
5

Effets de la nicotine sur la neurotransmission cérébrale

Des données récentes de la neurobiologie ont permis de montrer que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis, nicotine...) augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales qui comprend le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal et nommé « circuit de la récompense » (figure 5.1) car il définit à chaque instant l'état de satisfaction physique et psychique dans lequel se trouve l'animal ou le sujet. Toutes ces structures reçoivent une innervation dopaminergique issue d'une même structure mésencéphalique, l'aire tegmentale ventrale (ATV). Les substances psychoactives, en modifiant la cinétique et l'amplitude de la production de dopamine, stimulent les structures du circuit de la récompense et induisent ainsi une sensation de satisfaction.

Dans les conditions physiologiques (en l'absence de traitement pharmacologique), l'activité des neurones dopaminergiques augmente à l'occasion de récompenses naturelles (nourriture, boisson, sexualité...). L'apprentissage conduit à ce que ce ne soit plus la récompense qui active les neurones dopaminergiques mais les signaux annonçant l'arrivée de cette récompense. Au cours de son développement, chaque individu se constitue donc un ensemble de signaux qui lui sont propres et dont la perception lui permet d'anticiper une satisfaction et de s'adapter à son obtention. Un signal non suivi de récompense déclenche une frustration. La prise de substances psychoactives, en activant les systèmes dopaminergiques de façon intense, conduit l'individu à mémoriser des événements qui n'ont pas de réalité physiologique mais qui, parce qu'ils sont associés à la prise du produit, l'en rendent dépendant.

Même si la conception dopaminergique des processus de dépendance représente une avancée considérable dans notre compréhension de la toxicomanie, la dopamine n'est vraisemblablement que le dernier maillon d'une chaîne neuronale impliquant, entre autres, des neuromodulateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine. En particulier, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus sont extrêmement sensibles aux perceptions sensorielles externes et la démonstration récente d'un couplage puissant

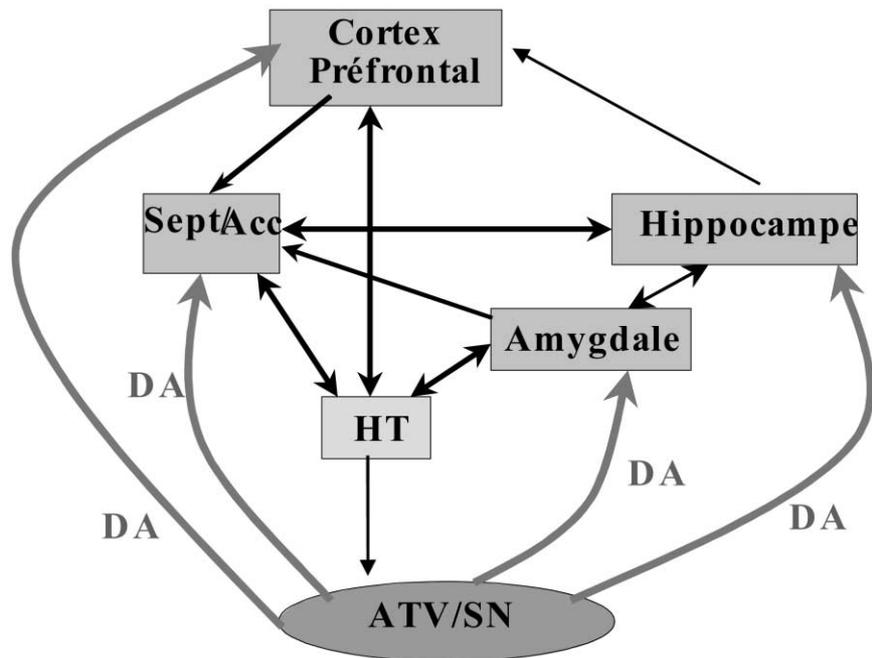


Figure 5.1 : Circuit cérébral de la récompense

Ce circuit peut être considéré comme constitué de plusieurs structures corticales et sous-corticales (en orange) qui sont reliées entre elles par des cellules effectrices (cf. texte). Les neurones dopaminergiques, modulateurs (en rouge), innervent toutes ces structures de façon divergente à partir de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et la substance noire (SN). L'ensemble des informations traitées par les neurones du circuit de la récompense converge vers l'hypothalamus (en vert) qui lui-même interagit avec les neurones dopaminergiques du mésencéphale (ATV/SN). Il est à noter qu'aucune information issue de l'environnement extérieur n'atteint l'hypothalamus sans avoir été préalablement traitée par une au moins des structures qui constituent le circuit de la récompense. DA = dopamine, Sep/Acc = septum / noyau accumbens, double flèche = interaction entre système effecteur et système modulateur.

entre les neurones noradrénergiques et dopaminergiques doit nous inciter à prendre en compte l'ensemble des systèmes de modulation. Cela paraît particulièrement vrai pour la nicotine dont l'effet sur les neurones dopaminergiques pourrait n'être que marginal dans son activité addictive.

Organisation du système nerveux central

Le cerveau est un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques. La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par

conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnés en fonction de chaque situation vécue par le sujet. Cette sélection serait réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé aux réseaux neuronaux effecteurs chargés de percevoir, de traiter et de traduire en actes moteurs les entrées sensorielles.

Les neurotransmetteurs synthétisés et libérés par les neurones effecteurs, qui constituent la très grande majorité des cellules du système nerveux central, sont l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acide glutamique, l'acide aspartique, éventuellement l'acétylcholine ou un neuropeptide.

Les neurones modulateurs qui libèrent les monoamines primaires (noradrénaline, dopamine, sérotonine) ont leurs corps cellulaires rassemblés dans le mésencéphale et envoient des projections divergentes vers l'ensemble du cerveau antérieur et postérieur. La divergence anatomique de ces neurones laisse penser qu'ils agissent en parallèle avec les voies qui permettent à l'information d'être traitée successivement par les différents nœuds fonctionnels que représente chaque structure cérébrale. Bien que ces neurones modulateurs, noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques, soient très minoritaires puisqu'ils ne représentent que moins de un pour cent des cent milliards de cellules présentes dans le cerveau, leurs transmissions sont les cibles privilégiées de la plupart des produits psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, drogues toxicomanogènes...). Dans ce circuit, la dopamine tiendrait vraisemblablement le rôle de modulateur final des sorties motrices ou psychiques. Ainsi, une atteinte du système dopaminergique peut se traduire aussi bien par des troubles moteurs, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, que psychiques, comme dans certaines psychoses telles que la schizophrénie.

Effets de la nicotine sur les systèmes dopaminergiques : de la libération de dopamine à la récompense cérébrale

Les systèmes dopaminergiques mésolimbique et mésocortical peuvent être le site d'une auto-stimulation par l'animal (Olds et Milner, 1954) et l'homme (Heath, 1960). Ce système neuronal qui est activé par la présentation de renforçateurs naturels, comme l'alimentation et l'activité sexuelle, semble permettre d'attribuer une valeur hédonique à des activités nécessaires à la survie de l'espèce. Toutes les substances psychoactives (cocaïne, amphétamine, alcool, opiacés) provoquent une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens (Di Chiara et Imperato, 1988 ; Tanda et coll., 1997). Cette activation anormale et excessive du système de récompense cérébrale pourrait être à l'origine de leur pouvoir toxicomanogène (Tassin, 1998). Une action similaire a été attribuée à la nicotine.

Implication des systèmes dopaminergiques dans la dépendance

Les voies dopaminergiques sont classiquement regroupées en quatre systèmes : tubéro-infundibulaire, nigrostriatal, mésolimbique et mésocortical. Ne seront présentées ici que les deux dernières voies qui sont impliquées dans les comportements motivationnels incluant l'activité liée au plaisir, et en particulier dans les propriétés renforçantes positives des drogues (Koob, 1992 ; Di Chiara, 1995). La voie mésolimbique est issue de l'aire tegmentale ventrale, innerve le striatum ventral (noyau accumbens et tubercule olfactif) et d'autres régions du système limbique (septum, complexe amygdaloïde et cortex piriforme). La voie mésocortical provient également de l'aire tegmentale ventrale, et se projette dans les cortex frontal, cingulaire et entorhinal.

La dopamine agit par l'intermédiaire de cinq récepteurs, qui sont répartis en deux sous-familles, les récepteurs de type D1 (sous-types D₁ et D₅) qui stimulent l'activité de l'adénylyl cyclase et les récepteurs de type D2 (sous-types D₂, D₃, D₄) négativement couplés à l'adénylyl cyclase (Schwartz et coll., 1992 ; Sokoloff et coll., 2001). La prise de neuroleptiques, qui bloquent les récepteurs de la dopamine (Carlsson et Lindqvist, 1963), entraîne non seulement un état d'anhédonie et une diminution des effets renforçants des drogues, mais également une diminution de l'envie de prise de drogue suscitée par des stimuli environnementaux (Berger et coll., 1996). Chez l'homme, la prise d'halopéridol, un antagoniste dopaminergique de type D2, provoque une augmentation de la consommation de tabac, alors qu'un agoniste de ces mêmes récepteurs en diminue la consommation (Dawe et coll., 1995 ; McEvoy et coll., 1995 ; Caskey et coll., 1999 ; Caskey et coll., 2002). Ces données suggèrent que l'effet récompensant du tabac est médié par des récepteurs dopaminergiques. L'implication de la nicotine dans ce processus est admise, mais débattue (Brauer et coll., 2001). Des souris mutantes et des agents pharmacologiques sélectifs (Xu et coll., 1994 ; Maldonado et coll., 1997 ; Pilla et coll., 1999) ont permis d'impliquer les récepteurs D₁, D₂ et D₃ de la dopamine dans la dépendance aux drogues. Ces récepteurs sont exprimés dans le noyau accumbens, contrairement aux récepteurs D₄ et D₅ qui ne sont pas ou pratiquement pas exprimés dans cette structure (Defagot et coll., 2000 ; Rivera et coll., 2002). Il n'existe, à ce jour, que peu d'études évaluant de façon sélective le rôle des récepteurs D₁, D₂ et D₃ de la dopamine dans les effets renforçants de la nicotine (Le Foll et coll., 2003a et b).

L'administration de 6-hydroxydopamine (une neurotoxine détruisant les neurones dopaminergiques) dans le noyau accumbens du rat provoque une diminution de l'auto-administration de nicotine (Corrigall et coll., 1992). Cette diminution s'accompagne également d'une réduction de l'activité locomotrice de l'animal, mais à un degré moindre. On ne peut donc pas écarter, dans cette étude, un effet non spécifique sur la locomotion. L'effet sur la prise de nicotine est cohérent avec des études similaires réalisées avec des

psychostimulants (Lyness et coll., 1979 ; Roberts et coll., 1980 ; Pettit et coll., 1984). En revanche, l'administration d'antagonistes dopaminergiques de type D₁ et D₂ diminue l'auto-administration de nicotine (Corrigall et Coen, 1991). Or classiquement, l'administration par voie systémique de faibles doses d'antagonistes dopaminergiques augmente l'auto-administration de cocaïne (Davis et Smith, 1975 ; Yokel et Wise, 1975 et 1976 ; Ettenberg et coll., 1982), ce qui suggère une diminution de l'effet renforçant de la cocaïne dans ces conditions. Les rats semblent compenser cette diminution d'effet renforçant par une augmentation de l'auto-administration de cocaïne (ou une diminution de l'intervalle entre deux injections) ; cette réponse est également obtenue lorsqu'on diminue la dose unitaire de cocaïne que l'animal s'auto-administre. Ces résultats suggèrent qu'un blocage partiel des récepteurs dopaminergiques produit un blocage partiel de l'effet renforçant de la cocaïne. Des doses plus fortes d'antagonistes dopaminergiques provoquent fréquemment, mais pas toujours, un arrêt du comportement d'auto-administration après une période transitoire d'augmentation de ce comportement (Yokel et Wise, 1975 ; De Wit et Wise, 1977). Ainsi, l'effet obtenu par les antagonistes peut sembler paradoxal. Toutefois, puisque la nicotine présente un effet renforçant plus limité que les psychostimulants chez le rat (il est plus difficile d'obtenir une préférence spatiale conditionnée ou une auto-administration avec la nicotine qu'avec la cocaïne), il est naturel que les antagonistes dopaminergiques bloquent plus facilement les effets renforçants de la nicotine. Ainsi, beaucoup d'auteurs semblent tenir pour acquis l'implication des voies dopaminergiques dans les effets renforçants de la nicotine (Dani et Heinemann, 1996 ; Di Chiara, 2000 ; Dani et De Biasi, 2001). Les travaux de Schultz montrent également que les neurones dopaminergiques participent à une forme d'apprentissage (Mirenowicz et Schultz, 1996 ; Schultz et coll., 1997 ; Fiorillo et coll., 2003), la dépendance pouvant correspondre à une perturbation de ces systèmes d'apprentissage. L'influence de la nicotine sur ces processus n'a pas encore été évaluée.

La plupart des auteurs reconnaissent l'influence majeure des systèmes dopaminergiques dans la dépendance à la nicotine (Pich et coll., 1997 ; Balfour et coll., 2000 ; Di Chiara, 2000). Cependant, la nicotine, lorsqu'elle est administrée directement dans l'aire tegmentale ventrale, provoque un effet récompensant ou aversif en fonction des doses utilisées (Lavolette et Van der Kooy, 2003a) et le blocage de la transmission dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale provoque une augmentation de la sensibilité aux effets récompensants de la nicotine (Lavolette et Van der Kooy, 2003b). Sur ces arguments, l'équipe de Van der Kooy propose que des systèmes neuronaux distincts pourraient médier les effets récompensants et aversifs. Selon cette théorie, les effets aversifs seraient reliés au système dopaminergique, tandis que les effets récompensants seraient indépendants de la transmission dopaminergique (Lavolette et coll., 2002 ; Lavolette et Van der Kooy, 2003a et b). Ces auteurs proposent que les effets renforçants de la nicotine soient médiés par le noyau tegmental pédonculo-pontin. La lésion de ce noyau

atténuée l'auto-administration de nicotine (Lanca et coll., 2000a) et bloque les effets récompensants de la nicotine injectée directement dans l'aire tegmentale ventrale (Corrigall et coll., 2002 ; Laviolette et coll., 2002). À ce jour, les arguments expérimentaux impliquant les neurones dopaminergiques dans les effets aversifs de la nicotine n'ont pas été reproduits par un autre laboratoire et surtout ils ne reposent que sur deux types de modèle (conditionnement de préférence spatiale et conditionnement aversif). Ces résultats doivent donc être confirmés par un modèle plus pertinent comme l'auto-administration de nicotine. Toutefois, ces données récentes suggèrent que d'autres régions cérébrales sont impliquées dans la dépendance à la nicotine. Le circuit neurobiologique qui sous-tend les effets renforçants de la nicotine reste à déterminer.

À quel niveau agit la nicotine sur les systèmes dopaminergiques ?

La nicotine provoque, comme les autres drogues, une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens chez le rongeur (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Schilstrom et coll., 1998b ; Di Chiara, 2000). Elle produit cet effet lors d'une administration systémique, mais également après administration directe dans l'aire tegmentale ventrale et dans le noyau accumbens. Bien que les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) soient exprimés dans l'ensemble du système nerveux central, ce sont ceux qui sont présents dans l'aire tegmentale ventrale qui semblent contribuer aux effets récompensants de la nicotine (Corrigall et coll., 1994 ; Nisell et coll., 1994a et b). L'administration de mécamylamine, un antagoniste des récepteurs nicotiniques, dans l'aire tegmentale ventrale bloque la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la nicotine, alors que la mécamylamine injectée dans le noyau accumbens n'a pas d'effet. En accord avec ces observations, l'activité électrique des neurones dopaminergiques est augmentée par la nicotine (Grenhoff et coll., 1986 ; Mereu et coll., 1987 ; Grenhoff et Svensson, 1988). La nicotine, comme les autres drogues d'abus, augmente la libération de dopamine dans l'écorce du noyau accumbens (Pontieri et coll., 1995). Ce résultat a été confirmé dans de nombreuses études (Pagliusi et coll., 1996 ; Pich et coll., 1998 ; Salminen et coll., 1999 ; Valjent et coll., 2002).

Mécanismes par lesquels la nicotine produit une libération de dopamine dans le noyau accumbens

Une administration aiguë de nicotine provoque une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui persiste plus d'une heure *in vivo* (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Di Chiara et Imperato, 1988 ; Schilstrom et coll., 1998b). Toutefois, les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents sur les neurones dopaminergiques se désensibilisent en quelques secondes, voire quelques minutes (Pidoplichko et coll., 1997 ; Dani et coll., 2000), ce qui a conduit à proposer que la libération prolongée de dopamine faisait intervenir d'autres mécanismes plus complexes *in vivo*.

L'administration dans l'aire tegmentale ventrale de substances modulant la libération de glutamate ou de GABA, respectivement acide aminé excitateur ou inhibiteur, module la libération de dopamine dans le noyau accumbens. La libération de ces neurotransmetteurs est sous le contrôle de récepteurs nicotiques présynaptiques se projetant sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Mansvelder et coll., 2002). La nicotine provoque une augmentation transitoire de la transmission gabaergique dans le mésencéphale, cet effet étant suivi d'une inhibition persistante de la transmission gabaergique due à la désensibilisation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

Un modèle permettant d'expliquer la libération prolongée de dopamine a été proposé (Mansvelder et McGehee, 2000 ; Mansvelder et coll., 2002). Ce modèle repose sur la constatation qu'il existe de nombreuses sous-unités constituant les récepteurs nicotiques et qu'en fonction de leur composition en différentes sous-unités, ces récepteurs présentent des cinétiques de désensibilisation variables. Les récepteurs nicotiques présents sur les neurones dopaminergiques comprennent les sous-unités $\alpha 4$ et $\alpha 2$. Les récepteurs nicotiques présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres glutamatergiques comprennent les sous-unités $\alpha 7$ (Mansvelder et McGehee, 2000), tandis que les récepteurs présents sur les terminaisons présynaptiques des fibres gabaergiques possèdent essentiellement les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ (Pidoplichko et coll., 1997 ; Charpentier et coll., 1998). Dans un premier temps, la nicotine agirait de façon immédiate sur les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques comprenant notamment la sous-unité $\beta 2$ (Pidoplichko et coll., 1997). La dépolarisation des neurones dopaminergiques qui en résulte provoque des potentiels d'action et une libération de dopamine dans le noyau accumbens (Pidoplichko et coll., 1997). La nicotine agit également sur les neurones gabaergiques qui s'activent et se désensibilisent rapidement. La dépolarisation des neurones dopaminergiques par les récepteurs somatiques à l'acétylcholine coïncide avec l'augmentation de la transmission synaptique gabaergique. Il se produit également, une augmentation de la transmission glutamatergique médiée par les récepteurs contenant les sous-unités $\alpha 7$. Ces récepteurs se désensibilisent de façon beaucoup moins rapide et lorsque le neurone dopaminergique est suffisamment dépolarisé, l'augmentation de la transmission glutamatergique peut induire une potentialisation de la réponse (Mansvelder et McGehee, 2000). La récupération de la transmission gabaergique nécessite environ une heure, ce qui est en accord avec la libération prolongée de dopamine observée *in vivo* (Imperato et Di Chiara, 1986 ; Di Chiara et Imperato, 1988 ; Schilstrom et coll., 1998b). Par ce système excitateur/inhibiteur, il semble possible de moduler la libération de dopamine induite par la nicotine dans le noyau accumbens (Schiffer et coll., 2001). Toutefois, certains auteurs proposent une hypothèse alternative (Buisson et Bertrand, 2002). En effet, il existe dans le cerveau des fumeurs une augmentation réactionnelle (*up-regulation*) du nombre des récepteurs nicotiques (Perry et coll., 1999). Les conséquences

fonctionnelles de cette *up-regulation* ne sont pas déterminées, mais il semble qu'après exposition prolongée à la nicotine, certaines réponses puissent être accrues (Buisson et Bertrand, 2001). Ainsi, si une telle régulation fonctionnelle avait lieu *in vivo* (ce qui n'est pas encore montré), les récepteurs comprenant les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ pourraient être « up-régulés » dans un état de haute affinité à conductance élevée, pouvant augmenter la dépolarisation présynaptique et favoriser la libération de dopamine (Buisson et Bertrand, 2002).

Existe-t-il une libération de dopamine induite par la nicotine chez l'homme ?

Les données cohérentes obtenues chez le rongeur contrastent avec le peu d'informations concernant les primates. Deux études rapportent une diminution de la liaison cérébrale de raclopride [^{11}C] par tomographie à émission de positons chez le singe (Dewey et coll., 1999 ; Tsukada et coll., 2002), ce qui semble indiquer une libération de dopamine (qui déplace le radioligand par compétition). Toutefois, dans ces deux études, cette diminution était observée alors que les singes étaient anesthésiés, une situation connue pour interférer avec la liaison de nombreux agents pharmacologiques *in vivo* (Onoe et coll., 1994 ; Tsukada et coll., 1999, 2000a et b). Or, la nicotine, contrairement à l'amphétamine à faible dose, ne semble pas déplacer ce radioligand chez le singe vigile (Tsukada et coll., 2002), ce qui indiquerait l'absence de libération de dopamine induite par la nicotine chez le singe. De plus, des résultats préliminaires semblent indiquer que la consommation de 5 à 6 cigarettes ne produit pas de déplacement de la liaison de raclopride [^{11}C] chez le fumeur après une nuit d'abstinence (Barrett, 2001). Il n'existe aucune étude évaluant chez l'homme l'effet de l'administration de nicotine par voie intraveineuse sur la liaison de raclopride [^{11}C]. Ainsi, alors qu'il existe de nombreuses données expérimentales chez le rongeur, rien ne permet à l'heure actuelle d'assurer que la nicotine provoque une libération de dopamine dans le striatum chez l'Homme ou le singe. Il faut en outre noter que les libérations de dopamine induites par la nicotine chez le rongeur sont faibles.

Neuro-adaptations induites par la nicotine dans le système dopaminergique

Plusieurs équipes ont recherché les altérations induites par la prise de nicotine chez l'animal afin d'identifier le substratum neurobiologique de la dépendance. Une seule administration de nicotine peut entraîner des modifications de l'expression de neuropeptides ou de récepteurs dopaminergiques (Dhatt et coll., 1995 ; Li et coll., 1995 ; Houdi et coll., 1998 ; Le Foll et coll., 2003a). Des changements sont également observés au niveau de l'expression des ARNm codant pour la tyrosine hydroxylase et les récepteurs glutamatergiques dans le mésencéphale (Ferrari et coll., 2002). C'est d'ailleurs dans cette structure qu'une application aiguë de nicotine induit un phénomène de

potentialisation à long terme dépendant des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dans les neurones dopaminergiques (Mansvelder et McGehee, 2000). Un des résultats les plus marquants de ces dernières années repose sur la constatation que la nicotine, comme les psychostimulants, la morphine et l'éthanol, facilite l'excitabilité synaptique en modifiant l'équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Saal et coll., 2003). Cet effet n'est pas observé avec des substances qui n'entraînent pas de dépendance, comme la fluoxetine et la carbamazépine (Saal et coll., 2003). Il est important de noter que cette étude électrophysiologique a été conduite avec uniquement des administrations aiguës de nicotine et on ne connaît pas à ce jour l'influence d'un traitement chronique sur ce processus. Néanmoins, il est possible que cette potentialisation soit un phénomène commun à toutes les drogues, qu'elle puisse faciliter l'initiation de la dépendance.

L'administration chronique de nicotine produit des altérations morphologiques des neurones de l'aire tegmentale ventrale (Sbarbati et coll., 2002). Plusieurs études ont recherché les neuro-adaptations résultant d'une exposition chronique à la nicotine. Lors de l'administration répétée de drogue, les animaux développent progressivement une réponse exacerbée à l'administration d'une dose pourtant identique de cette même drogue : c'est la sensibilisation comportementale (Tatum et Seevers, 1929 ; Downs et Eddy, 1932). Cette sensibilisation comportementale a été décrite chez le rat pour la cocaïne, l'amphétamine, la nicotine, les opiacés et même l'alcool (Robinson et Berridge, 2001). Les neuro-adaptations observées lors de la sensibilisation comportementale pourraient refléter les altérations induites par les prises répétées de drogue sur le système motivationnel qui contrôle la prise de drogue (Robinson et Berridge, 1993 et 2001). Une augmentation de la libération de dopamine a été proposée par certains auteurs comme un mécanisme expliquant la sensibilisation comportementale à la nicotine (Schiffer et coll., 2001 ; Shim et coll., 2001) ; toutefois, cette augmentation n'a pas été constamment retrouvée (Nisell et coll., 1996 ; Birrell et Balfour, 1998 ; Cadoni et Di Chiara, 2000). Une hypersensibilité des neurones dopaminergiques post-synaptiques pourrait participer à cette sensibilisation comportementale (Le Foll et coll., 2003a). Cette hypersensibilité pourrait être reliée à une augmentation de l'expression du récepteur D₃ de la dopamine dans le noyau accumbens, puisque aucun changement de l'expression des récepteurs D₁ ou D₂ de la dopamine n'a été observé dans cette situation (Le Foll et coll., 2003a). Une induction de l'expression du récepteur D₃ de la dopamine est notée également dans le noyau accumbens d'animaux conditionnés à la nicotine (Le Foll et coll., 2003b). Des ligands sélectifs de ce récepteur pourraient, en normalisant la transmission dopaminergique, présenter une aide dans l'arrêt du tabac (Le Foll et coll., 2003b), comme cela a été proposé dans le cas de la dépendance à la cocaïne (Pilla et coll., 1999 ; Le Foll et coll., 2000).

Les modèles animaux ont permis d'identifier différents facteurs de rechute après le sevrage. Parmi ceux-ci, l'administration de drogue, les stimuli stressants et les facteurs environnementaux semblent les mieux caractérisés (voir Shalev et coll., 2002, pour revue). Il apparaît que ces phénomènes de rechute impliquent des mécanismes neurobiologiques différents (Shaham et coll., 2003). Ces modèles animaux ont surtout été développés pour étudier la rechute aux psychostimulants et aux opiacés, mais ils semblent également pertinents dans le cas du tabagisme (Brandon et coll., 1986). En effet, dans une population de fumeurs abstinents, la prise d'une cigarette provoque une rechute chez une majorité d'entre eux, la moitié retournant à un tabagisme régulier en moins de 24 heures (Brandon et coll., 1986). Les stimuli stressants sont fréquemment évoqués chez le fumeur pour expliquer la rechute (Shiffman et coll., 1986) et l'influence des stimuli environnementaux semble plus importante que les symptômes physiques du sevrage qui ne sont que transitoires et qui n'expliquent qu'une faible proportion des rechutes au tabac (Marlatt et Gordon, 1985). Ces stimuli environnementaux sont particulièrement importants chez le fumeur, qui a développé durant des années de multiples associations entre certaines situations et le fait de fumer (O'Brien et coll., 1992 et 1998). La présentation de ces stimuli peut induire une pulsion irrésistible à consommer du tabac et représenter une cause de rechute (Stewart et coll., 1984 ; Johanson et Fischman, 1989 ; Gawin, 1991). Avec les progrès de l'imagerie cérébrale, il est désormais possible d'explorer les structures cérébrales impliquées dans la réactivité aux stimuli conditionnels directement chez l'homme, avec notamment la technique d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf). La présentation de ces stimuli conditionnels provoque une activation d'un réseau neuronal qui comprend notamment l'aire tegmentale ventrale, ce qui suggère que les neurones dopaminergiques sont activés lors de la présentation de stimuli conditionnels associés au tabagisme (Due et coll., 2002). Le noyau accumbens est une structure de faible dimension et difficilement abordée par ces études. Néanmoins, une étude réalisée chez l'animal montre que la présentation d'un environnement associé aux effets de la nicotine induit une activité neuronale dans le noyau accumbens (Schroeder et coll., 2001). Or la libération de dopamine dans le noyau accumbens facilite le comportement de recherche de drogue chez l'animal (Phillips et coll., 2003). Ainsi, l'exposition à la nicotine induit des neuro-adaptations au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens qui semblent induire une facilitation de l'excitabilité neuronale au niveau du noyau accumbens. Mais, alors que de nombreuses études ont été conduites sur les mécanismes neurobiologiques de la rechute (Sutton et coll., 2003) ou des pulsions à consommer de la cocaïne ou des opiacés (Grimm et coll., 2003), il existe beaucoup moins d'études concernant la nicotine.

Effet du sevrage sur le système de récompense

La technique d'auto-stimulation intracérébrale permet d'évaluer le seuil de récompense d'un animal. L'animal porte une électrode implantée dans une aire cérébrale spécifique par l'intermédiaire de laquelle il a la possibilité de s'administrer un courant de faible intensité, par exemple en appuyant sur un levier ou en introduisant le museau dans un orifice pratiqué dans l'une des parois de la cage d'expérience (Kornetsky et coll., 1979). Le taux de réponse et le seuil d'auto-stimulation (intensité minimale de courant qui induit le comportement d'auto-stimulation) permettent une évaluation de la valeur récompensante de la stimulation perçue par l'animal. Une augmentation de cette valeur récompensante se manifeste soit par une augmentation du taux de réponse, soit par une diminution du seuil d'auto-stimulation. Cette technique présente l'avantage de stimuler directement le système de récompense et élimine ainsi les effets non spécifiques des tests de consommation spontanée. Lorsqu'on provoque un sevrage en nicotine chez un rat qui a été au préalable traité en chronique par de la nicotine, on observe une augmentation du seuil de récompense, un effet qui s'interprète comme une plus grande difficulté de l'animal à ressentir du plaisir (Epping-Jordan et coll., 1998).

L'arrêt du tabac s'accompagne également d'une augmentation du risque de dépression chez le fumeur (Glassman et coll., 2001). Il est tentant de relier les deux phénomènes, car les neurones dopaminergiques appartiennent à ce système de récompense et un dysfonctionnement des neurones dopaminergiques a été proposé dans la dépression (Willner, 1997). Ainsi, il est possible que la nicotine puisse chez certains sujets posséder un effet antidépresseur, comme le suggère une étude clinique (Salin-Pascual et coll., 1996). Cette propriété pourrait faciliter la dépendance à la nicotine chez des sujets prédisposés (Balfour et Ridley, 2000).

Effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques

La très grande majorité des fibres noradrénergiques ascendantes provient du locus cœruleus, un noyau du mésencéphale. Néanmoins, d'autres fibres ascendantes qui n'atteignent pas le cortex cérébral proviennent de noyaux noradrénergiques encore plus profonds situés dans le bulbe et le pont.

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que la nicotine augmente la libération et la synthèse de noradrénaline. Les augmentations de libération sont obtenues aussi bien à partir de coupes de cerveau (hypothalamus, cervelet, cortex cérébral, hippocampe) (Hall et Turner, 1972 ; Goodman, 1974 ; Arqueros et coll., 1978 ; Snell et Johnson, 1989 ; Sacaan et coll., 1995 ; Sershen et coll., 1997) que de synaptosomes, reconstitution *in vitro* de terminaisons synaptiques (Yoshida et coll., 1980 ; Clarke et Reuben, 1996) ou même *in vivo* (Fu et coll., 2001). Cette libération est bloquée par la

tétrodotoxine sur les coupes d'hippocampe, ce qui signifie qu'il s'agit d'une libération dépendante du potentiel d'action (Sacaan et coll., 1995).

La synthèse de noradrénaline est augmentée par l'injection systémique de nicotine dans différents sites de projection noradrénergique tels que l'hippocampe et l'hypothalamus (Mitchell et coll., 1989) et cet effet disparaît après lésion du faisceau dorsal noradrénergique alors que la lésion du faisceau ventral est sans effet, ce qui suggère que les neurones noradrénergiques impliqués proviennent du locus cœruleus (Mitchell et coll., 1990).

L'administration chronique de nicotine à des rats augmente la synthèse de tyrosine hydroxylase, la première enzyme de synthèse de la noradrénaline, dans le locus cœruleus pendant environ une semaine alors qu'au niveau des sites de projection (hippocampe, hypothalamus, cortex, cervelet) l'augmentation persiste jusqu'à 3 semaines (Mitchell et coll., 1991 ; Smith et coll., 1991). Une forte dose de nicotine (0,8 mg/kg) augmente la synthèse de l'ARN messager codant pour la tyrosine hydroxylase dans le locus cœruleus au cours d'une période qui se maintient un peu moins d'une semaine ; les taux d'enzyme sont augmentés dans les corps cellulaires au bout d'une semaine et après trois semaines dans les terminaisons de l'hippocampe et de l'hypothalamus.

Chez des animaux anesthésiés, la nicotine augmente de façon immédiate et intense l'activité des neurones noradrénergiques du locus cœruleus de façon dose-dépendante (Engberg et Svensson, 1980 ; Svensson et Engberg, 1980). Ces auteurs ont proposé que cette activation provienne d'afférences sensorielles périphériques (Hajos et Engberg, 1988 ; Chen et Engberg, 1989 ; Engberg, 1989) plutôt que d'effets directs sur les neurones du locus cœruleus. Cette activation serait due à des afférences glutamatergiques en provenance du noyau paragigantocellulaire (Engberg, 1989). Néanmoins, l'administration systémique de nicotine libère la noradrénaline dans l'hippocampe selon un processus sensible à la mécamylamine, un bloqueur central du canal nicotinique, indiquant que cette libération est due à l'activation de récepteurs nicotiniques centraux (Mitchell, 1993). D'autre part, l'administration d'hexaméthonium, un bloquant des récepteurs nicotiniques périphériques, peut bloquer l'effet de la nicotine systémique sur les neurones du locus cœruleus chez des animaux anesthésiés (Hajos et Engberg, 1988) mais pas la libération de noradrénaline dans l'hippocampe d'animaux conscients (Mitchell et coll., 1989 ; Brazell et coll., 1991). Enfin, des expériences d'injections locales (hippocampe, locus cœruleus) de mécamylamine ont indiqué que la nicotine pouvait libérer de la noradrénaline lors de la stimulation de récepteurs nicotiniques hippocampiques mais que l'effet sur la libération de noradrénaline obtenue lors d'injections systémiques nécessitait la stimulation de récepteurs nicotiniques du locus cœruleus (Mitchell, 1993).

En résumé, la nicotine en injection systémique aiguë semble entraîner une activation immédiate, brève et indirecte des neurones du locus cœruleus due à la stimulation de récepteurs nicotiniques périphériques et une activation de

ces mêmes neurones moins intense, plus durable et directe qui pourrait être responsable de l'augmentation de la libération de noradrénaline dans les sites de projection.

Différentes expériences ont essayé de caractériser les sous-unités des récepteurs nicotiques responsables des effets de la nicotine sur les neurones noradrénergiques. Ces études ont été réalisées à partir de toxines ou de composés pharmacologiques (α -bungarotoxine, méthylycaconitine [MLA], di-hydro- α -erythroidine (DH β E ...) considérés comme antagonistes spécifiques de certaines sous-unités du récepteur nicotique (Fu et coll., 1999 ; Mitchell, 1993). D'une façon générale, la libération de noradrénaline semble due à la stimulation de récepteurs composés de sous-unités non- $\alpha 7$ présents à proximité du locus coeruleus et de récepteurs « $\alpha 7$ » situés à distance de ce noyau (Fu et coll., 1999). De façon plus précise, Léna et coll. (1999) ont montré que tous les neurones du locus coeruleus portaient une sous-unité $\beta 2$ alors que seulement 3 % contenaient une sous-unité $\alpha 2$. Deux sous-populations, A et B, ont été définies selon des critères électrophysiologiques et en lien avec leur contenu en ARN messager. Les cellules A sont petites et contiennent des sous-unités $\alpha 3$ et $\beta 4$ (avec la présence de sous-unités $\alpha 6$, $\beta 3$, $\alpha 5$ et $\alpha 4$) et les cellules B, plus grosses, portent des sous-unités $\alpha 6$ et $\beta 3$ et éventuellement $\alpha 4$ mais jamais $\alpha 3$ et $\beta 4$. Compte tenu des sensibilités différentes de ces cellules à la nicotine et à la cytosine, il a pu être démontré que les terminaisons noradrénergiques de l'hippocampe proviennent des cellules B et que ces terminaisons contiennent des sous-unités $\beta 3$. En résumé, l'hétéro-oligomère $\alpha 6\beta 3\beta 2(\alpha 4)$ est le récepteur majoritaire de la voie locus coeruleus-hippocampe (Lena et coll., 1999).

Comme nous l'avons déjà mentionné, le locus coeruleus envoie des projections noradrénergiques vers l'ensemble de l'axe cérébral antérieur et semble jouer un rôle dans les processus d'éveil et de vigilance en réponse aux stimuli sensoriels et environnementaux (Foote et coll., 1983). Il sert aussi de relais aux informations issues du système périphérique autonome destinées au cerveau (Svensson, 1987). Par ailleurs, les cellules du locus coeruleus semblent être les premières cibles de nombreuses substances psychotropes telles que les antidépresseurs tricycliques et les drogues d'abus (Olpe et coll., 1983 ; Svensson, 1987). Enfin, si l'on ajoute qu'il a été montré récemment que les neurones noradrénergiques sont couplés aux neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques et qu'ils jouent par conséquent un rôle permissif dans les effets psychostimulants, moteurs et renforçants des drogues d'abus (Darracq et coll., 1998 ; Drouin et coll., 2002), il semble logique de considérer l'effet de la nicotine sur les cellules noradrénergiques comme un élément primordial dans la compréhension des mécanismes toxicomanogènes du tabac.

Effets de la nicotine sur les neurones sérotoninergiques

Bien que la nicotine induise souvent la libération de neurotransmetteurs lors de la stimulation de ses récepteurs présynaptiques (Wonnacott, 1997), elle modifie la libération de sérotonine (5-HT) sans que l'on ait pu mettre en évidence de récepteurs nicotiniques sur les terminaisons sérotoninergiques. Ainsi dans le cortex, la nicotine ou un agoniste des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (le RJR-2403) augmente la libération de sérotonine chez des rats libres de leurs mouvements (Summers et Giacobini, 1995 ; Summers et coll., 1996) sans que soit démontrée la présence de récepteurs nicotiniques sur des axones sérotoninergiques (Schwartz et coll., 1984). Des études immunocytochimiques en microscopie confocale suggèrent que le récepteur $\alpha 4$ est co-localisé avec le récepteur 5-HT₃ sur des terminaisons axonales (Nayak et coll., 2000). Dans le striatum, au même titre que dans l'hippocampe, les libérations de sérotonine induites par des agonistes nicotiniques n'ont été jusqu'à présent observées que *in vitro* sur des coupes ou des synaptosomes (Lendvai et coll., 1996 ; Reuben et Clarke, 2000). C'est sans doute au niveau du raphé dorsal, une des principales localisations des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques ascendants, que les résultats sont les plus clairs. La nicotine augmente dans un premier temps l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, ce qui augmente la libération de sérotonine et bloque l'activité électrique des neurones du raphé à la suite de la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} somato-dendritiques (Li et coll., 1998 ; Mihailescu et coll., 1998 ; Engberg et coll., 2000). Ces effets de la nicotine sur l'activité des neurones du raphé dorsal ont été rapprochés de l'effet anxiolytique de la nicotine (Cheeta et coll., 2001a). Ce dernier est aboli par la DH β E, un antagoniste des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ (Cheeta et coll., 2001b).

A priori, un rôle de la transmission sérotoninergique dans les propriétés renforçantes de la nicotine apparaîtrait peu probable si l'on s'en tenait simplement au fait que les produits qui modifient la transmission sérotoninergique ne changent pas l'auto-administration de nicotine chez l'animal. Ces expériences ont utilisé soit des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ comme l'ondansetron, le MDL72222 ou l'ICS205-930 (Montgomery et coll., 1993 ; Corrigan et Coen, 1994), soit la sertraline qui est, entre autres, un inhibiteur de la recapture de sérotonine (Arnold et coll., 1995). D'autres auteurs (Carboni et coll., 1989) ont cependant montré que les antagonistes du récepteur 5-HT₃ bloquaient les effets stimulants dopaminergiques et de préférence de place de la nicotine et qu'ils réduisaient la réaction de sursaut induite par le sevrage à la nicotine (Costall et coll., 1990 ; Suzuki et coll., 1997). Une réduction de la réaction de sursaut au sevrage de la nicotine a également été observée lors de l'administration d'antagonistes du récepteur 5-HT_{1A} (Rasmussen et Czachura, 1997). D'autres expériences pharmacologiques ont montré une baisse de l'activité locomotrice et des effets renforçants de la nicotine lors de l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT_{2C}, le Ro-60-0175 (Grottick et coll., 2001). Enfin, plusieurs articles issus de la

même équipe (Olausson et coll., 1999, 2001a et b, 2002) se sont intéressés aux relations entre les effets de la nicotine et la transmission sérotoninergique. De toute évidence, la sérotonine intervient dans les processus d'inhibition comportementale et la modification de cette transmission est susceptible d'influer sur les réactions comportementales à la nicotine. Ainsi, un traitement au citalopram, un bloquant de la recapture de sérotonine, ou l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT₂, le DOI, bloque l'expression de la sensibilisation comportementale à la nicotine mais n'en bloque pas l'induction, c'est-à-dire n'empêche pas la sensibilisation comportementale de se développer lors de la répétition des prises de nicotine (Olausson et coll., 1999 et 2001b).

Il serait trop long de décrire toutes les interactions qui ont été confirmées ou infirmées entre la transmission sérotoninergique et la nicotine. Deux revues récentes (Olausson et coll., 2002 ; Seth et coll., 2002) montrent sans ambiguïté que la sérotonine a un rôle dans les processus de dépendance induits par la nicotine, même si les mécanismes intimes de cette relation sont encore mal connus. Deux éléments récents ont sans doute contribué à rendre ces études complexes : d'une part, il semble que deux sous-types des récepteurs 5-HT₂, le 5-HT_{2A} et le 5-HT_{2C}, ont des effets opposés sur la modulation dopaminergique (Lucas et Spampinato, 2000), d'autre part, il semble qu'il existe des phénomènes de compensation entre les transmissions noradrénergique et sérotoninergique tels que le blocage de l'une peut être compensé par l'autre (Auclair et coll., 2003).

Interactions de la nicotine avec les systèmes effecteurs

Comme nous l'avons évoqué, les cellules effectrices, GABAergiques et glutamatergiques, représentent l'essentiel des neurones du système nerveux central. D'autre part, la dopamine a pris une place prépondérante dans toutes les études s'intéressant à l'addiction. Il est donc logique que la majeure partie des études sur les interactions entre la nicotine et les systèmes effecteurs aient en fait analysé l'impact de la nicotine dans la relation cellules effectrices-dopamine. Ces cellules dopaminergiques se trouvant dans l'aire tegmentale ventrale, beaucoup d'études se sont focalisées sur cette structure.

Nicotine et GABA

La stimulation des récepteurs présynaptiques nicotiniques semble provoquer la libération du neurotransmetteur contenu dans la terminaison correspondante et les neurones GABAergiques ne dérogent pas à cette règle, bien que certaines controverses aient eu lieu afin de savoir si l'effet de la nicotine était direct ou indirect (Bianchi et coll., 1995 ; Kayadjanian et coll., 1994). Même si l'effet indirect est probable, l'effet direct est clair puisqu'il a été démontré

sur des synaptosomes issus de plusieurs régions cérébrales (Lu et coll., 1998). Différentes expériences pharmacologiques ou utilisant des mutants dépourvus de la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique indiquent que le récepteur qui permet l'augmentation présynaptique de la libération de GABA est du type $\alpha 4\beta 2$ (Lu et coll., 1998). En fait, les neurones GABAergiques répartis dans l'ensemble du système nerveux central possèdent des récepteurs nicotiniques dont la stimulation augmente l'activité électrique des neurones GABAergiques et la libération de GABA (Alkondon et coll., 1999 et 2001 ; Léna et Changeux, 1997). Dans le cas de l'aire tegmentale ventrale, les neurones dopaminergiques reçoivent leurs afférences GABAergiques d'interneurones locaux et de fibres provenant du noyau accumbens et du pallidum ventral (Walaas et Fonnum, 1980 ; Kalivas et coll., 1993).

Le noyau pédonculo-pontin du tegmentum fait partie de l'ensemble neuronal activé par l'auto-administration de nicotine. Les neurones cholinergiques de ce noyau envoient une projection importante vers les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Il existe plusieurs indications anatomiques qui suggèrent cependant que les premiers sites d'action de la nicotine se trouvent sur des neurones non cholinergiques, en particulier GABAergiques et glutamatergiques (Clements et Grant, 1990 ; Ford et coll., 1995 ; Lanca et coll., 2000b). L'injection d'agonistes GABAergiques dans le noyau pédonculo-pontin diminue l'auto-administration de nicotine dans un protocole de renforcement avec un rapport fixe (FR5), alors que dans les mêmes conditions expérimentales, l'auto-administration de cocaïne n'est pas affectée (Corrigall et coll., 2001). De façon intéressante, dans un protocole de renforcement à rapport progressif, l'auto-administration de nicotine n'est pas modifiée par l'injection d'agoniste GABAergique dans ce noyau. La même équipe a montré que l'injection d'agoniste GABAergique dans l'aire tegmentale ventrale diminue l'auto-administration de nicotine de façon importante alors que l'injection locale d'agoniste opiacé (DAMGO) est sans effet, contrairement à ce qui se passe lors de l'auto-administration de cocaïne (Corrigall et coll., 2000). Enfin, lorsque le DAMGO ou un agoniste muscarinique est injecté dans le noyau pédonculo-pontin, il diminue l'auto-administration de nicotine et de cocaïne (Corrigall et coll., 2002). Ces expériences, difficiles à interpréter de façon claire, indiquent cependant le rôle important du noyau pédonculo-pontin dans l'auto-administration de nicotine et de cocaïne, mais aussi que les mécanismes qui président à l'auto-administration de nicotine sont malgré tout différents de ceux qui interviennent pour les produits toxicomano-gènes « classiques » comme les opiacés et les psychostimulants. Ainsi, le noyau pédonculo-pontin joue un rôle dans l'auto-administration de substances psychoactives au même titre que l'ATV. Les règles qui président à l'auto-administration d'opiacés et de psychostimulants (cocaïne) ne peuvent pas être extrapolées à la nicotine.

Nicotine et glutamate

Initialement, c'est McGehee et coll. (1995) qui ont montré que la nicotine peut libérer du glutamate à partir de la stimulation de récepteurs présynaptiques situés dans le noyau interpedonculaire, un noyau très proche de l'aire tegmentale ventrale. Depuis, à l'exception de certaines études concernant le rôle de la nicotine dans la libération de glutamate dans l'amygdale (Barazangi et Role, 2001), la très grande majorité des travaux ayant trait à la relation nicotine-glutamate s'est concentrée sur l'aire tegmentale ventrale qui contient les corps cellulaires dopaminergiques. Ainsi, Schilstrom et coll. (1998a) ont montré que le glutamate de l'aire tegmentale ventrale participe à l'excitation des cellules dopaminergiques induite par la nicotine et ont proposé que cet effet soit médié par des récepteurs nicotiques à faible affinité de type $\alpha 7$ (Schilstrom et coll., 1998b). Plus récemment, Mansvelder et McGehee (2000) ont montré qu'une seule injection de nicotine suffit à créer une potentialisation à long terme des neurones glutamatergiques qui se projettent dans l'aire tegmentale ventrale. Ces afférences glutamatergiques proviendraient du cortex préfrontal (Nomikos et coll., 2000) qui est lui-même sous le contrôle des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Vézina et coll., 1992) et de la stimulation des récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques (Drouin et coll., 2002). D'une façon générale, les récepteurs nicotiques de type $\alpha 7$ de l'aire tegmentale ventrale ainsi que la projection cholinergique issue des noyaux pedonculo-pontin et latéro-dorsal du tegmentum représentent des composants essentiels du circuit neuronal relié au système dopaminergique mésolimbique de récompense.

Nicotine, GABA, glutamate et activité électrique des neurones dopaminergiques

Les observations que nous venons de décrire ont été rapprochées des résultats obtenus en électrophysiologie lors de l'enregistrement de l'activité de neurones dopaminergiques après administration de nicotine chez l'animal anesthésié (Erhardt et coll., 2002). En fait, les neurones dopaminergiques présentent d'abord une inhibition de courte durée suivie d'une excitation. Ces effets peuvent être bloqués par des inhibiteurs respectifs des transmissions GABAergique et glutamatergique et, bien que ces effets soient enregistrés chez des animaux anesthésiés, ce qui nécessite une certaine prudence dans l'interprétation des résultats, il semble que l'action de la nicotine sur l'activation électrique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ne passe pas par les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ que portent ces derniers. Ces données ont conduit Mansvelder et coll. (2002) à proposer un mécanisme explicatif des effets de la nicotine sur les neurones dopaminergiques : l'inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques disparaîtrait rapidement à la suite de la désensibilisation des récepteurs nicotiques de type $\alpha 4\beta 2$ portés par les fibres GABAergiques (Pidoplichko et coll., 1997 ; Charpentier et coll., 1998), la désensibilisation des récepteurs nicotiques de type $\alpha 7$

portés par les neurones glutamatergiques étant plus lente, ces dernières sous-unités étant supposées moins sensibles à la désensibilisation (Kawai et Berg, 2001 ; Wooltorton et coll., 2003). Notons à ce sujet que dans le système nerveux central, les récepteurs nicotiques de type $\alpha 7$ sont très souvent trouvés sur des neurones GABAergiques (Kawai et Berg, 2001), en particulier dans l'hippocampe (Kawai et coll., 2002). D'autre part, des arguments indirects montrent que les récepteurs nicotiques de type $\alpha 7$ ne sont pas seuls responsables des effets activateurs de la nicotine, les souris dépourvues de récepteurs de type $\alpha 7$ étant aussi sensibles aux effets convulsivants de la nicotine que les souris sauvages (Franceschini et coll., 2002).

En fait, ce problème de la relation entre l'action de la nicotine sur les systèmes effecteurs et l'activité électrique des neurones dopaminergiques mérite d'être approfondi. La partie de ce chapitre qui traite de l'action de la nicotine sur les neurones dopaminergiques décrit essentiellement l'activation des neurones dopaminergiques à partir de l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens. C'est effectivement ce type de données qui est généralement utilisé pour évaluer l'action d'un produit toxico-manogène. Il faut cependant noter que l'injection bilatérale de nicotine dans le noyau accumbens augmente de façon importante les taux extracellulaires de dopamine sans modifier la réponse locomotrice (Ferrari et coll., 2002). Cet effet local de la nicotine est vraisemblablement dû à la stimulation des récepteurs présynaptiques situés sur des terminaisons glutamatergiques (Marchi et coll., 2002) ou dopaminergiques (Giorgiueff-Chesselet et coll., 1979 ; Sorenson et coll., 1998). Des observations identiques ont été faites à partir d'injections locales d'amphétamine dans le noyau accumbens qui conduisent à la libération de la dopamine mais n'ont aucun effet comportemental (Darracq et coll., 1998). Cela signifie sans doute que pour obtenir une réponse comportementale, et donc une action fonctionnelle de la dopamine, il est nécessaire non pas de libérer la dopamine par une action présynaptique mais plutôt de la libérer en obtenant une activation électrique des neurones dopaminergiques. Or, si cette activation électrique des neurones dopaminergiques n'est pas discutée lors d'une prise aiguë de nicotine, il n'existe aucun élément dans la littérature qui permette de savoir si la nicotine en prises répétées active effectivement les neurones dopaminergiques. Nous verrons plus loin que la possibilité d'absence d'activation électrique des neurones dopaminergiques lors de prises répétées de nicotine pourrait bien expliquer certaines particularités de la nicotine en tant que substance toxico-manogène.

Nicotine et hormones

92 Les effets de la nicotine sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) ont été initialement décrits par Balfour (1989) qui a montré que la nicotine en

modifiait l'activité, principalement en augmentant la libération d'ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*). Plus récemment, il a été montré que la nicotine libère la prolactine (Matta et coll., 1998) et la β -endorphine (Pomerleau, 1998). La nicotine agit toujours par l'intermédiaire de ses récepteurs nicotiques mais selon des voies multiples dans lesquelles interviennent les neurones modulateurs, noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Une des hypothèses est que la nicotine agirait par l'intermédiaire de la libération de CRF (*corticotropin releasing factor*), intervenant ainsi de façon analogue à un événement stressant.

Les effets de la nicotine sur l'axe HPA apparaissent environ 7 minutes après sa prise et la cytisine, qui est aussi puissante que la nicotine au plan périphérique mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, est sans effet sur l'axe HPA (Matta et coll., 1987). De plus, les effets de la nicotine sur la libération d'ACTH sont bloqués par un antagoniste nicotinique central, la mécamylamine, mais pas par l'hexaméthonium, une amine quaternaire qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (Matta et coll., 1990). Enfin, la nicotine stimule les neurones qui contiennent du CRF dans l'hypothalamus (Matta et coll., 1998 ; Karanth et coll., 1999), confirmant ainsi l'hypothèse de l'origine hypothalamique des effets hormonaux centraux de la nicotine.

Des études chez l'homme ont montré que la fumée de cigarette peut élever les niveaux plasmatiques d'ACTH et de cortisol (Wilkins et coll., 1982 ; Seyler et coll., 1984), mais il faut au moins deux cigarettes de force standard (1 mg nicotine /cigarette) pour obtenir un effet significatif.

Effets peu étudiés de la nicotine

Il est clair que la nicotine, qui possède des récepteurs dans l'ensemble du système nerveux central, est potentiellement susceptible d'intervenir sur tous les types de neurotransmission. Nous prendrons trois exemples qui correspondent à des observations qui, même si elles n'ont pas donné lieu à un nombre de publications aussi important que dans les cas précédents, méritent d'être soulignées.

La stimulation des récepteurs nicotiques augmente la synthèse et la libération de la met-enképhaline dans le striatum de souris (Dhatt et coll., 1995) et une augmentation de l'ARN messager de la préproenképhaline dans le striatum et l'hippocampe de rat a été rapportée après un traitement aigu à la nicotine et à l'occasion d'un sevrage de la nicotine (Houdi et coll., 1998). De plus, les opiacés endogènes ont été impliqués dans le maintien de la consommation de tabac parce que l'administration d'antagonistes opiacés module le plaisir associé à cette consommation (Karras et Kane, 1980 ; Wewers et coll., 1998). Chez des souris dépourvues de récepteurs μ -opiacés, les effets antinociceptifs et renforçants de la nicotine sont atténués (Berrendero et coll., 2002). Néanmoins, la répétition d'injections de nicotine ne sensibilise pas les

animaux à la morphine et les activations dopaminergiques entraînées par les injections répétées de chacun des deux produits sont clairement différentes (Vézina et coll., 1992). Enfin, il est intéressant de signaler que le blocage d'un sous-type de récepteur nicotinique $\alpha 3\beta 4$ a été proposé comme thérapeutique contre l'utilisation compulsive d'opiacés (Glick et coll., 2002).

Dans ce même ordre d'idées, il existe actuellement des recherches qui tentent d'utiliser le blocage de récepteurs aux cannabinoïdes, qui participent à une neurotransmission connue pour intervenir sur les processus de récompense, afin de faciliter le sevrage au tabac (Cohen et coll., 2002). Effectivement, il existe des données indiquant que la prise répétée de nicotine augmente, dans les structures limbiques, les taux d'arachidonoyléthanolamide (AEA), un ligand endogène des récepteurs aux cannabinoïdes (Gonzalez et coll., 2002).

Citons enfin le rôle possible du NO (oxyde nitrique) dans les processus d'addiction au tabac. La fumée de cigarette contient du NO et la nicotine augmente la libération de NO lorsqu'elle atteint le cerveau. Ces augmentations brutales diminuent la synthèse de NO endogène au niveau cérébral et il est vraisemblable que les fumeurs passent par des périodes de constriction de leurs voies aériennes, le NO intervenant sur leur dilatation. Pendant la consommation de tabac, l'augmentation du NO participe à l'augmentation de la diffusion de la nicotine et à la diminution des symptômes de stress. Ceci pourrait être dû au fait que la nicotine réduit l'activité du système sympathique (Vleeming et coll., 2002). En accord avec un rôle possible du NO dans l'addiction au tabac, les inhibiteurs de la NO synthase atténuent les symptômes de sevrage de la nicotine (Malin et coll., 1998).

Nicotine, tabac et monoamine oxydases

Bien que la nicotine soit considérée comme le composé du tabac expliquant la dépendance, il est intéressant de constater que les individus dépendants de la nicotine pure n'existent pas. Qui plus est, les prises de nicotine sous forme de patch ou de gomme n'améliorent que de façon très incomplète les symptômes de sevrage au tabac et n'empêchent pas qu'il subsiste un taux élevé de rechute (Pierce et Gilpin, 2002). Enfin, des cigarettes dénicotinisées se sont avérées capables de réduire les symptômes de *craving* et de sevrage, suggérant fortement que d'autres facteurs que la nicotine sont impliqués dans la dépendance au tabac (Pickworth et coll., 1999).

En fait, il existe un certain nombre d'arguments qui indiquent que la nicotine pourrait agir différemment des autres substances psychoactives. Par exemple, bien que les opiacés et les psychostimulants augmentent l'activité locomotrice chez le rat et la souris, la nicotine n'a que peu d'effet chez la plupart des souches de souris (Marks et coll., 1983). L'activation des neurones dopaminergiques par la nicotine est encore controversée (Vézina et coll., 1994 ; Boye et coll., 2001) et, en tout état de cause, les prises répétées de nicotine

n'activent pas les neurones dopaminergiques comme le font les autres substances psychoactives comme les opiacés et les psychostimulants.

De façon très intéressante, plusieurs auteurs ont trouvé que les consommateurs de tabac avaient des taux de monoamine oxydases qui peuvent être diminués jusqu'à 40 % par rapport à ceux des non-fumeurs (Oreland et coll., 1981 ; Yu et Boulton, 1987 ; Berlin et coll., 1995 ; Fowler et coll., 1996). La fumée du tabac possède effectivement des propriétés inhibitrices des monoamine oxydases qui ne sont pas en lien avec la nicotine (Carr et Basham, 1991) et qui pourraient être dues à des produits, comme l'harmane, le norharmane ou simplement l'acétaldéhyde, qui existent aussi dans d'autres plantes psychotropes (Uebelhack et coll., 1998 ; Rommelspacher et coll., 2002).

Cette hypothèse du rôle important des inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO) présents dans la fumée du tabac vient d'être confirmée par Villégier et coll. (2003) qui ont montré que la sensibilisation comportementale à la nicotine n'était, contrairement à ce qui est observé avec les psychostimulants et les opiacés, que transitoire, mais qu'elle devenait persistante lorsque les animaux recevaient un inhibiteur des monoamine oxydases en même temps que la nicotine. Ces auteurs proposent que ce blocage des monoamines oxydases entre en synergie avec la nicotine pour activer les différents neuro-modulateurs et, *in fine*, les systèmes dopaminergiques responsables de la sensibilisation comportementale à long terme.

En conclusion, la plupart des drogues produisent leur effet renforçant par une interaction avec les systèmes dopaminergiques. La dopamine libérée dans le noyau accumbens participe aux effets renforçants des drogues et pourrait favoriser le comportement de recherche de ces substances. Bien qu'il soit désormais clair que la nicotine provoque une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens chez le rongeur, il n'existe pas de preuve d'une telle libération chez le singe ou l'homme. Le site d'action de la nicotine se trouve chez le rongeur dans l'aire tegmentale ventrale. À la suite d'une administration aiguë, la nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiques présents sur les neurones dopaminergiques pour conduire à la libération de dopamine, mais la désensibilisation rapide des récepteurs ne peut pas expliquer la persistance de la libération observée. L'action directe de la nicotine sur les récepteurs présents sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale permet une activation prolongée de la transmission dopaminergique. Très peu d'études ont été conduites sur les neuro-adaptations induites par des administrations répétées de nicotine en utilisant des modèles pertinents dans le cadre de la dépendance. Il semble que l'élévation des taux de dopamine participe aux effets renforçants de la nicotine, mais les données expérimentales sont faibles. À l'inverse, une diminution de la transmission dopaminergique lors du sevrage tabagique pourrait participer à la dépression et à l'état d'anhédonie qui peuvent survenir suite à l'arrêt du tabac. Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier

ces schémas théoriques. D'autres structures cérébrales pourraient participer aux effets renforçants de la nicotine ; les études récentes d'imagerie cérébrale confirment l'implication du noyau accumbens dans la dépendance. Il semble néanmoins crucial d'identifier les circuits neurobiologiques et les modifications neuronales responsables de la dépendance à la nicotine ou au tabac.

Par ailleurs, la nicotine augmente la libération de sérotonine dans différentes structures du cerveau antérieur. De même, la nicotine active de façon intense les neurones noradrénergiques du locus caeruleus, entre autres par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs nicotiques périphériques et des fibres sensorielles, et on ne peut exclure qu'il ne s'agisse là d'un des effets prédominants de la nicotine dans le système nerveux central. Il est possible que les inhibiteurs des monoamine oxydases contenus dans la fumée du tabac diminuent la dégradation des neuromodulateurs libérés par la nicotine. Cette hypothèse pourrait expliquer que le bupropion, un antidépresseur qui bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine, s'avère une aide à l'arrêt de la consommation de tabac aussi efficace que la nicotine seule. Notons enfin qu'un produit comme celui que nous venons de citer est aussi un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiques (Slemmer et coll., 2000) et on comprend mal comment ce dernier pourrait ne pas exacerber le syndrome de manque si la nicotine était effectivement le seul composé responsable des effets addictifs du tabac.

BIBLIOGRAPHIE

ALKONDON M, PEREIRA EF, EISENBERG HM, ALBUQUERQUE EX. Choline and selective antagonists identify two subtypes of nicotinic acetylcholine receptors that modulate GABA release from CA1 interneurons in rat hippocampal slices. *J Neurosci* 1999, **19** : 2693-2705

ALKONDON M, ALBUQUERQUE EX. Nicotine acetylcholine receptors $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ subtypes differentially control GABAergic input to CA1 neurons in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 2001, **86** : 3043-3055

ARNOLD B, ALLISON K, IVANOVA S, PAETSCH PR, PASLAWSKI T, GREENSHAW AJ. 5-HT₃ receptor antagonists do not block nicotine induced hyperactivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 213-221

ARQUEROS L, NAQUIRA D, ZUNINO E. Nicotine-induced release of catecholamines from rat hippocampus and striatum. *Biochem Pharmacol* 1978, **27** : 2667-2674

AUCLAIR A, DROUIN C, COTECCHIA S, GLOWINSKI J, TASSIN JP. 5-HT_{2A} and $\alpha 1b$ -adrenergic receptors entirely mediate locomotor response and behavioral sensitization to opiates and psychostimulants. 2003, soumis pour publication

BALFOUR DJ. Influence of nicotine on the release of monoamines in the brain. *Prog Brain Res* 1989, **79** : 165-172

BALFOUR DJ, RIDLEY DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression : a factor in nicotine addiction ? *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **66** : 79-85

- BALFOUR DJ, WRIGHT AE, BENWELL ME, BIRRELL CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 73-83
- BARAZANGI N, ROLE LW. Nicotine-induced enhancement of glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the mouse amygdala. *J Neurophysiol* 2001, **86** : 463-474
- BARRETT SP. [11C]Raplacride PET technique used to assess the dopaminergic response to acute tobacco smoking in humans. Proceedings, Society on Research on nicotine and tobacco, 7th Annual meeting, Seattle, 2001
- BERGER SP, HALL S, MICKALIAN JD, REID MS, CRAWFORD CA et coll. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet* 1996, **347** : 504-508
- BERLIN I, SAID S, SPREUX-VAROUAUX O, OLIVARES R, LAUNAY JM, PUECH AJ. Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 1995, **38** : 756-761
- BERRENDERO F, KIEFFER B, MALDONADO R. Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and dependence in μ -opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2002, **22** : 10935-10940
- BIANCHI C, FERRARO L, TANGANELLI S, MORARI M, SPALLUTO G, et coll. 5-hydroxytryptamine-mediated effects of nicotine on endogenous GABA efflux from guinea-pig cortical slices. *Br J Pharmacol* 1995, **116** : 2724-2728
- BIRRELL CE, BALFOUR DJ. The influence of nicotine pretreatment on mesoaccumbens dopamine overflow and locomotor responses to D-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 142-149
- BOYE SM, GRANT RJ, CLARKE PB. Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology* 2001, **40** : 792-805
- BRANDON TH, TIFFANY ST, BAKER TB. The process of smoking relapse. *NIDA Res Monogr* 1986, **72** : 104-117
- BRAUER LH, CRAMBLETT MJ, PAXTON DA, ROSE JE. Haloperidol reduces smoking of both nicotine-containing and denicotinized cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **159** : 31-37
- BRAZELL MP, MITCHELL SN, GRAY JA. Effect of acute nicotine administration on in vivo noradrenaline release in the hippocampus of freely moving rats : a dose response and antagonist study. *Neuropharmacology* 1991, **30** : 823-833
- BUISSON B, BERTRAND D. Chronic exposure to nicotine upregulates the human $(\alpha)4((\beta)2$ nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurosci* 2001, **21** : 1819-1829
- BUISSON B, BERTRAND D. Nicotine addiction : the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 130-136
- CADONI C, DI CHIARA G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : R23-25

CARBONI E, ACQUAS E, LEONE P, DI CHIARA G. 5-HT₃ receptor antagonists block morphine- and nicotine- but not amphetamine-induced reward. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, **97** :175-178

CARLSSON A, LINDQVIST M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol toxicol* 1963, **20** : 140-144

CARR LA, BASHAM, JK. Effects of tobacco smoke constituents on MPTP-induced toxicity and monoamine oxidase activity in the mouse brain. *Life Sci* 1991, **48** : 1173-1177

CASKEY NH, JARVIK ME, WIRSHING WC. The effects of dopaminergic D₂ stimulation and blockade on smoking behavior. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999, **7** : 72-78

CASKEY NH, JARVIK ME, WIRSHING WC, MADSEN DC, IWAMOTO-SCHAAP PN et coll. Modulating tobacco smoking rates by dopaminergic stimulation and blockade. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 259-266

CHARPANTIER E, BARNEOUD P, MOSER P, BESNARD F, SGARD F. Nicotinic acetylcholine subunit mRNA expression in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Neuroreport* 1998, **9** : 3097-3101

CHEETA S, IRVINE EE, KENNY PJ, FILE SE. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology (berl)* 2001a, **155** : 78-85

CHEETA S, TUCCI, FILE SE. Antagonism of the anxiolytic effect of nicotine in the dorsal raphe nucleus by dihydro- β -erythroidine. *Pharmacol Biochem Behav* 2001b, **70** : 491-496

CHEN Z, ENGBERG G. The rat nucleus paragigantocellularis as a relay station to mediate peripherally induced central effects of nicotine. *Neurosci Lett* 1989, **101** : 67-71

CLARKE PBS, REUBEN M. Release of 3H-noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine : mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal 3H-dopamine release. *Br J Pharmacol* 1996, **117** : 595-606

CLEMENTS JR, GRANT S. Glutamate-like immunoreactivity in neurons of the latero-dorsal tegmental and pedunculopontine nuclei in the rat. *Neurosci Lett* 1990, **120** : 70-73

COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB₁) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463

CORRIGALL WA, COEN KM. Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1991, **104** : 171-176

CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT₃ antagonists ICS 205-930 and MDL 72222. *Pharmacol biochem Behav* 1994, **49** : 67-71

CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992, **107** : 285-289

- CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994, **653** : 278-284
- CORRIGALL WA, COEN KM, ADAMSON KL, CHOW BL, ZHANG J. Response of nicotine self-administration in the rat to manipulations of mu-opioid and gamma-aminobutyric acid receptors in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **149** : 107-114
- CORRIGALL WA, COEN KM, ZHANG J, ADAMSON KL. GABA mechanisms in the pedunculo-pontine tegmental nucleus influence particular aspects of nicotine self-administration selectively in the rat. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **158** : 190-197
- CORRIGALL WA, COEN KM, ZHANG J, ADAMSON L. Pharmacological manipulations of the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine. *Psychopharmacology (berl)* 2002, **160** : 198-205
- COSTALL B, JONES BJ, KELLY ME, NAYLOR RJ, ONAIVI ES, TYERS MB. Ondansetron inhibits a behavioural consequence of withdrawing from drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **36** : 97-104
- DANI JA, HEINEMANN S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996, **16** : 905-908
- DANI JA, DE BIASI M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 439-446
- DANI JA, RADCLIFFE KA, PIDOPLICHKO VI. Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 31-38
- DARRACQ L, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 1998, **18** : 2729-2739
- DAVIS WM, SMITH SG. Effect of haloperidol on (+)-amphetamine self-administration. *J Pharm Pharmacol* 1975, **27** : 540-542
- DAWE S, GERADA C, RUSSELL MA, GRAY JA. Nicotine intake in smokers increases following a single dose of haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **117** : 110-115
- DEFAGOT MC, FALZONE TL, LOW MJ, GRANDY DK, RUBINSTEIN M et coll. Quantitative analysis of the dopamine D4 receptor in the mouse brain. *J Neurosci Res* 2000, **59** : 202-208
- DEWEY SL, BRODIE JD, GERASIMOV M, HORAN B, GARDNER EL et coll. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse* 1999, **31** : 76-86
- DE WIT H, WISE RA. Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Can J Psychol* 1977, **31** : 195-203
- DHATT RK, GUDEHITHLU KP, WEMLINGER TA, TEJWANI GA, NEFF NH et coll. Preproenkephalin mRNA and methionine-enkephalin content are increased in mouse striatum after treatment with nicotine. *J Neurochem* 1995, **64** : 1878-1883
- DI CHIARA G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 95-137

- DI CHIARA G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 295-314
- DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 5274-5278
- DOWNS AW, EDDY NB. The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1932, **46** : 195-198
- DROUIN C, DARRACQ L, TROVERO F, BLANC G, GLOWINSKI J, et coll. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 2002, **22** : 2873-2884
- DUE DL, HUETTEL SA, HALL WG, RUBIN DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues : evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 954-960
- ENGBERG G, ERHARDT S, SHARP T, HAJOS M. Nicotine inhibits firing activity of dorsal raphe 5-HT neurones in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000, **362** : 41-45
- ENGBERG G, SVENSSON TH. Pharmacological analysis of a cholinergic regulation of brain norepinephrine neurons. *J Neural Transm* 1980, **49** : 137-150
- ENGBERG G. Nicotine induced excitation of locus coeruleus neurons is mediated via release of excitatory amino acids. *Life Sci* 1989, **44** : 1535-1540
- EPPING-JORDAN MP, WATKINS SS, KOOB GF, MARKOU A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998, **393** : 76-79
- ERHARDT S, SCHWIELER L, ENGBERG G. Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. *Synapse* 2002, **43** : 227-237
- ETTENBERG A, PETTIT HO, BLOOM FE, KOOB GF. Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats : mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology (Berl)* 1982, **78** : 204-209
- FERRARI R, LE NOVERE N, PICCIOTTO MR, CHANGEUX JP, ZOLI M. Acute and long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway after systemic or local single nicotine injections. *Eur J Neurosci* 2002, **15** : 1810-1818
- FIORILLO CD, TOBLER PN, SCHULTZ W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003, **299** : 1898-1902
- FOOTE SL, BLOOM FE, ASTON-JONES G. Nucleus locus ceruleus : new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983, **63** : 844-914
- FORD B, HOLMES CJ, MAINVILLE L, JONES BE. GABAergic neurons in the rat pedunculo-pontine tegmentum : codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus. *J Comp Neurol* 1995, **363** : 177-196
- FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736
- FRANCESCHINI D, PAYLOR R, BROIDE R, SALAS R, BASSETTO L, et coll. Absence of $\alpha 7$ -containing neuronal nicotinic acetylcholine receptors does not prevent nicotine-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2002, **98** : 29-40

- FU Y, MATTA SG, MCINTOSH JM, SHARP BM. Inhibition of nicotine-induced hippocampal norepinephrine release in rats by alpha-conotoxins MII and AuIB microinjected into the locus coeruleus *Neurosci Lett* 1999, **266** : 113-116
- FU Y, MATTA SG, BROWER VG, SHARP BM. Norepinephrine secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats during unlimited access to self-administered nicotine : an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 2001, **21** : 8979-8989
- GAWIN FH. Cocaine addiction : psychology and neurophysiology. *Science* 1991, **251** : 1580-1586
- GIORGUIEFF-CHESELET MF, KEMEL ML, WANDSCHEER D, GLOWINSKI J. Regulation of dopamine release by presynaptic nicotine receptors in rat striatal slices : effect of nicotine in a low concentration. *Life Sci* 1979, **25** :1257-1262
- GLASSMAN AH, COVEY LS, STETNER F, RIVELLI S. Smoking cessation and the course of major depression : a follow-up study. *Lancet* 2001, **357** : 1929-1932
- GLICK SD, MAISONNEUVE IM, KITCHEN BA, FLECK MW. Antagonism of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur J Pharmacol* 2002, **438** : 99-105
- GONZALEZ S, GRAZIA CASCIO M, FERNANDEZ-RUIZ J, FEZZA F, DI MARZO V, RAMOS JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002, **954** : 73-81
- GOODMAN FR. Effects of nicotine on distribution and release of ^{14}C -norepinephrine and ^{14}C -dopamine in rat brain striatum and hypothalamus slices. *Neuropharmacology* 1974, **3** : 1025-1032
- GRENHOFF J, ASTON-JONES G, SVENSSON TH. Nicotinic effects on the firing pattern of midbrain dopamine neurons. *Acta Physiol Scand* 1986, **128** : 351-358
- GRENHOFF J, SVENSSON TH. Selective stimulation of limbic dopamine activity by nicotine. *Acta Physiol Scand* 1988, **133** : 595-596
- GRIMM JW, LU L, HAYASHI T, HOPE BT, SU TP et coll. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine : implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 2003, **23** : 742-747
- GROTTICK AJ, CORRIGALL WA, HIGGINS GA. Activation of 5-HT(2C) receptors reduces the locomotor and rewarding effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **157** : 292-298
- HAJOS M, ENGBERG G. Role of primary sensory neurons in the central effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1988, **94** : 468-470
- HALL GH, TURNER DM. Effects of nicotine on the release of 3H-noradrenaline from the hypothalamus. *Biochem Pharmacol* 1972, **21** : 1829-1838
- HEATH RG. Seven years experience with depth electrode studies. In : Electrical studies on the unanesthetized brain. RAMEY ER, O'DOHERTY DS. eds, Hoeber Paul B, New York, 1960 : 217-230
- HOUDI AA, DASGUPTA R, KINDY MS. Effect of nicotine use and withdrawal on brain preproenkephalin A mRNA. *Brain Res* 1998, **799** : 257-263

- IMPERATO A, DI CHIARA G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **239** : 219-228
- JOHANSON CE, FISCHMAN MW. The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989, **41** : 3-52
- KALIVAS PW, CHURCHILL L, KLITENICK MA. GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1993, **57** : 1047-1060
- KARANTH S, LYSON K, MCCANN SM. Effects of cholinergic agonists and antagonists on interleukine-2-induced corticotropin-releasing hormone-binding protein-deficient mice. *Neuroimmunomodulation* 1999, **6** : 168-174
- KARRAS A, KANE JM. Naloxone reduces cigarette smoking. *Life Sci* 1980, **27** : 1541-1545
- KAWAI H, BERG DK. Nicotinic acetylcholine receptor containing $\alpha 7$ subunits on rat cortical neurons do not undergo long-lasting inactivation even when up-regulated by chronic nicotine exposure. *J Neurochem* 2001, **78** : 1367-1378
- KAWAI H, ZAGO W, BERG DK. Nicotinic alpha 7 receptor clusters on hippocampal GABAergic neurons : regulation by synaptic activity and neurotrophins. *J Neurosci* 2002, **22** : 7903-7912
- KAYADJANIAN N, RETAUX S, MENETREY A, BESSON MJ. Stimulation by nicotine of the spontaneous release of [3H]- γ -amino-butyric acid in the substantia nigra and in the globus pallidus of the rat. *Brain Res* 1994, **649** : 129-135
- KOOB GF. Dopamine, addiction and reward. *Sem Neurosci* 1992, **4** : 139-148
- KORNETSKY C, ESPOSITO RU, MCLEAN S, JACOBSON JO. Intracranial self-stimulation thresholds : a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 289-292
- LANCA AJ, ADAMSON KL, COEN KM, CHOW BL, CORRIGALL WA. The pedunculo-pontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat : a correlative neuroanatomical and behavioral study. *Neuroscience* 2000a, **96** : 735-742
- LANCA AJ, SANELLI TR, CORRIGALL WA. Nicotine-induced fos expression in the pedunculo-pontine mesencephalic tegmentum in the rat. *Neuropharmacology* 2000b, **39** : 2808-2817
- LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. The motivational valence of nicotine in the rat ventral tegmental area is switched from rewarding to aversive following blockade of the alpha7-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 2003a, **166** : 306-313
- LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Mol Psychiatry* 2003b, **8** : 50-59
- LAVIOLETTE SR, ALEXSON TO, VAN DER KOOY D. Lesions of the tegmental pedunculo-pontine nucleus block the rewarding effects and reveal the aversive effects of nicotine in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2002, **22** : 8653-8660

- LE FOLL B, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 140-146
- LE FOLL B, DIAZ J, SOKOLOFF P. Increased dopamine D3 receptor expression accompanying behavioural sensitization to nicotine in rats. *Synapse* 2003a, **47** : 176-183
- LE FOLL B, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Disruption of nicotine conditioning by dopamine D3 receptor ligands. *Molecular Psychiatry* 2003b, **8** : 225-230
- LENA C, CHANGEUX JP. Role of Ca⁺⁺ ions in the facilitation of GABA release in mouse thalamus. *J Neurosci* 1997, **17** : 567-585
- LENA C, DE KERCHOVE D'EXAERDE A, CORDERO-ERAUSQUIN M, LE NOVERE N, DEL MAR ARROYO-JIMENEZ M, CHANGEUX JP. Diversity and distribution of nicotinic acetylcholine receptors in the locus ceruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999, **12** : 12126-12131
- LENDVAI B, SERSHEN H, LAJTHA A, SANTHA E, BARANYI M, VIZI ES. Differential mechanisms involved in the effect of nicotinic agonists DMPP and lobeline to release [3H]5-HT from rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 1996, **35** : 1769-1777
- LI XM, ZOLI M, FINNMAN UB, LE NOVERE N, CHANGEUX JP et coll. A single (-)-nicotine injection causes change with a time delay in the affinity of striatal D2 receptors for antagonist, but not for agonist, nor in the D2 receptor mRNA levels in the rat substantia nigra. *Brain Res* 1995, **679** : 157-167
- LI X, RAINNIE DG, MCCARLEY RW, GREENE RW. Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J Neurosci* 1998, **18** : 1904-1912
- LU Y, GRADY S, MARKS MJ, PICCIOTTO M, CHANGEUX JP, COLLINS A. Pharmacological characterization of nicotinic receptor-stimulated GABA release from mouse brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 648-657
- LUCAS G, SPAMPINATO U. Role of striatal serotonin2A and serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *J Neurochem* 2000, **74** : 693-701
- LYNESS WH, FRIEDLE NM, MOORE KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens : effect on D-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 553-556
- MALDONADO R, SAIARDI A, VALVERDE O, SAMAD TA, ROQUES BP et coll. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997, **388** : 586-589
- MALIN DH. Nicotine dependence : studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 551-559
- MALIN DH, LAKE JR, SHENOI M, UPCHURCH TP, JOHNSON SC, et coll. The nitric oxide synthesis inhibitor nitro-L-arginine (L-NNA) attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 371-377
- MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, **27** : 349-357
- MANSVELDER HD, KEATH JR, MCGEHEE DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002, **33** : 905-919

MARCHI M, RISSO F, VIOLA C, CAVAZZANI P, RAITERI M. Direct evidence that release-stimulating $\alpha 7^*$ nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J Neurochem* 2002, **80** : 1071-1078

MARKS MJ, BURCH JB, COLLINS AC. Genetics of nicotine response in four inbred strains of mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1983, **226** : 291-302

MARLATT GA, GORDON JR. Relapse prevention : maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. Guilford press, New York 1985

MATTA SG, BEYER HS, MCALLEN KM, SHARP BM. Nicotine elevates rat plasma ACTH by a central mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, **243** : 217-226

MATTA SG, MCALLEN KM, SHARP BM. Role of the fourth cerebroventricle in mediating rat plasma ACTH responses to intravenous nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **252** : 623-630

MATTA SG, FU Y, VALENTINE JD, SHARP BM. Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 103-113

MCEVOY JP, FREUDENREICH O, LEVIN ED, ROSE JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 124-126

MCGEHEE DS, HEATH MJ, GELBER S, DEVAY P, ROLE LW. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995, **269** : 1692-1696

MEREU G, YOON KW, BOI V, GESSA GL, NAES L et coll. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *Eur J Pharmacol* 1987, **141** : 395-399

MIHAILESCU S, PALOMERO-RIVERO M, MEADE-HUERTA P, MAZA-FLORES A, DRUCKER-COLIN R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998, **360** : 31-36

MIRENOWICZ J, SCHULTZ W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 1996, **379** : 449-451

MITCHELL SN. Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology* 1993, **32** : 937-949

MITCHELL SN, BRAZELL MP, JOSEPH MH, ALAVIJEH MS, GRAY JA. Regionally specific effects of acute and chronic nicotine on rates of catecholamine and 5-hydroxytryptamine synthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1989, **167** : 311-322

MITCHELL SN, BRAZELL MP, SCHUGENS MM, GRAY JA. Nicotine-induced catecholamine synthesis after lesions to the dorsal or ventral noradrenergic bundle. *Eur J Pharmacol* 1990, **179** : 383-391

MITCHELL SN, GRIGORYAN GA, SMITH KM, JOSEPH MH, SINDEN J, GRAY JA. Induction of tyrosine hydroxylase by single dose of nicotine is followed by increases in noradrenergic function in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 1991, **4** (Suppl) : 3324

MONTGOMERY AM, ROSE IC, HERBERG LJ. The effect of a 5-HT₃ receptor antagonist, ondansetron, on brain stimulation reward, and its interaction with direct and indirect stimulants of central dopaminergic transmission. *J Neural Transm Gen Sect* 1993, **91** : 1-11

- NAYAK SV, RONDE P, SPIER AD, LUMMIS SC, NICHOLS RA. Nicotinic receptors co-localize with 5-HT₃ serotonin receptors on striatal nerve terminals. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 2681-2690
- NISELL M, NOMIKOS GG, SVENSSON TH. Infusion of nicotine in the ventral tegmental area or the nucleus accumbens of the rat differentially affects accumbal dopamine release. *Pharmacol Toxicol* 1994a, **75** : 348-352
- NISELL M, NOMIKOS GG, SVENSSON TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse* 1994b, **16** : 36-44
- NISELL M, NOMIKOS GG, HERTEL P, PANAGIS G, SVENSSON TH. Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat. *Synapse* 1996, **22** : 369-381
- NOMIKOS GG, SCHILSTROM B, HILDEBRAND BE, PANAGIS G, GRENHOFF J, SVENSSON TH. Role of alpha₇ nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 97-103
- O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, MCMELLAN AT, EHRMAN RA. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992, **70** : 157-177
- O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, EHRMAN R, ROBBINS SJ. Conditioning factors in drug abuse : can they explain compulsion. *J Psychopharmacol* 1998, **12** : 15-22
- OLAUSSON P, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition : counteraction by citalopram. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 111-119
- OLAUSSON P, AKESSON P, PETERSSON A, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Behavioral and neurochemical consequences of repeated nicotine treatment in the serotonin-depleted rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2001a, **155** : 348-361
- OLAUSSON P, ERICSON M, LOF E, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Nicotine-induced behavioral disinhibition and ethanol preference correlate after repeated nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* 2001b, **417** : 117-123
- OLAUSSON P, ENGEL JA, SÖDERPALM B. Involvement of serotonin in nicotine dependence : processes relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 757-771
- OLDS J, MILNER P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psych* 1954, **47** : 265
- OLPE HR, JONES RS, STEINMANN MW. The locus coeruleus : actions of psychoactive drugs. *Experientia* 1983, **39** : 242-249
- ONOE H, INOUE O, SUZUKI K, TSUKADA H, ITOH T et coll. Ketamine increases the striatal N-[¹¹C]methylspiperone binding in vivo : positron emission tomography study using conscious rhesus monkey. *Brain Res* 1994, **663** : 191-198
- ORELAND L, FOWLER CJ, SCHALLING D. Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci* 1981, **29** : 2511-2518
- PAGLIUSI SR, TESSARI M, DEVEVEY S, CHIAMULERA C, PICH EM. The reinforcing properties of nicotine are associated with a specific patterning of c-fos expression in the rat brain. *Eur J Neurosci* 1996, **8** : 2247-2256

- PERRY DC, DAVILA-GARCIA MI, STOCKMEIER CA, KELLAR KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers : membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 1545-1552
- PETTIT HO, ETTENBERG A, BLOOM FE, KOOB GF. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1984, **84** : 167-173
- PHILLIPS PE, STUBER GD, HEIEN ML, WIGHTMAN RM, CARELLI RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 2003, **422** : 614-618
- PICH EM, PAGLIUSI SR, TESSARI M, TALABOT-AYER D, HOOFT VAN HUIJSDUIJNEN R et coll. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997, **275** : 83-86
- PICH EM, CHIAMULERA C, TESSARI M. Neural substrate of nicotine addiction as defined by functional brain maps of gene expression. *J Physiol Paris* 1998, **92** : 225-228
- PICKWORTH WB, FANT RV, NELSON RA, ROHRER MS, HENNINGFIELD JE. Pharmacodynamic effects of new de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 357-364
- PIDOPLICHKO VI, DEBIASI M, WILLIAMS JT, DANI JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997, **390** : 401-404
- PIERCE JP, GILPIN EA. Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002, **288** : 1260-1264
- PILLA M, PERACHON S, SAUTEL F, GARRIDO F, MANN A et coll. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999, **400** : 371-375 (erratum in *Nature* 1999, 401 : 403)
- POMERLEAU OF. Endogenous opioids and smoking : a review of progress and problems. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 115-130
- PONTIERI FE, TANDA G, DI CHIARA G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the « shell » as compared with the « core » of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 12304-12308
- RASMUSSEN K, CZACHURA JF. Nicotine withdrawal leads to increased sensitivity of serotonergic neurons to the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, **133** : 343-346
- REUBEN M, CLARKE PBS. Nicotine-evoked [3H]5-hydroxytryptamine release from rat striatal striosomes. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 290-299
- RIVERA A, CUELLAR B, GIRON FJ, GRANDY DK, DE LA CALLE A et coll. Dopamine D4 receptors are heterogeneously distributed in the striosomes/matrix compartments of the striatum. *J Neurochem* 2002, **80** : 219-229
- ROBERTS DC, KOOB GF, KLONOFF P, FIBIGER HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1980, **12** : 781-787
- ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 1993, **18** : 247-291

- ROBINSON TE, BERRIDGE KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001, **96** : 103-114
- ROMMELSPACHER H, MEIER-HENCO M, SMOLKA M, KLOFT C. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamine oxidase B in platelets. *Eur J Pharmacol* 2002, **441** : 115-125
- SAAL D, DONG Y, BONCI A, MALENKA RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003, **37** : 577-582
- SACAAN AI, DUNLOP JL, LLOYD GK. Pharmacological characterization of neuronal acetylcholine gated ion channel receptor-mediated hippocampal norepinephrine and striatal dopamine release from rat brain slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **274** : 224-230
- SALIN-PASCUAL RJ, ROSAS M, JIMENEZ-GENCHI A, RIVERA-MEZA BL, DELGADO-PARRA V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 387-389
- SALMINEN O, SEPPA T, GADDNAS H, AHTEE L. The effects of acute nicotine on the metabolism of dopamine and the expression of Fos protein in striatal and limbic brain areas of rats during chronic nicotine infusion and its withdrawal. *J Neurosci* 1999, **19** : 8145-8151
- SBARBATI A, BUNNEMANN B, CRISTOFORI P, TERRON A, CHIAMULERA C et coll. Chronic nicotine treatment changes the axonal distribution of 68 kDa neurofilaments in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 877-882
- SCHIFFER WK, GERASIMOV MR, MARSTELLER DA, GEIGER J, BARNETT C et coll. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse* 2001, **42** : 196-198
- SCHILSTROM B, NOMIKOS GG, NISELL M, HERTEL P, SVENSSON TH. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 1998a, **82** : 781-789
- SCHILSTROM B, SVENSSON HM, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat : putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1998b, **85** : 1005-1009
- SCHROEDER BE, BINZAK JM, KELLEY AE. A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or chocolate-associated contextual cues. *Neuroscience* 2001, **105** : 535-545
- SCHULTZ W, DAYAN P, MONTAGUE PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997, **275** : 1593-1599
- SCHWARTZ JC, GIROS B, MARTRES MP, SOKOLOFF P. The dopamine receptor family : molecular biology and pharmacology. *Sem Neurosci* 1992, **4** : 99-108
- SCHWARTZ RD, LEHMANN J, KELLAR KJ. Presynaptic nicotinic cholinergic receptors labelled by [³H]acetylcholine on catecholamine and serotonin axons in brain. *J Neurochem* 1984, **42** : 1495-1498

- SERSHEN H, BALLA A, LAJTHA A, VIZI ES. Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 1997, **77** : 121-130
- SETH P, CHEETA S, TUCCI S, FILE SE. Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 795-805
- SEYLER LE, FERTIG JB, POMERLEAU OF, HUNT D, PARKER K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci* 1984, **34** : 57-65
- SHAHAM Y, SHALEV U, LU L, DE WIT H, STEWART J. The reinstatement model of drug relapse : history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, **168** : 3-20
- SHALEV U, GRIMM JW, SHAHAM Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking : a review. *Pharmacol Rev* 2002, **54** : 1-42
- SHIFFMAN S, SHUMAKER SA, ABRAMS DB, COHEN S, GARVEY A et coll. Models of smoking relapse. *Health Psychol* 1986, **5** Suppl : 13-27
- SHIM I, JAVAID JI, WIRTSHAFTER D, JANG SY, SHIN KH et coll. Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res* 2001, **121** : 137-147
- SLEMMER JE, MARTIN BR, DAMAJ MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **295** : 321-327
- SMITH KM, MITCHELL SN, JOSEPH MH. Effects of chronic and subchronic nicotine on tyrosine hydroxylase activity in noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat brain. *J Neurochem* 1991, **5** : 1750-1756
- SNELL LD, JOHNSON KM. Effects of nicotinic agonists and antagonists on NMDA-induced 3H-norepinephrine release and 3H-(1-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]-piperidine) binding in rat hippocampus. *Synapse* 1989, **3** : 129-135
- SOKOLOFF P, LE FOLL B, PERACHON S, BORDET R, RIDRAY S et coll. The dopamine D3 receptor and drug addiction. *Neurotox Res* 2001, **3** : 433-441
- SORENSEN EM, SHIROYAMA T, KITAI ST. Postsynaptic nicotinic receptors on dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuroscience* 1998, **87** : 659-673
- STEWART J, DE WIT H, EIKELBOOM R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev* 1984, **91** : 251-268
- SUMMERS KL, GIACOBINI E. Effects of local and repeated systemic administration of (-)-nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995, **20** : 753-759
- SUMMERS KL, LIPPIELLO P, GIACOBINI E. A microdialysis study of the effects of the nicotinic agonist RJR-2403 on cortical release of acetylcholine and biogenic amines. *Neurochem Res* 1996, **21** : 1181-1186
- SUTTON MA, SCHMIDT EF, CHOI KH, SCHAD CA, WHISLER K et coll. Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature* 2003, **421** : 70-75

SUZUKI Y, MORI T, MISAWA M. Attenuation of mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion by the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Life Sci* 1997, **61** : PL249-254

SVENSSON TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain : putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 1987, **92** : 1-7

SVENSSON TH, ENGBERG G. Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980, **479** : 31-34

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu₁ opioid receptor mechanism. *Science* 1997, **276** : 2048-2050

TASSIN JP. Drogues, dépendance et dopamine. *La recherche* 1998, **306** : 48-53

TATUM AL, SEEVERS MH. Experimental cocaine addiction. *J Pharmacol Exp Ther* 1929, **36** : 401-410

TSUKADA H, NISHIYAMA S, KAKIUCHI T, OHBA H, SATO K et coll. Isoflurane anesthesia enhances the inhibitory effects of cocaine and GBR12909 on dopamine transporter : PET studies in combination with microdialysis in the monkey brain. *Brain Res* 1999, **849** : 85-96

TSUKADA H, HARADA N, NISHIYAMA S, OHBA H, SATO K et coll. Ketamine decreased striatal [(11)C]raclopride binding with no alterations in static dopamine concentrations in the striatal extracellular fluid in the monkey brain : multiparametric PET studies combined with microdialysis analysis. *Synapse* 2000a, **37** : 95-103

TSUKADA H, HARADA N, NISHIYAMA S, OHBA H, KAKIUCHI T. Cholinergic neuronal modulation alters dopamine D₂ receptor availability in vivo by regulating receptor affinity induced by facilitated synaptic dopamine turnover : positron emission tomography studies with microdialysis in the conscious monkey brain. *J Neurosci* 2000b, **20** : 7067-7073

TSUKADA H, MIYASATO K, KAKIUCHI T, NISHIYAMA S, HARADA N et coll. Comparative effects of methamphetamine and nicotine on the striatal [(11)C]raclopride binding in unanesthetized monkeys. *Synapse* 2002, **45** : 207-212

UEBELHACK R, FRANKE L, SCHEWE HJ. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from Piper methysticum foster (kava-kava). *Pharmacopsychiatry* 1998, **31** : 187-192

VALJENT E, MITCHELL JM, BESSON MJ, CABOCHE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002, **135** : 564-578

VEZINA P, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine prefrontocortical and subcortical terminal fields : effects of acute and repeated injections. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 484-490

VEZINA P, HERVE D, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Injections of 6-hydroxydopamine into the ventral tegmental area destroy mesolimbic dopamine neurons but spare the locomotor activating effects of nicotine in the rat. *Neurosci Lett* 1994, **168** : 111-114

- VILLÉGIÉ AS, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, **76** : 267-274
- VLEEMING W, RAMBALI B, OPPERHUIZEN A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 341-348
- WALAAS I, FONNUM F. Biochemical evidence for gamma-aminobutyrate containing fibres from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroscience* 1980, **5** : 63-72
- WEWERS ME, DHATT R, TEJWANI GA. Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **140** : 185-190
- WILKINS JN, CARLSON HE, VAN VUNAKIS H, HILL MA, GRITZ E, JARVIK ME. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 198, **78** : 305-308
- WILLNER P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacology* 1997, **12** (Suppl. 3) : S7-S14
- WONNACOTT S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997, **20** : 92-98
- WOOLTORTON JRA, PIDOPLICHKO VI, BROIDE RS, DANI JA. Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci* 2003, **23** : 3176-3185
- XU M, HU XT, COOPER DC, MORATALLA R, GRAYBIEL AM, WHITE FJ et coll. Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 1994, **79** : 729-742
- YOKEL RA, WISE RA. Increased lever pressing for amphetamine after pimozone in rats : implications for a dopamine theory of reward. *Science* 1975, **187** : 547-549
- YOKEL RA, WISE RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1976, **48** : 311-318
- YOSHIDA K, KATO Y, IMURA H. Nicotine-induced release of noradrenaline from hypothalamic synaptosomes. *Brain Res* 1980, **27** : 361-368
- YU PH, BOULTON AA. Irreversible inhibition of monoamine oxidase by some components of cigarette smoke. *Life Sci* 1987, **41** : 675-682