

---

# Effets du tabac sur les neurones sérotoninergiques

D'une façon générale, les effets nocifs du tabac sur la santé sont bien connus. En ce qui concerne les maladies psychiatriques, des études épidémiologiques ont montré que la consommation de tabac peut intervenir dans le développement de troubles psychiatriques, mais les liens biologiques entre tabac et pathologies psychiatriques sont encore assez mal connus, et de très nombreux travaux de recherche dans ce domaine sont à développer. Nous avons créé, avec le Professeur Molimard, un pôle de recherche en tabacologie à l'hôpital Paul Guiraud. L'hôpital Paul Guiraud est un grand hôpital psychiatrique (15 services de psychiatrie, desservant un bassin de population de plus d'un million de personnes) propice à la mise en place de travaux de recherche. Outre le nombre très important de malades suivis, l'hôpital Paul Guiraud dispose d'une consultation de tabacologie et d'un laboratoire de recherche chez l'animal. Une étude épidémiologique portant sur la consommation de tabac chez les malades mentaux est en cours (financée par la Mildt<sup>8</sup> et la Ligue contre le cancer). Chez l'animal, nous étudions des effets de différents composants du tabac sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal chez le rat. En effet, certaines catégories de maladies mentales sont intimement liées à un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques, et notre hypothèse de travail est qu'un aspect important des liens entre tabac et troubles mentaux pourrait s'expliquer par des effets du tabac sur ces systèmes sérotoninergiques.

## Tabac, systèmes sérotoninergiques et troubles psychiatriques

On trouve dans la littérature un certain nombre de travaux concernant les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques chez l'adulte.

### Conséquences psychiatriques de la consommation de tabac à l'âge adulte

Schématiquement, ces liens (dans le cadre qui nous intéresse, qui est celui du support biologique de ces troubles) concernent trois ordres de pathologies, la

dépendance aux substances psychoactives, la schizophrénie et la dépression (les liens entre tabac et troubles de la personnalité constituent également un cadre important de recherches, mais la question du support biologique de tels liens est toujours difficilement abordable). Les liens entre le tabac et la dépendance aux drogues ou la schizophrénie passent, au moins théoriquement, par les systèmes dopaminergiques, avec dans le cas de la schizophrénie une hyperactivité endogène des systèmes dopaminergiques et un blocage de ces systèmes par les neuroleptiques et, dans le cas de la dépendance aux drogues (ainsi probablement que dans le cas des traitements chroniques par les neuroleptiques), un besoin de recourir aux drogues pour activer les systèmes dopaminergiques ; c'est l'hypothèse de l'automédication. De leur côté, les liens entre le tabac et la dépression soulèvent la question des liens entre tabac et systèmes sérotoninergiques (pour les raisons exposées plus loin).

Il existe de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques qui font penser qu'il existe des liens étroits entre la consommation de tabac et la dépression (pour revue, voir Malone et coll., 2003). À ce titre, les fumeurs souffrent de dépression deux fois et demi plus souvent que les non-fumeurs, les fumeurs se suicident deux fois plus que les non-fumeurs, la moitié des déprimés fument (alors qu'il y a 30 à 35 % de fumeurs dans la population générale), le sevrage du tabac provoque des états dépressifs chez les personnes sans antécédent dépressif, et les personnes qui ont des antécédents de dépression ont beaucoup plus de difficulté à arrêter le tabac que les autres.

Les arguments en faveur d'une relation étroite entre dépression et sérotonine (5-HT) sont les suivants (pour revue, voir Manji et coll., 2001) :

- le mode d'action des antidépresseurs, qui tous augmentent la transmission sérotoninergique et modifient l'activation d'un sous-type de récepteur sérotoninergique, le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> ;
- la 5-HT est impliquée dans les comportements qui sont perturbés dans la dépression : sommeil, prise alimentaire, sexualité (et dans les sécrétions hormonales perturbées chez les déprimés : corticoïdes et hormones sexuelles) ;
- la 5-HT est surtout impliquée dans l'inhibition des comportements agressifs et la dépression est considérée comme une agressivité retournée contre soi-même ;
- il existe une baisse d'un métabolite de la 5-HT, le 5-HIAA (5-hydroxy-indole acetic acid), dans le liquide céphalorachidien des sujets déprimés ;
- on retrouve fréquemment chez les déprimés une baisse du tryptophane plasmatique (acide aminé essentiel précurseur de la 5-HT) ;
- une déplétion en tryptophane a des effets dépressogènes ;
- les précurseurs de la 5-HT (le 5-HTP) ont des effets thérapeutiques chez les déprimés ;
- les études portant sur les plaquettes sanguines des déprimés (fixation de l'imipramine sur les récepteurs plaquettaires, affinité pour la 5-HT, agrégation

des plaquettes qui est sérotonine-dépendante) montrent fréquemment des anomalies chez ces patients ;

- les réponses endocriniennes aux stimulations sérotoninergiques (prolactine et cortisol) sont anormales chez les individus déprimés ;
- à l'anatomopathologie de cerveaux de déprimés (suicidés), on retrouve des anomalies des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2 dans le cortex frontal et l'hippocampe ;
- à la caméra à positons, on retrouve une augmentation des récepteurs 5-HT2 dans le cerveau des déprimés ;
- les effets des antidépresseurs sur les récepteurs 5-HT1A sont en accord avec les théories plastiques et neurotrophiques de la dépression.

L'ensemble de ces arguments, associé au fait que très peu d'arguments permettent de soutenir une hypothèse autre que sérotoninergique de la dépression (avec peu d'arguments solides en faveur de la participation de la noradrénaline, de la dopamine ou d'un autre neurotransmetteur), font que la théorie sérotoninergique de la dépression est la théorie prédominante aujourd'hui. De telle sorte que toute étude biologique recherchant des facteurs favorisant la survenue d'une dépression, la consommation de tabac par exemple, passe d'abord par l'étude de l'effet de ces facteurs sur les systèmes sérotoninergiques. C'est la principale raison pour laquelle nous avons entrepris une étude des effets des composants du tabac sur les systèmes sérotoninergiques.

### Conséquences du tabagisme maternel

Les liens entre consommation de tabac et troubles psychiatriques sont aussi illustrés par les conséquences du tabagisme maternel chez les enfants, une fois devenus adultes (pour revue, voir Ernst et coll., 2001). Plusieurs conséquences psychopathologiques ont été décrites chez les enfants de mères fumeuses : la maladie hyperkinétique, les troubles des conduites, le retard scolaire, la dépendance aux substances psychoactives et la dépression (même si certaines de ces études demanderaient à être reproduites). Pour chacun de ces troubles (en dehors des troubles des conduites), on dispose d'hypothèses neurobiologiques assez bien construites, qui font toutes intervenir des neurotransmetteurs cérébraux : la noradrénaline dans la maladie hyperkinétique, les systèmes cholinergiques (et plus particulièrement dans leur rapport avec le développement de l'hippocampe) dans le retard scolaire, la dopamine dans la dépendance aux drogues, et, comme on l'a vu, la sérotonine dans la dépression. Même si la physiopathologie des troubles des conduites est encore très mal connue, on sait que ces troubles se manifestent en règle générale par une impulsivité et une agressivité, qui sont des troubles sérotonine-dépendants (Brown et coll., 1979), si bien que, comme dans le cas de la dépression, l'hypothèse d'un lien entre ces troubles et un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques reste l'hypothèse la plus solide.

## **Approche des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques**

La question des liens entre consommation de tabac, sérotonine et troubles psychiatriques se pose donc dans deux perspectives. Premièrement, l'action directe du tabac à l'âge adulte sur les systèmes sérotoninergiques conduit à des anomalies qui pourraient vulnérabiliser ces systèmes et favoriser la survenue d'épisodes dépressifs (ainsi que vraisemblablement des troubles des conduites). Deuxièmement, l'action du tabac sur le cerveau en développement (au cours de la période prénatale), capable de produire un trouble du développement des systèmes sérotoninergiques (ou de systèmes interagissant à l'âge adulte avec les systèmes sérotoninergiques), conduit à la mise en place d'une vulnérabilité à la dépression (et peut-être aux troubles des conduites) à l'âge adulte.

Nous avons donc entrepris chez l'animal des études des effets du tabac sur les systèmes sérotoninergiques dans deux protocoles expérimentaux, le premier chez des animaux adultes sains, le second chez des adultes exposés prénatalement à la nicotine. Quel que soit le protocole, les méthodes expérimentales utilisées pour étudier les systèmes sérotoninergiques sont les mêmes.

Nous étudions les effets sur les neurones sérotoninergiques de différents composés du tabac : nicotine et harmanes (harmane, harmaline, norharmane). Étant donné que les harmanes ont des effets inhibiteurs sur les monoamine-oxydases (IMAO), nous étudions aussi les effets de deux catégories d'IMAO sur les neurones sérotoninergiques (un IMAO-A, le moclobémide, et un IMAO-B, la clorgyline, sachant que l'harmane inhibe l'IMAO-A et la norharmane l'IMAO-B).

### **Méthodes expérimentales**

Des rats Sprague-Dawley sont utilisés (rats mâles exclusivement dans l'étude des animaux adultes sains, rats mâles et femelles pour les animaux – et leurs contrôles – exposés prénatalement à la nicotine). Les animaux sont anesthésiés à l'hydrate de chloral, fixés et maintenus dans un cadre stéréotaxique. Une électrode en tungstène est descendue dans le raphé à proximité des neurones sérotoninergiques. Les neurones sérotoninergiques sont connus pour avoir une activité spontanée particulière : ils ont des décharges lentes et régulières caractéristiques ; les critères permettant de les reconnaître sont les ceux d'Aghajanian (Aghajanian et coll., 1978). La détection du signal neuronal, son enregistrement et son analyse consistent en plusieurs étapes : pré-amplification et amplification du signal (utilisant un amplificateur Neurolog qui amplifie 1 000 à 2 000 fois le signal), puis conversion du signal analogique en signal numérique (par un logiciel Cambridge Instruments), et enfin utilisation d'un logiciel de traitement des données numérisées (logiciel Spike 2). Cela permet une analyse très fine (fréquence et amplitude des

décharges) des neurones sérotoninergiques étudiés. Une voie veineuse jugulaire est posée par où sont injectés les produits à tester. Chaque neurone est enregistré sur une période de 20 et 45 minutes. Les produits testés sont ceux précédemment cités : la nicotine, les différentes harmanes (harmane, harmaline, norharmane), et des IMAO (moclobémide et clorgyline).

Pour l'étude développementale, des minipompes (Alzet) sont installées en sous-cutané chez les rates gravides, ce qui permet de libérer de la nicotine de façon régulière et progressive (correspondant environ à la consommation de 20 cigarettes par jour chez la femme) dans la circulation maternelle entre le 4<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour de gestation. Les neurones sérotoninergiques des petits devenus adultes (nés des mères traitées par la nicotine et des mères contrôles chez lesquelles des pompes Alzet ont été posées mais délivraient une solution de sérum physiologique dépourvue de nicotine) sont ensuite étudiés comme décrit précédemment.

### Principaux résultats

Nous avons à ce jour obtenu un certain nombre de résultats chez le rat adulte sain (il ne s'agit pas d'animaux dont la mère a été traitée, Touiki et coll., 2003). La nicotine (20 µg) et l'harmane (330 et 660 µg), mais ni la norharmane (330 et 660 µg) ni le moclobémide (2 200 µg), inhibent (c'est-à-dire diminuent la fréquence des décharges) les neurones sérotoninergiques. La nicotine inhibe l'activité des neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et peu durable (un effet déjà rapporté par d'autres auteurs (Engberg et coll., 2000) que nous avons reproduit précisément comme décrit par ces auteurs). Nous montrons que l'harmane inhibe les neurones sérotoninergiques d'une façon rapide et plus durable que la nicotine (les administrations répétées d'harmane apparaissent avoir des effets inhibiteurs cumulatifs, ce qui n'est jamais le cas avec la nicotine). La norharmane n'inhibe pas (ou parfois seulement très faiblement) les neurones sérotoninergiques. Le moclobémide n'a pas d'effet sur les neurones sérotoninergiques dans nos conditions expérimentales (ce qui montre que l'effet observé avec l'harmane n'est pas lié à son activité IMAO). Les résultats obtenus avec l'harmane, la norharmane et le moclobémide n'ont jamais été décrits précédemment dans la littérature. Ils démontrent que la consommation de tabac a, sur les neurones sérotoninergiques, des effets qui ne sont pas seulement liés à une action de la nicotine, mais aussi à une action de l'harmane, cette dernière apparaît cumulative, donc potentiellement plus toxique que celle de la nicotine). Ces résultats incitent à tester d'autres composants du tabac. En résumé, et dans le cadre des troubles psychiatriques sérotonine-dépendants, nous concluons que la nicotine n'est certainement pas le seul composé responsable des effets nocifs du tabac.

**En conclusion**, ces résultats démontrent que le tabac peut altérer le fonctionnement des neurones sérotoninergiques par l'intermédiaire d'au moins deux

de ses composés : la nicotine et l'harmane. Cela renforce l'hypothèse qui propose que certains troubles psychiatriques qui apparaissent épidémiologiquement associés à la consommation de tabac le sont vraisemblablement parce que plusieurs composés du tabac altèrent le fonctionnement des systèmes sérotoninergiques. Ces troubles sérotonine-dépendants sont d'abord la dépression, mais potentiellement aussi les troubles des conduites (on a vu qu'une dimension importante des troubles des conduites, l'impulsivité, est sérotonine-dépendante). La reconnaissance d'un support biologique à une observation épidémiologique donne un impact beaucoup plus important à cette dernière, et apporte des éléments très solides pour argumenter (auprès de diverses instances, qu'elles soient scientifiques, politiques ou médiatiques) le discours de la prévention relatif à la consommation de tabac.

Les études doivent se poursuivre avec d'autres composés tels que l'harmaline et la cotinine. Il sera aussi nécessaire d'étudier les effets d'associations de divers composés, par exemple nicotine et harmane. Des agonistes et antagonistes des divers composés (quand ils existent) devront être testés. Les effets de traitements chroniques, en particulier avec des IMAO, devront aussi être étudiés. Enfin, des études identiques devront être poursuivies chez des animaux adultes nés de mères traitées par la nicotine (ces études ont déjà débuté dans le laboratoire).

**Renaud de Beaurepaire**

Laboratoire de psychopharmacologie  
Hôpital Paul Guiraud, Villejuif

## BIBLIOGRAPHIE

AGHAJANIAN GK, WANG RY, BARABAN J. Serotonergic and non-serotonergic neurons of the dorsal raphe : reciprocal changes in the firing induced by peripheral nerve stimulation. *Brain Res* 1978, **153** : 169-175

BROWN GL, GOODWIN FK, BALLENGER JC, GOYER PF, MAJOR LF. Agression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979, **1** : 131-139

ENGBERG G, ERHARDT S, SHARP T, HAJOS M. Nicotine inhibits firing activity of dorsal raphe 5-HT neurons in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000, **362** : 41-45

ERNST M, MOOLCHAN ET, ROBINSON ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Ado Psychiatry* 2001, **40** : 630-641

MALONE KM, WATERNAUX C, HAAS GL, COOPER TB, LI S, MANN JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 773-779

442 MANJI HK, DREVETS WC, CHARNEY DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med* 2001, **7** : 541-547

TOUIKI et coll. Harmane inhibits serotoninergic raphe neurons. *Soc Neurosci Abs*, New-Orleans, 2003 (sous presse)