres pairs ou de 3 chiffres impairs consécutifs. La performance est mesurée par le temps de réaction, la sensibilité au stimulus et les erreurs. Wesnes et Warburton (Wesnes *et al.*, 1983) ont trouvé une amélioration de la performance après cigarettes chez des fumeurs abstinents, alors que le maintien de l'abstinence ou l'utilisation de cigarettes placebo produisait une dégradation de la performance. Dans une autre étude, il a administré de la nicotine (0,5 - 1,0 et 1,5 mg) ou de la scopolamine (antagoniste muscarinique) à des sujets non-fumeurs impliqués dans le test RVIP (Wesnes *et al.*, 1984). La performance était améliorée avec la dose de 1,5 mg, et la scopolamine s'opposait aux effets de la nicotine. Ces auteurs ont conclu que l'amélioration des performances humaines par la nicotine était dépendante d'une stimulation du système cholinergique central. Wesnes et Revell (Wesnes *et al.*, 1984), comparant les effets de la nicotine et de la scopolamine chez des fumeurs et des non-fumeurs, ont trouvé des résultats similaires. Utilisant le même test, Revell (Revell, 1988) a analysé les effets de la consommation de cigarettes, comparé au «sham smoking» (tirer sur une cigarette non allumée), soufflée par soufflette,

chez des fumeurs abstinents depuis environ 12 heures. La performance était améliorée après consommation de cigarettes réelles, dès la seconde bouffée, et maintenue pendant toute la durée de l'épreuve. Malheureusement, les effets n'ont pas été étudiés en fonction de la nicotineémie, ni dans une population contrôlée de non-fumeurs.

Dans une étude sur les effets cognitifs de la nicotine administrée par la gomme après 12 heures d'abstinence (Snyder *et al.*, 1989), la nicotine améliorait la performance dans une batterie de tests cognitifs. Cependant une fois de plus, cette étude ne comportait ni groupe contrôlé de non-fumeurs, ni mesure de l'absorption de nicotine. Dans une autre étude, la même équipe testa les effets du sevrage sur une période de 10 jours en utilisant la même batterie de tests (Snyder *et al.*, 1989). La dégradation de la performance apparaît dès la quatrième heure après le début du sevrage, atteint un maximum entre 24 et 48 heures, puis retourne vers la ligne de base. Cependant, certains déficits perdurent tout au long des 10 jours d'abstinence. La reprise de la consommation de cigarettes, à la fin de cette période, produit une récupération totale de la performance en moins de 24 heures. Les résultats de ces deux études, bien que très intéressants, sont difficiles à comparer avec ceux d'autres études, car les sujets étaient caractérisés par les auteurs comme étant des fumeurs plus dépendants et moins éduqués que ceux d'études comparables. De même, la batterie de tests cognitifs n'avait jamais été utilisée auparavant avec le tabac ou la nicotine, et aucune tentative n'a été faite pour essayer de disséquer les composantes cognitives sous-tendant la performance dans ces tâches (attention, évaluation du stimulus, choix de la réponse, mémoire...).

□ Étude des potentiels évoqués cognitifs

Comme Church (24) le suggère dans sa revue sur les effets du tabac sur l'EEG, il est important d'étudier ces effets dans des situations réalistes où les sujets doivent réaliser une épreuve. Les paramètres comportementaux (TR, erreurs, etc.) ou électrophysiologiques (EEG, réponse électrodermale) sont limités car ils ne représentent que l'aboutissement d'un grand nombre de processus sous-jacents et de leurs interactions. Nombre de chercheurs ont montré que les potentiels évoqués cognitifs (event-related potentials = ERP), extraits et moyennés à partir d'une fenêtre temporelle d'EEG liée à l'apparition d'un stimulus ou d'une réponse, représentent un outil beaucoup plus puissant pour l'analyse des processus perceptivo-cognitifs (Donchin, 1979, Donchin *et al.*, 1986). Les potentiels évoqués cognitifs (ERP) reflètent des événements neuroaux qui sont liés dans le temps à des événements sensoriels, cognitifs et/ou moteurs liés à la réalisation d'une tâche. Ils donnent une information sur différents aspects de la cognition, comme l'attention, l'évaluation du stimulus, ou encore la préparation et l'exécution de la réponse, et peuvent aider à comprendre les effets de substances pharmacologiques ou de pathologies sur les performances cognitives. La variation contingente négative (VCN), une composante des ERP, est un potentiel négatif qui se développe entre l'apparition d'un stimulus avertisseur (S1) et celle d'un stimulus impératif (S2) nécessitant de la part du sujet d'expérience de donner une réponse, en appuyant sur un bouton par exemple. La VCN paraît refléter la préparation du cerveau à traiter le second stimulus et à y répondre. De faibles doses de 3 nicotine augmentent la magnitude (mesurée par l'aire sous la courbe) de cette onde, alors que de fortes doses semblent la réduire (Ashton *et al.*, 1980). Les auteurs interprètent leurs résultats en terme de modulation de l'éveil ou de l'attention, suggérant que les fumeurs auraient la possibilité de moduler leur niveau d'activation en régu-

lant leur prise de nicotine, améliorant ainsi leur performance dans toutes sortes de situations.

La latence de l'onde P₃ ou P₃₀₀ des ERP, qui apparaît entre 300 et 600 millisecondes (ms) poststimulus, est fonction des mécanismes d'évaluation perceptive (caractéristiques du stimulus) et varie peu en fonction des caractéristiques de la réponse motrice. L'acquisition conjointe de cette onde P300 et du temps de réaction permet donc de segmenter la chaîne perceptivo-motrice en deux parties, le «segment perceptif» et le «segment moteur». En conséquence, les effets de la nicotine peuvent être évalués pour ces deux segments (McCarthy *et al*, 1981). L'amplitude de l'onde P300, maximale au niveau des électrodes pariétales, caractérisée à la fois la réaction d'orientation (son amplitude diminue si le stimulus est répété fréquemment), et les ressources énergétiques allouées au traitement de l'information.

Herning et Pickworth (Herning *et al*, 1985) ont examiné les effets de la gomme à la nicotine (0, 4 et 8 mg) sur le temps d'évaluation du stimulus, indexé par la latence de l'onde P300, dans une tâche auditive de « oddball ». Ce paradigme consiste à présenter au sujet des sons rares, évoquant donc une onde P300 ample facile à caractériser, parmi des sons fréquents. Dans cette étude, les sujets devaient compter des sons graves rares (20 % de sons graves contre 80 % de sons aigus), présents dans deux conditions de bruit de fond : 40 dB et 60 dB. L'intensité des sons était de 60 dB. La condition de bruit de fond à 60 dB produisait une latence plus longue de l'onde P300 (traitement du stimulus plus lent) que la condition à 40 dB. La nicotine produisait une diminution de cette même latence proportionnelle à la dose reçue, mais seulement dans la condition de bruit de fond à 60 dB. Ces résultats suggèrent, comme ceux de Wesnes et Warburton, que la nicotine pourrait accroître la sensibilité au stimulus lorsque le test devient plus difficile (nous avons observé un effet similaire dans une étude testant les effets d'une faible dose de nicotine administrée par voie sous-cutanée chez des non-fumeurs, voir ci-dessous). Utilisant le test RVIP (voir ci-dessus), Edwards et collaborateurs (Edwards *et al*, 1985) ont examiné l'effet de cigarettes de faible ou de fort rendement en nicotine après 12 heures d'abstinence. Seule la cigarette forte montra une diminution de la latence de l'onde P300, et cet effet fut limité aux 10 premières minutes d'une épreuve durant 20 minutes.

Les principales critiques sur ces études de potentiels évoqués cognitifs portent aussi sur le manque de groupe contrôle de non-fumeurs et de mesure de nicotémie. De plus, ces études utilisent généralement un faible nombre d'électrodes (1 à 4) souvent limitées à des localisations sagittales, sans constance dans le choix de l'électrode de référence, et souvent en dehors de toute épreuve. Il serait nécessaire de développer ce genre d'études en utilisant un plus grand nombre d'électrodes, à la fois chez des fumeurs et des non-fumeurs, et en contrôlant les doses de nicotine administrées.

Afin de tester l'hypothèse d'un effet facilitateur direct de la nicotine (et non pas un recouvrement des effets délétères dus à l'abstinence), nous l'avons administrée à des non-fumeurs réalisant une tâche cognitive associée à l'enregistrement d'ERP (Le Houezec *et al*, 1994). Nous avons utilisé une dose très faible (0,8 mg S.C.) qui a produit une nicotémie de l'ordre de 3 ng/mL, soit 1/5 à 1/6 environ de la nicotémie produite par une cigarette chez un fumeur. Nous avons comparé, en double-aveugle, cette situation à l'effet d'une injection de sérum physiologique (0,8 mL S.C.) et à une condition contrôle, sans injection. Cette épreuve faisait intervenir deux niveaux de difficulté, à la fois pour le stimulus et pour la réponse. Faire varier la difficulté du stimulus se répercute à la fois sur la latence de l'onde P300 et sur le temps de réaction, alors que la variation de difficulté de la réponse ne joue que sur le temps

de réaction (« segment moteur » seulement). Ceci permet donc de dégager quatre conditions expérimentales avec des degrés différents de difficulté (Stimulus Simple/Réponse Simple; Stimulus Complexe/Réponse Simple; Stimulus Simple/Réponse Complexe; Stimulus Complexe/Réponse Complexe) et de différencier les effets de la nicotine dans la chaîne perceptivo-motrice.

Dans cette épreuve nous avons montré un effet de raccourcissement de la latence de l'onde P⁵¹¹⁰ par la nicotine, uniquement dans la condition d'épreuve la plus complexe. Ceci est à rapprocher de résultats obtenus par Herning et Pickworth (Herning *et al*, 1985). Mais un autre résultat, probablement plus intéressant, a été mis en évidence dans cette étude. Lorsque Ton analyse le temps de réaction, il est indispensable d'analyser aussi les erreurs. En effet, il existe une fonction de transfert entre vitesse et précision. Si Ton demande à un sujet dans une épreuve de temps de réaction de choisir de répondre plus rapidement, il peut le faire, mais au détriment d'un plus grand nombre d'erreurs. Au contraire, si vous lui demandez une meilleure précision, il ne répondra qu'à coup sûr et augmentera alors son temps de réaction. Dans notre épreuve, l'instruction donnée au sujet était d'être à la fois rapide et précis, donc de ne favoriser ni la vitesse, ni la précision, Tune par rapport à l'autre. Lorsque Ton analyse les temps de réaction normalisés de cette étude, on s'aperçoit que la nicotine favorise les temps de réaction courts, sans augmenter le nombre d'erreurs commises; elle rend donc les sujets plus efficaces. La nicotine est la seule substance stimulante à produire un tel effet. L'amphétamine par exemple raccourcit aussi le temps de réaction, mais provoque une augmentation du nombre d'erreurs. Ce résultat, obtenu chez des non-fumeurs ayant reçu une dose très faible de nicotine par voie sous-cutanée, est en faveur de l'hypothèse d'un effet facilitateur direct de la nicotine sur les fonctions cognitives.

□ Apprentissage et mémoire

Les études des effets de la nicotine sur la mémoire rapportent des résultats contradictoires (Anderson *et al*, 1974, Carter, 1974, Kleinman *et al*, 1973). Il est donc difficile d'interpréter de telles données, en particulier à cause d'une grande variabilité dans la durée et le moment des tests, en relation avec les variations de nicotémie. Le rappel immédiat a souvent été trouvé pire juste après avoir fumé (Anderson, 1975). Dans une étude, une amélioration dans ces conditions a été trouvée, cependant, les fumeurs étaient abstinents avant de réaliser l'épreuve, et il n'y a pas eu de groupe contrôle de non-fumeurs (Warburton *et al*, 1986). Une étude plus récente a montré un effet sur la mémoire à court terme dans l'épreuve de Steinberg (West *et al*, 1990). Dans cette épreuve, on présente pendant 3 secondes aux sujets, une liste courte de 2 ou 5 chiffres, appelée le «memory set». On leur propose ensuite des séries de 16 chiffres présentés successivement, et ils doivent indiquer le plus rapidement possible, si chacun d'entre eux faisait ou en partie du «memory set». Les sujets ont été testés avant et après une cigarette normale ou placebo (sans tabac), et avant ou après 24 heures d'abstinence. Les investigateurs ont comparé des fumeurs réguliers à des fumeurs occasionnels (considérés comme non-dépendants car ne présentant pas de symptômes de sevrage). L'accès à la mémoire à court terme était accéléré dans les deux groupes, après que les sujets aient fumé une cigarette normale, par rapport à la condition avec la cigarette placebo. Cet effet stimulant ne s'observait que pour le «memory set» à 5 chiffres, pas pour celui à 2 chiffres. Ces résultats sont intéressants et nécessiteraient d'être répliqués car l'effet de la nicotine observé ici suggère que

celle-ci agit spécifiquement sur le «scanning» ou balayage de ta mémoire (seulement dans la condition a 5 chiffres). Aucune autre substance n'a montré jusqu'ici un tel effet. Il est important de noter également qu'aucune différence n'a été observée entre fumeurs réguliers et occasionnels, et qu'aucun effet de la durée d'abstinence n'a été observé.

Les études utilisant des épreuves de rappel diffère ne montrent pas d'effets concluants de la nicotine ou de la consommation de cigarettes. Anderson et Hockey (Anderson *et al*, 1977) ont trouvé des effets différents suivant qu'ils s'adressaient à des fumeurs abstinents a qui Ton permettait ou non de fumer juste avant de réaliser une tâche de mémorisation. Lorsque Ton demandait aux sujets de se souvenir de mots dans l'ordre de leur présentation sur un écran (mémoire explicite), aucune différence de performance n'était trouvée, que les sujets aient fume ou non. Mais lors-qu'on leur demandait de préciser la position des mots sur l'écran (mémoire implicite car hors consigne) la performance était moindre lorsque les sujets étaient autorisés à fumer. Cependant, lorsqu'on demandait à ces sujets de refaire cette épreuve avec la consigne de mémoriser les mots, l'ordre de présentation, et leur position sur l'écran, aucune différence de performance n'était de nouveau trouvée entre les deux conditions. Les auteurs concluent que fumer, en augmentant l'éveil, diminue l'attention portée par les sujets a l'information non pertinente.

Une autre approche de ces études sur l'apprentissage et la mémoire est de comparer les effets d'une substance active, suivant que l'administration a lieu avant, ou après la tâche de mémorisation. Alors qu'une administration post-test n'influence que le stockage de l'information (consolidation), une administration pré-test peut influencer à la fois sur le traitement de reformation et son stockage. Peeke *et al* (1984) ont rapporté une série d'études sur les effets de la consommation d'une cigarette sur la mémoire verbale et l'attention. Le rappel de mots d'une liste était teste immédiatement, puis 10 minutes, 45 minutes, et 24 heures après consommation d'une cigarette. La consommation préapprentissage (comparée à la consommation post apprentissage ou l'abstinence) a produit une amélioration du rappel diffère mais n'a eu aucun effet sur le rappel immédiat. Us ont aussi essayé d'isoler les effets de la nicotine en comparant des cigarettes ont faible ou forte teneur en nicotine et en classant les sujets en petits et gros fumeurs, mais rien de concluant n'en est sorti. A partir du fait qu'ils n'ont pas trouvé d'effet post-test de la cigarette, les auteurs suggèrent que la nicotine à un effet non-spécifique sur l'attention plutôt qu'un effet spécifique sur le stockage de l'information.

Peeke *et al* émettent l'hypothèse que les effets de la consommation de cigarette pourraient être état-dépendants («state-dependent effects»). Les expériences sur l'apprentissage état-dépendant manipulent l'état du sujet (condition d'abstinence ou consommation libre) a la fois pendant la phase d'acquisition et pendant le rappel. Les effets de la consommation de tabac peuvent ainsi typiquement être comparés dans quatre conditions d'apprentissage/rappel : tabac/tabac, tabac/abstinence, abstinence/tabac, et abstinence/abstinence. Kunzendorf *et al* (1985) ont trouvé effectivement un effet état-dépendant du tabac. La meilleure performance étant obtenue lorsque les sujets étaient dans le même état durant l'acquisition et le rappel (tabac/tabac ou abstinence/abstinence). Warburton *et al* (1986) ont trouvé les mêmes résultats lorsque la nicotine est administrée sous forme de comprimés à sucer.

Les paradigmes discutés jusqu'ici ne mettent en jeu qu'une petite partie des processus humains de traitement de l'information. Un cadre beaucoup plus complexe, mais plus pertinent pour étudier les effets de la nicotine sur le comportement humain,

est la résolution de problèmes. La résolution de problèmes implique un grand nombre d'étapes spécialisées du traitement de l'information. Dans une étude de Kucek (Kucek, 1975), la consommation de tabac améliorerait la performance dans une tâche de calcul arithmétique lorsque les sujets étaient distraits par une tâche de poursuite manuelle («tracking») concurrente. Dans un paradigme encore plus complexe, le test des jarres de Luchins, les sujets devaient résoudre des problèmes de mesure de quantité d'eau à l'aide de jarres graduées. Six problèmes successifs pouvaient être résolus en utilisant une méthode unique, les suivants pouvaient l'être par la même méthode ou par une plus simple. Les fumeurs autorisés à fumer étaient plus rapides dans la première partie de la , mais étaient plus lents a opter pour la solution simple (Warburton, 1987). A ce propos, il est dit qu'il est plus efficace pour un sujet d'utiliser une stratégie connue (maintien de l'attention) plutôt que d'utiliser la mémoire pour changer de stratégie même pour une plus simple (Norman, 1980). Cette interprétation va dans le sens d'une action de la nicotine sur les processus attentionnels.

En résumé, l'amélioration des performances d'apprentissage et de mémorisation par la nicotine semble être liée a un effet stimulant non-spécifique des processus attentionnels. Bien que ses effets dans l'épreuve de Sternberg suggèrent plutôt un effet spécifique sur l'« scanning » de la mémoire. Considérant l'importance des mécanismes cholinergiques sur la mémoire et l'apprentissage, de tels effets ne sont pas surprenants. La libération d'arginine vasopressine induite par la nicotine pourrait aussi agir comme neuromodulateur et améliorer la mémoire (Pomerleau *et al*, 1983). La nicotine libère aussi la noradrénaline qui semble agir sur la mémoire en affectant l'attention sélective et probablement les processus affectifs (via le système limbique).

Nouvelles perspectives cliniques

D'autres aspects des effets pharmacologiques de la nicotine ont été plus récemment mis à jour, en particulier les effets sur le vieillissement et la régulation de l'humeur. Bien qu'il soit trop tôt pour envisager la nicotine comme un agent thérapeutique pour les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, elle peut être considérée comme un outil de choix pour étudier ces maladies.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte importante de neurones cholinergiques nicotiques (Whitehouse *et al*, 1986), suggérant que les récepteurs nicotiques pourraient avoir un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif de l'individu sain. Chez des patients atteints d'une démence sénile de type Alzheimer, Jones *et al* (1992) ont rapporté que la nicotine donnée par voie sous-cutanée produisait une amélioration dose-dépendante de la performance dans l'épreuve RVIP, mais pas dans une « épreuve de mémorisation à court terme. Newhouse *et al* (1992) ont teste les effets de la mécamylamine (antagoniste des récepteurs cholinergiques nicotiques) sur les performances de sujets non-fumeurs. La mécamylamine semble reproduire les effets observés dans la maladie d'Alzheimer. La mécamylamine ne détériore pas le rappel d'information stockée avant son administration, elle ne détériore le rappel que de nouvelles acquisitions, phénomène qui s'observe au début de cette maladie. Dans une tâche d'apprentissage, les sujets devant reproduire des séquences différentes d'appuis sur 3 boutons (séquence comprenant 1 a 10 appuis), on observe un nombre d'erreurs croissant en fonction de la dose de mécamylamine administrée. Dans une autre condition de cette tâche, dite de performance, les sujets doivent reproduire toujours 3 la même séquence, seule la rapidité étant prise en compte : il n'y a pas alors d'effet sur le nombre d'erreurs, tout comme dans une tâche temps de réaction de choix ou

seul un ralentissement du temps de réaction a été observé. Ce dernier résultat est à rapprocher de l'effet que nous avons observé chez les non-fumeurs, après administration de nicotine, pour lesquels nous avons obtenu l'effet opposé, des temps de réaction plus courts sans changement du nombre d'erreurs.

Les thérapies futures seront peut-être un cocktail d'agents cholinergiques incluant la nicotine (pour stimuler la libération d'acétylcholine), un supplément de choline sous forme de lécithine (pour augmenter le «turnover» de l'acétylcholine), et un inhibiteur de la cholinestérase (pour maximiser les effets de l'acétylcholine). La synthèse de nouveaux agonistes cholinergiques spécifiques de certains sous-types de récepteurs pourraient aussi être une voie d'avenir. Un tel agoniste a d'ailleurs été testé chez l'animal et présente des propriétés tout à fait intéressantes pour une utilisation dans ce domaine (Decker *et al.*, 1994).

La plupart des enquêtes épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la consommation de cigarettes et le risque de développer une maladie de Parkinson. Des études chez l'animal ont montré que la nicotine induisait une augmentation de la libération de dopamine dans les structures striatales et la substance noire, et augmentait la stimulation motrice après exposition prolongée (voir chapitre 3). De tels effets pourraient être bénéfiques à des parkinsoniens, chez qui il y a une déficience de libération de dopamine. Il reste cependant une question de concentrations de nicotine nécessaires pour moduler les mécanismes dopaminergiques, car la plupart des études ont montré des effets à des concentrations très au-dessus de ce qui est observé dans le tabagisme. Un résultat très encourageant est que la nicotine semble protéger les neurones dopaminergiques de la dégénérescence induite par des lésions expérimentales dans le cerveau du Rat (Jansou *et al.*, 1988, Janson *et al.*, 1986). L'administration de nicotine induit aussi une diminution du tremblement chez certains patients parkinsoniens (Le Houevecq *et al.*, 1993). Plus récemment l'apport de nicotine par système transdermique a été testé chez quelques patients, montrant une amélioration des tests cliniques (voir chapitre 4 : *Nicotine et troubles neurodégénératifs*).

Enfin, il semble aussi que la nicotine agisse de façon importante sur l'humeur, et que les fumeurs soient capables de moduler leur humeur de cette façon. Lors de l'arrêt du tabac, l'apparition de perturbations plus ou moins graves de l'humeur serait alors un mauvais pronostic de sevrage. Notre hypothèse est que cet effet régulateur de l'humeur, ainsi qu'une stimulation cognitive, pourraient être recherchés par les fumeurs, et seraient de puissants renforceurs de la dépendance. Afin d'illustrer cette hypothèse nous avons réalisé une expérience pilote chez une personne anhédonique, non déprimée, disant utiliser le tabac pour ses vertus stimulantes, nous avons tenté de mettre en évidence un trait de « réaction hédonique par activation corticale après stimulation des systèmes dopaminergiques par la nicotine ». Nous avons pour cela comparé les effets de la consommation de tabac (3 petits cigares fumés en 2 heures) à ceux d'une prise unique d'un régulateur de l'humeur (agoniste dopaminergique). A l'occasion de deux séances, ce sujet s'est présenté en abstinence tabagique depuis la veille au soir. Il a réalisé une tâche de temps de réaction de choix avec enregistrement de potentiels évoqués, avant, et 2 heures après, consommation de tabac ou administration de l'agoniste dopaminergique. Dans les deux conditions post-traitement, nous avons observé des traces de potentiels évoqués similaires avec un raccourcissement de la latence de l'onde P₃₀₀ (traitement de reformations plus rapide), par rapport à la situation de référence (avant administration du traitement). Si ces hypothèses se trouvaient confirmées, nous pourrions alors être sur la piste d'un trait comportemental (tabagisme stimulant avec effet anti-anhédonique) qui pourrait représenter un facteur de risque pour la survenue d'un épisode dépressif lors du sevrage tabagique.

CONCLUSION

La nicotine agit sur pratiquement tous les systèmes physiologiques de l'organisme. Alors que les effets périphériques de la nicotine sur le système nerveux autonome peuvent permettre de comprendre les effets délétères à long terme sur le système cardio-vasculaire, ses actions centrales sont plus pertinentes pour la compréhension du phénomène de dépendance.

De nombreuses études des effets de la nicotine sur les fonctions cognitives humaines ont été conduites, montrant une amélioration de l'attention, de l'apprentissage, du temps de réaction, et de la résolution de problèmes. Cependant, beaucoup de résultats sont difficiles à interpréter en raison d'erreurs méthodologiques. Il n'est pas encore définitivement établi que l'amélioration de performance observée après consommation de tabac soit due au soulagement des symptômes d'abstinence ou à un effet direct primaire sur le cerveau, ou encore à la combinaison des deux.

Les effets pharmacodynamiques de la nicotine devraient être pris en compte dans les projets d'étude de ses effets sur les performances humaines, car on ne sait pas encore si les effets aigus observés sont ou non soumis à tolérance. La facilitation de la performance, perdue comme un renforcement, pourrait s'éteindre au cours de la journée comme d'autres effets de la nicotine. Des études de la tolérance chronique sur les effets comportementaux de la nicotine sont nécessaires. Pour cela, la comparaison de fumeurs réguliers et occasionnels avec des non-fumeurs et des ex-fumeurs pourrait être utile.

Jusqu'à présent, les actions facilitatrices de la nicotine sur les performances humaines n'ont été expliquées qu'en termes d'éveil cortical. Cependant, ce simple concept de l'éveil cortical n'est pas satisfaisant pour expliquer l'ensemble des effets de la nicotine. Différents processus, incluant l'attention, l'évaluation du stimulus, ou la sélection de la réponse, semblent être impliqués dans les effets de la nicotine sur le traitement de l'information chez l'homme et nécessiteraient d'être évalués séparément.

En fin, il faut considérer que les effets prédominants de la nicotine chez les individus pourraient être différents, car tout le monde ne devient pas fumeur, tous les fumeurs ne fument pas pour les mêmes raisons, et les motivations (récompenses) à fumer pourraient varier en fonction des situations.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON K. — Effects of cigarette smoking on learning and retention. *Psychopharmacologia*, 1975, 41, 1-5.
- ANDERSON K., HOCKLY G.R.J. — Effects of cigarette smoking on incidental memory. *Psychopharmacologia*, 1977, 52, 223-226.
- ANDERSON K., POST B. — Effects of cigarette smoking on verbal maze learning and physiological arousal. *Scand J Psychol*, 1974, 15, 263-267.
- ARCAVI I., JACOB P. III, HILLIARD M., BERNOWITZ N.L. — Divergent tolerance to metabolic and cardiovascular effects of nicotine in smokers with low and high levels of cigarette consumption. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56, 55-64.
- ARMITAGE A.K., HALL G.H., SELLERS C.M. — Effects of nicotine on electrical cortical activity and acetylcholine release from the rat cerebral cortex. *Life Sci*, 1969, 15, 152-160.
- IASITON H., GOURMNG J.F. — Smoking motivation and models. In : *Sinokiiig and Jutiwui bliuvior*. NEV T., GALL A. (eds), John Wiley and Sons Ltd, New York, 1989, p. 21-56.

- ASHTON H., MARSH V.R., MILLMAN J.E., RAWLINS M.D., TILLEARD R., THOMPSON J.W. — Biphasic dose-related responses of the CNV (contingent negative variation) to i.v. nicotine in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1980, 10, 579-589.
- BALLOUR D.J.K. — The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacol Ther*, 1982, 16, 269-282.
- BARBIERI R.L., GOCHBRGG J., RYAN K.J. — Nicotine, cotinine, and anabasine **inhibit** aromatase human trophoblast *in vitro*. *Clin Invest*, 1986a, 77, 1727-1733.
- BARBIERI R.L., MCSHANE P.M., RYAN K.J. — Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Birth Steril*, 1986b, 46, 232-236.
- BENOWITZ N.L. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. In : *The biology of nicotine dependence*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 152), 1990, p. 186-209.
- BENOWITZ N.L., JACOB P. III. — Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, 35, 499-504.
- BI-NOWITZ N.L., JACOB P. III and SAVANAPRTDI C. — Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, 41, 467-473.
- BENOWITZ N.L., KUYTF., JACOB P. III. — Influence of nicotine on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, 36, 74-81.
- BENOWITZ N.L., PORCHET H., JACOB P. III. — Pharmacokinetics, metabolism, and pharmacodynamics of nicotine. In : *Nicotine psychopharmacology molecular, cellular, and behavioural aspects*. Wonnacott S., RussE-Li. M.A.H., Stolerman I.P. (Eds), Oxford University Press, Oxford, 1990, p. 112-157.
- BENOWITZ N.L., JACOB P. III, JONES R.T., ROSENBERG J. — Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 1982, 227, 368-372.
- BENOWITZ N.L., PORCHET H., SHEINER L., JACOB P. III. — Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use : comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 44, 23-28.
- BENWELL M.E.M., BALI-OUR D.J.K. — The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *Br J Pharmacol*, 1992, 105, 849-856.
- BENWELL M.E.M., BALI-OUR D.J.K., ANDERSON J.M. — Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)- [³H]-nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem*, 1988, 50, 1243-7.
- CARTER O.I. — Effects of cigarette smoking on learning. *Percept Mot Skills*, 1974, 39, 1344-1346.
- CARTON S., JOUVENT R., WIDLOCHER D. — Nicotine dependence and motives for smoking in depression. *J Subst Abuse*, 1994, 6, 67-76.
- CARTON S., JOUVENT R., WIDLOCHER D. — Sensation seeking, nicotine dependence, and smoking motivation in female and male smokers. *Addictive Behaviors*, 1994, 19, 219-27.
- CHESSELET M.F. — Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain facts and hypothesis. *Neuroscience*, 1984, 12, 347-375.
- CHURCH R.E. — Smoking and the human EEC In : *Smoking and human behavior*. NEY T., GALK A. (Eds), John Wiley and Sons Ltd, New York, 1989, p. 115-140.
- CLARK M.S.G., RANJ M.J., VANOV S. — Comparison of pharmacological activity of nicotine and related alkaloids occurring in cigarette smoke. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1965, 156, 363-379.
- CLARKE P.B.S., PURT A. — Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res*, 1985, 348, 355-358.
- CLARKE P.B.S., PERT C.B., PERT A. — Autoradiographic distribution of nicotine receptors in rat brain. *Brain Res*, 1984, 323, 390-395.

- CLARKE P.B.S., SCHWARTZ R.D., PAUL S.M., PERI¹ C.B., PERI A. — Nicotinic binding in rat brain: autoradiographic comparison of pill-acetylcholine, [¹¹C]-nicotine and [¹²⁵I]-bungarotoxin. *J Neurosci*, 1985, 5, 1307-1315.
- COMROE J.H. — The pharmacological actions of nicotine. *Ann NY Acad Sci*, 1960, 90, 48-51.
- CRYEK P.E., HAYMOND M.W., SANTIAGO J.V., SHAH S.D. — Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*, 1976, 295, 573-577.
- CYNOWETH K.R., TKRNI B., SIMI-RAL L.S., MACI-LG.E. — NMR studies of the conformation and electron distributions in nicotine and acetylcholine. *Mol Pharmacol*, 1973, 9, 144-151.
- DALE H.H. — The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1914, 6, 147-190.
- DANIEL H.W. — Osteoporosis of the slender smoker : vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med*, 1976, 136, 298-304.
- DAVIDSON R.J. — Hemispheric specialization for cognition and affect. In : *Physiological correlates of human behavior*, vol. 2, Attention and performance. GALE A., EDWAKI W. (Eds), Academic Press, London, 1983.
- DECKER M.W., BRIONI J.D., SIJLUVAN J.P., BUCKLEY M.J., RADEK R.J., RAS/KIEWICZ J.L., KANH CM., KIM D.J., GIARDINA W.J., WASIACK J.T., GARVI-Y D.S., WILLIAMS M., ARNERICS.P. — (S)-3-methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) isoxanone (ABT418) : a novel cholinergic ligand with cognition-enhancing and anxiolytic activities: II. In vivo characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270, 319-28.
- DELLU F., MAYO W., PIAZZA P.V., LE MOAL M., SIMON H. — Individual differences in behavioral responses to novelty in rats. Possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Person Individ Diff*, 1993, 13, 411-8.
- DOMINO E.F., VON BAUMGARTEN A.M. — Tobacco cigarette smoking and patellar reflex depression. *Clin Pharmacol Ther*, 1969, 10, 72-79.
- DONCHIN E. — Event-related brain potentials : a tool in the study of human information processing. In : *Evoked potentials and behavior*. BITTEL LITER II. (Eds), Plenum, New York, 1979, p. 13-75.
- DONCHIN E., KARIS D., BASHIROL T., COLES M., GRATTON G. — Cognitive psychophysiology and human information processing. In : *Psychophysiology: Systems, processes and applications*. COLES M., DONCHIN K., PORGES S. (Eds), Guilford, New York, 1986, p. 244-267.
- EIHWARUS J.A., WESNES K., WAKHUKIXIN D.M., GALK A. — Evidence of more rapid stimulus evaluation following cigarette smoking. *Addict Behav*, 1985, 10, 113-126.
- EUDY L.W., THOME F.A., HEAVNER D.I., et al. — Studies on the vapor particulate phase distribution of environmental nicotine by selected trapping and detection methods. Paper presented at the 79th Tobacco Chemist's Research Conference, Montreal, October 2-5, 1985.
- FAGERSTROM K.O., GOTESTAM K.G. — Increase in muscle tone after tobacco smoking. *Addict Behav*, 1977, 2, 203-206.
- FEYERAUEND C., LEVITT T., RUSSELL M.A.H. — A rapid gas-liquid chromatographic estimation of nicotine in biological fluids. *Pluim Pharmacol*, 1975, 27, 434-436.
- GILBERT D.G. — Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull*, 1979, 86, 643-661.
- GILBERT D.G., ROBINSON J.H., CHAMBERLIN C.L., STELBERGER C.I. — Effects of smoking/nicotine on anxiety, heart rate, and laterality of H₁-G during a stressful movie. *Psychophysiology*, 1989, 26, 311-320.

- GINZILL K.H. — The importance of sensory nerve endings as sites of drug action. Naunyn-Schmiedeberg's *Archiv für Pharmakologie*, 1975, 28, 29-56. GOLDING J., MANGAN G. — Arousing and de-arousing effects of cigarette smoking under conditions of stress and mild sensory isolation. *Psychophysiology*, 1982, 19, 449-456.
- GOI-DING J., MANGAN G. — Effects of cigarette smoking on measures of arousal, response suppression and excitation/inhibition balance. *Int J Addict*, 1982, 17, 793-804. GURROI J.W., JIINNIIR P. — The metabolism of tobacco alkaloids. In : *Essays in Toxicology*, vol. 6, Hayes J. (Ed). New York, Academic Press, 1975, p. 35-78. GRUNIH-RO N.E. — Behavioral and biological factors in the relationship between tobacco use and body weight. In : *Advances in behavioral medicine*, vol. 2, KATKIN E.S., MANUCK S.B. (Eds), Greenwich, Connecticut: JAI Press Inc., 1986. p. 117-129. HANSSON E., SCHMITERLOW C.G. — Physiological disposition and fate of ¹⁴C-labeled nicotine in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1962, 137, 91-102. HASFINI-KATZ M., MICHEL C., NIT. R., BATTIG K. — Can smoking increase attention in rapid information processing during noise? Electro-cortical, physiological and behavioral effects. *Psychopharmacology*, 1989, 98, 75-80. HKNNINGHJ.D I.E., LONDON E..
- BENOWITZ N.L. — Arterial-venous differences in plasma concentrations of nicotine alter cigarette smoking. *J Am Med Assoc*, 1990, 263, 2049-2050. HIRNING R., PICKWORTH W. — Nicotine gum improved stimulus processing during tobacco withdrawal. *Psychophysiology*, 1985, 22, 595. HOBSON J., BRASIER M. — The reticular formation revisited. New York, Raven Press, 1980.
- HUGHES J.R., HINNINS S.T. & HATSUKAMI D. — Effects of abstinence from tobacco : a critical review. In : *Research advances in alcohol and drug problems*, vol. 10. KOZLOWSKI L.T., ANNIS H.M., CAITLU H.D., GLASER F.B., GOODSTADT M.S., ISRAEL Y., KALANT H., SELLERS E.M. & VINGILIS E.R. (Eds.), Plenum Publishing Corporation, 1990, p. 317-398.
- INCENITO A.J., BARRETT J.P., PROCITA L. — Direct central and reflexly mediated effects of nicotine on the peripheral circulation. *Eur J Pharmacol*, 1972, 17, 375-385.
- JACOB P. III, BENOWITZ N.L., SILULGIN A.T. — Recent studies of nicotine metabolism in humans. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, 30, 249-253.
- JACOB P. III, WILSON M., BENOWITZ N.L. — Improved gas chromatographic method for the determination of nicotine and cotinine in biologic fluids. *J Chromatogr*, 1981, 222, 61-70.
- JACOB P. III, BENOWITZ N.L., COPELAND J.R., RISNER M.E., CONE E.J. — Disposition kinetics of nicotine and cotinine enantiomers in rabbits and beagle dogs. *J Pharm Sci*, 1988, 77, 396-400.
- JANSON A.M., FUXE K., AGNATI L.F., KITAYAMA I., HRFSTRAND A. ANDERSON K., GOLDSTEIN M. — Chronic nicotine treatment counteracts the disappearance of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies, dendrites and terminals in the mesostriatal dopamine system of the male rat after partial hemitransection. *Brain Res*, 1988, 455, 332-345.
- JANSON A.M., FUXE K., KITAYAMA I., HRFSTRAND A., AGNATI L.F. — Morphometric studies on the protective action of nicotine on the substantia nigra dopamine nerve cells after partial hemitransection in the male rat. *Neurosci Lett*, 1986, Suppl. 26, S88.
- JENSEN J., CHRISTIANSEN C, RODBRO P. — Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med*, 1985, 313, 973-975.
- JONES G.M.M., SAHAKIAN B.J., LIU R., WARBURTON D.M., GRAY J.A. — Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 1992, 108, 485-94.
- KLEINMAN K.M., VAUGHN R.L., CHRIST T.S. — Effect of cigarette smoking and smoking deprivation on paired-associate learning of high and low meaningful nonsense syllables. *Psychol Rep*, 1973, 32, 963-966.

- KLESGES R.C., MEYERS A.W., KLESGES L.M., LAVASQUE M.E. — Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: A comprehensive review of the literature. *Psychol Bull*, 1989, 106, 204-230. KNOIT VJ. — Brain electrical activity: the dose-response effects of cigarette smoking. *Neuropsychobiology*, 1989, 22, 236-242.
- KNOTT VJ. — Brain event-related potentials (ERP.s) in smoking performance research. In : *Smoking and human behavior*. NIV T., GALL; A. (Eds), John Wiley and Sons Ltd, New York, 1989, p. 93-114. KNOTT V.J., VLNAHL-S P.H. — EEG alpha correlates of non-smokers smoking, and smoking deprivation. *Psychophysiology*, 1977, 14, 150-156. KUCEK P. — Effect of smoking on performance under load. *Studia Psychologica*. 1975. 17, 204-212. KUMAU R., COOKI: E.G., LADBR M.I I., RUSSELL M.A.M. — Is nicotine important in tobacco smoking? *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 21, 520-529. KUNINDORI' R., WIGNLIR L. — Smoking and memory : task-specific effects. *Percept Mot Skills*, 1985, 61, 558. LANCIUÏ J.N. — On the nerve cell connections of the splanchnic nerve fibres. *J Physiol*. 1896, 20, 223-246.
- LANGLEY J.N. — On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and curare. *J Physiol*, 1895, 33, 374-413.
- LANGLEY J.N. — On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of 'receptive' substances. *J Physiol*, 1907, 36, 347-384. LANGLEY J.N. — The effect of various poisons on the response to nervous stimuli chiefly in relation to the bladder. *J Physiol*, 1911, 43, 125-181.
- LANGLEY J.N., ANDERSON H.K. — The innervation of the pelvic and adjoining viscera. *J Physiol*, 1895, 79, 71-139.
- LANGLEY J.N., DICKINSON W.L. — On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connection of different classes of nerve fibres with them. *Proc R Soc, London*, 1889, 46, 423-431. LEE B.L., BENOWITZ N.L., JACOB P. III. — Influence of tobacco abstinence on the disposition kinetics and effects of nicotine. *Clin Pharm Ther*, 1987, 41, 474-479.
- LE HOUZEC J. — Central nervous system pharmacology of nicotine. Proceedings of the international conference 'Future directions in nicotine replacement therapy'. October 1983, Paris. Adis International, Chiller, England, 1994a.
- LE HOUZEC J. — Nicotine et fonction psychique. Comptes rendus de la 8^e Journée de la Dependence Tabagique, 19 juillet 1993, Paris. *Sem Flop Paris*, 1994, 70, 361-4.
- LE HOUZEC J. — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine related to mood and human information processing. In : *Caffeine, social drinking and nicotine: separate and combined effects on cognition and the brain*. I. SNEEL (ed), Amsterdam. 1995 (in press).
- LE HOUZEC J., BENOWITZ N.L. — Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med*, 1991, 72, 681-699.
- LE HOLTZEC J., HALLIDAY R., RENOWN N.L., CALLEWAY E., NAYLOH H., HERZIG K. — A low dose of subcutaneous nicotine improves information processing in non-smokers. *Psychopharmacology*, 1994b, 114, 628-34.
- LIEHOUZEC J., JACOB P. III, BENOWITZ N.L. — A clinical pharmacological study of subcutaneous nicotine. *Int J Clin Pharmacol*, 1993, 44, 225-30.
- LINDSTROM J., SCIOI'LI-R R., WIHUNG P. — Molecular studies of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor family. *Mol Neurobiol*, 1987, 1, 281-337.
- LONDON E.D., CONNOLLY R.J., SZIKSZAV M., WAMSLEY J.K. — Distribution of cerebral metabolic effects of nicotine in the rat. *Eur J Pharmacol*, 1985, 111, 391-392.

- LONDON E.D., WALLER S.B., WAMSLKY J.K. — Autoradiographic localization of [³H]-nicotine binding sites in the brain. *Neurosci Lett*, 1985, 53, 179-184.
- MCCARTHY G., DONC'HN E. — A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 1981, 211, 77-80.
- MRKI-NNEU. A.C. — Smoking motivation factors. *UrJSoc Clin Psychol*, 1970, 9, 8-22.
- McK INLAY S.M., BIANCO N.L., MCKINLAY J.B. — Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*, 1985, 103, 350-356.
- MACK WORTH N.H. — Researches on the measurement of human performance. *Medical Research Council Special Report No. 268*, London : HMSO, 1950.
- MANGAN G.L., GOLDING J. — An 'enhancement' model of smoking maintenance? In : *Smoking behavior: physiological and psychological influences*, Thornton R.E. (Ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978, p. 87-114.
- MARSHALL J., SCHNH-DEN II. — Effect of adrenaline, noradrenaline, allopine, and nicotine on some types of human tremor. *J Neural Neurostrg Psychiatry*, 1966, 29, 214-218.
- NF,WHOI;SE P.A., POTTER A., COB WIN J., LIINOX R. — Acute nicotine blockade produces cognitive impairment in normal humans. *Psychopharmacology*, 1992, 108, 480-4.
- NICOD P., RII R. R., WINN[OR] M.D., CAMPBELL W.B., FIRTH B.G., HILLIS L.D. — Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1984, 4, 964-971.
- NOHMAN D.A. — Twelve issues for cognitive science. *Cognitive science*, 1980, 4, 1-33.
- OLDENIXRF W.II. — Lipid solubility and drug penetration in the blood brain barrier. *Proc Soc Exp BiolMed*, 1974, 147, 813-815. PLLKF. S.C., PEEKE H.V.S. — Attention, memory and cigarette smoking. *Psychopharmacology*, 1984, 84, 205-216.
- PICKWORTH W., HEKNINO R., HIIINNOHII M> J. — Blethroencephalographic effects of nicotine chewing gum in humans. *Hiochem Behav*, 1986, 25, 879-882. PICKWORTH W., MERNINC R., HII-NNINCII-i.D J. — Spontaneous EEG changes during tobacco abstinence and nicotine substitution in human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 251, 976-982.
- PoMj-iRfjAu O.K., COLLINS A.C., SHIFMAN S., POMERLHAU C.S. — Why some people smoke and others do not: New perspectives. *Journal of Clinical and Consulting Psychology*, 1973, 723-31.
- POMEIRLQAU O.F., FfIR'no J.B., SiiYLER L.E., JAFFE J. — Neuroendocrine reactivity to nicotine in smokers. *Psychopharmacology*, 1983, 81, 61-67.
- POPOT J.L., CHANGEUX J.P. — The nicotinic receptor of acetylcholine : structure of an oligomeric integral membrane protein. *Physiol Rev*, 1984, 64, 1162-1184.
- PORCHET H.C., BIINOWITZ N.L., SHEINER L.B. — Pharmacodynamic model of tolerance : application to nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 244, 231-236.
- PORCIKT H.C., BKNOWITZ N.L., SNRINER L.B., COPELAND J.R. — Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest*, 1987, 80, 1466-1471.
- PORSIUS A.J., VAN ZWIL;TEN P.A. — The central actions of nicotine on blood pressure and heart rate after administration via the left vertebral artery of anesthetized cats. Distribution of nicotine into the brain after central application. *Arzneimittelforsch (Drug Research)*, 1978, 28, 1628-1631.
- RAND MJ. — Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms. *Prog Brain Res*, 1989, 79, 3-11.
- RtiVEi.L A.D. — Smoking and performance - a puff-by-puff analysis. *Psychopharmacology*, 1988, 84, 563-565.

- ROSF.NBF.RC; J. BENOWITZ N.L., JACOB P., WILSON K.M. — Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther*, 1980, 28, 516-522. ROURF.NBFRG A. — The two-arousal hypothesis : reticular formation and limbic system. *PsycholRev*, 1968, 75, 51-50.
- RUSSELL M.A.H., PLTO J., PATEL U.A. — The classification of smoking by factorial structure of motives. *Journal of the Royal Statistical Society, series A : General*, 1974, 137 (3), 313-346.
- SEYLER L.H. Jr., POMI;RI.[AU O.F., R-R'iiti J.B., HUNT D., PARKER K. — Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 1986, 24, 159-162. SHULC.IN AT., JACOB P. HI, BENOWITZ N.L., LAU D. — Identification and quantitative analysis of cotinine-N-oxide in human urine. *J Chromatogr*, 1987, 423, 365-372. SNYDLR F.R., DAVIS F.C., and HHNNING ILLD J.E. — The tobacco withdrawal syndrome : performance decrements assessed on a computerized test battery. *Drug Alcohol Depend*, 1989, 23, 259-266.
- SNYDEK F.R., HENNINCKJELP J.K. — KITEcls of nicotine administration following 12-h of tobacco deprivation : assessment on computerized performance tasks. *Psychopharmacology*, 1989, 97, 17-22. SPECTOR R., GOLDBERG M.J. — Active transport of nicotine by the isolated choroid plexus *in vitro*. *J Neurochem*, 1982, 38, 594-596. STALHANDSKE T., SLANINA P. — Nicotrine inhibits *in vivo* metabolism of nicotine without increasing its toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982, 65, 366-372.
- SL C. — Actions of nicotine and smoking on circulation. *Pharmacol Ther*, 1982, 17, 129-141.
- TURNER D.M., ARMITAGE A.K., BKIANT R.H., DOLLERY C.T. — Metabolism of nicotine by the isolated perfused dog lung. *Xenobiotica*, 1975, 5, 539-551.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: Nicotine addiction*. A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No. (CDC) 88-8406, 1988. VANDERWOLF C.M., ROBINSON T.E. — Reticulo-eortical activity and behavior: A new critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behav Brain Sci*, 1981, 4, 459-514. WACK J.T., RODIN J. — Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr*; 1982, 35, 366-380.
- WAEBER B., SCHALLER M.D., NUSSM;RGHR J., BU.SSIEN J., HOFBALIER K.G., BRUNNHR H.R. — Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking : role of vasopresin. *Am J Physiol*, 1984, 247, H895-H901.
- WARBURTON D.M. — The functions of smoking. In : *Tobacco smoke and nicotine*. MARTIN W.R., VAN LOON G.R., IWAMOTO E.T., DAVIS L. (Eds), Plenum Press, New York, 1987, p. 51-61.
- WARBURTON D.M., WESNES K., SIERGOLJ K and JAMIS M. — Facilitation of learning and state dependency with nicotine. *Psychopharmacology*, 1986, 84, 55-59.
- WESNES K., REVFI. I. A. — The separate and combined effects of scopolamine and nicotine on human information processing. *Psychopharmacology*, 1984, 84, 5-11.
- WESNES K., WARBURTON D.M. — The effects of cigarette smoking and nicotine tablets upon human attention. In : *Smoking behavior: Physiological and psychological influences*. THORNTON R.E. (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978, p. 131-147.
- WKSNES K., WARBURTON D.M. — Effects of smoking on rapid information processing performance. *Neuropsychobiology*, 1983, 9, 223-229.
- WESNES K., WARBURTON D.M. — Effects of scopolamine and nicotine on human rapid information processing performance. *Psychopharmacology*, 1984, 82, 147-150.

- WISNIEWSKI K., WARHUKTON D.M. — Smoking, nicotine and human performance. In : *Nicotine and the tobacco smoking habit*. BAU-OUR D.J.K. (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 1984, p. 133-152.
- WISNIEWSKI K., WARBURTON D.M., MATZ B. — Effects of nicotine on stimulus sensitivity and response bias in a visual vigilance task. *Neuropsychobiology*, 1983, 9, 41-44.
- WEST R., MACK S. — Effects of nicotine cigarettes on memory search rate. In : *Effects of nicotine on biological systems*. Advances in Pharmacological Sciences series. ADLKER R.F., THURAU K. (Eds), Birkhauser Verlag, Basel, 1990, p. 491-500.
- WHITEHOUSE P.J., MARTINO A.M., ANTONIO P.G., LOWENSTEIN P.R., COYLB J.T., PRICE D.L., KILBICKI K.J. — Nicotinic acetylcholine binding in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1986, 371, 146-151.
- WILUERT J. — Tobacco and Shamanism in South America. In : *Psychoactive plants of the world*, R.E. SCHULTES and R.F. RAFFAUF (Eds). Yale University Press. New Haven and London, 1987.
- WILKINS J.N., CARLSON H.E., VAN VLIETAKIS H., HILL M.A., GRITZ E., JARVIK M.E. — Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* (Berlin), 1982, 7H, 305-308.
- WONNACORR S. — The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *TIPS*, 1990, 11, 216-9. YROMANS N.D. — Gastrointestinal actions of nicotine. In : *The pharmacology of nicotine*, (ICSU symposium series, v.9). RAND M.J., THURAU K. (Eds), IRL Press, Oxford, 1988.

2

LES RECEPTEURS NICOTINIQUES

K. BENHAMMOU, G. LAGRUE, F. LEBARGY

La nicotine possède de nombreuses propriétés psychoactives. Elle stimule en particulier les fonctions cognitives telles que l'attention, l'apprentissage et la mémoire (Special issue on nicotine, 1992, Hcishman *et al*, 1994). De plus, elle est capable d'induire chez l'animal un comportement d'auto-administration en activant le système de récompense cérébral (Corrigal *et al*, 1991). Ainsi, elle répond à la définition d'une substance «addictive» c'est à dire douée de propriétés psychoactives et capable d'induire un comportement dirigé vers sa recherche et sa consommation répétitive et compulsive. La nicotine exerce son action par l'intermédiaire de récepteurs cérébraux spécifiques. Ce sont des récepteurs cholinergiques nicotiniques dont les propriétés pharmacologiques et la structure moléculaire ont été largement étudiées permettant d'envisager leur régulation et de discuter leur rôle dans la dépendance tabagique.

ASPECTS PHARMACOLOGIQUES ET MOLECULAIRES
DES RECEPTEURS NICOTINIQUES*Les récepteurs cholinergiques*

On distingue deux types de récepteurs à l'acétylcholine, les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques (tableau 1) :

TABLEAU 1. — Caractéristiques des récepteurs cholinergiques.

	Récepteur muscarinique	Récepteur nicotinique
Fonction	Couplage à la protéine G	Canal ionique (cationique)
Structure	Une seule chaîne peptidique	Pentamère ou hétérodimère Acétylcholine
Agonistes	Acétylcholine Muscarine	Nicotine Cytisine Lobéline
Antagonistes	Atropine	d-tubocurarine Hexaméthonium Mécamylamine

- les récepteurs muscariniques sont des protéines hélicoïdales constitués par 7 domaines transmembranaires. Ils sont couplés aux protéines G et leur stimulation est relayée par P activation de second messagers intracellulaires. L'acétylcholine et la muscarine stimulent le récepteur muscarinique tandis que l'atropine exerce un effet antagoniste. La nicotine n'a pas d'effet sur ce type de récepteur.

- les récepteurs nicotiniques sont des protéines transmembranaires constituées par plusieurs chaînes limitant un canal ionique (Changeux, 1990). Les récepteurs nicotiniques sont des canaux cationiques non spécifiques dont la sélectivité pour les différents ions est la suivante :

- cations monovalents : $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$
- cations divalents : $Mg^{2+} > Ca^{2+} > Ba^{2+} > Sr^{2+}$

L'acétylcholine, la nicotine, la cytosine et la lobéline sont des agonistes ayant une haute affinité de liaison pour le récepteur nicotinique. Les récepteurs nicotiniques sont bloqués par la d-tubocurarine, la mécamylamine et l'hexaméthonium.

Localisation des récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques sont principalement localisés à la jonction neuromusculaire et dans le système nerveux :

- Dans le muscle, les récepteurs nicotiniques sont stimulés par la libération de l'acétylcholine dans l'espace synaptique. L'ouverture du canal ionique entraîne l'entrée de cations dans la cellule musculaire dont la dépolarisation déclenche sa contraction. Un modèle d'étude similaire est constitué par l'électroplaque du poisson torpille (*Torpedo marmorata*) dont la richesse en récepteurs nicotiniques a permis leur purification et leur caractérisation moléculaire.

- Dans le système nerveux, les récepteurs nicotiniques sont présents dans le cerveau ainsi que les ganglions sympathiques du système nerveux périphérique. Dans le cerveau, la répartition des récepteurs nicotiniques est ubiquitaire mais les régions néocorticales, les aires sous-corticales thalamiques, les noyaux striés dont le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale ont une densité particulièrement élevée de récepteurs nicotiniques (Clarke *et al*, 1985b).

Hétérogénéité pharmacologique des récepteurs nicotiniques

L'hétérogénéité des récepteurs nicotiniques (Deneris *et al*, 1991) a été démontrée initialement par l'effet variable des antagonistes nicotiniques selon les tissus (tableau 2). Dans le muscle, l' α -bungarotoxine (toxine extraite du venin du serpent *Hungemys mutticinctus*) bloque la fonction du récepteur nicotinique musculaire en se liant de manière irréversible avec la sous-unité α du récepteur. À l'inverse, l' α -bungarotoxine n'a pas d'effet sur les récepteurs nicotiniques du cerveau, du ganglion sympathique ou des cellules de la médullo-surrénale. Un autre composant mineur du venin de serpent la neuro-bungarotoxine bloque la fonction du récepteur du ganglion sympathique mais n'a pas d'effet sur le récepteur cérébral suggérant l'existence de deux types distincts de récepteurs nicotiniques neuronaux. Cette « dissection pharmacologique » démontre la variété des récepteurs nicotiniques selon les tissus dont les

bases moléculaires sont maintenant partiellement établies grâce au clonage et au séquençage des gènes codant pour les différentes sous-unités des récepteurs nicotiniques.

TABLEAU 2. – Blocage de la fonction du récepteur nicotinique par les antagonistes : mise en évidence de l'hétérogénéité des récepteurs nicotiniques selon les tissus.

	α Bgt	n-Bgt	NSTX
Muscle	+++	0	0
Cerveau	0	0	0
Ganglion	0	+++	+++

NST : Néosuguratoxine; 0 : absence de blocage; +++ : blocage du récepteur nicotinique

Hétérogénéité moléculaire des récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques sont des complexes glycoprotéiques transmembranaires de haut poids moléculaire (300 000 Dalton) constitués par plusieurs chaînes peptidiques (Deneris *et al*, 1991, Claudio, 1989, Wonnacott, 1990).

Le récepteur musculaire a été le premier caractérisé.

Dans le muscle, le récepteur fonctionnel est formé par 5 sous-unités : 2 sous-unités α (nominées par convention α_1 et α_2), correspondant au site de liaison de l'acétylcholine, et 3 sous-unités non α (β_1 , γ , δ) (fig. 1a). Chaque chaîne s'organise en plusieurs domaines : un domaine hydrophile extracellulaire glycosylé aminoterminal, un domaine hydrophobe transmembranaire constitué par 4 segments (M1, M2, M3, M4) et un domaine hydrophile formant une boucle intracytoplasmique entre les segments M3 et M4 du domaine hydrophobe (fig. 1b). L'assemblage des régions M2 des 5 sous-unités délimite un canal ionique.

Récepteurs neuronaux. — Dans le cerveau, les récepteurs nicotiniques ont une structure différente puisqu'ils sont constitués par des complexes tétramériques formés par 2 chaînes α et 2 chaînes β . L'hétérogénéité des récepteurs nicotiniques neuronaux a été confirmée par le clonage des différents gènes codant pour les chaînes du récepteur nicotinique (tableau 3).

- la chaîne α , identifiable en raison de la présence d'un doublet de cystéines en position 192 et 193 de la chaîne peptidique, est variable selon les tissus. Dans le cerveau de rat, six isoformes de chaînes α ont été données (α_2 à α_7);
- de même, plusieurs isoformes (β_2 à β_5) ont été caractérisés dans le système nerveux des espèces aviaires et murines.

Les expériences de transfection d'œufs de xénopes avec des ARN codant pour les différentes isoformes démontrent que seule la combinaison d'une chaîne α et d'une chaîne β permet la formation d'un récepteur fonctionnel (α_i/β_j). Selon la sensibilité des différentes combinaisons aux toxines de venin de serpent, il est possible de

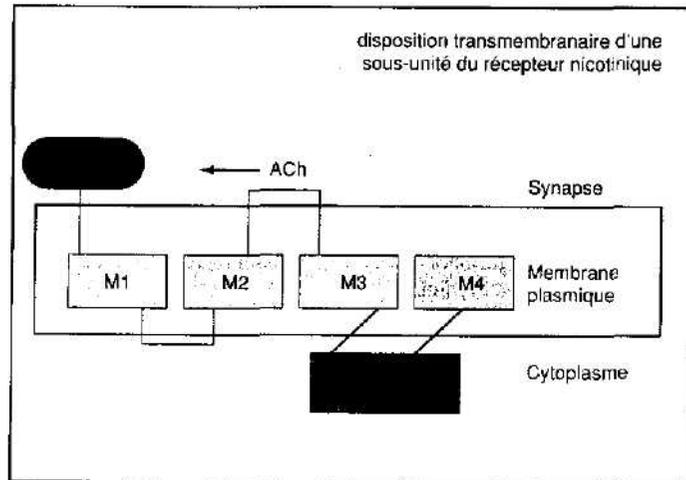
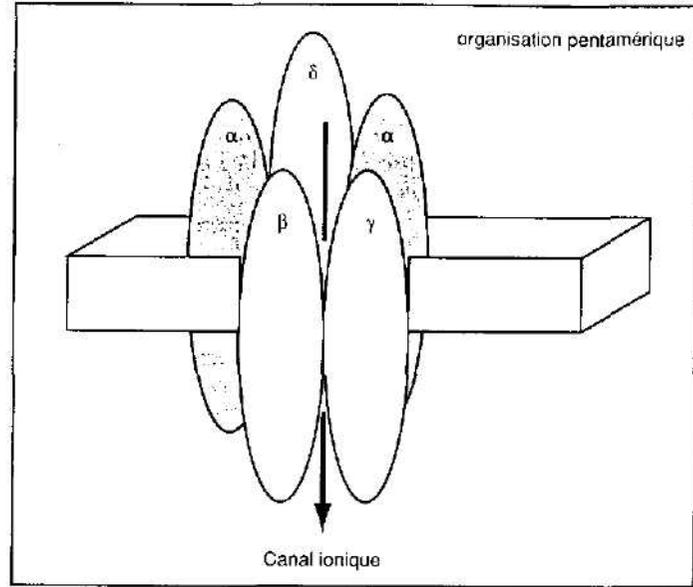


Fig. 1 a et b. – Structure schématique du récepteur cholinergique nicotinique musculaire.

TABLEAU 3. – Clonage des gènes codant pour les différentes chaînes des NaChR.

Rat	Homme	Références
$\alpha 2$	—	Wada K., <i>Science</i> , 1989, 240, 330-334.
$\alpha 3^*$	$\alpha 3^{**}$	* Boulter J., <i>Nature</i> , 1986, 319, 368-374. ** Fornasari D., <i>Neurosci Lett.</i> , 1990, 11, 351-356.
$\alpha 4$	—	Goldman D., <i>Cell</i> , 1987, 48, 965-973.
$\alpha 5^*$	$\alpha 5^{**}$	* Boulter J., <i>J Biol. Chem.</i> , 1990, 265, 4472-4482. ** Chini B., <i>Proc Natl Acad Sci</i> , 1992, 89, 1572-1576.
$\alpha 6$	—	Non publié.
$\alpha 7^*$	$\alpha 7^{**}$	* Seguela P., <i>J Neurosci</i> , 1993, 13, 596-604. ** Peng X., <i>Mol Pharmacol</i> , 1994, 45, 546-554.
$\alpha 8^*$	—	
$\beta 2^*$	$\beta 2^{**}$	* Deneris ES et al., <i>Neuron</i> , 1988, 1, 45-54. ** Anand R., <i>Nucl Ac Res</i> , 1990, 18, 4242.
$\beta 4^*$	$\beta 4^{**}$	* Boulter J.J., <i>Biol Chem</i> , 1990, 265, 4472-4482. ** Tarroni P., <i>FEBS Lett</i> , 1992, 312, 66-70.
$\beta 5$	—	Isenberg K.E., <i>Soc Neurosci (Abstr)</i> , 1990, 16, 10.

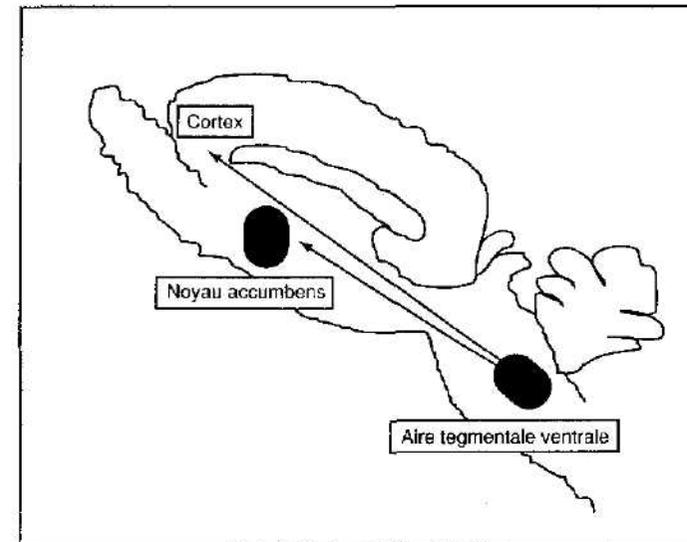


Fig. 2. – Schéma des voies mésolimbiques et mésocorticales. Cerveau de rat.

déduire la structure des récepteurs selon les tissus. Ainsi, les récepteurs composés par la combinaison des chaînes $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\beta 2$ ou $\beta 4$ sont insensibles à l' α -bungarotoxine et participant probablement à la constitution des récepteurs neuronaux (tableau 4). De plus la neuro-bungarotoxine bloque les récepteurs formés dans l'oeuf de xénope par les combinaisons $\alpha 3/\beta 2$ et à un moindre degré $\alpha 4/\beta 2$ suggérant leur implication dans la formation des récepteurs des ganglions sympathiques. Chaque combinaison fonctionnelle possède une affinité spécifique pour les différents agonistes cholinergiques (Luetje *et al*, 1991). Ainsi, les récepteurs dans lesquels la chaîne $\alpha 4$ est présente ont une meilleure sensibilité à l'acétylcholine que les récepteurs contenant la chaîne $\alpha 3$. Enfin, des différences de sensibilité aux agonistes nicotiniques sont observés selon le type de chaîne α participant à la formation du récepteur nicotinique. Ainsi, les multiples combinaisons possibles entre les sous unités α et β et la distribution variable de chaque type de récepteurs ainsi formés selon les régions cérébrales laissent entrevoir l'extrême complexité fonctionnelle des récepteurs nicotiniques cérébraux.

TABLEAU 4. – Hétérogénéité moléculaire des nAChR selon les tissus.

	Récepteur musculaire	Récepteur ganglionnaire	Récepteur cérébral
Chaînes constitutives des nAChR	$\alpha 1/\beta 1/\gamma/\delta$	$\alpha 3/\beta 2^{\S}$ $\alpha 3/\beta 4$	$\alpha 4/\beta 2^{\S}$ $\alpha 3/\beta n^{*}$ $\alpha 5/\beta n^{*}$ $\alpha 7^{\&}$

\S : récepteur prédominant; $*n$: chaîne β pouvant correspondre aux chaînes $\beta 2$ à $\beta 5$; $\&$: récepteur homomérique fonctionnant en l'absence de chaîne β .

IMPLICATION DES RECEPTEURS NICOTINIQUES DANS LES MECANISMES DE DEPENDANCE TABAGIQUE

Le système de récompense cérébrale

La notion de système de récompense cérébrale résulte des travaux de Olds et Milner qui ont montré que la stimulation électrique de certaines zones cérébrales pouvait induire chez le rat un comportement d'auto-stimulation (Olds *et al*, 1954). Ce conditionnement consiste à appliquer des chocs électriques cérébraux par l'intermédiaire d'une électrode de stimulation reliée à un stimulateur que l'animal déclenche par appui sur un levier. Lorsque l'électrode est implantée dans une région critique, l'animal préfère se stimuler plutôt que satisfaire des fonctions vitales telles que manger ou boire.

Les zones cérébrales impliquées dans le comportement d'auto-stimulation sont, pour l'essentiel, des voies dopaminergiques. Les voies mésolimbiques et mésocorticales semblent jouer un rôle prépondérant (fig. 2). Elles sont constituées par (Trovero *et al*, 1993) :

- l'aire tegmentale ventrale mésencéphalique (aire A10) contenant les corps cellulaires de neurones dopaminergiques se projetant sur le système limbique et les cortex préfrontal et cingulaire;
- le système limbique est constitué par un ensemble de structures formant un anneau (ou limbe) autour du tronc cérébral, juste au dessous du cortex cérébral. Il comporte le noyau accumbens (correspondant au striatum ventral), le septum, l'amygdale, les tubercules et le cortex olfactifs. Le système limbique est impliqué dans les réactions comportementales liées à l'émotivité et dans le contrôle des conduites affectives et motivationnelles. Le système mésocortical intervient dans le traitement cognitif des informations et semble particulièrement sensible aux situations anxiogènes.

Le système de récompense cérébrale est la cible de certaines substances addictives telles les amphétamines et la cocaïne capables d'induire également un comportement d'auto-administration en interférant avec les systèmes de récompense dopaminergiques : les amphétamines facilitent la libération de la dopamine tandis que la cocaïne bloque sa recapture, augmentant ainsi la concentration synaptique de dopamine. La destruction sélective de la voie mésolimbique ou l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques inhibent l'effet renforçant de ces substances, confirmant ainsi le rôle du système mésolimbique dans le phénomène de récompense cérébrale. Ainsi la survenue d'un stimulus environnemental active le système de récompense (conduisant à la répétition de l'expérience) ainsi que les systèmes exécutifs décisionnels et moteurs permettant la recherche d'une nouvelle expérience, ce qui enclenche un comportement de dépendance.

Système de récompense cérébrale et récepteurs nicotiniques

La nicotine interfère avec le système de récompense cérébrale par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques. Les études autoradiographiques utilisant la nicotine tritiée ont permis de réaliser une véritable cartographie des sites de liaison de la nicotine dans le cerveau de rat, révélant la présence de récepteurs nicotiniques sur les voies dopaminergiques mésostriales et mésolimbiques (Clarke *et al*, 1985a). Plus récemment, les méthodes d'immunomarquage à l'aide d'anticorps spécifiques des sous-unités des récepteurs nicotiniques ont permis de préciser leur localisation (Hill *et al*, 1993). Les récepteurs sont répartis sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones de l'aire tegmentale ventrale ainsi que sur les terminaisons neuronales des voies mésostriales et mésolimbiques suggérant leur siège présynaptique.

Effets de la nicotine sur le système de récompense cérébrale

La nicotine peut induire, chez l'animal, un comportement d'auto-stimulation comparable à celui produit par les amphétamines ou la cocaïne. Les méthodes de micro dialyse intracérébrale ont montré que l'administration d'une dose unique de nicotine provoque une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens (Imperato *et al*, 1986). Ce phénomène peut être bloqué par les antagonistes nicotiniques tels que la mécamylamine (Corrigal *et al*, 1992). De même l'auto-administration induite par la nicotine peut être bloquée par les antagonistes dopaminergiques (Corrigal *et al*, 1991). Ces résultats suggèrent que les effets renforçant de la nicotine s'exercent par l'activation du système dopaminergique mésolimbique via les récepteurs nicotiniques.

À l'inverse, la stimulation prolongée des récepteurs nicotiniques cérébraux par injection sous-cutané répétée de nicotine entraîne la désensibilisation des récepteurs cérébraux avec, pour conséquence, leur blocage fonctionnel. Ainsi, la libération de dopamine induite par (injection d'un bolus de nicotine est fortement diminuée chez les animaux ayant eu une exposition chronique préalable à la nicotine. Ce phénomène de désensibilisation pourrait être responsable de l'augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques cérébraux (ou «up régulation») observée chez les animaux recevant un traitement prolongé par la nicotine (Schwartz *et al*, 1983) ou chez les fumeurs réguliers (Benwell *et al*, 1988). Cette augmentation du nombre de récepteurs pourrait constituer un phénomène de neuro-adaptation visant à compenser la désensibilisation du récepteur.

Les mécanismes de dépendance tabagique

Les fumeurs exercent un contrôle très précis de la quantité de nicotine qu'ils inhalent en adoptant une manière de fumer leur assurant la meilleure récompense. Ainsi, Russell distingue deux groupes de fumeurs (Russell, 1990). Le premier groupe est appelé «chercheur de pic» (peak seeker) car l'effet de récompense semble associé à l'élévation rapide de nicotineémie observée lors de l'inhalation de la fumée de la cigarette. Ce concept paraît cohérent avec la stimulation des récepteurs nicotiniques et l'activation du système de récompense par l'intermédiaire de la libération de dopa-mine. Une seconde catégorie de fumeurs cherche à maintenir une nicotineémie à un niveau constant au-dessous duquel apparaît la sensation de manque. Ce groupe correspond probablement à la catégorie des fumeurs fortement dépendants dont le tabagisme est marqué par des délais brefs entre chaque cigarette. Toutefois, la nicotineémie de ces fumeurs tend à augmenter au cours de la journée pour atteindre des concentrations stables de l'ordre de 40 à 50 ng/ml. Cette façon de fumer ne semble pas produire des pics de nicotineémie aussi importants que chez «les chercheurs de pic» et la stimulation à fumer paraît liée à la chute du Unix de nicotine plasmatique et probablement cérébral. Chez cette catégorie de fumeurs, la chute de nicotineémie serait associée à une re-sensibilisation rapide des récepteurs nicotiniques dont le défaut de stimulation entraînerait l'apparition de symptômes de sevrage.

Les résultats en apparence contradictoires des effets aigus et chroniques de la nicotine sur la libération de dopamine dans la voie mésolimbique ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur les mécanismes de la dépendance induite par la nicotine. Cependant un certain nombre d'hypothèses peuvent être proposées :

- Les concentrations sériques de nicotine nécessaires pour induire une désensibilisation des récepteurs est très faible, équivalentes à celles observées à l'état de base chez les «chercheurs de pics». Dans ces conditions, il est difficile d'envisager un effet stimulant de la voie mésolimbique chez les fumeurs réguliers, quelle que soit la catégorie à laquelle ils appartiennent, puisque leurs récepteurs sont probablement désensibilisés.

- En raison de l'hétérogénéité des récepteurs nicotiniques cérébraux, il a été suggéré que chaque type de récepteur avait des capacités de désensibilisation très différentes. Dans cette hypothèse, on pourrait admettre que chaque fumeur adapte sa manière de fumer de façon à stimuler ou à désensibiliser tel ou tel type de combinaison de récepteur, lui permettant d'obtenir la meilleure récompense cérébrale. Cependant, des études récentes ont montré que la presque totalité des

récepteurs nicotiniques des voies mésolimbique et mésostriée était constituée par la combinaison des chaînes $\alpha 4/\beta 2$ (Whiting *et al*, 1988), dont la densité augmente après traitement chronique par la nicotine, indiquant leur probable désensibilisation (Flores *et al*, 1992).

- L'hypothèse alternative à la désensibilisation des récepteurs serait l'induction de néo-récepteurs ayant des propriétés pharmacologiques différentes, en particulier un certain degré de résistance à la désensibilisation permettant, en cas d'exposition chronique à la nicotine, de maintenir la stimulation du système de récompense cérébrale. Toutefois, aucun argument expérimental ne permet de démontrer, actuellement, la synthèse de nouveaux récepteurs nicotiniques sous l'action de la nicotine.

CONCLUSION

La dépendance tabagique reste imparfaitement comprise malgré les progrès récents réalisés sur la structure moléculaire et les propriétés électro-physiologiques des récepteurs nicotiniques. L'étude des mécanismes d'adaptation des récepteurs à la stimulation chronique par la nicotine est une voie de recherche essentielle pour la compréhension des mécanismes de la dépendance tabagique et devrait faciliter le développement de nouveaux traitements substitutifs du sevrage tabagique.

BIBLIOGRAPHIE

- BENWELL M. E. M., BALIHIK D. J. K., ANIKIRSON J. M. — Evidence that smoking increases the density of nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem*. 1985, 50, 1243-1247.
- OIANGIUX J.-P. — The nicotinic acetylcholine receptor: tin allosteric protein prototype or" iiyand-galed ion channels. *Trends Pluriiivol Set. I'WO*, //, 4X5-492.
- CLARKE P.B.S., PERT A. — Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopamine neurons. *Brain Res*. 1985a, 34K, 355-358.
- CLARKE P.B.S., SCHWARTZ R.D., PAUL S.M., PLRT C.B., PERI- A. — Nicotinic binding in rat brain : autoradiographic comparison of ^3H Acetylcholine, [^3H] Nicotine and [^{125}I] a-bungarotoxin. *JNeitrotci*. 19X5b,5, 1307-1315.
- CLAUDIO T. — Molecular genetics of acetylcholine receptor-channels. In Glover DM and Hames BD (Eds): *Molecular Neurobiology* (Oxford, Oxford University Press) 198J, 63-142.
- CORRIGAI, W.A., COLN K.M. — Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology*. 1991,704, 171-176.
- CORRIGAI, W.A., FRANKLIN K.B., CORN K.M., CLARKE P.B.S. — The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*. 1992, 107, 285-289.
- DENERIS E., CONNOLLY J., ROGERS S.W., DUVOISIN R. — Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1991, 72, 34-40.
- FLORES C, ROGERS S., PAIRIV.A L., WOLLI-B., KILLAU K. — A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits and is upregulated by chronic nicotine treatment. *Mot Pharmacol*. 1992, 41, 31-37.
- HEISHMAN S.J., TAYLOR R.C., HLNINNCJHKLD J.E. — Nicotine and smoking : a review of effects

- on human performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 1994, 12, 345-395.
- HILL J.A., ZOU M., BOURGEOIS J.P., CHANCIU J.R. — Immunocytochemical localization of a neuronal nicotinic receptor: the P2 subunit. *J Neurosci*. 1993, 13, 1551-168.
- IMPRATO A., MULAS A., IMPRATO G. — Nicotine preferentially stimulates dopamine in the limbic system of freely moving rats. *Life*. 1986, 132, 337-338.
- LUTJES C.W., PATRICK J. — BOTH α - and β - subunits contribute to the agonist sensitivity of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J Neurosci*. 1991, 11, 837-845.
- MILNER P.M. — Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954, 47, 419-427.
- RUSSELL M.A.H. — Nicotine intake and its control over smoking. In nicotine psychopharmacology: molecular, cellular, behavioural aspects. *Oxford Scientific Publications*. Oxford UK. 1990, p. 374-418.
- SCHWARTZ R.D., KILLAR K.J. — Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. *Science*. 1983, 220, 214-216. Special issue on nicotine.
- Psychopharmacology*. 1992, 108, 393-519.
- TROVINO F., PIKOT S., TASSIN J.P. — In *Drogues et Toxicomanies: neurobiologie, epidemiologie* p. 16-17. Editions Inserm, Nathan 1993.
- WHITING P., LINDSTROM J. — Characterization of bovine and human neuronal nicotine acetylcholine receptors using monoclonal antibodies. *J Neurosci*. 1988, 8, 3395-3404.
- WONNACOTT S. — Characterization of nicotinic receptor sites in brain. In WONNACOTT S., RUSSELL M.A.H., and STOLLERMAN I.P. (Eds): *Nicotine Psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects*. 1990, 227-277. (Oxford, Oxford University Press).