

6

Effets de la nicotine sur la neuroplasticité cérébrale

Trois théories principales ont été émises pour rendre compte de l'addiction. La théorie allostasique propose que la souffrance occasionnée par l'abstinence – ou état allostasique négatif – incite le sujet dépendant à consommer des drogues (Koob et Le Moal, 1997 et 2001). La théorie de la sensibilisation postule, contrairement à la précédente, que la recherche de plaisir sans cesse accru est à l'origine du maintien de la dépendance (Robinson et Berridge, 1993 et 2001). La dernière théorie, récemment développée, propose que la dépendance aux drogues est une forme aberrante d'apprentissage. Cet apprentissage « pathologique » résulterait de modifications « mal adaptées » au sein de certains systèmes neuronaux de la mémoire, notamment la formation hippocampique (FH), une structure classiquement impliquée dans la constitution de mémoires temporo-spatiales (Berke et Hyman, 2000 ; Nestler, 2001 ; Everitt et Wolfe, 2002 ; Robbins et Everitt, 2002 ; White, 1996). En effet, le développement d'une toxicomanie repose pour une large part sur un apprentissage associatif au cours duquel s'établit une association entre le contexte (l'environnement ou l'état interne du sujet) et la consommation de drogue. Les traces laissées constitueraient donc une mémoire à long terme à l'origine des phénomènes de rechute.

Des données de la littérature étayent l'hypothèse selon laquelle la FH est impliquée dans la dépendance aux drogues. D'une part, une atrophie et des anomalies structurales ont été observées dans la FH des patients alcooliques (Agartz et coll., 1999 ; De Bellis et coll., 2000 ; McLardy et Path, 1975 ; Sullivan et coll., 1995) et des sujets dépendants de psychostimulants (Bartzokis et coll., 2000). Des modifications structurales apparaissent aussi chez l'animal (Riley et Walker, 1978 ; Lescaudron et coll., 1989 ; Paula-Barbosa et coll., 1993 ; Robinson et Kolb, 1997) ainsi qu'une perte cellulaire (Walker et coll., 1980) et une altération de la plasticité synaptique, classiquement considérée comme une forme de mémoire (Grover et Frye, 1996 ; Davies et coll., 2002 ; Pu et coll., 2002). De plus, l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase dans la FH bloque le conditionnement (Lu et coll., 2000 ; Tan, 2002) et atténue la dépendance et la rechute à la morphine (Lu et coll., 2000). Finalement, la stimulation d'une voie de sortie de la FH

(le subiculum ventral) provoque une rechute chez des sujets cocaïno-dépendants en sevrage (Vorel et coll., 2001).

L'objectif de ce chapitre est d'analyser les données relatives à l'influence de traitements chroniques de nicotine sur des paramètres de plasticité structurale (neurogénèse, arborisation dendritique) et synaptique au sein de la FH et de structures clés dans la pharmacodépendance.

Plasticité structurale

La neuroplasticité est un processus qui, tout au long de la vie, gouverne les réactions structurales et fonctionnelles des corps cellulaires, des axones, des dendrites et des synapses en réponse aux multiples interactions de l'environnement. En dépit de l'existence de cette plasticité neuronale, on a longtemps considéré que les cellules neuronales ne se reproduisaient pas et étaient irremplaçables. Des observations datant du XIX^e siècle avaient suggéré que certaines régions du cerveau adulte étaient capables de générer de nouveaux neurones (Altman, 1962), mais il a fallu attendre l'avancement des technologies de biologie cellulaire et moléculaire, et un changement notable de la pensée scientifique, pour que ces observations longtemps controversées soient enfin considérées et que ce champ d'investigation prenne un véritable essor (voir pour revue Gross, 2000). Le vieux dogme de l'immuabilité du cerveau adulte était définitivement battu en brèche et un concept nouveau émergeait : l'adaptation du sujet dans son environnement impliquerait non seulement le remodelage de réseaux pré-établis mais également la formation de « néo-réseaux » distincts.

Neurogénèse hippocampique

L'une des régions du cerveau adulte dite neurogène est le gyrus denté (GD) de la FH pour lequel une néo-neurogénèse (ou neurogénèse secondaire) a été décrite chez de nombreux mammifères, y compris l'homme (Eriksson et coll., 1998). À l'issue de la division de cellules souches résidant à l'interface de la couche granulaire et du hile du GD, une partie des cellules néoformées survit, se différencie en neurones granulaires, reçoit des afférences et projette sur le champ CA3 de la corne d'Ammon. Au cours de leur migration, ces cellules expriment la forme embryonnaire d'une molécule d'adhérence cellulaire, la PSA-NCAM (Kiss et Rougon, 1997 ; Gross, 2000). Cette néo-neurogénèse a été impliquée dans l'établissement de traces mnésiques (Kempermann et coll., 1997 ; Gould et coll., 1999 ; Lemaire et coll., 2000 ; Shors et coll., 2001).

Afin d'analyser les relations entre neurogénèse hippocampique et dépendance à la nicotine, deux stratégies ont été utilisées. La première a consisté à étudier l'impact de l'auto-administration de nicotine. La seconde a eu pour

objectif de comparer la neurogénèse chez des sujets vulnérables au développement d'une dépendance à la nicotine.

Influence d'un traitement chronique de nicotine sur la neurogénèse

La prolifération cellulaire, l'expression de PSA-NCAM et la mort cellulaire ont été étudiées chez des animaux s'auto-administrant de la nicotine (0,02 ou 0,04 ou 0,08 mg/kg/infusion) ou son solvant pendant 42 jours (Abrous et coll., 2002). L'auto-administration de nicotine diminue la prolifération cellulaire dans le GD de façon dose dépendante. Cette diminution de la neurogénèse ne résulte pas d'une modification du métabolisme cérébral en réponse aux propriétés vasoconstrictrices de la nicotine. En effet, l'auto-administration de nicotine est sans effet sur la prolifération cellulaire au sein d'une autre zone neurogène connue, la couche sub-épendymale qui borde le ventricule latéral. Les cellules nouvellement formées se différencient en neurones. L'expression de PSA-NCAM est diminuée par l'auto-administration de nicotine à toutes les doses testées. Une augmentation de la mort cellulaire est observée pour les doses les plus élevées de nicotine (Abrous et coll., 2002). Par ailleurs, l'administration imposée de nicotine (une injection journalière à la dose de 1 mg/kg pendant 3 jours) diminue la prolifération cellulaire dans le GD, un effet accompagné d'une augmentation du nombre de cellules en dégénérescence (Jang et coll., 2002a). Il est important de souligner que l'administration conjointe d'alcool et de nicotine modifie de façon plus importante la prolifération cellulaire et la mort cellulaire en comparaison des effets observés avec l'une ou l'autre de ces drogues (Jang et coll., 2002a). Ces résultats suggèrent que la neurogénèse pourrait constituer l'un des substrats de l'interaction alcool-nicotine. Ces observations sont à rapprocher des données de la littérature consacrées à la pharmacodépendance montrant que les opiacés et les endocannabinoïdes diminuent la neurogénèse hippocampique (Eisch et coll., 2000 ; Rueda et coll., 2002).

Les mécanismes par lesquels la nicotine modifie la neurogénèse hippocampique sont largement méconnus, mais plusieurs acteurs tels que la corticostérone, la sérotonine, les catécholamines ou encore le système endocannabinoïde pourraient être impliqués.

Une modification de l'axe corticotrope a été incriminée car la corticostérone inhibe la neurogénèse hippocampique (Gould et coll., 1992) et exerce un rôle important dans la pharmacodépendance aux psychostimulants. En effet, les psychostimulants ont les effets suivants :

- ils augmentent la sécrétion de corticostérone ;
- la corticostérone a des propriétés renforçantes ;
- des situations environnementales génératrices de stress et connues pour accroître la sécrétion de corticostérone augmentent les propriétés renforçantes des psychostimulants et provoquent la rechute (Marinelli et Piazza, 2002).

Dans le cadre des études réalisées sur la nicotine (voir pour revue Caggiula et coll., 1998 ; Matta et coll., 1998 ; Sarnyai et coll., 2001), il a été montré que son administration aiguë augmente les sécrétions de corticotropine (ACTH) (Cam et coll., 1979 ; Andersson et coll., 1983) et de corticostérone (Balfour et coll., 1975 ; Balfour et coll., 1986¹ et pour revue Matta et coll., 1998). L'administration chronique imposée de nicotine (Fuxe et coll., 1989 ; Morse, 1989 ; Pomerleau et Rosecrans, 1989 ; Pauly et coll., 1992 ; Rasmussen, 1998) et son auto-administration (Caggiula et coll., 1998) augmentent les taux de base de corticostérone qui demeureraient élevés plusieurs jours après cessation du traitement (Benwell et Balfour, 1982a ; Rasmussen, 1998). Cependant, une atténuation de l'activité de l'axe corticotrope au cours de traitements chroniques de nicotine a également été observée (Pauly et coll., 1992). Chez les fumeurs, les taux de cortisol augmentent après « ingestion » de nicotine (Kirschbaum et coll., 1992 ; voir aussi discussion de Rasmussen, 1998), et l'activation de l'axe corticotrope après un stress psychologique est atténuée (Kirschbaum et coll., 1993) en comparaison de non-fumeurs. Si ces résultats indiquent l'existence d'une dérégulation de l'activité de l'axe corticotrope chez les fumeurs, une analyse plus mitigée a été proposée par Pickworth et Fant (1998).

Des études comportementales étayaient également l'hypothèse selon laquelle la sécrétion de corticostérone serait importante dans la dépendance à la nicotine car :

- la sécrétion de corticostérone est nécessaire pour la sensibilisation de l'activité locomotrice provoquée par administration imposée de nicotine (Johnson et coll., 1995) ;
- un stress psychosocial ou un stress prénatal augmente les effets psychomoteurs de la nicotine (Kita et coll., 1999 ; Koehl et coll., 2000) ;
- la corticostérone module l'activité locomotrice et l'activité de la voie dopaminergique du méso-accumbens en réponse à l'administration de nicotine (Shoaib et Shippenberg, 1996) ;
- les animaux présentant un axe corticotrope hyperactif, et donc une hyper-sécrétion de corticostérone, sont vulnérables au développement du comportement d'auto-administration de nicotine (Suto et coll., 2001). Il est cependant à noter que les corticostéroïdes diminueraient la réponse à la nicotine (voir pour revue Caggiula et coll., 1998).

Il a été proposé que la sérotonine sous-tend en partie les effets de la nicotine sur la neurogénèse car :

- elle stimule la neurogénèse hippocampique (Banasz et coll., 2001 ; Brezun et Daszuta, 1999, 2000a et 2000b) ;
- de nombreuses données comportementales indiquent que les effets de la nicotine impliquent le système sérotoninergique (Seth et coll., 2002) ;

114 1. Ces auteurs ne trouvent pas de modification de corticostérone après traitements chroniques

- il existe une forte comorbidité entre dépendance à la nicotine et états dépressifs (Balfour et Ridley, 2000) ;
- les antidépresseurs agissant sur la recapture de sérotonine (fluoxétine) augmentent la neurogénèse (Malberg et coll., 2000).

Cependant, les données de la littérature sur l'influence de traitements chroniques de nicotine sur le métabolisme sérotoninergique sont contradictoires. Ainsi, des traitements chroniques de nicotine chez l'animal diminuent les taux de sérotonine, de son transporteur, et de son métabolite le 5-hydroxyindole acide acétique (5-HIAA) dans la FH (Benwell et Balfour, 1979 et 1982b ; Balfour et Ridley, 2000). D'autres études ont mis en évidence soit une activation (Takada et coll., 1995) soit une absence de modification (Mitchell et coll., 1989) du système sérotoninergique, ce qui pourrait être lié au développement d'une tolérance (Kenny et coll., 2001). Lorsque ces traitements sont réalisés chez des rats « adolescents », le nombre de neurones sérotoninergiques du raphé est diminué en quelques jours de façon dose-dépendante ; ce phénomène, à l'origine d'une hyposérotoninergie, résulterait d'une inhibition de l'enzyme de synthèse de la sérotonine, la tryptophane hydroxylase (Jang et coll., 2002b). Il est important de noter que l'augmentation de sérotonine en réponse à un stress est diminuée chez les rats dépendants à la nicotine (Takada et coll., 1995). Chez les fumeurs, une hyposérotoninergie associée à une augmentation du nombre des récepteurs 5-HT1A a été décrite (Benwell et coll., 1990).

En ce qui concerne les catécholamines, une augmentation du métabolite DOPA a été observée lors d'un traitement chronique de nicotine et lors du sevrage (Mitchell et coll., 1989). Cependant, les données relatives à la transmission dopaminergique et noradrénergique sont contradictoires, des augmentations (Smith et coll., 1991 ; Benwell et Balfour, 1997) ou des diminutions (Pawlak et coll., 2000 ; Jacobs et coll., 2002) ayant été rapportées.

Les modifications de neurogénèse provoquées par la nicotine pourraient enfin impliquer le système endocannabinoïde (Davies et coll., 2002 ; Maldonado, 2002) car certains des effets de la nicotine tels que le conditionnement de place, la modification de la transmission dopaminergique méso-accumbens, ainsi que l'auto-administration de nicotine feraient intervenir les récepteurs cannabinoïdes de type I (CB1) (Cossu et coll., 2001 ; Castane et coll., 2002 ; Cohen et coll., 2002 ; Valjent et coll., 2002). Des traitements chroniques de nicotine modifient le système endocannabinoïde (Gonzalez et coll., 2002). L'activation des récepteurs CB1 par l'anandamide ou leur blocage par le SR141716 respectivement diminue et augmente la neurogénèse hippocampique (Rueda et coll., 2002).

En résumé, l'analyse des données relatives à l'influence de traitements chroniques de nicotine sur différents systèmes de neurotransmission intra-hippocampique révèle de nombreuses contradictions certainement liées au faible nombre de publications. Il est à noter que l'on ne dispose d'aucune

étude portant sur les acides aminés excitateurs ou inhibiteurs intervenant dans la plasticité synaptique.

Vulnérabilité à la dépendance à la nicotine et neurogénèse

La vulnérabilité aux effets renforçants des drogues est un des facteurs essentiels à l'établissement et au maintien de la toxicomanie. Dans le cadre des recherches sur les bases psychobiologiques de la prédisposition individuelle à développer une pharmacodépendance, la neurogénèse a été étudiée.

Concernant la vulnérabilité spontanée à la nicotine, il existe une grande variabilité entre les individus qui s'exprime dans de nombreuses modalités du fonctionnement de l'organisme. Ces différences interindividuelles ne sont pas indépendantes les unes des autres mais s'organisent selon une véritable structure psychobiologique. Ainsi, au sein d'une population de rats de souches non consanguines, il existe des variations importantes dans la réactivité comportementale lors de l'exposition à un environnement nouveau qui représente une situation de stress. Les animaux présentant une réponse locomotrice élevée ont été nommés HR pour *high reactive*, les animaux présentant une faible réactivité ont été nommés LR pour *low reactive* (Piazza et coll., 1989). Ce trait comportemental a été mis en relation avec l'activité de l'axe corticotrope qui joue un rôle important dans la pharmacodépendance (Marinelli et Piazza, 2002). Ainsi, les rats HR sont caractérisés par une hyperactivité de l'axe corticotrope en comparaison des rats LR (Piazza et coll., 1991).

Certaines constitutions psychobiologiques, définissant des phénotypes vulnérables (ou à risque), sont donc sources de désadaptation, la survie de l'individu dans les meilleures conditions d'intégrité étant mise en cause. Il a été montré que les animaux ayant un profil HR développent un comportement d'auto-administration de psychostimulants (Piazza et coll., 1989 et 2000) et de nicotine (Suto et coll., 2001) en comparaison des animaux LR. Cette vulnérabilité des rats HR pourrait être liée à des capacités de neuroadaptation moindres. Il a été en effet montré que les rats HR ont des niveaux plus faibles de neurogénèse hippocampique en comparaison des rats LR (Lemaire et coll., 1999), lesquels ne développent pas de dépendance à la nicotine. Ces différences de neurogénèse se répercutent sur le nombre de cellules granulaires et seraient liées à des différences de fonctionnement de l'axe corticotrope, les rats HR étant caractérisés par une hypercorticostéronémie (Lemaire et coll., 1999).

À propos de la vulnérabilité à la nicotine provoquée par un stress prénatal, de nombreux travaux ont mis en évidence le rôle essentiel de l'environnement sur la construction et le fonctionnement du cerveau. La période périnatale, caractérisée par une prolifération neuronale intense, par le développement

parental, constitue une période particulièrement sensible aux effets d'événements de vie délétères. Ainsi, des traumatismes de natures diverses pourraient altérer les processus sous-tendant la différenciation structurale du système nerveux central, plaçant les individus dans des états de vulnérabilité pouvant déboucher sur des affections psychopathologiques.

Chez l'animal, différents modèles expérimentaux ont confirmé qu'un stress de la mère au cours de la gestation a des conséquences néfastes sur le devenir de la progéniture. Ce stress maternel, dénommé également stress prénatal², provoque chez la descendance des dérégulations au niveau des systèmes neuroendocriniens (notamment l'axe corticotrope) et des systèmes de neurotransmission (sérotoninergique...) (Koehl et coll., 2002). Au niveau comportemental, il accroît la vulnérabilité à développer un comportement d'addiction. Ainsi, les rats ayant subi un stress prénatal développent un comportement d'auto-administration d'amphétamine (Deminière et coll., 1992) et présentent une plus grande sensibilité aux effets psychostimulants de la nicotine (Koehl et coll., 2000) et de l'amphétamine (Henry et coll., 1995). Cette vulnérabilité a été mise en relation avec des capacités de neuroadaptation plus faibles. En effet, le stress prénatal diminue de 50 % la neurogénèse au sein du GD tout au long de la vie des individus, un effet accompagné d'une réduction du nombre de cellules granulaires (Lemaire et coll., 2000). L'hyperactivité chronique de l'axe corticotrope des rats ayant subi un stress prénatal (ou une hyposérotoninergie) pourrait être à l'origine de cette altération de la neurogénèse.

En résumé, une relation entre neurogénèse et vulnérabilité aux drogues, et en particulier à la nicotine, a été mise en évidence chez des sujets naturellement vulnérables (les rats HR) et des sujets chez lesquels cette vulnérabilité a été induite par un stress prénatal. Ces animaux vulnérables sont également caractérisés par une grande réactivité bio-comportementale au stress, ce qui suggère l'existence d'un axe physiopathologique corticostérone-neurogénèse-toxicomanie.

La diminution de neurogénèse observée après auto-administration de nicotine pourrait être à l'origine des déficits cognitifs, impliquant au moins en partie la FH, qui apparaissent au cours du sevrage (Snyder et Henningfield, 1989 ; Snyder et coll., 1989 ; Dani et coll., 2001). Elle pourrait aussi jouer un rôle dans le maintien du comportement de pharmacodépendance en participant à la dérégulation du système de récompense (Nestler et Aghajanian, 1997 ; Koob et Le Moal, 2001), observée lors d'une pharmacodépendance à la nicotine. À cet égard, il convient de noter que la stimulation du subiculum ventral (voie de sortie de la FH) provoque une rechute chez des rats cocaïno-dépendants en sevrage (Vorel et coll., 2001). Ces résultats suggèrent que lorsqu'un sujet dépendant est placé – tandis qu'il est en abstinence – dans un

2. Cette procédure consiste à soumettre des femelles gestantes à un stress d'immobilisation répété pendant la dernière semaine de gestation

contexte associé à la consommation de drogue³, la FH serait activée (restitution des mémoires hippocampiques liées à la drogue), ce qui conduirait l'animal à reprendre de la drogue via une « dérégulation » du système dopaminergique méso-accumbens. Ce contrôle du système dopaminergique pourrait se faire à deux niveaux. Les efférences glutamatergiques de la FH pourraient moduler d'une part l'information au sein du noyau accumbens en contrôlant l'impact des afférences corticales sur la transmission dopaminergique (O'Donnell et Grace, 1995 ; Goto et O'Donnell, 2001) et d'autre part, l'activité des neurones dopaminergiques mésencéphaliques de l'aire tegmentale ventrale, directement (par une voie neuronale qui n'a pas été mise en évidence) ou indirectement (via le cortex frontal, l'amygdale ou le noyau du lit de la strie terminale). Ainsi, la stimulation du subiculum ventral augmente l'activité électrique des neurones dopaminergiques (Blaha et coll., 1997) et la libération du neurotransmetteur dans le noyau accumbens (Legault et coll., 2000). Chez les sujets vulnérables, la nicotine administrée serait d'autant plus efficace qu'elle agirait chez des sujets caractérisés par une neurogénèse faible et un axe corticotrope hyperactif, lesquels augmenteraient de concert la transmission dopaminergique méso-accumbens.

Morphologie dendritique

L'influence de la sensibilisation à la nicotine a été étudiée sur l'arborisation dendritique (Brown et Kolb, 2001). Deux semaines après la dernière injection de nicotine chez le rat, la longueur des dendrites et la densité des épines sont diminuées dans deux régions impliquées dans les propriétés renforçantes des drogues : l'écorce du noyau accumbens et le cortex frontal (aire cingulaire 3). Ces modifications font certainement intervenir le système dopaminergique car la morphologie des cellules du cortex pariétal, dépourvu d'afférences dopaminergiques, reste inchangée. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus après traitement chronique de morphine (Robinson et Kolb, 1999b et 2002) et s'opposent à ceux décrits pour l'amphétamine (Robinson et Kolb, 1997 ; Robinson et Kolb, 1999a). De telles modifications pourraient altérer les propriétés des neurones du noyau accumbens et du cortex frontal et conduire à l'établissement d'une sensibilisation comportementale.

Facteurs trophiques impliqués

Il a été proposé que les réarrangements structuraux provoqués par la dépendance à la nicotine impliquent une modification des niveaux en facteurs

3. Diverses études réalisées chez l'animal ont mis en évidence le rôle prépondérant de l'environnement sur l'établissement d'une dépendance à la nicotine et sur la rechute (Caggiula et coll., 1993, 2001, 2002a et b ; Gross, 2000)

trophiques, connus pour contrôler la neurogénèse, la survie cellulaire et l'extension neuritique. Ainsi, des traitements aigus intermittents de nicotine (4 injections de 0,1 à 2 mg/kg à 30 minutes d'intervalle) augmentent, de façon dose-dépendante, les taux du FGF-2 (*fibroblast growth factor-2*) dans la FH, le complexe striatal, le cortex et le mésencéphale (Belluardo et coll., 1998). L'expression des FGF-1, -3 et celle du BDNF (*brain-derived growth factor*) n'est en revanche pas modifiée. De la même façon, l'administration (aiguë) d'un agoniste des récepteurs nicotiques, l'épipatidine, augmente de façon dose-dépendante le taux de FGF-2 dans ces mêmes régions cérébrales, tandis que les taux de BDNF et de GDNF (*glial-derived growth factor*) restent inchangés (Belluardo et coll., 1999 et pour revue Belluardo et coll., 2000). D'autres expériences révèlent que l'administration aiguë de nicotine diminue (Kenny et coll., 2000) ou n'affecte pas (French et coll., 1999) l'expression du BDNF dans la FH, tandis que des traitements chroniques augmentent sa production (Kenny et coll., 2000). La synthèse des récepteurs de type trkB (mais pas trkC), sur lesquels se fixe le BDNF, est augmentée après administration aiguë (locale) de nicotine (French et coll., 1999). L'administration aiguë (intra-hippocampique) (French et coll., 1999) ou répétée (périphérique) de nicotine augmente les taux de NGF (*nerve growth factor*). Cette activation ferait intervenir les récepteurs à haute affinité du NGF (trkA) dont l'expression est augmentée par un traitement chronique de nicotine (par voie i.v.) pendant 24 heures (Jonnala et coll., 2002). Elle impliquerait, au moins en partie, la transmission glutamatergique (French et coll., 1999).

Ainsi, l'expression du FGF-2 et celle du NGF semblent particulièrement sensibles à l'imprégnation nicotinique. Ces effets sont difficilement conciliables avec une diminution de neurogénèse et une « atrophie » neuronale. Ils sont certainement plus pertinents pour rendre compte de certaines propriétés neuroprotectrices de la nicotine.

Conséquences d'une exposition prénatale à la nicotine

De nombreuses données chez l'homme rapportent des effets délétères d'une exposition prénatale à la nicotine sur le développement du fœtus. Les études expérimentales chez l'animal sont rares (et le fait d'une seule équipe) mais concourent toutes à montrer des effets à long terme (voir pour revue Slotkin, 1998). Il a été mis en évidence que des traitements chroniques de la rate gestante entraînent au cours de la neurulation du fœtus une mort cellulaire (Roy et coll., 1998) qui serait liée à la mort par apoptose des cellules souches (Krous et coll., 1981 ; Berger et coll., 1998). Pendant les premières semaines de vie, ces traitements augmentent l'activité de l'ornithine décarboxylase (un marqueur de souffrance cellulaire) et diminuent le contenu en ADN (un index de prolifération cellulaire) dans le cerveau antérieur et le cervelet (Slotkin et coll., 1986 ; Navarro et coll., 1989).

Enfin, une exposition prénatale à la nicotine perturbe l'organisation architecturale du cerveau des sujets devenus adolescents (ou adultes). Dans la FH, Slotkin et coll. (1987) rapportent une hypoplasie, tandis que Roy et Sabherwal (1998) décrivent une diminution de la taille des cellules pyramidales des champs CA1 et CA3 de la corne d'Ammon, une hyperplasie dans le GD et dans le champ CA1, et une réduction de l'arborisation des dendrites distales des cellules granulaires et des cellules pyramidales de CA1 et CA3 qui est compensée par une augmentation de l'arborisation des dendrites proximales. Dans une étude ultérieure, reposant sur l'administration par pompe osmotique de nicotine à la femelle gestante, une atrophie des cellules granulaires du GD et des cellules pyramidales du champ CA3 (contrebalancée par une augmentation des densités cellulaires) a été décrite (Roy et coll., 2002) ; il est à noter que dans ces conditions expérimentales, les cellules du champ CA1 sont moins affectées par l'exposition prénatale à la nicotine. Dans le cortex somato-sensoriel, la proportion de cellules pyramidales « épineuses » de taille moyenne (certainement des cellules glutamatergiques) et celle de petites cellules non pyramidales (probablement les interneurons GABAergiques) sont respectivement diminuées et augmentées (Roy et coll., 2002). Des changements structuraux plus importants ont été décrits dans cette structure après injections de nicotine à des femelles gestantes (Roy et Sabherwal, 1994), données ayant été interprétées comme résultant de l'ischémie et/ou hypoxie induites spécifiquement par ce mode d'administration (Slotkin, 1998). Dans l'ensemble des régions étudiées, le nombre de cellules gliales est augmenté (Roy et coll., 2002). Enfin, une altération des processus de neurotransmission chez les sujets exposés à la nicotine *in utero* a été documentée. Ainsi, sont rapportées une hypoactivité du système cholinergique septo-hippocampique, une hypo-noradrénergique, une hypodopaminergie (voir pour revue Slotkin, 1998) et une hypo-sérotoninergie (Xu et coll., 2001).

En résumé, des effets durables de l'imprégnation prénatale de nicotine sur l'organisation cérébrale sont systématiquement décrits. Il a été proposé que ces remodelages des réseaux neuronaux seraient à l'origine des déficits cognitifs observés chez les sujets adultes ayant été exposés *in utero* à la nicotine (Slotkin, 1998).

Plasticité synaptique

La plasticité synaptique, ou modification durable de l'efficacité de la transmission synaptique, est considérée comme un processus de stockage de l'information (Bliss et Lomo, 1973 ; Martin et Morris, 2002). Il a été proposé qu'elle jouerait un rôle majeur dans l'établissement de mémoires liées à la pharmacodépendance à la nicotine en particulier (Dani et coll., 2001). De plus, les modifications à long terme des réseaux par l'activité neuronale sont pertinentes pour expliquer les phénomènes de rechute.

Les effets de la nicotine ont essentiellement été étudiés sur les modifications des intensités des liaisons synaptiques perdurant sur de relativement longues périodes et qui constituent le phénomène de potentialisation à long terme (PLT). L'administration aiguë ou chronique de nicotine augmente la PLT dans les champs CA3 (Gray et coll., 1996) et CA1 (Fujii et coll., 1999) de la corne d'Ammon et dans le GD (Hamid et coll., 1997). L'induction de cette plasticité de la transmission glutamatergique (pour revue de l'importance des acides aminés excitateurs dans la dépendance, voir Pulvirenti et Diana, 2001) peut être prévenue par application d'un antagoniste des récepteurs nicotiques (mécamylamine) ou d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques (propranolol) ; ces traitements sont cependant inefficaces une fois la potentialisation établie (Hamid et coll., 1997). La nicotine influencerait, en fait, différentes formes de plasticité synaptique en fonction de la localisation et de l'activité des récepteurs cholinergiques cibles (Ji et coll., 2001). Ainsi, outre la désinhibition des cellules pyramidales glutamatergiques, l'inhibition des interneurons GABAergiques participerait à la facilitation de la PLT (Fujii et coll., 2000 ; Ji et coll., 2001).

La nicotine est aussi capable d'influencer la plasticité synaptique au sein du système dopaminergique mésolimbique. Dans l'aire tegmentale ventrale – une structure impliquée dans l'initiation des phénomènes de sensibilisation et de dépendance – l'activation des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\alpha 7$ et situés sur les afférences glutamatergiques présynaptiques (provenant du cortex frontal, de la FH, de l'amygdale ou du bed nucleus de la stria terminalis) initie la PLT en augmentant la libération de glutamate. Ce phénomène, couplé à une dépolarisation post-synaptique, lève l'inhibition des récepteurs glutamatergiques de type NMDA exercée par le magnésium, entraînant une PLT des afférences glutamatergiques sur les neurones dopaminergiques (Mansvelder et McGehee, 2000). Cette PLT rendrait compte de la libération prolongée de dopamine en dépit d'une désensibilisation rapide des récepteurs nicotiques localisés sur les corps cellulaires dopaminergiques. Dans le striatum, une structure impliquée dans « l'apprentissage d'habitude » (*habit learning*), la nicotine contribue à l'induction d'une autre forme de plasticité synaptique, la dépression à long terme (Partridge et coll., 2002).

Ainsi, la nicotine, tout comme d'autres drogues d'abus (Grover et Frye, 1996 ; Thomas et coll., 2001 ; Harrison et coll., 2002 ; Pu et coll., 2002 ; Robbe et coll., 2002 ; Thompson et coll., 2002), modifie la plasticité synaptique à long terme. La participation de ces altérations aux phénomènes d'addiction reste à élucider.

En conclusion, la dépendance à la nicotine modifie la neurogénèse et la potentialisation à long terme au sein de la formation hippocampique, une structure impliquée dans les processus mnésiques, ainsi que la PLT et l'arborisation dendritique au sein de régions cérébrales classiquement impliquées

dans la pharmacodépendance. Il est vraisemblable que des expériences stressantes (d'autant plus délétères qu'elles interviennent précocement dans la vie de l'individu) qui sont à l'origine de constitutions psychobiologiques particulières (sujets HR, stress prénatal) se rapprochant d'un type d'individu visant la « recherche de sensation », déterminent des phénotypes vulnérables à l'appétence pour la nicotine. La recherche de périodes critiques (notamment l'adolescence) nous apparaît donc importante dans ce contexte. Une dérégulation de l'axe corticotrope serait un élément important (bien que les données doivent être étoffées) de la relation existant entre, d'une part, toxicomanie et plaisir (système dopaminergique) et, d'autre part, toxicomanie et apprentissage pathologique (formation hippocampique). La relation entre dépendance à la nicotine et dépression apparaît également intéressante au vu des effets des antidépresseurs quand ils sont employés pour un sevrage de la nicotine et de l'implication fréquemment invoquée de la plasticité hippocampique (notamment la neurogénèse) dans cette pathologie (Duman, 2002).

BIBLIOGRAPHIE

ABROUS DN, ADRIANI W, MONTARON MF, AUROUSSEAU C, ROUGON G et coll. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *J Neurosci* 2002, **22** : 3656-3662

AGARTZ I, MOMENAN R, RAWLINGS RR, KERICH MJ, HOMMER DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 356-363

ALTMAN J. Are new neurones formed in the brains of adult mammals ? *Science* 1962, **135** : 1127-1128

ANDERSSON K, SIEGEL R, FUXE K, ENEROTH P. Intravenous injections of nicotine induce very rapid and discrete reductions of hypothalamic catecholamine levels associated with increases of ACTH, vasopressin and prolactin secretion. *Acta Physiol Scand* 1983, **118** : 35-40

BALFOUR DJ, KHULLAR AK, LONGDEN A. Effects of nicotine on plasma corticosterone and brain amines in stressed and unstressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1975, **3** : 179-184

BALFOUR DJ, BENWELL ME, GRAHAM CA, VALE AL. Behavioural and adrenocortical responses to nicotine measured in rats with selective lesions of the 5-hydroxytryptaminergic fibres innervating the hippocampus. *Br J Pharmacol* 1986, **89** : 341-347

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

BANASR M, HERY M, BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001, **14** : 1417-1424

- BARTZOKIS G, BECKSON M, LU PH, EDWARDS N, RAPOPORT R et coll. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls : implications for addiction research. *Psychiatry Res* 2000, **98** : 93-102
- BELLUARDO N, BLUM M, MUDO G, ANDBJER B, FUXE K. Acute intermittent nicotine treatment produces regional increases of basic fibroblast growth factor messenger RNA and protein in the tel- and diencephalon of the rat. *Neuroscience* 1998, **83** : 723-740
- BELLUARDO N, MUDO G, BLUM M, CHENG Q, CANIGLIA G et coll. The nicotinic acetylcholine receptor agonist (+/-)-epibatidine increases FGF-2 mRNA and protein levels in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, **74** : 98-110
- BELLUARDO N, MUDO G, BLUM M, FUXE K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 21-34
- BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology (Berl)* 1979, **63** : 7-11
- BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of chronic nicotine administration on the response and adaptation to stress. *Psychopharmacology (Berl)* 1982a, **76** : 160-162
- BENWELL ME, BALFOUR DJ. The effects of nicotine administration on 5-HT uptake and biosynthesis in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1982b, **84** : 71-77
- BENWELL ME, BALFOUR DJ, ANDERSON JM. Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1990, **102** : 68-72
- BENWELL ME, BALFOUR DJ. Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1997, **325** : 13-20
- BERGER F, GAGE FH, VIJAYARAGHAVAN S. Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J Neurosci* 1998, **18** : 6871-6881
- BERKE JD, HYMAN SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000, **25** : 515-532
- BLAHA CD, YANG CR, FLORESCO SB, BARR AM, HILLIPS AG. Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 902-911
- BLISS TV, LOMO T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973, **232** : 331-356
- BREZUN JM, DASZUTA A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999, **89** : 999-1002
- BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonergic reinnervation reverses lesion-induced decreases in PSA-NCAM labeling and proliferation of hippocampal cells in adult rats. *Hippocampus* 2000a, **10** : 37-46
- BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci* 2000b, **12** : 391-396

- BROWN RW, KOLB B. Nicotine sensitization increases dendritic length and spine density in the nucleus accumbens and cingulate cortex. *Brain Res* 2001, **899** : 94-100
- CAGGIULA AR, EPSTEIN LH, ANTELMAN SM, SAYLOR S, KNOPF S et coll. Acute stress or corticosterone administration reduces responsiveness to nicotine : implications for a mechanism of conditioned tolerance. *Psychopharmacology (Berl)* 1993, **111** : 499-507
- CAGGIULA AR, DONNY EC, EPSTEIN LH, SVED AF, KNOPF S et coll. The role of corticosteroids in nicotine's physiological and behavioral effects. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 143-159
- CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S et coll. Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 515-530
- CAGGIULA AR, DONNY EC, CHAUDHRI N, PERKINS KA, EVANS-MARTIN FF, SVED AF. Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiol Behav* 2002a, **77** : 683-687
- CAGGIULA AR, DONNY EC, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S et coll. Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002b, **163** : 230-237
- CAM GR, BASSETT JR, CAIRNCROSS KD. The action of nicotine on the pituitary-adrenal cortical axis. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979, **237** : 49-66
- CASTANE A, VALJENT E, LEDENT C, PARMENTIER M, MALDONADO R, VALVERDE O. Lack of CB1 cannabinoid receptors modifies nicotine behavioural responses, but not nicotine abstinence. *Neuropharmacology* 2002, **43** : 857-867
- COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463
- COSSU G, LEDENT C, FATTORE L, IMPERATO A, BOHME GA et coll. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behav Brain Res* 2001, **118** : 61-65
- DANI JA, JI D, ZHOU FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 2001, **31** : 349-352
- DAVIES SN, PERTWEE RG, RIEDEL G. Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 993-1007
- DE BELLIS MD, CLARK DB, BEERS SR, SOLOFF PH, BORING AM et coll. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 737-744
- DEMINIÈRE JM, PIAZZA PV, GUEGAN G, ABROUS N, MACCARI S et coll. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992, **586** : 135-139
- DUMAN RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002, **4** : 183-194
- EISCH AJ, BARROT M, SCHAD CA, SELF DW, NESTLER EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 7579-7584
- ERIKSSON PS, PERFILIEVA E, BJORK-ERIKSSON T, ALBORN AM, NORDBORG C et coll. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998, **4** : 1313-1317

EVERITT BJ, WOLFE ME. Psychomotor stimulant addiction : a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002, **22** : 3312-3320

FRENCH SJ, HUMBY T, HORNER CH, SOFRONIEW MV, RATTRAY M. Hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, **67** : 124-136

FUJII S, JI Z, MORITA N, SUMIKAWA K. Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain Res* 1999, **846** : 137-143

FUJII S, JIA Y, YANG A, SUMIKAWA K. Nicotine reverses GABAergic inhibition of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region. *Brain Res* 2000, **863** : 259-265

FUXE K, ANDERSSON K, ENEROTH P, HARFSTRAND A, AGNATI LF. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke : medical implications. *Psychoneuroendocrinology* 1989, **14** : 19-41

GONZALEZ S, CASCIO MG, FERNANDEZ-RUIZ J, FEZZA F, DI MV, RAMOS JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res* 2002, **954** : 73-81

GOTO Y, O'DONNELL P. Synchronous activity in the hippocampus and nucleus accumbens in vivo. *J Neurosci* 2001, **21** : RC131

GOULD E, CAMERON HA, DANIELS DC, WOOLLEY CS, MCEWEN BS. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci* 1992, **12** : 3642-3650

GOULD E, BEYLIN A, TANAPAT P, REEVES A, SHORS TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999, **2** : 260-265

GRAY R, RAJAN AS, RADCLIFFE KA, YAKEHIRO M, DANI JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature* 1996, **383** : 713-716

GROSS CG. Neurogenesis in the adult brain : death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 2000, **1** : 67-73

GROVER CA, FRYE GD. Ethanol effects on synaptic neurotransmission and tetanus-induced synaptic plasticity in hippocampal slices of chronic in vivo lead-exposed adult rats. *Brain Res* 1996, **734** : 61-71

HAMID S, DAWE GS, GRAY JA, STEPHENSON JD. Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats. *Neurosci Res* 1997, **29** : 81-85

HARRISON JM, ALLEN RG, PELLEGRINO MJ, WILLIAMS JT, MANZONI OJ. Chronic morphine treatment alters endogenous opioid control of hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurophysiol* 2002, **87** : 2464-2470

HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAULD E, ARSAUT J et coll. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995, **685** : 179-186

JACOBS I, ANDERSON DJ, SUROWY CS, PUTTFARCKEN PS. Differential regulation of nicotinic receptor-mediated neurotransmitter release following chronic (-)-nicotine administration. *Neuropharmacology* 2002, **43** : 847-856

- JANG MH, SHIN MC, JUNG SB, LEE TH, BAHN GH et coll. Alcohol and nicotine reduce cell proliferation and enhance apoptosis in dentate gyrus. *Neuroreport* 2002a, **13** : 1509-1513
- JANG MH, SHIN MC, LEE TH, KIM YP, JUNG SB et coll. Alcohol and nicotine administration inhibits serotonin synthesis and tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of young rats. *Neurosci Lett* 2002b, **329** : 141-144
- JI D, LAPE R, DANI JA. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron* 2001, **31** : 131-141
- JOHNSON DH, SVENSSON AI, ENGEL JA, SODERPALM B. Induction but not expression of behavioural sensitization to nicotine in the rat is dependent on glucocorticoids. *Eur J Pharmacol* 1995, **276** : 155-164
- JONNALA RR, TERRY AV Jr, BUCCAFUSCO JJ. Nicotine increases the expression of high affinity nerve growth factor receptors in both in vitro and in vivo. *Life Sci* 2000, **70** : 1543-1554
- KEMPERMANN G, KUHN HG, GAGE FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997, **386** : 493-495
- KENNY PJ, FILE SE, RATTRAY M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 2000, **85** : 234-238
- KENNY PJ, FILE SE, RATTRAY M. Nicotine regulates 5-HT(1A) receptor gene expression in the cerebral cortex and dorsal hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1267-1271
- KIRSCHBAUM C, WUST S, STRASBURGER CJ. « Normal » cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci* 1992, **50** : 435-442
- KIRSCHBAUM C, STRASBURGER CJ, LANGKRAR J. Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **44** : 527-531
- KISS JZ, ROUGON G. Cell biology of polysialic acid. *Curr Opin Neurobiol* 1997, **7** : 640-646
- KITA T, OKAMOTO M, KUBO K, TANAKA T, NAKASHIMA T. Enhancement of sensitization to nicotine-induced ambulatory stimulation by psychological stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999, **23** : 893-903
- KOEHL M, BJIJOU Y, LE MOAL M, CADOR M. Nicotine-induced locomotor activity is increased by preexposure of rats to prenatal stress. *Brain Res* 2000, **882** : 196-200
- KOEHL M, LEMAIRE V, MAYO W, ABROUS DN, MACCARI S et coll. Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders : role of early environmental influences. *Neurotoxicity Res* 2002, **4** : 281-296
- KOEB GF, LE MOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997, **278** : 52-58
- KOEB GF, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharm* 2001, **24** : 97-129

- KROUS HF, CAMPBELL GA, FOWLER MW, CATRON AC, FARBER JP. Maternal nicotine administration and fetal brain stem damage : a rat model with implications for sudden infant death syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **140** : 743-746
- LEGAULT M, ROMPRE PP, WISE RA. Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2000, **20** : 1635-1642
- LEMAIRE V, AUROUSSEAU C, LE MOAL M, ABROUS DN. Behavioural trait of reactivity to novelty is related to hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 4006-4014
- LEMAIRE V, KOEHL M, LE MOAL M, ABROUS DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 11032-11037
- LESCAUDRON L, JAFFARD R, VERNA A. Modifications in number and morphology of dendritic spines resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal : a golgi study in the mouse anterior and posterior hippocampus. *Exp Neurol* 1989, **106** : 156-163
- LU L, ZENG S, LIU D, CENG X. Inhibition of the amygdala and hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II attenuates the dependence and relapse to morphine differently in rats. *Neurosci Lett* 2000, **291** : 191-195
- MALBERG JE, EISCH AJ, NESTLER EJ, DUMAN RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 9104-9110
- MALDONADO R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 2002, **95** : 153-164
- MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000, **27** : 349-357
- MARINELLI M, PIAZZA PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 387-394
- MARTIN SJ, MORRIS RG. New life in an old idea : the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 2002, **12** : 609-636
- MATTA SG, FU Y, VALENTINE JD, SHARP BM. Response of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 103-113
- MCLARDY T, PATH FRC. Hippocampal zinc and structural deficit in brains from chronic alcoholics and some schizophrenics. *J Orthomolecular Psychiatry* 1975, **4** : 32-36
- 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
- MORSE DE. Neuroendocrine responses to nicotine and stress : enhancement of peripheral stress responses by the administration of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1989, **98** : 539-543
- NAVARRO HA, SEIDLER FJ, SCHWARTZ RD, BAKER FE, DOBBINS SS, SLOTKIN TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Res Bull* 1989, **23** : 187-192

- NESTLER EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict* 2001, **10** : 201-217
- NESTLER EJ, AGHAJANIAN GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997, **278** : 58-63
- O'DONNELL P, GRACE AA. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons : hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neurosci* 1995, **15** : 3622-3639
- PARTRIDGE JG, APPARSUNDARAM S, GERHARDT GA, RONESI J, LOVINGER DM. Nicotinic acetylcholine receptors interact with dopamine in induction of striatal long-term depression. *J Neurosci* 2002, **22** : 2541-2549
- PAULA-BARBOSA MM, BRANDAO F, MADEIRA MD, CADETE-LEITE A. Structural changes in the hippocampal formation after long-term alcohol consumption and withdrawal in the rat. *Addiction* 1993, **88** : 237-247
- PAULY JR, GRUN EU, COLLINS AC. Tolerance to nicotine following chronic treatment by injections : a potential role for corticosterone. *Psychopharmacology (berl)* 1992, **108** : 33-39
- PAWLAK R, TAKADA Y, TAKAHASHI H, URANO T, IHARA H et coll. Differential effects of nicotine against stress-induced changes in dopaminergic system in rat striatum and hippocampus. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 171-177
- PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989, **245** : 1511-1513
- PIAZZA PV, MACCARI S, DEMINIERE JM, LE MOAL M, MORMEDE P, SIMON H. Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 2088-2092
- PIAZZA PV, DEROCHE-GAMMONENT V, ROUGE-PONT F, LE MOAL M. Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci* 2000, **20** : 4226-4232
- PICKWORTH WB, FANT RV. Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 131-141
- POMERLEAU OF, ROSECRANS J. Neuroregulatory effects of nicotine. *Psychoneuroendocrinology* 1989, **14** : 407-423
- PU L, BAO GB, XU NJ, MA L, PEI G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci* 2002, **22** : 1914-1921
- PULVIRENTI L, DIANA M. Drug dependence as a disorder of neural plasticity : focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci* 2001, **12** : 141-158
- RASMUSSEN DD. Effects of chronic nicotine treatment and withdrawal on hypothalamic proopiomelanocortin gene expression and neuroendocrine regulation. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 245-259
- RILEY JN, WALKER DW. Morphological alterations in hippocampus after long-term alcohol consumption in mice. *Science* 1978, **201** : 646-648
- ROBBE D, BOCKAERT J, MANZONI OJ. Metabotropic glutamate receptor 2/3-dependent long-term depression in the nucleus accumbens is blocked in morphine withdrawn mice. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 2231-2235

- ROBBINS TW, EVERITT BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Memory* 2002, **78** : 625-636
- ROBINSON TE, BERRIDGE KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993, **18** : 247-291
- ROBINSON TE, KOLB B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* 1997, **17** : 8491-8497
- ROBINSON TE, KOLB B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci* 1999a, **11** : 1598-1604
- ROBINSON TE, KOLB B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse* 1999b, **33** : 160-162
- ROBINSON TE, BERRIDGE KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001, **96** : 103-114
- ROBINSON TE, GORNY G, SAVAGE VR, KOLB B. Widespread but regionally specific effects of experimenter- versus self-administered morphine on dendritic spines in the nucleus accumbens, hippocampus, and neocortex of adult rats. *Synapse* 2002, **46** : 271-279
- ROY TS, SABHERWAL U. Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16** : 411-421
- ROY TS, SABHERWAL U. Effects of gestational nicotine exposure on hippocampal morphology. *Neurotoxicol Teratol* 1998, **20** : 465-473
- ROY TS, ANDREWS JE, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 1136-1144
- ROY TS, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **300** : 124-133
- RUEDA D, NAVARROS B, MARTINEZ-SERRANO A, GUZMAN M, GAVE-ROPERH I. The endocannabinoid anandamide inhibits neuronal progenitor cell differentiation through attenuation of the Rap1/B-Raf/ERK pathway. *J Biol Chem* 2002, **277** : 46645-46650
- SARNYAI Z, SHAHAM Y, HEINRICHS SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001, **53** : 209-243
- SETH P, CHEETA S, TUCCI S, FILE SE. Nicotinic--serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71** : 795-805
- SHOAIB M, SHIPPENBERG TS. Adrenalectomy attenuates nicotine-induced dopamine release and locomotor activity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **128** : 343-350
- SHORS TJ, MIESEGAES G, BEYLIN A, ZHAO M, RYDEL T, GOULD E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001, **410** : 372-376
- SLOTKIN TA. Fetal nicotine or cocaine exposure : which one is worse ? *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 931-945

- SLOTKIN TA, GREER N, FAUST J, CHO H, SEIDLER FJ. Effects of maternal nicotine injections on brain development in the rat : ornithine decarboxylase activity, nucleic acids and proteins in discrete brain regions. *Brain Res Bull* 1986, **17** : 41-50
- SLOTKIN TA, ORBAND-MILLER L, QUEEN KL, WHITMORE WL, SEIDLER FJ. Effects of prenatal nicotine exposure on biochemical development of rat brain regions : maternal drug infusions via osmotic minipumps. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, **240** : 602-611
- SMITH KM, MITCHELL SN, JOSEPH MH. Effects of chronic and subchronic nicotine on tyrosine hydroxylase activity in noradrenergic and dopaminergic neurones in the rat brain. *J Neurochem* 1991, **57** : 1750-1756
- SNYDER FR, HENNINGFIELD JE. Effects of nicotine administration following 12 h of tobacco deprivation : assessment on computerized performance tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **97** : 17-22
- SNYDER FR, DAVIS FC, HENNINGFIELD JE. The tobacco withdrawal syndrome : performance decrements assessed on a computerized test battery. *Drug Alcohol Depend* 1989, **23** : 259-266
- SULLIVAN EV, MARSH L, MATHALON DH, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 110-122
- SUTO N, AUSTIN JD, VEZINA P. Locomotor response to novelty predicts a rat's propensity to self-administer nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **158** : 175-180
- TAKADA Y, URANO T, IHARA H, TAKADA A. Changes in the central and peripheral serotonergic system in rats exposed to water-immersion restrained stress and nicotine administration. *Neurosci Res* 1995, **23** : 305-311
- TAN SE. Impairing the amphetamine conditioning in rats through the inhibition of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity. *Neuropharmacol* 2002, **42** : 540-547
- THOMAS MJ, BEURRIER C, BONCI A, MALENKA RC. Long-term depression in the nucleus accumbens : a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 1217-1223
- THOMPSON AM, GOSNELL BA, WAGNER JJ. Enhancement of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine exposure. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 1039-1042
- 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
- VOREL SR, LIU X, HAYES RJ, SPECTOR JA, GARDNER EL. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science* 2001, **292** : 1175-1178
- WALKER DW, BARNES DE, ZORNETZER SF, HUNTER BE, KUBANIS P. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. *Science* 1980, **209** : 711-713
- WHITE NM. Addictive drugs as reinforcers : multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996, **91** : 921-949

XU Z, SEIDLER FJ, ALI SF, SLIKKER WJr, SLOTKIN TA. Fetal and adolescent nicotine administration : effects on CNS serotonergic systems. *Brain Res* 2001, **914** : 166-178