

## 7

## Effets comportementaux de la nicotine chez l'animal

L'administration répétée de nicotine, d'amphétamine, de cocaïne ou d'héroïne provoque une augmentation progressive des effets psychostimulants de ces substances. C'est le phénomène de sensibilisation comportementale. Par ailleurs, lorsqu'un animal est sensibilisé aux effets de la nicotine, il l'est également vis-à-vis des autres drogues. Un autre aspect important de la sensibilisation comportementale est qu'elle se manifeste de façon préférentielle dans l'environnement qui a été associé à l'administration du toxique (sensibilisation conditionnée au contexte). Ces effets conditionnés sont des facteurs essentiels qui conduisent à la rechute.

La capacité de la nicotine à agir comme un renforçateur positif et à maintenir un comportement de prise de drogue a été démontrée dans de nombreuses espèces animales. Mais, comme nous le verrons, la difficulté pour mettre en évidence chez l'animal les effets renforçateurs de la nicotine contraste avec la puissance addictive du tabac. Par ailleurs, la nicotine ne déclenche que très partiellement les phénomènes comportementaux et neurochimiques induits chez l'animal par les autres substances toxicomanogènes comme les psychostimulants (cocaïne, amphétamine) ou les opiacés (héroïne, morphine). Il est peu probable que la nicotine soit la seule substance impliquée dans la dépendance au tabac.

Les domaines de recherche qui sont abordés par les différentes approches neurobiologiques sont les suivants :

- détermination des substrats neurobiologiques qui conduisent aux effets appétitifs des drogues ;
- mise en évidence de différences interindividuelles intrinsèques ou engendrées par des facteurs externes comme le stress ou l'exposition préalable à des drogues ;
- analyse des effets à long terme des premières expériences avec la drogue (phénomène de sensibilisation) ou consécutifs à sa prise compulsive (état de dépendance) ;
- analyse des conséquences du sevrage chez le sujet dépendant ;
- analyse des effets conditionnés des drogues.

Nous savons maintenant que certaines situations environnementales sont capables de déclencher, par leur seule présence, un besoin impérieux de 133

drogue (*craving*) qui va entraîner la rechute du sujet, même si celui-ci est abstinent depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il s'agit de situations contextuelles qui ont été dans le passé associées aux effets agréables de la drogue ou au contraire aux effets aversifs de l'état de manque.

## Effets aigus de la nicotine

Nous distinguerons ici les effets de l'administration aiguë de nicotine (injection unique) des effets observés après un traitement chronique. En effet, comme nous le verrons, l'administration répétée de nicotine va induire des processus neuro-adaptatifs qui vont modifier les effets de l'administration ultérieure de nicotine.

### Effets psychostimulants

Comme l'amphétamine, la cocaïne et l'héroïne, la nicotine est un psychostimulant qui produit chez le rat des modifications mesurables du comportement. L'effet psychostimulant peut être détecté très facilement en plaçant l'animal dans une cage munie de cellules photoélectriques. Le nombre de coupures des faisceaux permet de quantifier les effets de la drogue.

Alors que chez le rat l'administration d'amphétamine ou de cocaïne modifie considérablement l'activité exploratoire ainsi que l'activité des neurones dopaminergiques, une injection de nicotine a des effets relativement faibles dont l'intensité dépend de la dose (Vézina et coll., 1992 ; Olausson et coll., 2001a). Les effets psychomoteurs de la nicotine sont inhibés par la mécamylamine, un antagoniste non compétitif des récepteurs nicotiques (Ericson et coll., 2000b). De plus, contrairement à ce qui est observé avec les autres drogues, la fourchette de doses efficaces de nicotine est relativement restreinte. Cela est dû à l'apparition, pour des doses plus élevées, d'effets qui sont vécus comme désagréables par l'animal. Par ailleurs, les effets locomoteurs de la nicotine sont plus importants chez le rat adolescent que chez le rat adulte (Slawewski et Ehlers, 2002).

### Effets anxiolytiques

Le test classiquement utilisé pour la mesure des effets anxiolytiques d'une substance est celui du labyrinthe en croix surélevé, qui se compose de deux bras opposés protégés par des parois latérales verticales (bras fermés) et de deux bras ouverts qui ne sont composés que d'un plancher (Cheeta et coll., 2001 ; Irvine et coll., 2001).

Introduits dans ce labyrinthe, les rats témoins vont éviter les bras ouverts et passer la majorité du temps dans les bras fermés qui constituent une zone de sécurité. Comme le ferait l'administration de n'importe quel anxiolytique

(une benzodiazépine par exemple), l'injection aiguë ou sub-chronique de nicotine augmente le temps passé par le rat dans les bras ouverts. Pour certains auteurs, les effets anxiolytiques de la nicotine sont d'origine périphérique (Ericson et coll., 2000b). Pour d'autres, les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé sont essentiels, puisque l'effet anxiolytique de la nicotine est inhibé par des antagonistes sérotoninergiques et que l'injection intracérébrale de nicotine au niveau des neurones sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal produit un effet anxiolytique semblable à celui obtenu par l'injection périphérique de nicotine (Cheeta et coll., 2001).

### Administration répétée de nicotine et sensibilisation comportementale

Des modifications du milieu extérieur, survenant de façon répétée, peuvent être à l'origine de neuro-adaptations et de modifications à long terme du fonctionnement du système nerveux. Ce phénomène de plasticité neuronale joue un rôle essentiel dans l'adaptation comportementale puisqu'il permet à l'organisme de modifier son comportement en fonction des expériences passées. Néanmoins, dans certains cas où les capacités d'ajustement de l'organisme sont dépassées (stress, prise de drogue), il peut être la source de désadaptations.

La sensibilisation comportementale induite par la nicotine est un bon exemple de ces phénomènes de désadaptation. Une dizaine d'injections de nicotine suffisent pour modifier à long terme le comportement des rats. Cette sensibilisation comportementale dépend de l'activation des récepteurs nicotiques  $\alpha 2\beta 4$ . Elle se traduit par l'augmentation des effets psychostimulants et des effets désinhibiteurs (anxiolytiques) de la nicotine (Ericson et coll., 2000b ; Kemsill et Pratt, 2000). Pour certains, la sensibilisation serait la conséquence d'une tolérance aux effets dépressifs de la nicotine (Domino, 2001). La sensibilisation comportementale serait associée à des modifications morphologiques et à l'altération à long terme de l'activité de différentes voies dopaminergiques innervant à la fois le cœur (*core*) et l'écorce (*shell*) du noyau accumbens et certains territoires corticaux, comme le cortex préfrontal et le cortex cingulaire (Vézina et coll., 1992 ; Cadoni et Di Chiara, 2000 ; Brown et Kolb, 2001 ; Shim et coll., 2001). Des mécanismes glutamatergiques et sérotoninergiques seraient responsables de l'altération de l'activité des neurones dopaminergiques (Shoaib et coll., 1994 ; Trujillo et Akil, 1995 ; Olausson et coll., 2001b ; Kelsey et coll., 2002).

L'intensité de la sensibilisation comportementale dépend de facteurs intrinsèques, comme la souche (Iyaniwura et coll., 2001) ou le sexe (les rates sont plus sensibles que les mâles) (Booze et coll., 1999), et de facteurs environnementaux comme le stress (Kita et coll., 1999). Enfin, l'inactivation des récepteurs nicotiques  $\alpha 2\beta 4$  empêche les effets comportementaux de la nicotine,

mais aussi la sensibilisation comportementale induite par la cocaïne ou l'amphétamine (Zachariou et coll., 2001 ; Schoffelmeer et coll., 2002).

Un autre aspect essentiel de ces études est que les effets de la nicotine sont conditionnés au contexte. La sensibilisation comportementale ne s'exprimera que dans le contexte où l'animal a l'habitude de recevoir la nicotine. Ces résultats montrent que les animaux sont conditionnés aux signaux associés à la procédure d'injection. En effet, la seule injection de solvant produit une activation comportementale chez des rats placés dans un contexte où ils ont préalablement reçu la nicotine de façon répétée (effet placebo).

En ce qui concerne l'augmentation des effets anxiolytiques, il semble qu'elle dépende de l'activité des neurones sérotoninergiques puisqu'un antagoniste sérotoninergique inhibe spécifiquement cette augmentation (Cheeta et coll., 2001 ; Olausson et coll., 2001a). Enfin, l'administration chronique de fortes doses de nicotine semble être anxiogène (Irvine et coll., 2001 ; Picciotto et coll., 2002).

### **Interactions entre nicotine, alcool et cannabis**

Chez le rat, l'administration aiguë ou intermittente de nicotine augmente les effets renforçants et l'activation des neurones dopaminergiques induits par l'alcool (Söderpalm et coll., 2000 ; Clark et coll., 2001 ; Tizabi et coll., 2002). Les effets désinhibiteurs de la nicotine seraient responsables de l'augmentation de la consommation d'alcool (Olausson et coll., 2001b). L'augmentation de l'appétence pour l'alcool serait due à des effets périphériques de la nicotine (Ericson et coll., 2000a). Chez la souris, un traitement post-natal par la nicotine augmente les effets psychostimulants de l'alcool à l'âge adulte (Fredriksson et coll., 2000). Par ailleurs, l'exposition chronique à l'alcool facilite chez la souris la sensibilisation comportementale induite par l'administration répétée de nicotine, mais cet effet n'est observé que si l'animal est placé dans l'environnement où il a consommé l'alcool, soulignant ainsi l'importance des effets conditionnés à l'environnement (Watson et Little, 1999).

Chez la souris, la nicotine potentialise de nombreux effets du delta 9-tétrahydrocannabinol (cannabis), comme l'analgésie, l'hypothermie, ainsi que les effets anxiolytiques et renforçants (Valjent et coll., 2002). À l'inverse, l'administration d'un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes chez le rat et la délétion des récepteurs CB1 cannabinoïdes chez la souris, font disparaître les effets renforçants et l'activation dopaminergique induite par la nicotine, sans modifier le syndrome de sevrage à la nicotine (Castane et coll., 2002 ; Cohen et coll., 2002).

## Effets subjectifs de la nicotine et propriétés discriminatives

Les effets subjectifs d'une substance sont de nature sensorielle et donnent accès à la perception consciente. Les effets subjectifs d'une drogue jouent un rôle essentiel dans l'addiction.

La méthode utilisée en pharmacologie clinique pour déterminer les effets subjectifs d'une substance consiste à associer dans un premier temps deux réponses comportementales aux effets subjectifs d'une substance de référence (réponse A) et de son placebo (réponse B), puis dans un deuxième temps, à exposer le sujet à la substance à tester. Si l'effet subjectif s'apparente à celui de la substance de référence, le sujet répondra A ; s'il est différent il répondra B. Le contexte peut jouer un rôle déterminant (effets conditionnés). En effet, des doses faibles de nicotine produisent des effets subjectifs analogues à la dose de nicotine d'entraînement à condition que le test se fasse en présence de la musique utilisée pendant la phase d'entraînement (Duka et coll., 2002).

Chez l'animal, le protocole généralement utilisé est le suivant : le rat est introduit dans une cage munie de deux leviers (A et B) qu'il peut actionner pour obtenir de la nourriture, de l'eau ou une solution sucrée. Quand la substance de référence est injectée avant la séance, seul le levier A est actif. Quand le solvant est injecté, c'est le levier B qui est actif. Le rat apprend peu à peu à associer son état interne (drogue ou placebo) à la réponse appropriée (A ou B). Au cours de la phase d'entraînement, on va augmenter le travail demandé à l'animal en passant graduellement d'un FR1 (*fixed ratio*, 1 appui = 1 récompense) à un FR10 (10 appuis = 1 récompense). Quand le comportement du rat est stabilisé, on procède à la séance test.

Le test est très court. Les deux leviers inactivés, l'animal reçoit le produit à tester ; il est introduit dans la cage et on attend qu'il ait appuyé 10 fois sur l'un des deux leviers. Si sa préférence va vers le levier A, cela indiquera que la substance à tester a des effets subjectifs analogues à ceux de la drogue de référence (on dit alors que l'animal a généralisé par rapport à la substance d'entraînement). Si sa préférence va vers le levier B, il sera conclu que les effets sont semblables à ceux produits par le placebo. Enfin, s'ils sont autres, l'animal répondra au hasard. Les jours suivants, l'animal sera à nouveau entraîné et sera prêt pour un nouveau test (autre molécule ou autre dose).

Il a été montré que quand on compare les effets subjectifs d'une dose d'entraînement de nicotine (0,6 mg/kg) à ceux produits par d'autres doses, l'identité des effets subjectifs n'est atteinte que pour la dose équivalente à celle d'entraînement. Des doses de nicotine supérieures ou inférieures provoquent une généralisation partielle (Shoaib et coll., 2002). Chez des souris, l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotiques ou la délétion des récepteurs nicotiques de type  $\beta 2$  fait disparaître les effets subjectifs de la nicotine (Stolerman et coll. 1999 et 2002 ; Shoaib et coll., 2002). Les effets subjectifs de l'amphétamine sont différents de ceux produits par la nicotine et la nornicotine (Bardo et coll., 1997 ; Cohen et coll., 2002). L'injection intracérébrale

de nicotine dans le cortex frontal et le noyau accumbens (sites de projection des neurones dopaminergiques) produit des effets subjectifs semblables à ceux de l'injection périphérique de nicotine (Miyata et coll., 2002). Par ailleurs, le bupropion (utilisé dans le sevrage tabagique) a les mêmes effets subjectifs que la nicotine (Young et Glennon, 2002). Les effets subjectifs de la nicotine sont différents de ceux des autres psychostimulants. Les stimuli de l'environnement préalablement associés à la prise de nicotine sont capables d'augmenter les effets de la nicotine.

## **Effets renforçants de la nicotine**

L'un des paradoxes de l'addiction au tabac est l'intensité de la dépendance au regard du faible effet addictif de la nicotine. Deux approches expérimentales permettent d'évaluer ces effets. D'une part, la préférence de place conditionnée et, d'autre part, l'auto-administration intraveineuse.

### **Préférence de place conditionnée**

Parmi les diverses approches utilisées pour évaluer les effets appétitifs d'une drogue, la procédure de conditionnement ou de préférence de place est l'une des plus intéressantes. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un modèle de toxicomanie car il n'est pas donné à l'animal la possibilité de s'auto-administrer une drogue, mais il permet d'évaluer l'intensité de la valeur hédonique, du souvenir que les effets d'une substance laissent à l'animal.

Dans ces expériences, le rat est placé dans une cage qui comporte plusieurs compartiments qu'il peut distinguer par la couleur des parois, la texture du sol et par différentes odeurs. Au cours d'une première séance, l'animal va explorer ces divers compartiments de façon équivalente. Dans une deuxième étape, l'animal sera confiné dans un compartiment après l'administration de la drogue et le lendemain dans un autre compartiment après administration du solvant. Le but de cette phase de conditionnement est d'associer les effets intéroceptifs de la drogue à un contexte particulier. Par la suite, au cours de la troisième phase, l'animal sera ré-introduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Au cours de cette phase dite de test, l'animal ne recevra aucune injection. La modification de sa préférence pour les divers compartiments révélera la valeur renforçante (hédonique) de la substance testée. Si l'animal préfère le compartiment associé à l'injection de la drogue, celle-ci sera qualifiée de renforçante. C'est le cas en particulier de l'amphétamine, la cocaïne, l'héroïne, l'ecstasy et du cannabis. En revanche, si un rat est confiné dans un compartiment quand il est en manque de drogue, par la suite il évitera cet environnement. Ce protocole expérimental permet en outre de tester un animal longtemps après la phase de conditionnement. C'est ainsi qu'un rat reviendra de façon préférentielle dans le compartiment où il a reçu

une drogue (psychostimulant ou opiacé) plusieurs mois après son administration, révélant l'intensité des effets et du souvenir laissé par la drogue (Koob, 1995).

Avec la nicotine, les résultats semblent dépendre de l'âge du sujet (Horan et coll., 2001 ; Faraday et coll., 2001). C'est ainsi que chez le rat jeune (adolescent), on observe une préférence importante pour le compartiment qui a été associé à l'injection de nicotine, des effets psychomoteurs robustes lors de l'administration aiguë de nicotine et une sensibilisation intense lors de son application intermittente. Au contraire, chez le rat âgé (post-adolescent), la préférence de place n'est pas observée et l'injection de nicotine a tendance à engendrer des effets dépressifs et pas de sensibilisation comportementale lors de l'administration répétée. Une seconde étude portant sur des rats jeunes et âgés des deux sexes traités en chronique avec la nicotine démontre une perte de poids et une diminution de la consommation alimentaire chez les rats adultes des deux sexes et chez les jeunes mâles, les jeunes femelles n'étant pas affectées, et une sensibilité accrue aux effets psychostimulants chez les jeunes mâles par rapport aux adultes des deux sexes et aux jeunes femelles (Faraday et coll., 2001). Ces résultats indiqueraient une vulnérabilité accrue chez les jeunes, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, l'entrée précoce dans la dépendance au tabac (Colby et coll., 2000). Mais la conclusion de ces études est que les effets renforçants de la nicotine sont faibles.

### **Auto-administration intraveineuse (AAIV) de nicotine**

La capacité de la nicotine à agir comme un renforçateur positif et à maintenir un comportement de prise de drogue a été démontrée dans de nombreuses espèces telles que le primate non-humain (Goldberg et coll., 1981 ; Wakasa et coll., 1995), le rat (Corrigall et Coen, 1989 ; Corrigall et coll., 1992 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Tessari et coll., 1995 ; Shoaib et coll., 1997) et la souris (Martellotta et coll., 1995).

Le modèle expérimental d'auto-administration intraveineuse (AAIV) de drogues prend en considération une variable mesurable qui s'apparente à la prise compulsive de drogue chez le toxicomane. Ces études concernent les propriétés renforçantes des drogues qui se manifestent par un comportement actif de l'animal en vue de se procurer la drogue. En général, les drogues sont introduites par voie intraveineuse à l'aide d'un cathéter intracardiaque qui est implanté à demeure et introduit par la veine jugulaire externe. Après rétablissement post-opératoire, l'animal est placé dans une cage d'expérience et relié à un système d'injection qu'il déclenchera à volonté par l'appui sur un levier. Dans chaque cage, deux leviers sont accessibles ; l'appui sur le levier actif déclenchera l'injection de la drogue (réponse renforcée), l'appui sur l'autre levier sera sans effet (réponse non renforcée). Toute injection de drogue est suivie d'une période réfractaire (20 à 60 secondes) au cours de laquelle le levier actif est neutralisé pour éviter tout surdosage. Au cours des premières séances, l'animal activera fortuitement le levier actif et recevra une

injection de drogue. Si l'effet de la drogue est agréable, le rat va augmenter ses réponses sur le levier actif afin de s'injecter de plus en plus de drogue et négligera le second levier (réponse non renforcée) (Koob, 1995).

En général, la réponse qui déclenche l'injection de la drogue est associée à la présentation d'un stimulus spécifique (lumière pendant 20 secondes). Ainsi ce stimulus, initialement neutre, va acquérir une valeur prédictive de l'injection de la drogue. Il sera utilisé ultérieurement pour étudier les processus de rechute. Après extinction du comportement d'AAIV (introduction répétée des animaux dans les cages en absence de drogue et du stimulus prédictif), la seule présentation de la lumière va déclencher un comportement compulsif d'appui sur le levier, signant ainsi le besoin impérieux de drogue (*craving*) et donc la rechute.

L'AAIV permet également de mesurer la valeur hédonique de la drogue. Dans cette situation expérimentale particulière, le nombre d'appuis sur le levier nécessaire pour déclencher l'injection de la drogue va augmenter au cours de la séance (1, 2, 4, 8, 15, 30, 60, 90, 120...). Un rat est capable d'appuyer plusieurs centaines de fois pour obtenir certaines drogues comme la cocaïne, l'amphétamine ou l'héroïne. Des différences inter-individuelles considérables sont observées (Caine et coll., 1993).

Le modèle animal d'AAIV permet de rechercher les supports neuro-anatomiques et les systèmes de neurotransmission impliqués dans les effets renforçants des drogues et d'étudier la vulnérabilité aux drogues. Comme chez l'homme, il existe d'importantes différences inter-individuelles quant à l'établissement de la dépendance. L'étude de l'acquisition du comportement d'auto-administration a permis de faire ressortir chez l'animal des variations de vulnérabilité à la drogue. Ce modèle tente de dégager des caractéristiques neurobiologiques propres aux animaux potentiellement toxicomanes, et d'en déduire d'éventuels facteurs prédictifs (Deminière et coll., 1989 ; Piazza et coll., 1989 et 1990).

L'AAIV de nicotine a été démontrée chez de nombreuses espèces (Stolerman, 1999) : chez le rat (Corrigal et Cohen, 1989 ; Corrigal et coll., 1992 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Tessari et coll., 1995 ; Donny et coll., 1995 ; Shoaib et coll., 1997 ; Valentine et coll., 1997 ; Shoaib et Stolerman, 1999 ; Green et coll., 2000 ; Caggiula et coll., 2001 ; Malin, 2001 ; Suto et coll., 2001 ; Brower et coll., 2002 ; Caggiula et coll., 2002 ; Lesage et coll., 2002), chez la souris (Martellotta et coll., 1995 ; Picciotto et coll., 1998 ; Rasmussen et Swedberg, 1998 ; Stolerman et coll., 1999) et chez le singe (Goldberg et coll., 1981 ; Spealman et Goldberg, 1982 ; Wakasa et coll., 1995). Quand un rat a le choix entre une réponse renforcée et une réponse non renforcée, le rapport de discrimination est de l'ordre de 70 %, ce qui indique une prise volontaire et contrôlée de nicotine.

140 Comme pour l'obtention des effets psychostimulants, la fourchette de doses efficaces est relativement restreinte. Chez le rat, la dose communément

utilisée est de 30 µg/kg par injection (5 à 10 injections par heure), correspondant à celles mesurées chez le fumeur (Valentine et coll., 1997 ; Shoaib et Stolerman, 1999).

Les protocoles expérimentaux utilisés sont très variables. Toutefois, l'analyse de la littérature permet de dégager certains facteurs extrinsèques qui facilitent la prise de nicotine par l'animal : la vitesse d'injection doit être rapide (1 à 3 secondes), mimant ainsi l'arrivée rapide de la nicotine dans le cerveau lors de l'inhalation de la fumée (Wakasa et coll., 1995). Chez les rongeurs (rat, souris), la phase d'activité nocturne est plus favorable à l'AAIV de nicotine (Corrigal et Cohen, 1989 ; Donny et coll., 1995 et 1998 ; Suto et coll., 2001 ; Caggiula et coll., 2002). Une alimentation restreinte, par exemple en donnant au rat sa ration journalière 1 à 2 heures après chaque séance, facilite l'AAIV. Il est souhaitable d'utiliser une réponse comportementale proche du répertoire naturel de l'animal. Ainsi, l'acquisition de l'AAIV de nicotine est facilitée si la réponse opérante demandée au rat est d'introduire son museau dans un trou percé dans la paroi de la cage (activation d'une cellule photoélectrique) au lieu d'appuyer sur un levier (Shoaib et coll., 1997). La présence de stimuli associés à l'injection de nicotine facilite énormément l'acquisition et le maintien de l'AAIV de nicotine. Après extinction du comportement d'AAIV, la seule présence des stimuli préalablement associés à l'injection de nicotine déclenche des réponses compulsives sur le levier qui délivrait la nicotine (Caggiula et coll., 2001 et 2002).

Certaines souches de rats consomment plus la nicotine que d'autres (Shoaib et coll., 1997 ; Stolerman, 1999). Mais il existe des différences individuelles importantes. Les animaux qui présentent un comportement exploratoire élevé sont ceux qui consomment le plus de nicotine (Suto et coll., 2001). Ainsi, la mesure de l'activité locomotrice de rats placés dans un contexte nouveau serait un bon moyen pour sélectionner des rats consommateurs de nicotine. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'amphétamine (Deminière et coll., 1989 ; Piazza et coll., 1989). Par ailleurs, cette augmentation de la vulnérabilité à la drogue serait associée à l'hyperactivité de l'axe corticotrope et à celle des neurones dopaminergiques. Cette vulnérabilité accrue peut être aussi induite de façon expérimentale par des stress *in utero* ou appliqués à l'animal adulte (Piazza et coll., 1990 ; Deminière et coll., 1992 ; Ahmed et coll., 1993 et 1995 ; Henry et coll., 1995 ; Piazza et coll., 1996 ; Deroche et coll., 1997).

Toutefois, comme le montre le test de la préférence de place conditionnée, les effets renforçants de la nicotine sont relativement faibles. L'AAIV de nicotine n'est pas un comportement très intense et reste relativement fragile au regard des effets des autres drogues. Quand il a le choix, le rat préfère la cocaïne à la nicotine (Manzardo et coll., 2002).

Si l'animal est placé en situation d'AAIV où l'effort demandé pour obtenir la drogue augmente, le rat s'arrêtera de travailler pour l'obtention de nicotine quand l'effort à fournir sera supérieur à 15 réponses pour une injection (Suto

et coll., 2001). Lorsqu'il s'agit de cocaïne, le rat peut aller jusqu'à plusieurs centaines de réponses pour obtenir une dose et dans le cas de l'héroïne, le singe peut réaliser plusieurs milliers de réponses (Caine et coll., 1993).

## **Nicotine et modification du seuil d'excitabilité des circuits de récompense**

Chez tous les mammifères, homme inclus, la stimulation de certaines structures cérébrales (*reward system* ou système de récompense), produit un plaisir intense. Elles correspondent en grande partie à l'anatomie des neurones dopaminergiques DA-A10. Le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense peut être facilement déterminé. Une diminution du seuil d'excitabilité (réponse plus précoce) indiquera une sensibilité accrue aux stimulations positives de l'environnement (euphorie). Au contraire, une augmentation du seuil d'excitabilité indiquera un état dysphorique, dépressif, qui est observé en particulier lors de l'état de manque de drogue.

Alors que les substances comme l'amphétamine et la cocaïne diminuent intensément le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense (euphorie importante), des effets très discrets sont obtenus avec la nicotine et la caféine. Contrairement aux effets psychomoteurs et désinhibiteurs, cet effet n'est pas amplifié lors de l'administration intermittente de nicotine (Bozarth et coll., 1998).

## **Pouvoir addictif du tabac**

Comme cela a été évoqué précédemment, le faible pouvoir addictif de la nicotine contraste avec les propriétés addictives élevées du tabac.

## **Conséquences de la nicotine ou effets synergiques avec d'autres composés ?**

Il est vraisemblable que la nicotine n'est pas la seule substance mise en jeu dans les processus addictifs du tabac. Des substances accompagnantes, qu'elles soient présentes dans le tabac ou produites par pyrosynthèse, pourraient amplifier les effets propres de la nicotine. Par exemple, la fumée de cigarette contient des inhibiteurs des monoamine oxydases de type A (IMAO-A) et B (IMAO-B). Il a été montré que les fumeurs réguliers présentent une forte réduction de l'activité des MAO qui peut atteindre 40 % (Berlin et coll., 1995 ; Fowler et coll., 1996a et b, 1998a et b, 1999 ; Berlin et coll., 2000 ; Berlin et Anthenelli, 2001 ; Rose et coll., 2001). Il est donc vraisemblable que cette activité IMAO, susceptible d'augmenter les taux

extracellulaires de dopamine, noradréline et sérotonine, intervienne dans les processus de dépendance. Cette hypothèse reste à vérifier expérimentalement.

### **Tabac : un mode de consommation particulier ?**

La spécificité de la consommation de tabac pourrait, au moins en partie, expliquer le paradoxe entre l'effet renforçant faible de la nicotine et l'intensité de l'addiction au tabac. L'utilité d'un modèle animal dépend de sa capacité à prendre en compte les caractéristiques essentielles des comportements humains qui seront modélisés de façon à permettre l'investigation systématique de ces caractéristiques. En effet, la dépendance au tabac est liée non seulement à la valeur renforçante de la nicotine, mais aussi à la fréquence des prises. Aucune drogue toxicomanogène n'est consommée à la fréquence du tabac. Chez le fumeur qui consomme un paquet de cigarettes par jour, la fréquence journalière d'inhalation est d'environ 400 (soit 11 200 inhalations par mois). Il convient donc de développer un modèle expérimental de dépendance à la nicotine mimant la consommation de tabac d'un fumeur dépendant, par exemple en donnant accès à la nicotine au cours de séances d'AAIV de 10 heures pendant lesquelles l'animal pourra se nourrir et boire.

### **Syndrome de sevrage de la nicotine**

Le syndrome de sevrage à la nicotine peut être évalué par différentes approches comportementales, neurochimiques et électrophysiologiques, en mesurant les symptômes somatiques, les modifications de l'excitabilité des systèmes de récompense ou de la libération de dopamine dans divers territoires cérébraux.

### **Induction de la dépendance et sevrage nicotinique**

Chez le rat, la dépendance de la nicotine peut être induite soit par l'injection de nicotine plusieurs fois par jour, pendant 14 jours, soit par implantation sous-cutanée de mini-pompes remplies d'une solution de tartrate de nicotine délivrant en continu la solution pendant 14 jours au rythme de 3 mg/kg/jour de nicotine base. L'état de manque peut être induit soit par l'interruption des injections ou le retrait des mini-pompes, soit par l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotiques (mécamylamine).

Dans tous les cas, on observe un syndrome de manque physique dont l'intensité dépend de la dose d'antagoniste nicotinique administrée (mécamylamine). Il se caractérise par de nombreux symptômes spécifiques, comportementaux et somatiques, dont la comptabilisation permet d'établir un score global de sevrage (Watkins et coll., 2000). Le syndrome somatique

de manque de la nicotine est dû en partie à des effets périphériques et en partie à des effets d'origine centrale (Watkins et coll., 2000). Le syndrome de sevrage de la nicotine s'accompagne également d'une longue période d'hyperesthésie (Schmidt et coll., 2001).

### **Excitabilité des systèmes de récompense au cours du sevrage**

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le seuil d'excitabilité des systèmes de récompense est considérablement réduit (état euphorique) lors de l'administration de cocaïne ou d'héroïne (Markou et Koob, 1991), alors que ces effets sont très faibles après l'administration de nicotine. Lors du sevrage, on observe au contraire une élévation très marquée de ce seuil d'excitabilité, indiquant un état dysphorique (anhédonie). Ceci est obtenu avec la même intensité quelle que soit la substance toxicomanogène considérée, nicotine incluse (Epping-Jordan et coll., 1998 ; Watkins et coll., 2000 ; Kenny et Markou, 2001). Cet état dysphorique persiste pendant les quatre jours qui suivent le retrait des pompes à nicotine (Epping-Jordan et coll., 1998). L'état motivationnel négatif induit par l'injection d'un antagoniste des récepteurs nicotinique (mécamylamine) est également révélé par l'aversion de place qui apparaît quand on associe l'état de manque de nicotine à un contexte particulier (Watkins et coll., 2000). L'anhédonie qui accompagne l'état de manque de nicotine est uniquement d'origine centrale (Watkins et coll., 2000 ; Kenny et Markou, 2001). Un traitement par un agoniste sérotoninergique est capable de réverser l'anhédonie induite par le sevrage nicotinique (Harrison et coll., 2001).

### **Anxiété et sevrage nicotinique**

Le syndrome de sevrage de nicotine s'accompagne également de l'augmentation de la concentration de la corticostérogène plasmatique et d'un état d'anxiété (Benwell et Balfour, 1979). Les effets anxiolytiques de l'administration aiguë de nicotine, la tolérance aux effets observés lors de l'administration répétée de nicotine et l'anxiété induite par le sevrage nicotinique seraient sous la dépendance de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal (Cheeta et coll., 2001).

### ***Dépression de l'activité des neurones dopaminergiques au cours du sevrage nicotinique***

L'activité de l'ensemble des systèmes monoaminergiques du cerveau semble affectée par l'état de manque de nicotine (Gaddnas et coll., 2000).

Parallèlement à ces effets motivationnels négatifs et somatiques, on observe une dépression de la libération de dopamine dans le noyau accumbens au cours du sevrage de nicotine (Hildebrand et coll., 1999 ; Nomikos et coll., 1999 ; Gaddnas et coll., 2002). Ces résultats ont été validés par des approches d'anatomie fonctionnelle (expression de c-Fos) (Salminen et coll., 1999). La

réduction de la libération de dopamine également enregistrée dans le noyau central de l'amygdale pourrait participer à l'anxiété et à l'angoisse engendrées par l'état de manque de nicotine (Panagis et coll., 2000). On pense actuellement que cette dépression de l'activité dopaminergique est responsable de l'état dysphorique associé à l'état de manque, et qu'elle serait suffisante pour provoquer la rechute chez le sujet abstiné.

**En conclusion**, la toxicomanie est la conséquence d'interactions réciproques entre au moins trois facteurs essentiels : l'individu, la substance et le contexte. Comme nous venons de le voir, certaines de ces interactions peuvent être modélisées et étudiées chez l'animal. Les effets renforçants de la nicotine sont de faible intensité par rapport à ceux produits par les autres substances addictives. Cette observation contraste avec l'intensité de la dépendance tabagique. Cela pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs :

- la fréquence de la consommation de tabac est considérable par rapport à celle des autres drogues. Les modèles animaux actuels ne prennent pas en compte ce facteur ;
- il est vraisemblable que d'autres substances addictives ou potentialisant les effets de la nicotine sont présentes dans la fumée de tabac (IMAO...). Seules quelques rares études explorent ce domaine ;
- les contextes associés à l'usage du tabac facilitent et entretiennent la consommation compulsive de tabac ;
- les sujets jeunes sont plus vulnérables ;
- de nombreux facteurs affectifs, relationnels et psychologiques poussent l'individu à la consommation de tabac, mais ces facteurs sont difficilement modélisables chez l'animal.

Bien que des traitements pharmacologiques ne puissent pas à eux seuls permettre le sevrage tabagique et le maintien de l'état d'abstinence, ils peuvent cependant aider le sujet à rester abstiné. Des modèles animaux appropriés permettraient de tester l'efficacité de ces traitements.

L'utilité d'un modèle animal dépend de sa capacité à prendre en compte les caractéristiques essentielles des comportements humains qui seront modélisés de façon à permettre l'investigation systématique de ces caractéristiques. Si l'auto-administration intraveineuse de nicotine est un bon modèle pour démontrer le caractère addictif de la nicotine, beaucoup reste à faire pour trouver chez l'animal un mode de consommation de la nicotine qui s'apparente à la fréquence de l'usage du tabac chez l'homme.

## BIBLIOGRAPHIE

AHMED S, STINUS L, LE MOAL M, CADOR M. Controlling interindividual differences in the unconditioned response to amphetamine in the study of environmental-specific sensitization. *Behav Pharmacol* 1993, **4** : 355-360

AHMED S, STINUS L, LE MOAL M, CADOR M. Social deprivation enhances the vulnerability of male wistar rats to stressor- and amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology* 1995, **117** : 116-124

BARDO MT, BEVINS RA, KLEBAUR JE, CROOKS PA, DWOSKIN LP. (-)-Nornicotine partially substitutes for (+)-amphetamine in a drug discrimination paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1083-1087

BENWELL ME, BALFOUR DJ. Effects of nicotine administration and its withdrawal on plasma corticosterone and brain 5-hydroxyindoles. *Psychopharmacology (berl)* 1979, **63** : 7-11

BERLIN I, SAID S, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY JM, OLIVARES R, et coll. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995, **58** : 444-452

BERLIN I, SPREUX-VAROQUAUX O, LAUNAY JM. Platelet monoamine oxidase B activity is inversely associated with plasma cotinine concentration. *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 243-246

BERLIN I, ANTHENELLI RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, **4** : 33-42

BOOZE RM, WELCH MA, WOOD ML, BILLINGS KA, APPLE SR, MACTUTUS CF. Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration : gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 827-839

BOZARTH MA, PUDIACK CM, KUOLEE R. Effect of chronic nicotine on brain stimulation reward. I. Effect of daily injections. *Behav Brain Res* 1998, **96** : 185-194

BROWER VG, FU Y, MATTA SG, SHARP BM. Rat strain differences in nicotine self-administration using an unlimited access paradigm. *Brain Res* 2002, **930** : 12-20

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

CADONI C, DI CHIARA G. Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : R23-R25

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, WHITE AR, CHAUDHRI N, BOOTH S, et coll. Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2002, **163** : 230-237

CAINE K, LINTZ R, KOOB GF. Intravenous drug self-administration technics in animals. *In* : Behavioural neuroscience : a practical approach. Vol II. SAHGAL A ed, Oxford University Press, Oxford 1993 : 117-143

- 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
- CHEETA S, IRVINE EE, KENNY PJ, FILE SE. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **155** : 78-85
- CLARK A, LINDGREN S, BROOKS SP, WATSON WP, LITTLE HJ. Chronic infusion of nicotine can increase operant self-administration of alcohol. *Neuropharmacology* 2001, **41** : 108-117
- COHEN C, PERRAULT G, VOLTZ C, STEINBERG R, SOUBRIE P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 451-463
- COLBY SM, TIFFANY ST, SHIFFMAN S, NIAURA RS. Are adolescent smokers dependent on nicotine ? A review of the evidence. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** (Suppl. 1) : S83-95
- CORRIGALL WA, COEN KM. Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology (berl)* 1989, **99** : 473-478
- CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1992, **107** : 285-289
- DEMNIERE 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
- DEMNIERE JM, PIAZZA PV, LE MOAL M, SIMON H. Experimental approach to individual vulnerability to psychostimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 1989, **13** : 141-147
- DEROCHE V, MARINELLI M, LE MOAL M, PIAZZA PV. Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants II : cocaïne intravenous self-administration and reinstatement depend on glucocorticoid levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 1401-1407
- DOMINO EF. Tobacco smoking and nicotine neuropsychopharmacology : some future research directions. *Neuropsychopharmacology* 1998, **18** : 456-468
- DOMINO EF. Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001, **25** : 59-71
- DONNY EC, CAGGIULA AR, KNOPF S, BROWN C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1995, **122** : 390-394
- DONNY EC, CAGGIULA AR, MIELKE MM, JACOBS KS, ROSE C, SVED AF. Acquisition of nicotine self-administration in rats : the effects of dose, feeding schedule, and drug contingency. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **136** : 83-90
- DUKA T, SEISS E, TASKER R. The effects of extrinsic context on nicotine discrimination. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 39-47
- EPPING-JORDAN MP, WATKINS SS, KOOB GF, MARKOU A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998, **393** : 76-79

ERICSON M, ENGEL JA, SODERPALM B. Peripheral involvement in nicotine-induced enhancement of ethanol intake. *Alcohol* 2000a, **21** : 37-47

ERICSON M, OLAUSSON P, ENGEL JA, SODERPALM B. Nicotine induces disinhibitory behavior in the rat after subchronic peripheral nicotinic acetylcholine receptor blockade. *Eur J Pharmacol* 2000b, **397** : 103-111

FARADAY MM, ELLIOTT BM, GRUNBERG NE. Adult vs adolescent rats differ in biobehavioral responses to chronic nicotine administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 475-489

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996a, **379** : 733-736

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996b, **93** : 14065-14069

FOWLER JS, VOLKOW ND, LOGAN J, PAPPAS N, KING P, et coll. An acute dose of nicotine does not inhibit MAO B in baboon brain in vivo. *Life Sci* 1998a, **63** : PL19-PL23

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Neuropharmacological actions of cigarette smoke : brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition. *J Addict Dis* 1998b, **17** : 23-34

FOWLER JS, WANG GJ, VOLKOW ND, FRANCESCHI D, LOGAN J, et coll. Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 325-329

FREDRIKSSON A, ERIKSSON P, ANKARBERG E, PALOMO T, ARCHER T. Neonatal nicotine administration influences ethanol-induced behaviors. *Alcohol* 2000, **21** : 107-115

GADDNAS H, PIETILA K, AHTEE L. Effects of chronic oral nicotine treatment and its withdrawal on locomotor activity and brain monoamines in mice. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 65-72

GADDNAS H, PIEPPONEN T, AHTEE L. Mecamylamine decreases accumbal dopamine output in mice treated chronically with nicotine. *Neurosci Lett* 2002, **330** : 219

GOLDBERG SR, SPEALMAN RD, GOLDBERG DM. Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science* 1981, **214** : 573-575

GREEN TA, PHILLIPS SB, CROOKS PA, DWOSKIN LP, BARDO MT. Nornicotine pretreatment decreases intravenous nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **152** : 289-294

HARRISON AA, LIEM YT, MARKOU A. Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology* 2001, **25** : 55-71

148 HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAUD E, ARSAULT E, 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

HILDEBRAND BE, PANAGIS G, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Behavioral and biochemical manifestations of mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal in the rat : role of nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology* 1999, **21** : 560-574

HORAN B, GARDNER EL, DEWEY SL, BRODIE JD, ASHBY CRJr. The selective sigma(1) receptor agonist, 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(phenylpropyl)piperazine (SA4503), blocks the acquisition of the conditioned place preference response to (-)-nicotine in rats. *Eur J Pharmacol* 2001, **426** : R1-R2

IRVINE EE, BAGNALASTA M, MARCON C, MOTTA C, TESSARI M, et coll. Nicotine self-administration and withdrawal : modulation of anxiety in the social interaction test in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **153** : 315-320

IYANIWURA TT, WRIGHT AE, BALFOUR DJ. Evidence that mesoaccumbens dopamine and locomotor responses to nicotine in the rat are influenced by pretreatment dose and strain. *Psychopharmacology (berl)* 2001, **158** : 73-79

KELSEY JE, BEER T, LEE E, WAGNER A. Low doses of dizocilpine block the development and subsequent expression of locomotor sensitization to nicotine in rats. *Psychopharmacol (Berl)* 2002, **161** : 370-378

KEMPSILL FE, PRATT JA. Mecamylamine but not the alpha7 receptor antagonist alpha-bungarotoxin blocks sensitization to the locomotor stimulant effects of nicotine. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 997-1003

KENNY PJ, MARKOU A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 531-549

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

KOOB GF. Drug of abuse : anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992a, **13** : 177-184

KOOB GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992b, **654** : 171-191

KOOB GF. Animal model of drug addiction. In : *Psychopharmacology : The fourth generation in progress*. BLOOM FE, KUPFER DJ eds, Raven Press, New York 1995 : 759-772

LESAGE MG, KEYLER DE, SHOEMAN D, RAPHAEL D, COLLINS G, PENTEL PR. Continuous nicotine infusion reduces nicotine self-administration in rats with 23-h/day access to nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **72** : 279-289

MALIN DH. Nicotine dependence : studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **70** : 551-559

MANZARDO AM, STEIN L, BELLUZZI JD. Rats prefer cocaine over nicotine in a two-lever self-administration choice test. *Brain Res* 2002, **924** : 10-19

MARKOU A, KOOB GF. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacol* 1991, **4** : 17-26

- MARTELLOTTA MC, KUZMIN A, ZVARTAU E, COSSU G, GESSA GL, FRATTA W. Isradipine inhibits nicotine intravenous self-administration in drug-naive mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52** : 271-274
- MIYATA H, ANDO K, YANAGITA T. Brain regions mediating the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2002, **965** : 354-363
- NOMIKOS GG, HILDEBRAND BE, PANAGIS G, SVENSSON TH. Nicotine withdrawal in the rat : role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *NeuroReport* 1999, **10** : 697-702
- OLAUSSON P, AKESSON P, PETERSSON A, ENGEL JA, SODERPALM B. Behavioral and neurochemical consequences of repeated nicotine treatment in the serotonin-depleted rat. *Psychopharmacology (berl)* 2001a, **155** : 348-361
- OLAUSSON P, ERICSON M, LOF E, ENGEL JA, SODERPALM B. Nicotine-induced behavioral disinhibition and ethanol preference correlate after repeated nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* 2001b, **417** : 117-123
- PANAGIS G, HILDEBRAND BE, SVENSSON TH, NOMIKOS GG. Elective c-fos induction and decreased dopamine release in the central nucleus of amygdala in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Synapse* 2000, **35** : 15-25
- PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989, **145** : 1511-1513
- PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Res* 1990, **514** : 22-26
- PIAZZA PV, MARINELLI M, ROUGE-PONT F, DEROCHE V, MACCARI S, et coll. Stress, glucocorticoids and mesencephalic dopaminergic neurons : a pathophysiological chain determining vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* 1996, **163** : 277-299
- PICCIOTTO MR, ZOLI M, RIMONDINI R, LENA C, MARUBIO LM, et coll. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998, **391** : 173-177
- PICCIOTTO MR, BRUNZELL DH, CALDARONE BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002, **13** : 1097-1106
- RASMUSSEN T, SWEDBERG MD. Reinforcing effects of nicotinic compounds : intravenous self-administration in drug-naive mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 567-573
- ROSE JE, BEHM FM, RAMSEY C, RITCHIE JCjr. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 383-390
- SALMINEN O, SEPPA T, GADDNAS H, AHTEE L. The effects of acute nicotine on the metabolism of dopamine and the expression of Fos protein in striatal and limbic brain areas of rats during chronic nicotine infusion and its withdrawal. *J Neurosci* 1999, **19** : 8145-8151
- SCHMIDT BL, TAMBELI CH, GEAR RW, LEVINE JD. Nicotine withdrawal hyperalgesia and opioid-mediated analgesia depend on nicotine receptors in nucleus accumbens. *Neuroscience* 2001, **106** : 129-136

SCHOFFELMEER AN, DE VRIES TJ, WARDEH G, VAN DE VEN HW, VANDERSCHUREN LJ. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. *J Neurosci* 2002, **22** : 3269-3276

SHIM I, JAVAID JI, WIRTSHAFTER D, JANG SY, SHIN KH, et coll. Nicotine-induced behavioral sensitization is associated with extracellular dopamine release and expression of c-Fos in the striatum and nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res* 2001, **121** : 137-147

SHOAIB M, BENWELL ME, AKBAR MT, STOLERMAN IP, BALFOUR DJ. Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rat : influence of NMDA antagonists. *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 1073-1080

SHOAIB M, SCHINDLER CW, GOLDBERG SR. Nicotine self-administration in rats : strain and nicotine pre-exposure effects on acquisition. *Psychopharmacology (berl)* 1997, **129** : 35-43

SHOAIB M, STOLERMAN IP. Plasma nicotine and cotinine levels following intravenous nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **143** : 318-321

SHOAIB M, GOMMANS J, MORLEY A, STOLERMAN IP, GRAILHE R, CHANGEUX JP. The role of nicotinic receptor beta-2 subunits in nicotine discrimination and conditioned taste aversion. *Neuropharmacology* 2002, **42** : 530-539

SLAWECKI CJ, EHLERS CL. Lasting effects of adolescent nicotine exposure on the electroencephalogram, event related potentials, and locomotor activity in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2002, **138** : 15-25

SODERPALM B, ERICSON M, OLAUSSON P, BLOMQVIST O, ENGEL JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 85-96

SPEALMAN RD, GOLDBERG SR. Maintenance of schedule-controlled behavior by intravenous injections of nicotine in squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **223** : 402-408

STOLERMAN IP. Inter-species consistency in the behavioural pharmacology of nicotine dependence. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 559-580

STOLERMAN IP, NAYLOR C, ELMER GI, GOLDBERG SR. Discrimination and self-administration of nicotine by inbred strains of mice. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **141** : 297-306

STOLERMAN IP, CHILDS E, HAHN B, MORLEY A. Drug trace discrimination with nicotine and morphine in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 49-58

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

TESSARI M, VALERIO E, CHIAMULERA C, BEARDSLEY PM. Nicotine reinforcement in rats with histories of cocaine self-administration. *Psychopharmacology (berl)* 1995, **121** : 282-283

TIZABI Y, COPELAND RL Jr, LOUIS VA, TAYLOR RE. Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 2002, **26** : 394-399

- TRUJILLO KA, AKIL H. Excitatory amino acids and drugs of abuse : a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 139-154
- VALENTINE JD, HOKANSON JS, MATTA SG, SHARP BM. Self-administration in rats allowed unlimited access to nicotine. *Psychopharmacology (berl)* 1997, **133** : 300-304
- VALJENT E, MITCHELL JM, BESSON MJ, CABOCHE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol* 2002, **135** : 564-578
- VEZINA P, BLANC G, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine in prefrontocortical and subcortical terminal fields : effects of acute and repeated injections. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 484-490
- WAKASA Y, TAKADA K, YANAGITA T. Reinforcing effect as a function of infusion speed in intravenous self-administration of nicotine in rhesus monkeys. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1995, **15** : 53-59
- WATKINS SS, STINUS L, KOOB GF, MARKOU A. Reward and somatic changes during precipitated nicotine withdrawal in rats : centrally and peripherally mediated effects. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, **292** : 1053-1064
- WATSON WP, LITTLE HJ. Prolonged effects of chronic ethanol treatment on responses to repeated nicotine administration : interactions with environmental cues. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 587-595
- YOUNG R, GLENNON RA. Nicotine and bupropion share a similar discriminative stimulus effect. *Eur J Pharmacol* 2002, **443** : 113-118
- ZACHARIOU V, CALDARONE BJ, WEATHERS-LOWIN A, GEORGE TP, ELSWORTH JD, et coll. Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2001, **24** : 576-589