

# EFFETS DE LA NICOTINE ET DU CANNABIS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

V. SEUTIN (1)

**RÉSUMÉ :** Nous décrivons dans cet article les mécanismes d'action moléculaires de la nicotine et du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le composé le plus actif du cannabis. Comme les autres drogues, ces deux substances ont la propriété d'augmenter la libération de dopamine dans une zone précise du système limbique lors de leur administration aiguë. On a montré récemment que les récepteurs cannabinoïdes sur lesquels agit le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sont également activés par des ligands endogènes tels que l'anandamide. Ce neurotransmetteur non conventionnel semble exercer des effets physiologiques importants dans le système nerveux central. Divers arguments précliniques et cliniques montrent que l'intensité du caractère addictif de la nicotine est supérieure à celle du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Les interrelations étroites qui existent entre systèmes cannabinoïdes et opioïdes endogènes doivent toutefois nous inciter à ne pas considérer le cannabis comme une drogue anodine.

La nicotine et le cannabis ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses études fondamentales dont nous allons tenter de donner un bref aperçu.

Dans le domaine des drogues, il est important de définir un certain nombre de termes qui sont parfois utilisés à mauvais escient. Le terme de "tolérance" signifie une diminution progressive de l'effet d'une dose donnée de la drogue sur l'organisme et donc, en corollaire, une nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un effet constant. La tolérance est rarement métabolique (due par exemple à une induction par la drogue de ses enzymes de métabolisation, comme c'est le cas pour les barbituriques), mais bien plus souvent pharmacodynamique, c'est-à-dire due à une diminution de la sensibilité de récepteurs ou d'effecteurs intracellulaires. La "dépendance physique" représente un concept différent. Elle est due à un phénomène de "neuroadaptation" par lequel le système nerveux central (SNC) réagit à l'exposition chronique à la drogue par une modification progressive de l'expression de récepteurs ou de seconds messagers qui vont dans le sens contraire de celui qui est produit par celle-ci. La dépendance physique a comme conséquence directe le phénomène de sevrage, qui s'accompagne typiquement de symptômes opposés à ceux produits par l'administration aiguë de la drogue. Dans le cas des opiacés, dont les récepteurs  $\mu$  sont couplés à une diminution de la production d'AMP cyclique, la tolérance se

## EFFECTS OF NICOTINE AND CANNABINOIDS

**SUMMARY :** We describe the molecular mechanisms of action of nicotine and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, the most potent component of cannabis. Like other drugs of abuse, these compounds enhance dopamine release in a precise area of the limbic system when administered acutely. It has recently been shown that the cannabinoid receptors on which  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol acts are also activated by endogenous ligands such as anandamide. This unconventional neurotransmitter appears to have important physiological effects in the central nervous system. Both preclinical and clinical evidence suggests that nicotine is more addictive than  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. However, the intimate interactions that exist between cannabinoid and opioid systems within the brain suggest that cannabinoids should not be considered as harmless drugs of abuse.

**KEYWORDS :** *Cannabinoids - Nicotine - Addiction - Reward pathway*

manifestera par une diminution de plus en plus faible des taux d'AMP cyclique à partir du taux de base lors d'expositions successives à l'opiacé. La dépendance physique, elle, s'accompagnera d'une augmentation du taux de base de ce second messager. Le terme de "dépendance psychique" n'est plus guère utilisé. On lui préfère le terme d'addiction, qui représente la recherche compulsive de la drogue, due au caractère "renforçant" de celle-ci, et inclut la notion de perte de contrôle de la consommation, à savoir la poursuite de celle-ci malgré ses conséquences néfastes. Dans le langage commun, on utilise souvent le terme "dépendance" dans le sens de celui d'addiction. On pense que le caractère renforçant des drogues est dû au fait que, lors de leur administration aiguë, elles augmentent la libération de dopamine dans certaines structures du système limbique, et en particulier au niveau du nucleus accumbens. La voie dopaminergique qui relie le mésencéphale à cette région est appelée le circuit de récompense.

Le mécanisme d'action de la nicotine est connu depuis longtemps et consiste en une stimulation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Ces récepteurs sont des récepteurs-canaux excitateurs composés de cinq sous-unités et qui sont situés dans de nombreuses régions cérébrales, mais aussi au niveau des ganglions ortho- et parasymphatiques et de la plaque motrice. Il est intéressant de savoir que ces récepteurs sont extrêmement hétérogènes au point de vue moléculaire. Ainsi les sous-unités présentes dans le système nerveux central (SNC) sont différentes de celles qui existent au niveau

(1) Chargé de Cours, Département de Sciences précliniques BP (service de Pharmacologie) et Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire (CNCM), Université de Liège.



nette et reproductible, ce qui n'est pas le cas pour le cannabis, qui produit parfois une aversion (5).

Chez l'homme, le risque d'induire une addiction chez un utilisateur est de 32 % pour le tabac (il s'agit du pourcentage le plus élevé parmi toutes les drogues), tandis qu'il est de 9 % pour le cannabis (6). La tolérance semble exister pour les deux drogues. Un syndrome de sevrage est décrit également pour les deux drogues, mais paraît cliniquement plus marqué dans le cas du tabac et consiste, dans ce cas, en des manifestations d'irritabilité, d'anxiété, de dysphorie et de difficultés de concentration (6).

Enfin, le caractère nocif du tabac pour la santé est bien connu. En ce qui concerne le cannabis – outre la nocivité due aux molécules toxiques contenues dans la fumée – on décrit l'induction d'un syndrome "amotivationnel" chez certains utilisateurs chroniques. Des recherches sont en cours actuellement pour tenter de dissocier les effets bénéfiques de ligands des récepteurs cannabinoïdes (par exemple, l'effet antiémétique et relaxant musculaire) de leurs effets psychotropes indésirables.

## RÉFÉRENCES

1. Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N et al.— International Union of Pharmacology XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev*, 1999, **51**, 397-401.
2. Schlicker E, Kathmann M.— Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2001, **22**, 565-572.
3. Wilson RI, Nicoll RA.— Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, 2001, **410**, 588-592.
4. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR.— Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci*, 2000, **3**, 1073-1074.
5. Valjent E, Maldonado R.— A behavioural model to reveal place preference to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology*, 2000, **147**, 436-438.
6. O'Brien CP.— Drug addiction and drug abuse, in *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10<sup>ème</sup> édition, JG Hardman, LE Limbird Eds, McGraw-Hill, New York, 2001, 621-642.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Seutin, Service de Pharmacologie, CHU Sart Tilman B23, 4000 Liège.