

NEUROPATHOLOGIE, NEUROMEDIEATEURS ET TABAC

Dr Renaud de Beaurepaire

La consommation chronique de tabac est nuisible pour la santé. On attribue au tabagisme des complications somatiques graves, qui mettent en jeu le pronostic vital (lésions des voies respiratoires, cancers, troubles cardiovasculaires), et des effets centraux, qui, s'ils ne mettent pas directement en jeu le pronostic vital, n'en sont pas moins préoccupants. L'étude des effets centraux du tabac a conduit à faire des liens entre tabac et troubles psychiatriques.

Cette question des rapports entre tabac et psychiatrie a deux aspects très différents, un aspect interactif tabac/maladie psychiatrique à l'âge adulte, et un aspect développemental qui est lié à l'impact de la nicotine et des dérivés du tabac sur le cerveau en développement. L'aspect interactif tabac/maladie à l'âge adulte concerne plusieurs troubles psychiatriques, ainsi qu'une possible capacité du tabac à s'opposer à certains effets secondaires d'une catégorie de médicaments : les neuroleptiques. L'aspect développemental est celui des conséquences psychologiques du tabagisme maternel, il repose sur l'hypothèse que le tabagisme maternel modifie le développement de certains systèmes cérébraux, ce qui pourrait avoir pour conséquence de favoriser la survenue de troubles psychologiques ou psychiatriques chez les enfants devenus adultes. Ce cours aborde ces questions en termes essentiellement biologiques. Nous commencerons par un rappel sur le support biologique des maladies mentales, exposé d'une façon relativement simple pour être le plus clair possible (par exemple, on ne considérera que les formes typiques des maladies). Ensuite nous aborderons la question des liens entre tabagisme et maladies mentales, et entre tabagisme et certaines maladies neuro-psychiatriques (ADHD, maladie de La Tourette, Alzheimer, Parkinson). Nous terminerons avec la question des conséquences du tabagisme maternel.

I. Interactions entre le tabac et les maladies psychiatriques à l'âge adulte

1. Rappel sur la biologie des maladies psychiatriques.

Les maladies psychiatriques ont un support biologique que l'on aborde principalement de deux manières, qui sont le mode d'action des médicaments et l'imagerie cérébrale. On peut aussi parfois les aborder en utilisant des modèles animaux. Nous allons voir rapidement le support biologique de la schizophrénie, de la dépression et de l'anxiété (qui représentent respectivement les trois grandes catégories de maladies mentales : psychose, trouble de l'humeur, et névrose).

a) La schizophrénie.

Dans sa forme typique, la schizophrénie est une maladie du contrôle de la pensée. La pensée des schizophrènes n'est plus adaptée à la réalité, elle dérive de différentes façons, qui sont le délire, les hallucinations et l'incohérence. Les troubles du contrôle de la pensée sont accompagnés d'un appauvrissement de la pensée (pensées rares et stéréotypées), de l'activité (apathie, incapacité à prendre des initiatives), de la volonté (aboulie), et de la capacité à prendre du plaisir (anhédonie).

Les systèmes dopaminergiques sont impliqués de façon majeure dans les troubles de l'organisation de la pensée, et en partie dans les autres symptômes de la schizophrénie. La théorie dopaminergique de la schizophrénie est la théorie la plus largement acceptée pour expliquer les symptômes schizophréniques. Elle repose sur 3 ordres de données,

- 1) les agonistes dopaminergiques (par exemple l'amphétamine) produisent des états psychotiques,
- 2) les neuroleptiques (médicaments utilisés pour soigner la schizophrénie) sont tous des antagonistes dopaminergiques (et plus spécifiquement des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2 [sachant qu'il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques, appelés D1, D2, D3, D4 et D5]),
- 3) il a été montré, en imagerie cérébrale (caméra à positrons), qu'il existe une hypersécrétion de dopamine au cours des états psychotiques aigus chez les schizophrènes. Cette hypersécrétion de dopamine concerne les régions sous-corticales, en particulier le striatum (dont la partie ventrale correspond au noyau accumbens chez l'animal) alors que le cortex préfrontal (lieu de la production des pensées et du langage) est hypoactif (avec une diminution de la dopamine dans le cortex préfrontal). A l'imagerie cérébrale, on retrouve aussi, au cours des états psychotiques aigus, une diminution d'activité dans le cortex préfrontal, et très souvent aussi une diminution d'activité dans le cortex cingulaire. Les modèles animaux de psychose sont des modèles qui reproduisent l'augmentation de dopamine en sous-cortical et la diminution de dopamine corticale. Les neuroleptiques bloquent tous l'hypersécrétion de dopamine en sous-cortical, et certains neuroleptiques ont la capacité d'augmenter la dopamine corticale.

b) La dépression.

Dans sa forme typique, la dépression est une pathologie qui associe des troubles du contenu des pensées (idées d'incapacité, de culpabilité, d'incurabilité, et idées de mort), des troubles fonctionnels (dégoût des choses, incapacité à éprouver du plaisir), des troubles somatiques (insomnie, anorexie, ralentissement moteur) et des troubles endocriniens (augmentation de la sécrétion de cortisol, diminution des hormones sexuelles).

Le neurotransmetteur qui est le plus impliqué dans la dépression semble être la sérotonine, mais la noradrénaline pourrait aussi avoir un rôle (d'une part du fait de ses interactions avec la sérotonine, et d'autre part il pourrait y avoir des dépressions noradrénaline-dépendantes ; il existe aussi peut-être parfois des dépressions dopamine-dépendantes, mais ce sont des formes très minoritaires de dépression, et qui n'ont pas les caractéristiques cliniques de la dépression typique).

L'hypothèse sérotoninergique de la dépression est l'hypothèse dominante. Elle est fondée sur le fait que la quasi-totalité des antidépresseurs ont en commun d'augmenter la transmission sérotoninergique dans le cerveau (qu'il s'agisse des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, ou des molécules qui agissent sur les récepteurs noradrénergiques, sachant que les antidépresseurs qui agissent sur les récepteurs noradrénergiques augmentent la libération de noradrénaline, et que cette augmentation de la libération de noradrénaline a probablement pour effet indirect d'augmenter la sécrétion de sérotonine).

L'hypothèse noradrénergique de la dépression, qui est donc une hypothèse mineure, est liée à l'existence d'antidépresseurs qui semblent avoir un impact non sérotoninergique, mais noradrénergique (par exemple la viloxazine, mais aussi le bupropion que l'on reverra plus loin).

Les antidépresseurs ne font pas qu'augmenter la transmission sérotoninergique, ils stabilisent cette transmission (il semble qu'il existe chez les déprimés une désorganisation des systèmes sérotoninergiques, et de l'équilibre sérotonine/noradrénaline, plutôt qu'une simple diminution globale de la transmission sérotoninergique). A l'imagerie cérébrale, certaines régions du cerveau ont une activité diminuée chez les déprimés (surtout le cortex préfrontal et la partie antéro-supérieure du cortex cingulaire), alors que l'activité est augmentée dans d'autres régions (la partie antéro-inférieure du cortex cingulaire, l'insula et l'hypothalamus, qui sont impliqués dans le traitement des émotions et dans les symptômes somatiques et endocriniens caractéristiques de la dépression). Les modélisations animales reposent sur la capacité des antidépresseurs à s'opposer à certains comportements « dépressifs-like » produits expérimentalement (learned helplessness par exemple).

c) L'anxiété.

L'anxiété est l'amplification pathologique d'une peur (ou de l'appréhension d'une situation). Cliniquement, l'anxiété est caractérisée par des symptômes fonctionnels somatiques importants (cardio-vasculaires, respiratoires, etc.). Biologiquement, l'anxiété semble liée à une hyperactivité des systèmes sérotoninergiques sur des récepteurs (ou des systèmes) hypersensibles. A l'imagerie cérébrale, une des anomalies de fonctionnement du cerveau retrouvée le plus constamment est une hyperactivité du cortex cingulaire. Le traitement de l'anxiété repose sur les anxiolytiques (benzodiazépines ou molécules qui ont une action sérotoninergique comme la buspirone) et les antidépresseurs. Ces traitements de l'anxiété diminuent ou stabilisent le fonctionnement des systèmes sérotoninergiques (en aigu, les benzodiazépines diminuent la transmission sérotoninergique [en inhibant les neurones sérotoninergiques du raphé], en chronique les antidépresseurs stabilisent les systèmes sérotoninergiques).

2. Rappel sur les grands systèmes de neurotransmetteurs (voir figure 1).

Il existe trois grands systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau, ce sont les systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques, et ces systèmes sont impliqués de façon majeure dans les maladies mentales. Un autre système, le système cholinergique, a donné lieu à certaines hypothèses concernant les maladies mentales, mais ces hypothèses apparaissent toujours comme ayant une importance secondaire. Le système glutamatergique pourrait aussi avoir un rôle important dans les maladies mentales, mais, d'une part c'est un système dont le fonctionnement est encore assez mal compris, et d'autre part il se pourrait que l'importance de ce système dans les maladies mentales vienne surtout de son interaction avec les systèmes dopaminergiques (schématiquement : un hypofonctionnement glutamatergique produit un hyperfonctionnement dopaminergique). Enfin de nombreux peptides sont potentiellement impliqués dans les maladies mentales, mais ces peptides sont pour le moment plus à l'origine d'hypothèses de travail que de véritables théories explicatives bien argumentées.

a) **Les systèmes dopaminergiques.**

Deux principaux systèmes : le système nigro-strié (qui part de la substance noire et projette vers le striatum, et qui est impliqué dans la motricité extra-pyramidale) et le système méso-cortico-limbique (qui part de l'aire tegmentale ventrale et projette principalement vers le noyau accumbens, le système limbique et les cortex préfrontal et cingulaire). Le système méso-cortico-limbique est impliqué dans la recherche de sensations, la recherche du plaisir, la sélection intentionnelle des stimuli qui ont une dimension de plaisir, et les motivations prioritaires. Les systèmes dopaminergiques constituent les cibles d'action des neuroleptiques.

b) **Les systèmes sérotoninergiques**

(les neurones sérotoninergiques partent des noyaux du raphé). Ils sont impliqués dans l'amplitude des réponses affectives et émotionnelles, et dans la tolérance au manque : c'est-à-dire qu'un manque de sérotonine est à l'origine d'une impulsivité, et une transmission sérotoninergique normale permet de différer les actes, de contrôler l'expression de ses émotions, autrement dit de tolérer le manque ou la frustration. Les systèmes sérotoninergiques constituent les sites d'action les plus importants des antidépresseurs (qui agissent parfois aussi sur les systèmes noradrénergiques).

c) **Les systèmes noradrénergiques.**

Ils sont principalement issus d'un noyau appelé locus coeruleus. Les systèmes noradrénergiques sont essentiellement impliqués dans les processus attentionnels.

Ces systèmes ont un certain nombre de caractéristiques générales communes, la première est qu'ils innervent tout le cerveau (ils constituent de long faisceaux qui partent du tronc cérébral et projettent sur l'ensemble des structures cérébrales, ce sont les seuls systèmes à être organisés de la sorte). Ils sont mobilisés par le stress et ils sont impliqués dans les réactions immédiates au stress, en activant, inhibant ou coordonnant l'ensemble des structures cérébrales pour trouver les meilleures solutions aux situations présentes. Enfin, ils constituent les seuls sites d'action des psychotropes (que ce soient les neuroleptiques, les antidépresseurs et les anxiolytiques), ce qui indique que les maladies mentales sont intimement liées à l'activité de ces systèmes.

3. Tabac et expérience de plaisir dans les troubles psychiatriques.

L'utilisation du tabac, que ce soit chez les sujets sains ou chez les malades mentaux, ainsi que les troubles psychologiques qui suivent à distance un sevrage en tabac, sont en relation avec l'expérience de plaisir produite par le tabac, et avec les traces mnésiques laissées par cette expérience de plaisir à distance du sevrage. Chez le sujet fumeur normal, une bouffée de cigarette produit un pic sanguin de nicotine, qui va provoquer une libération de dopamine dans le noyau accumbens (ainsi que dans d'autres régions du cerveau comme le cortex préfrontal), ce qui produit un effet euphorisant de plaisir, le soulagement d'un manque, et une sensation de clarté intellectuelle.

a) **Les mécanismes de la dépendance au tabac.**

Ces mécanismes ont été détaillés dans d'autres cours, on ne reprendra que quelques points essentiels pour ce cours. La nicotine sanguine pénètre dans le cerveau et active les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) de deux façons :

- 1) en agissant sur les récepteurs nicotiques (alpha-4 - bêta-2) situés sur les membranes somato-dendritiques des neurones de l'ATV,
- 2), et en agissant sur les récepteurs alpha-7 situés sur les terminaisons glutamatergiques qui projettent sur l'ATV.

L'activation des neurones dopaminergiques a pour effet d'augmenter de façon aiguë la teneur en dopamine dans le striatum ventral (noyau accumbens). Il semblerait qu'un des effets les plus importants de l'utilisation chronique de tabac soit d'augmenter la teneur en dopamine dans les espaces extracellulaires du striatum ventral, avec une diffusion de la dopamine entre les neurones, et ce fait pourrait constituer une originalité propre à la dépendance au tabac. En d'autres termes, les états de sensibilisation ou de désensibilisation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (qui semblent jouer un rôle important dans la dépendance aux autres drogues) ne seraient pas ce qui est le plus important chez les fumeurs ; ce qui serait important ce serait le maintien d'un certain niveau de dopamine dans les espaces extracellulaires (d'où l'intérêt de molécules comme le bupropion, qui semblent avoir un effet similaire). Un argument en faveur du fait que les états de sensibilisation des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques ne constituent pas une donnée importante dans le tabagisme est que l'utilisation de tabac ne déclenche jamais d'état psychotique (alors qu'il est assez bien établi que les drogues comme la cocaïne ou l'amphétamine produisent des états psychotiques parce qu'elles hypersensibilisent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques).

b) Tabac, anhédonie et maladies mentales.

Les maladies mentales que sont la schizophrénie et la dépression ont en commun d'être caractérisées par une incapacité à éprouver du plaisir. La capacité à éprouver du plaisir est une fonction naturelle chez l'homme, et le cerveau est organisé pour scanner l'environnement et repérer dans l'environnement les stimuli susceptibles d'apporter des satisfactions, que ce soient des lieux, des visages, des personnes, des paroles ou des objets. Cette capacité à scanner l'environnement pour y rechercher des sources de satisfaction est largement dépendante de l'activité d'une boucle cortico-sous-corticale, la boucle cingulaire. Cette boucle part du cortex cingulaire, projette sur le striatum et le noyau accumbens, et revient sur le cortex cingulaire après un relais par le thalamus (voir figure 2). C'est une boucle essentiellement sous dépendance dopaminergique. Sur cette boucle projettent de façon très importante deux structures limbiques, qui sont l'hippocampe et l'amygdale. **L'hippocampe et l'amygdale** sont des structures cérébrales dont le rôle est d'organiser la mémoire, *mémoire déclarative pour l'hippocampe* (c'est-à-dire la capacité à se souvenir de tous les lieux et événements vécus au cours de l'existence et à les caractériser avec des mots), et *mémoire émotionnelle pour l'amygdale* (c'est-à-dire capacité à attribuer une valeur affective à tous les événements de son histoire personnelle). La boucle cingulaire, avec ses connexions limbiques, est donc impliquée la recherche des stimuli environnants qui sont marqués par une dimension de plaisir, dans leur mise en mémoire et dans la capacité à les retrouver (rappel mnésique qui peut être déclenché par divers indices contextuels). Les personnes normales non dépendantes à une drogue trouvent quotidiennement dans l'environnement des sources de plaisir telles que ce système n'a pas besoin du recours aux drogues pour être normalement actif. Chez les toxicomanes, chez les fumeurs, et chez beaucoup de personnes souffrant de troubles mentaux (qui n'ont plus de capacité à éprouver spontanément du plaisir), le recours à des activateurs artificiels (les drogues) est un moyen d'activer ce système de plaisir. Ces activateurs (les drogues) agissent sur les systèmes dopaminergiques. La dopamine est impliquée dans le fonctionnement de la boucle cingulaire, et *la dopamine est le neurotransmetteur des motivations prioritaires*. Chez les personnes souffrant d'une incapacité endogène à avoir des motivations, des initiatives, et des capacités à éprouver du plaisir, un apport exogène en stimulant dopaminergique activant cette boucle vient suppléer à cette incapacité. Progressivement, la motivation prioritaire devient celle de se procurer de la drogue. Les éléments présentés ci-dessus ne constituent qu'un modèle psycho-physiologique de l'appétence pour les drogues chez les malades mentaux, ce modèle est à utiliser comme un modèle simple, il est très schématique, et ne tient pas compte de multiples données individuelles qui déterminent la prise de drogue : personnalité, réactivité au stress, activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, histoire traumatique personnelle, prédisposition génétique, etc. Certains auteurs parlent du « trait hypodopaminergique » tel que les personnes présentant ce trait (qui a peut-être une origine génétique) auraient besoin d'une stimulation dopaminergique pour se sentir bien (Blum et al, 2000, qui parlent de *reward deficiency syndrome*, autrement dit de syndrome du déficit de récompense).

4. Tabac, schizophrénie et neuroleptiques.

Les études épidémiologiques montrent que la fréquence du tabagisme chez les schizophrènes est environ le double de celle de la population normale. Néanmoins, ces études sont toujours faites chez les schizophrènes traités par les neuroleptiques, et on ne sait pas si les schizophrènes sans traitement (avant tout traitement) fument plus que la population normale. Quoi qu'il en soit, il est certain que *les traitements neuroleptiques favorisent le tabagisme*. On attribue cela au fait que les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens, c'est-à-dire dans une structure intermédiaire de la boucle cingulaire, de telle sorte que les patients perdent une partie de leur capacité à éprouver du plaisir (les patients chercheraient à compenser cela en consommant des stimulants dopaminergiques).

Il est habituel (même si c'est une façon assez schématique de présenter les choses) de distinguer deux catégories de neuroleptiques, les neuroleptiques classiques (forts bloqueurs dopaminergiques D2, représentés par exemple par l'halopéridol) et les neuroleptiques atypiques (bloqueurs dopaminergiques plus faibles et bloqueurs sérotoninergiques 5-HT2A forts, ce sont la clozapine, la rispéridone et l'olanzapine).

Les neuroleptiques classiques sont à l'origine d'un syndrome dit « d'imprégnation neuroleptique », qui associe des symptômes extra-pyramidaux (rigidité, tremblement, hypersalivation) à une sédation, un ralentissement moteur, un manque d'initiative, une indifférence émotionnelle, une anhédonie et parfois des symptômes pseudo-dépressifs ; ce syndrome est attribué au blocage dopaminergique D2 fort dans le striatum et le noyau accumbens.

Les neuroleptiques atypiques sont moins pourvoyeurs de ce type de syndrome, probablement du fait du blocage D2 plus faible, ainsi que du blocage 5-HT2A qui minimise les effets indésirables liés au blocage D2. Des études ont montré que la clozapine diminue la consommation de cigarettes ; il n'existe pas de publication concernant les autres neuroleptiques atypiques, qui sont arrivés trop récemment sur le marché pour que les études aient un recul suffisant. Si les neuroleptiques atypiques diminuent la consommation de tabac, cela peut être attribué au fait qu'ils produisent moins d'effets extrapyramidaux et moins d'anhédonie, et peut-être aussi au fait qu'ils pourraient avoir, chez certains patients,

des effets antidépresseurs. On retrouve donc avec les neuroleptiques l'illustration de l'hypothèse qui propose qu'un blocage dopaminergique (source d'indifférence émotionnelle et d'anhédonie) conduit à une augmentation compensatrice de la consommation de tabac (source d'une forme de plaisir) ; et on soulève, avec les neuroleptiques atypiques, l'idée qu'une action sérotoninergique pourrait participer à une diminution de la consommation de tabac.

D'autre part, la nicotine pourrait avoir des actions sur les effets indésirables des neuroleptiques, mais ces actions de la nicotine ne sont pas univoques. D'un côté, il a été dit que l'administration de nicotine tend à réduire les effets extrapyramidaux des neuroleptiques (probablement par son effet stimulant dopaminergique), mais d'un autre côté il a été montré que donnée de façon répétée la nicotine pourrait favoriser les syndromes parkinsoniens des neuroleptiques (peut-être par une action sur les récepteurs cholinergiques du striatum potentialisent les effets des neuroleptiques).

5. Tabac et dépression.

Les sujets déprimés, ou ayant des antécédents de dépression, fument en moyenne 50% plus que la population générale. Cela s'accorde avec l'hypothèse formulée précédemment, selon laquelle les états d'anhédonie (une caractéristique de la dépression) s'accompagnent d'une recherche de stimulants susceptibles de procurer une forme de plaisir. Mais l'anhédonie était alors considérée comme dopamine-dépendante, et on a vu que la dépression est plutôt une pathologie sérotonine-dépendante (ou éventuellement noradrénaline-dépendante, mais pas, ou exceptionnellement, dopamine-dépendante). On a vu aussi que les neuroleptiques qui ont une forte composante sérotoninergique dans leur mode d'action (comme la clozapine) produiraient une moindre dépendance au tabac. Cela soulève la question de l'implication de la sérotonine dans la dépendance au tabac. Il se pourrait que les antidépresseurs (et les neuroleptiques atypiques, qui auraient sinon des effets antidépresseurs, du moins des effets thymostabilisateurs qui s'opposeraient à la survenue d'un état dépressif) rendent les patients plus tolérants aux expériences d'absence de plaisir. Cette capacité à tolérer une absence de plaisir n'a pas un mécanisme dopaminergique, parce que les antidépresseurs n'agissent pratiquement pas sur les systèmes dopaminergiques. Cette tolérance a probablement un mécanisme sérotoninergique, ou un mécanisme mixte, sérotoninergique/noradrénergique (du fait des interactions étroites entre les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques).

Le tabagisme pourrait ainsi avoir un mécanisme double, une recherche du plaisir par un mécanisme dopaminergique, et une intolérance à l'absence de plaisir par un mécanisme sérotoninergique. Les antidépresseurs purement sérotoninergiques auraient peu d'action sur le sevrage tabagique parce qu'ils n'abaissent que le seuil de tolérance à l'absence de tabac, mais ne modifieraient pas la compulsion à la recherche du plaisir, ou à la recherche de récompense, qui a un mécanisme dopaminergique. Les antidépresseurs qui ont une efficacité sur le sevrage tabagique sont ceux qui ont un mécanisme d'action mixte, à la fois sur les récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques. C'est le cas de la nomifensine et du bupropion. La nomifensine a démontré une certaine efficacité dans le sevrage tabagique (Alival®, qui a été retiré du commerce parce qu'il donnait des toxicomanies), mais c'est surtout le bupropion (Zyban®) qui focalise l'intérêt aujourd'hui.

Le bupropion a probablement plusieurs effets concomitants et additifs qui permettent d'expliquer son rôle dans le sevrage tabagique : un effet substitutif des effets du tabac par un effet dopaminergique, et un effet antidépresseur noradrénergique (ainsi peut-être qu'un effet antidépresseur sérotoninergique). Le bupropion (avec son métabolite le hydroxybupropion) est un inhibiteur du recaptage de la dopamine et de la noradrénaline. Il faut souligner que cette inhibition du recaptage est assez faible (de l'ordre du micromolaire, ce qui explique que le bupropion n'a pas d'effet toxicomanogène).

- En inhibant le recaptage de la dopamine, le bupropion augmente la teneur extracellulaire en dopamine et permet la diffusion de la dopamine dans les espaces extracellulaires (il est en effet reconnu que les inhibiteurs du recaptage ont pour effet de favoriser la diffusion des dans les espaces extracellulaires des molécules dont le recaptage est inhibé, permettant une large diffusion de l'action de ces molécules, jusqu'à des récepteurs très éloignés du site de libération). En cela le bupropion reproduit ce que fait la nicotine, sans toutefois reproduire les décharges dopaminergiques aiguës secondaires aux pics sanguins de nicotine du fumeur.

- Le mécanisme de l'effet antidépresseur du bupropion n'est pas parfaitement connu, mais il pourrait avoir un effet antidépresseur par des actions sur les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques. Il est bien reconnu que le bupropion active la transmission noradrénergique, ce dont témoigne la désensibilisation des récepteurs bêta-noradrénergiques post-synaptiques, et cet effet est généralement rapporté à son action inhibitrice sur le recaptage de la noradrénaline. Cependant, selon certains auteurs (Dong et Blier), le mécanisme d'action du bupropion ne serait pas lié à son activité inhibitrice du recaptage de la noradrénaline (qui est très faible), mais à un effet inhibiteur sur les récepteurs noradrénergiques de type alpha-2 présynaptique, situés sur les terminaisons sérotoninergiques (voir figure 3), ce qui aurait pour effet d'augmenter la libération de sérotonine (les auteurs observent que le bupropion produit une augmentation de 100% de l'activité des neurones du raphé). Ces effets

noradrénergiques et sérotoninergiques pourraient se combiner pour produire l'effet antidépresseur (mais il ne s'agit pour le moment que d'hypothèses).

En résumé : en augmentant la teneur en dopamine dans le noyau accumbens, le bupropion reproduit partiellement ce que fait la cigarette, qui est de maintenir une teneur élevée en dopamine dans les espaces extracellulaires du noyau accumbens, mais le bupropion ne reproduit pas l'effet de la bouffée de cigarette qui active de façon aiguë et intermittente la libération de dopamine. La teneur en dopamine élevée en permanence dans le noyau accumbens permettrait de diminuer la compulsion à rechercher le plaisir de la cigarette. Et l'activité antidépressive du bupropion permettrait de tolérer le manque de sensation de plaisir lors d'un sevrage du tabac. Ce serait la combinaison de ces deux mécanismes qui ferait l'intérêt de l'utilisation du bupropion dans le sevrage du tabac.

6. Tabac et anxiété.

L'anxiété fait partie des symptômes que l'on observe lors du sevrage tabagique (DSM IV), et le tabagisme est souvent associé à des troubles anxieux, surtout à l'adolescence. Si l'implication des systèmes sérotoninergiques n'explique pas complètement ce qu'est l'anxiété, qui a certainement des déterminants complexes, l'existence d'une hyperactivité des systèmes sérotoninergiques, et plus spécifiquement l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques, est toujours la seule hypothèse solide qui permet d'aborder la physiopathologie de l'anxiété. Or la nicotine, qui a des effets anxiolytiques, est un inhibiteur de l'activité des neurones sérotoninergiques, inhibition qui implique les récepteurs 5-HT_{1A} somato-dendritiques. On remarque que l'inhibition somato-dendritique des récepteurs 5-HT_{1A} constitue le mécanisme d'action des anxiolytiques sérotoninergiques tels que la buspirone (Buspar®). Néanmoins, à la différence de ces anxiolytiques, la nicotine ne paraît avoir un effet direct, mais un effet indirect, sur les neurones sérotoninergiques.

7. Tabac et ADHD.

Le syndrome ADHD (*attention deficit - hyperactivity disorder* en anglais, déficit de l'attention - hyperactivité en français), est caractérisé par une hyperactivité motrice, une impulsivité et des troubles de l'attention. C'est un syndrome qui touche surtout les enfants et les adolescents, et qui se prolonge parfois à l'âge adulte. Sur le plan neurobiologique, l'hypothèse la plus largement acceptée est que l'ADHD est lié à un trouble de l'activité des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques dans le cerveau (ces neurotransmetteurs seraient déficitaires dans certaines régions du cerveau, surtout la noradrénaline dans le cortex préfrontal pour les troubles cognitifs, et la dopamine dans la boucle cingulaire pour les déficits dans ce que l'on appelle le « système attentionnel exécutif »). Le traitement de l'ADHD repose sur le méthylphénidate, qui est un psychostimulant agissant en inhibant le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine (comme le bupropion, mais avec une plus grande affinité pour les sites de recaptage), c'est-à-dire qu'il augmente la concentration synaptique et extracellulaire en dopamine et noradrénaline. Le syndrome ADHD est insensible aux antidépresseurs (sauf pour l'impulsivité, dans certains cas). Certains auteurs ont proposé que le syndrome ADHD soit une maladie génétique liée à certains allèles du récepteur dopaminergique D₂. Les patients souffrant de syndrome ADHD sont beaucoup plus exposés au tabagisme que la population normale (ils sont, d'une façon générale, beaucoup plus consommateurs de drogues). L'ADHD est un autre exemple où la consommation de tabac pourrait relever d'une forme d'automédication. La nicotine a des effets bénéfiques sur les performances attentionnelles des patients souffrant d'ADHD, et améliore certaines tâches cognitives chez les patients.

8. Tabac et syndrome de La Tourette.

Le syndrome de La Tourette est caractérisé par des tics moteurs et verbaux, des obsessions et des compulsions. Des études ont montré que la nicotine pourrait être efficace dans le traitement de ce syndrome. Le traitement habituel du syndrome de La Tourette est l'halopéridol, donc un antagoniste dopaminergique. Or la nicotine est un agoniste dopaminergique. Il se pourrait que les effets thérapeutiques de la nicotine dans le syndrome de La Tourette ne soient pas liés à son effet agoniste dopaminergique, mais au fait qu'elle agit sur les récepteurs cholinergiques dans le striatum, et que cette action potentialise celle des neuroleptiques (comme on l'a vu précédemment). Il a été montré chez l'animal que la nicotine potentialise l'effet des neuroleptiques et que l'injection de nicotine dans le striatum potentialise l'effet de l'halopéridol. Des auteurs ont aussi proposé que la nicotine est efficace dans le syndrome de La Tourette parce qu'elle désensibilise progressivement les récepteurs nicotiques, désensibilisant en même temps les réponses dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (mais cette hypothèse apparaît moins vraisemblable). Des essais thérapeutiques ont montré qu'un traitement pas la nicotine associée à l'halopéridol est plus efficace que l'halopéridol seul. La nicotine seule n'est en réalité pas très efficace. L'utilisation de nicotine dans le traitement du syndrome de La Tourette pourrait donc avoir un certain intérêt, mais cette utilisation est limitée par ses effets secondaires (nausées et vomissements). Certains auteurs ont aussi fait l'hypothèse d'une interaction de la nicotine avec d'autres récepteurs monoaminergiques, en particulier de la sérotonine et de la noradrénaline pour expliquer les effets de la nicotine dans le syndrome de La Tourette, mais les arguments reposent sur des données expérimentales moins solides.

9. Tabac, Alzheimer et Parkinson.

Des études ont montré que la consommation de tabac pourrait protéger contre la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Ces études ont donné lieu à certaines polémiques, mais n'ont jamais été véritablement réfutées. Il semblerait que la nicotine ait des propriétés neuroprotectrices, ce qui expliquerait ses effets protecteurs dans ces maladies neurodégénératives (la nicotine pourrait ralentir la progression des maladies neurodégénératives). La stimulation nicotinique pourrait aussi avoir un effet favorable sur le plan cognitif. Il ne semble pas que les effets de la nicotine sur les récepteurs dopaminergiques soient impliqués dans les effets favorables de la nicotine dans ces maladies. La nicotine en aigu n'améliore pas réellement les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Des études préliminaires avaient montré un effet potentiel de la nicotine en aigu sur les symptômes parkinsoniens, mais des études récentes n'ont pas confirmé ces données.

II. Conséquences neurobiologiques du tabagisme maternel.

Le tabagisme maternel a de nombreuses conséquences pathologiques sur le développement de l'enfant. Les conséquences qui ont été rapportées dans la littérature sont les suivantes (sachant que certaines d'entre elles n'ont pas été retrouvées par tous les auteurs qui les ont recherchées, et sont donc toujours en attente de confirmation) : des avortements spontanés, un retard de croissance, des malformations vélo-palatines, un petit poids à la naissance, une diminution de la circonférence crânienne, un risque accru de mort subite du nourrisson, une augmentation du risque de tumeur cérébrale, des troubles précoces de l'audition, et des troubles cognitifs. Sur le plan psychologique, ont été décrits à l'adolescence et à l'âge adulte une augmentation de la dépendance aux drogues, une augmentation de la consommation de tabac, une augmentation de fréquence de la maladie hyperkinétique (ADHD), et une augmentation des comportements de violence et de délinquance, et plus particulièrement des conduites criminelles.

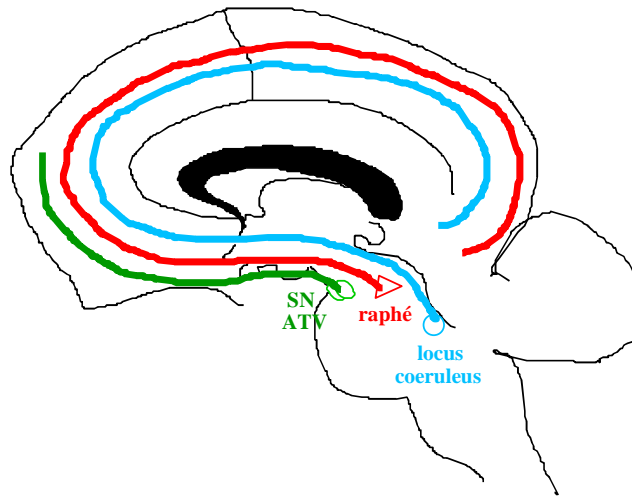
Les troubles du comportement, la violence, la délinquance, l'impulsivité, la criminalité et les conduites toxicomaniaques ont un support neurobiologique encore incomplètement connu, mais les études consacrées à ce sujet apportent toutes des éléments qui conduisent à mettre en cause (même si ce n'est pas de façon exclusive) un dysfonctionnement des trois principaux neurotransmetteurs cérébraux, qui sont la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.

Les recherches sur le support neurobiologique des conséquences tardives des expositions précoces au tabagisme passent donc inévitablement par l'étude des trois systèmes de neurotransmetteurs, dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. D'autre part, il est bien établi que la nicotine et les récepteurs nicotiniques ont un rôle important dans le développement du cerveau. La stimulation chronique des récepteurs nicotiniques pendant la vie embryonnaire pourrait affecter la migration neuronale, ainsi que la prolifération et la différenciation neuronale. Selon certains auteurs, une stimulation nicotinique excessive pendant la gestation pourrait produire un arrêt de la prolifération neuronale, qui serait, de façon prématurée, remplacée par une différenciation neuronale trop précoce. Ces auteurs ont aussi montré qu'une forte stimulation nicotinique pendant le développement peut produire des lésions neuronales. En accord avec ces données, il a été montré que le poids du cerveau des animaux nouveau-nés, ainsi que l'épaisseur de leur cortex, sont diminués au cours des premières semaines post-natales. Ces mêmes auteurs ont montré que la nicotine prénatale produit des altérations dans la structure de l'hippocampe, une structure particulièrement impliquée dans la physiopathologie de la dépression (l'hippocampe pourrait être un des sites primaires d'action des antidépresseurs).

Chez l'animal, une hyperstimulation nicotinique pendant la gestation produit chez les petits devenus adultes :

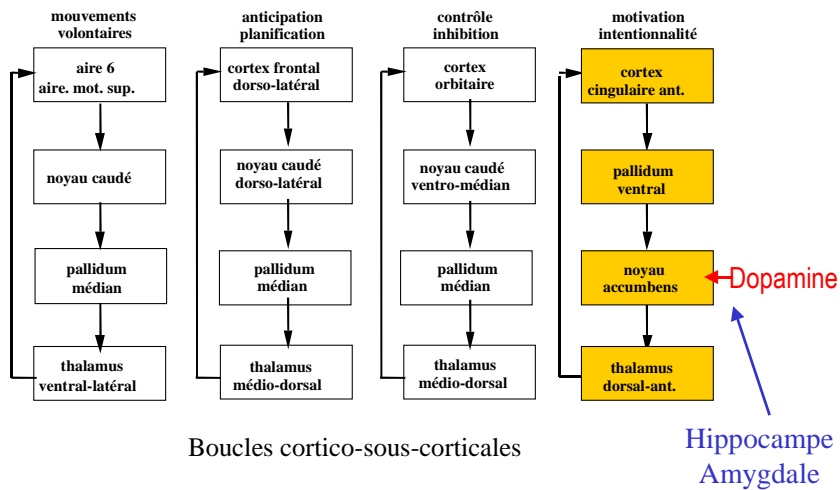
- des anomalies des systèmes dopaminergiques : systèmes dopaminergiques spontanément hypoactifs et hyporéactifs aux stimulations exogènes par la nicotine, augmentation des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau, et diminution du DOPAC (un métabolite de la dopamine) dans le cortex cérébral.
- des anomalies des systèmes sérotoninergiques : diminution de la densité des récepteurs sérotoninergiques et diminution du turn-over de la sérotonine
- des anomalies des systèmes noradrénergiques : systèmes noradrénergiques hypoactifs, systèmes noradrénergiques hyporéactifs aux stimulations exogènes par la nicotine, et diminution des métabolites cérébraux de la noradrénaline

Toutes ces anomalies des neurotransmetteurs sont susceptibles de constituer un terrain vulnérable pour l'apparition des troubles psychologiques que l'on a cités précédemment : dépendance aux drogues et au tabac, troubles cognitifs, impulsivité et troubles du comportement.



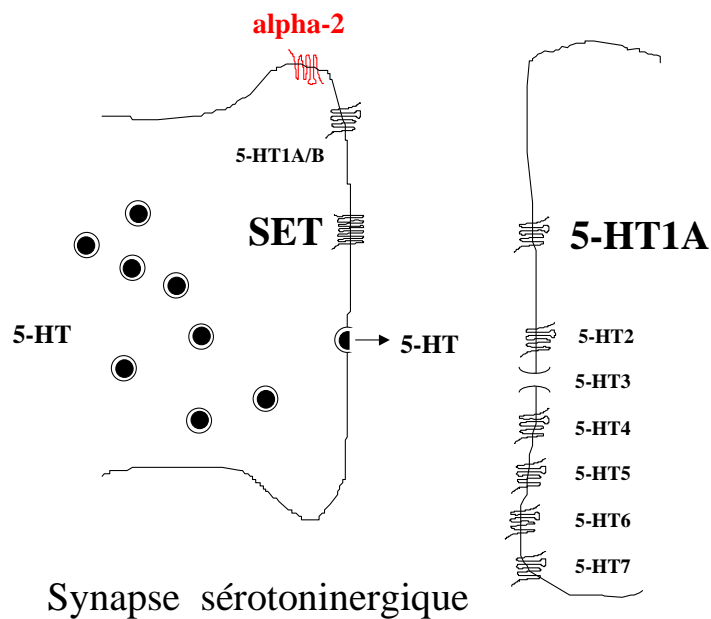
Faisceaux dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques

Figure 1



Boucles cortico-sous-corticales

Figure 2



Synapse sérotoninergique

Figure 3