

## 9

## Effets de la nicotine ou du tabac sur les processus cognitifs

Les fumeurs ont différentes motivations pour fumer, mais la plupart d'entre eux prétendent que cela produit à la fois une stimulation intellectuelle, principalement avec les premières cigarettes de la journée, et un effet relaxant, particulièrement dans les situations stressantes (McKinnell, 1970 ; Russell et coll., 1974 ; Gilbert, 1979). Depuis près de trente ans, la majorité des études se sont focalisées sur les effets de la nicotine car elle représente l'alcaloïde principal du tabac et ses effets physiologiques sont connus depuis longtemps (Langley, 1905). C'est d'ailleurs à partir de ses travaux sur la nicotine que Langley proposa le premier le concept de récepteur pharmacologique (Langley, 1907). Il est néanmoins réducteur d'assimiler les effets du tabac à ceux de la nicotine, mais les études sur les autres composés de la fumée de tabac sont quasi inexistantes. Cependant, il semble clair que la nicotine joue un rôle majeur dans la dépendance au tabac. Les cigarettes dénicotinisées, mises sur le marché à plusieurs reprises, n'ont jamais remporté de réel succès auprès des fumeurs. D'autre part, la substitution nicotinique est reconnue comme efficace dans le cadre du sevrage tabagique, même si l'efficacité à long terme peut sembler modeste. Les méta-analyses montrent que le traitement substitutif nicotinique permet de doubler les chances d'arrêt par rapport à un placebo (Silagy et coll., 2003).

Les effets de la nicotine sur les processus cognitifs sont particulièrement intéressants, car ils sont probablement renforçateurs du comportement tabagique (Le Houezec et Benowitz, 1991 ; Le Houezec, 1998). La dépendance au tabac pourrait être entretenue par une association d'effets positifs sur les fonctions cognitives (Wesnes et Warburton, 1984 ; Warburton, 1987) et d'un évitement des effets négatifs du sevrage (Henningfield et coll., 1990 ; Hughes et coll., 1990). Les effets positifs de la nicotine sur la cognition ont souvent été expliqués à partir de la courbe classique de vigilance en « U inversé ». Sur cette courbe, les extrêmes (hypo- et hypervigilance) sont associés à une faible performance, alors qu'un niveau « optimal » entre ces extrêmes permet une bonne performance. Des effets différentiels peuvent être observés en fonction de la difficulté de la tâche. Les études sur les performances humaines ont montré que la performance dans des tâches simples est améliorée par un haut niveau d'éveil (*arousal*), mais que la performance dans des tâches complexes

est altérée par un haut niveau d'éveil. Le niveau d'éveil semble résulter d'un équilibre dynamique entre deux systèmes (Routtenberg, 1968) : le système réticulé activateur ascendant, qui active de façon tonique le cortex, et le système limbique, qui focalise l'attention sur les stimulations pertinentes. Une efficacité comportementale maximale, quelles que soient les circonstances, nécessite un équilibre optimal de l'activité de ces deux systèmes. De plus, il semble que l'obtention d'un niveau optimal d'éveil soit renforçateur comme peuvent l'être d'autres comportements de recherche (Ashton et Golding, 1989). Les substances psychoactives ou les comportements qui facilitent l'obtention d'un niveau d'éveil optimal pourraient donc stimuler le système de récompense. Il semble que la nicotine soit capable de moduler ainsi le niveau d'éveil, et que l'acte de fumer puisse être considéré comme un moyen efficace de faire varier son niveau d'éveil de façon à obtenir un fonctionnement mental optimal et comme une aide pour faire face aux besoins changeants de la vie quotidienne.

Malgré les critiques portant sur l'interprétation de la notion d'éveil dans le domaine de la vigilance, certains chercheurs suggèrent que les variations d'éveil cortical induites par la nicotine sont à l'origine des effets bénéfiques de la consommation de cigarettes dans des tâches d'attention soutenue. Cependant, la pertinence de cette interprétation a été remise en question en soulignant qu'il était difficile de concevoir que les effets du tabac, ou de la nicotine, sur la performance ne puissent être expliqués qu'avec un concept aussi simple que l'éveil cortical ou la vigilance (Vanderwolf et Robinson, 1981 ; Church, 1989 ; Knott, 1989 ; Kassel, 1997). On ne peut pas expliquer ces effets de la nicotine par l'activation d'un processus unique, car les signes électroencéphalographiques d'activation ne sont qu'un indice de l'éveil cortical. De plus, les études cognitives utilisant l'électroencéphalographie (EEG) conduisent souvent leurs investigateurs vers des hypothèses qui nécessiteraient d'être testées dans le cadre de tâches cognitives. Il est cependant souvent difficile de traduire des concepts physiologiques en hypothèses cognitives testables (Le Houezec et coll., 1994).

Il reste une question en suspens concernant les effets de la nicotine sur les performances cognitives, qui est cruciale pour comprendre pourquoi les individus fument. Il s'agit de savoir si l'amélioration des performances cognitives observée après consommation de cigarette est principalement due au soulagement de la détérioration de performance causée par l'abstinence ou à une facilitation directe des performances (USDHHS, 1988 ; Pritchard et Robinson, 2000). Il est clair que le sevrage de nicotine provoque des changements pénibles de l'humeur et du comportement, qui peuvent décourager les fumeurs de tenter un sevrage ou provoquer une rechute chez un fumeur abstinent (Gilbert, 1979 ; Hughes et coll., 1990). Nombre d'études ont montré que la nicotine améliore les performances dans un large éventail de tâches testant l'attention sélective ou soutenue, la distraction, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que le contrôle moteur (USDHHS, 1988). Cependant,

l'utilité des résultats de ces études est limitée par des problèmes méthodologiques (Le Houezec et Benowitz, 1991 ; Heishman et coll. 1994).

Heishman et coll. (1994) ont passé en revue 101 études et ont conclu que la plupart des travaux publiés n'ont pas permis de mettre en évidence un effet d'amélioration des performances cognitives, et que la majorité de ceux qui ont montré un tel effet ont testé seulement des fumeurs abstinents. En effet, peu d'études ont inclus des fumeurs non abstinents ou des non-fumeurs comme groupe contrôle. Qu'un fumeur qui fume soit plus performant qu'un fumeur abstinent ne permet pas de savoir si fumer améliore les performances au-delà d'une ligne de base, soulage les effets délétères de l'abstinence sur la performance, ou si les deux phénomènes coexistent. Cette revue a aussi mis en évidence d'autres problèmes méthodologiques et a dressé une liste de recommandations pour les études futures. Parmi celles-ci, citons : l'administration de nicotine et de placebo en conditions de double aveugle, l'utilisation d'une forme d'administration permettant un contrôle de la dose, le contrôle de celle-ci par la mesure de nicotémie, l'utilisation d'un groupe contrôle de non-fumeurs et la mise en œuvre d'une variété de tests cognitifs qui évaluent un large éventail de capacités intellectuelles. Ainsi, alors que le rôle de la nicotine est toujours mis en avant, il a rarement fait l'objet d'une investigation directe. La plupart des études de laboratoire ont manipulé expérimentalement le type de cigarettes fumées (tenant compte des taux de nicotine et de goudron déterminés par une machine à fumer), ou leur nombre, mesures qui ne prennent pas en compte la très grande variabilité interindividuelle du comportement tabagique et de l'absorption de nicotine. Dans la plupart des études cherchant à évaluer les effets de la consommation de cigarettes sur la performance, ni la quantité de nicotine effectivement absorbée, ni la nicotémie (reflétant cette dernière) ne sont mesurées ou contrôlées. Souvent même, la consommation récente des sujets, reflétant la durée d'abstinence, n'est pas standardisée ni/ou indépendamment contrôlée.

Enfin, la psychologie cognitive a montré que la performance, quelle que soit la tâche, peut être décomposée en un certain nombre d'étapes sous-jacentes de traitements spécialisés. Même en supposant que les effets de la nicotine soient directs, il n'est pas possible de savoir si l'amélioration de la performance associée à la prise de nicotine est due à des changements intervenant sur des étapes spécifiques du traitement de l'information ou à un effet plus global sur l'ensemble des processus mentaux. Comme Church (1989) le suggère dans sa revue sur les effets du tabac sur l'EEG, il est important d'étudier ces effets dans des situations réalistes où les sujets doivent réaliser une tâche. Les paramètres comportementaux (temps de réaction, nombre d'erreurs...) ou électrophysiologiques (EEG, réponse électrodermale) sont limités car ils ne représentent que l'aboutissement d'un grand nombre de processus sous-jacents et de leurs interactions. Par exemple, il a été montré que les potentiels évoqués cognitifs (*event-related potentials* ou ERP), extraits et moyennés à partir d'une fenêtre temporelle d'EEG liée à l'apparition d'un

stimulus ou d'une réponse, représentent un outil beaucoup plus puissant pour l'analyse des processus perceptivo-cognitifs (Donchin, 1979 ; Donchin et coll., 1986). Les ERP reflètent des événements neuronaux qui sont liés dans le temps à des événements transitoires sensoriels, cognitifs et/ou moteurs liés à la réalisation d'une tâche. Ils donnent une information sur différents aspects de la cognition, comme l'attention, l'évaluation du stimulus, ou encore la préparation et l'exécution de la réponse, et peuvent aider à comprendre les effets de substances pharmacologiques ou de pathologies sur les performances cognitives. La latence de l'onde P3 (= P300) des ERP, qui apparaît entre 300 et 600 millisecondes (ms) post-stimulus et qui est maximale au niveau des électrodes pariétales (Pz), varie avec la manipulation de facteurs affectant le stimulus, mais pas ceux affectant la réponse. Ainsi, cette composante des ERP permet de différencier les effets de la nicotine soit sur le stimulus (en faisant varier les paramètres de celui-ci), soit sur la réponse mesurée par le temps de réaction (en faisant varier la difficulté de la réponse, par exemple par un choix simple entre deux boutons ou un choix complexe entre un plus grand nombre de boutons de réponse) (McCarthy et Donchin, 1981).

### **Bilan des études réalisées entre 1970 et 1993**

Dans leur revue, Heishman et coll. (1994) ont sélectionné 101 études (faisant état de 129 expériences) et analysé les résultats en fonction du domaine comportemental testé : performances sensorielles, motrices, attentionnelles et cognitives. Compte tenu des problèmes méthodologiques évoqués ci-dessus, une seconde analyse, ne tenant compte que des études considérées comme rigoureuses, a été réalisée sur un sous-groupe de 25 études (31 expériences). Toutes ces études étaient contrôlées contre placebo, et toutes sauf deux dans des conditions de simple insu (le sujet ne sait pas s'il reçoit le produit actif ou un placebo) ou de double insu (l'expérimentateur et le sujet ne sont pas informés de la nature du traitement). Elles ont aussi inclus des non-fumeurs ou des fumeurs non abstinents (18 expériences), et administré la nicotine sous une autre forme que la cigarette (spray nasal, gomme ou comprimé à la nicotine) (24 expériences).

Cette seconde analyse conclut que chez les fumeurs non abstinents ou chez les non-fumeurs, la nicotine semble indiscutablement améliorer les effets moteurs (*finger-tapping*, et réponse motrice dans les tests d'attention focalisée ou divisée). De façon moins probante, elle permet une réponse motrice plus rapide dans la tâche de mémoire de Sternberg, et elle permet l'inversion de la perte de vigilance dans un test d'attention soutenue. Cependant, aucune étude n'a montré d'effet positif absolu sur les performances sensorielles, le contrôle du tremblement (*hand-steadiness*), l'attention sélective ou soutenue, l'apprentissage ou les autres performances cognitives. En conclusion, la prise

de nicotine ou la consommation de cigarettes n'améliore que les performances motrices, en particulier celles en réponse à des stimuli visuels dans les tests d'attention courts. Selon les auteurs, ces effets ne semblent pas être suffisamment généralisables ou d'une magnitude suffisante pour expliquer pourquoi les effets des cigarettes sont perçus comme hautement renforçateurs pendant la phase d'initiation au tabagisme.

Chez les fumeurs abstinents, la distinction entre effets positifs absolus et soulagement des effets délétères induits par l'abstinence sur les performances se heurte à un problème méthodologique. Une seule étude rigoureuse peut être retenue par type de performance testée (sensoriel, moteur, attention et autres performances cognitives). Environ la moitié des études testant l'attention soutenue et la mémoire ont rapporté des effets positifs de la nicotine. Cependant, les effets étaient limités à seulement certains sujets ou à un aspect de la performance.

Toujours selon Heishman et ses collaborateurs (1994), ces données suggèrent que l'abstinence est une condition qui contrôle le maintien du comportement tabagique chez les fumeurs dépendants, et que l'un des mécanismes de ce contrôle est dû au fait que la nicotine restaure les déficits induits par l'abstinence.

## Résumé des études postérieures à 1993

Dans le cadre de ces travaux, nous distinguerons les effets de la consommation de cigarettes de ceux d'un traitement par la nicotine.

### Effets de la consommation de cigarettes

Sur les 13 études recensées dans le tableau 9.I, 2 seulement ont été conduites en double aveugle. Houlihan et coll. (2001) ont testé des fumeurs non abstinents dans une tâche de mémoire à court terme de Sternberg modifiée, associée à l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs. Dans cette tâche, on présente au sujet pendant 250 ms une liste de 2, 3 ou 4 consonnes, appelée le *memory set*. Après 1 s, on propose une consonne au sujet (pendant 250 ms) qui doit répondre le plus rapidement possible si elle fait partie (*positive probe*) ou non (*negative probe*) du *memory set*. Ceci constitue un essai ; les essais sont répétés toutes les 5 s, et au total deux blocs de 150 essais sont présentés. Les fumeurs fumaient d'abord une de leurs cigarettes *ad libitum* (sans mesure de performance), puis toujours *ad libitum* (sans contrôle expérimental), une cigarette délivrant 1,1 mg de nicotine (selon la machine à fumer) et une autre délivrant 0,05 mg de nicotine (cigarette dénicotinisée), dans un ordre contrebalancé, à 70 min d'intervalle. La tâche était réalisée avant et après chacune des 2 cigarettes expérimentales. La cigarette à 1,1 mg de nicotine a diminué le temps de réponse (TR) de 63 ms, soit de façon

Tableau 9.1 : Études des effets de la consommation de cigarettes

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Anokhin et coll. (2000)	905 fumeurs, 463 ex-fumeurs et 979 non-fumeurs	Ouvert, simple enregistrement électroencéphalographique	Onde P300 des potentiels évoqués cognitifs (tâche de <i>oddball</i> )	Les fumeurs ont une amplitude de P300 inférieure à celle des ex-fumeurs qui ont eux-mêmes une amplitude inférieure aux non-fumeurs (données ajustées à l'âge et au sexe). Conclusions : montre un effet significatif du tabagisme sur l'amplitude de l'onde P300 (indexe le traitement cognitif des stimuli), qui peut indiquer un effet réversible chronique sur les fonctions cognitives ou être un marqueur reflétant un risque de dépendance.
Baldinger et coll. (1995)	20 femmes fumeuses abstinentes (12 h)	Ouvert, 2 séances (cigarette habituelle ou NEXT dénicotinisée) avec 2 tests ; l'un avant consommation, l'autre après consommation + consommation pendant le test, pas de groupe contrôle	RVIP, 2 sous-groupes (n = 10) : soit version classique (inter-stimulus fixe), soit version modifiée (inter-stimulus dépendant de la performance)	Dans la version classique de la RVIP, la cigarette normale produit une diminution significative du TR par rapport à la cigarette NEXT. Dans la version modifiée, c'est le nombre de réponses correctes qui est amélioré avec la cigarette normale par rapport à la cigarette NEXT. Conclusions : les deux versions de la tâche évaluent des aspects différents du traitement de l'information, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle la nicotine pourrait améliorer les fonctions cognitives dans un grand nombre de tâches.
Bates et coll. (1995)	19 fumeurs (13 F/6 H), abstinence de 2 h	Ouvert, 2 séances après consommation de 5 bouffées d'une cigarette normale (0,8 mg de nicotine) ou d'une cigarette dénicotinisée, pas de groupe contrôle	Tâche de TR de choix (parmi 2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés). Mesure du temps de décision (TD) et du temps moteur (TM)	La cigarette normale réduit le TD de façon constante par rapport à la cigarette dénicotinisée, quelles que soient les autres conditions expérimentales (2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés). Conclusions : la nicotine accélère le traitement de l'information de façon similaire quelles que soient les conditions expérimentales, ce qui semble compatible avec l'hypothèse selon laquelle le système cholinergique nicotinique agit sur l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire.

Tableau 9.1 : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Friedman et coll. (1998)	14 fumeurs (4 F/10 H)	Ouvert, 2 fois 3 jours consécutifs en condition de non-abstinence ou d'abstinence (12 h, 36 h ou 60 h)	Feedback auditif retardé (sujet parle dans un microphone et entend sa voix avec ou sans délai de 220 ms dans un casque). 2 tâches, liste de mots ou histoire	Effet significatif du délai, mais pas d'effet significatif de l'abstinence Conclusions : bien que le sevrage tabagique perturbe la performance dans des tâches cognitives, le traitement de l'information linguistique, tel que testé par cette tâche, n'est pas affecté. Remarque : l'abstinence montre une différence qui n'est pas significative, mais il y a une tendance ( $p < 0,1$ ) qui aurait peut-être été significative avec un échantillon plus important.
Houlihan et coll. (2001)*	20 fumeurs (8 F/12 H), non abstinentes	Double aveugle ; consommation d'une cigarette habituelle (sans mesures pour standardiser l'abstinence) puis de deux cigarettes standard (à 1,1 mg et 0,05 mg de nicotine). Intervalle de 70 min entre chaque cigarette, pas de groupe contrôle	Tâche de Sternberg ( <i>memory scanning</i> ) + ERP	Seule la cigarette à 1,1 mg de nicotine réduit le TR, mais pas d'effet sur la vitesse de scanning de la mémoire. La cigarette à 1,1 mg de nicotine réduit la latence de N200 ( <i>memory set + negative probe</i> ), augmente l'amplitude de la N200 aux <i>negative probes</i> , et de la P300 aux deux types de stimulus. Conclusions : les effets réduits sur les ERP, comparés à ceux sur le TR, indiquent une stimulation préférentielle par la nicotine des processus de réponse. Remarque : la cigarette dénicotinisée n'a aucun effet sur le rythme cardiaque, contrairement à d'autres études.
Ilan et Polich (1999)	24 fumeurs (12 F/12 H) entre 18 et 35 ans, abstinentes depuis la veille au soir (9 h minimum)	Ouvert, comparaison de 2 groupes, l'un fumant 2 cigarettes (en 15 min) au cours de l'expérience (durée 2,5 h) et un groupe contrôle ne fumant pas (avec un temps de repos de 15 min), pas de groupe contrôle (fumeurs non abstinentes ou non-fumeurs)	Tâche de Sternberg ( <i>memory scanning</i> ) + ERP. Mesures séparées du TR (temps de réponse) et du TM (temps de mouvement)	Augmentations du TR et du TM entre avant et après consommation de cigarettes (ou repos pour groupe contrôle), identiques dans les deux groupes. L'amplitude de l'onde P300 diminue en post-test dans les deux groupes de façon similaire. Conclusions : effets faibles sur la performance et sur les variables électrophysiologiques dans une tâche de mémoire, en comparaison avec les simples variations individuelles.

Tableau 9.1 : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
McDonough et Warren (2001)	19 fumeurs (8 F/11 H) abstinents (12 h), 17 fumeurs (7 F/10 H) non abstinents, 19 non-fumeurs	Ouvert, comparaison des trois groupes (les fumeurs non abstinents ayant fumé leur dernière cigarette 1,5 h avant le test)	Enregistrement des ERP à des stimuli visuels associés ( <i>smoking cues</i> ) ou non ( <i>neutral</i> ) à l'acte de fumer	L'amplitude de l'onde N300 (index de réactivité aux stimuli) était plus grande pour les stimuli neutres chez les fumeurs, reflétant l'effet de réactivité aux stimuli liés à l'acte de fumer. Cet effet était plus important chez les fumeurs abstinents (effet absent chez les non-fumeurs). L'amplitude de l'onde P300 était plus grande pour les stimuli liés à l'acte de fumer dans les 3 groupes. Conclusions : ces résultats confirment la sensibilité des ERP pour mesurer les effets de réactivité aux stimuli liés à l'acte de fumer ( <i>smoking-related cues</i> ) et que cette réactivité est modulée par l'abstinence. Remarque : les fumeurs non abstinents étaient en fait modérément abstinents (1,5 h). Un second enregistrement après cigarette ou nicotine aurait été nécessaire.
Parkin et coll. (1998)	15 fumeurs et 15 non-fumeurs de 24 à 40 ans, appariés par âge et sexe	Ouvert, analyses en aveugle. Fumeurs autorisés à fumer <i>ad libitum</i> . Tests réalisés la nuit (entre 20 h et 8 h), après une journée normale de travail, sans possibilité de dormir	Test de seuil de fusion critique (CFF) ; TR de choix avec mesure du TR de reconnaissance (TRR), du TR moteur (TRM) et du TR total (TRT) ; tâche de mémoire à court terme (d'après Sternberg) ; <i>Compensatory tracking test</i> (CTT) ; effets subjectifs	Les performances (CFF, TRT, CTT, TRR) des non-fumeurs se sont dégradées régulièrement au cours de la nuit, alors que celles des fumeurs se sont maintenues, au moins jusqu'à 4 h du matin. Pas d'effet sur le test de mémoire à court terme. Conclusions : les fumeurs peuvent maintenir une performance normale en condition de privation de sommeil, au contraire des non-fumeurs.



Tableau 9.1 : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Pineda et coll. (1998)	12 fumeurs (5 F/7 H) et 12 non-fumeurs (6 F/6 H) entre 18 et 22 ans	Ouvert, fumeurs testés deux fois après abstinence de 12 h, lors de l'une des séances ils fumaient une cigarette (0,9 mg de nicotine), pas de groupe contrôle de fumeurs non abstinents avant le test	ERP au cours d'une tâche de TR de reconnaissance de mots (après présentation d'une liste de 5 mots initiale)	Les non-fumeurs ont une meilleure performance en termes de nombre de réponses correctes, mais lorsque les erreurs sont prises en compte (mesure de sensibilité), ce sont les fumeurs non abstinents, puis les fumeurs abstinents, qui ont de meilleures performances que les non-fumeurs. Leurs TR sont aussi plus courts que ceux des non-fumeurs. La position des mots dans la liste a aussi un effet chez les fumeurs ; le premier et le dernier mots de la liste sont traités plus rapidement (phénomène absent chez les non-fumeurs). L'amplitude de l'onde P300 est significativement plus grande pour les mots de la liste à la fois chez les fumeurs fumant et les non-fumeurs ; ce n'est pas le cas chez les fumeurs abstinents. Les fumeurs fumant ont des latences d'onde P300 significativement plus courtes que celles des fumeurs abstinents, celles des non-fumeurs sont intermédiaires. Conclusions : ces résultats montrent un effet positif de la consommation de cigarette sur la mémoire et l'attention, bien que l'effet sur la mémoire puisse être dû simplement à l'amélioration de l'attention. Ils montrent aussi un effet différentiel entre processus perceptuels (indexés par la P300 et améliorés) et processus moteurs (TR).
Sakurai et Kanazawa (2002)	20 fumeurs (20 H) et 20 non-fumeurs (3 F/17 H) de 23 à 41 ans, fumeurs non abstinents (dernière cigarette 1 h avant tests)	Ouvert, tests réalisés avant de fumer, puis après avoir fumé 1 cig., puis après avoir fumé 2 cig. Tests réalisés entre 14 h et 17 h, tests passés par expérimentateurs, pas informatisés	Trois types de tâches : mémoire (verbale), calcul (mental) et association (fluence verbale), choisis pour représenter les fonctions temporale, pariétale et frontale. Durée totale des tâches = 10 min. 50 min entre les 3 sessions (pre-, post 1 et post 2). Mesures de la nicotineémie avant et après chaque session	Pas de différences entre fumeurs et non-fumeurs Les nicotineémies confirment l'effet de la consommation des cigarettes (+ 10 ng/ml après 1 cigarette, et + 16 ng/ml après 2 cigarettes). Conclusions : la nicotine aux doses habituelles a peu d'effet sur les performances liées à la mémoire, au calcul et à l'association mentale chez les fumeurs.

Tableau 9.1 : Études des effets de la consommation de cigarettes (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Stough et coll. (1995)*	Exp.1 : 35 fumeurs (19 F/16 H) de 18 à 35 ans, abstinence de 2 h Exp.2 : 23 fumeurs (17 F/6 H) de 18 à 37 ans, abstinence de 2 h	Exp. 1 : Ouvert, effet de la consommation d'une cigarette (0,8 mg de nicotine) fumée dans des conditions standards, comparé à une condition <i>sham</i> (tirer sur une cigarette non allumée) et une condition sans cigarette Exp. 2 : Ouvert, mêmes conditions mais pas de <i>sham</i>	Exp. 1 : Mesure du temps d'inspection (TI) dans une tâche de TR de choix (durée du stimulus variant de 16 à 160 ms). TI estimé comme la durée du stimulus permettant 75 % de bonnes réponses. Mesure du QI Exp. 2 : Même mesure, mais soutenue pour durer 30 min. TI considéré comme un indice d'intelligence psychométrique et corrélé au QI	Exp. 1 : La cigarette réduit le TI comparée aux deux autres situations. L'effet sur le TI est corrélé aux différentes mesures de QI (verbal et non verbal). Exp. 2 : L'effet de la cigarette est maintenu dans le temps (3 séries de tests). Conclusions : La nicotine améliore la vitesse de perception, et donc le traitement du stimulus. Remarque : les auteurs passent sans explication de cigarette à nicotine, ce que ne permet pas cette étude réalisée uniquement avec une cigarette (fumée totale).
Tait et coll. (2000)	24 non-fumeurs, 22 fumeurs légers (6,5 cig./j) et 19 gros fumeurs (23 cig./j). 50 F/20 H, de 17 à 47 ans	Ouvert, 2 sessions, une avec abstinence de 12 h et une avec abstinence de 30 min, non fumeurs randomisés à l'identique. Les sujets sont testés en pré-post (avant et après cigarette pour les fumeurs).	Tâche de Sternberg ( <i>scanning</i> de la mémoire) avec trois tailles de liste de chiffres (2, 4 et 6). Temps de décision (TD) et Temps de mouvement (TM) ajoutés pour produire le TR	Les fumeurs abstinents ont des TR et des TM plus lents que les non-fumeurs. Ces effets disparaissent après consommation d'une cigarette. Aucun effet du statut fumeur ou non-fumeur. Conclusions : ne plaide pas pour une amélioration directe par effet de la nicotine, mais pour un simple retour à une performance dégradée par l'abstinence
Warburton et coll. (2001)	40 fumeurs (24 F/16 H) de plus de 10 cig./j, abstinence d'une heure. 20 non-fumeurs	Double aveugle ; fumeurs testés dans l'après-midi, répartis en 4 groupes, en fonction de la tâche (sémantique ou phonologique) et de l'administration (cigarette normale ou dénicotinisée). Les non-fumeurs servent de groupe de comparaison.	Test de TR de choix puis test de rappel. Mots présentés devant être classifiés comme correspondant à des êtres vivants ou à des choses (sémantique) ou étant à 1 ou 2 syllabes (phonologique)	Effet positif de la nicotine sur la mémoire sémantique mais pas phonologique. Rappel de mots après la tâche supérieur après nicotine seulement dans la tâche sémantique. Conclusions : le traitement de l'information nécessitant des efforts ( <i>effortful processing</i> ) est modulé par le système cholinergique nicotinique. Il eut être utilisé pour l'attention, y compris pour le traitement associatif nécessaire à l'encodage mnésique.

F : femmes ; H : hommes ; RVIP : *Rapid visual information processing* ; TR : temps de réponse ; ERP : potentiels évoqués cognitifs

\* Étude en partie financée par l'industrie du tabac.

significative par rapport à la cigarette dénicotinisée (- 13 ms), mais la vitesse de scanning de la mémoire n'a pas été affectée (en fonction de la taille du *memory set*, le TR était modifié de la même façon par les 2 cigarettes), ni le nombre d'erreurs. La cigarette à 1,1 mg de nicotine a réduit la latence de l'onde N200 des potentiels évoqués cognitifs (*memory set + negative probe*), a augmenté l'amplitude de la N200 aux *negative probes*, et de la P300 aux *negative* et *positive probes*. Mais les effets sur les ERP ont été moindres, comparés à ceux sur le TR, indiquant une stimulation préférentielle des processus de réponse par la nicotine.

Warburton et coll. (2001) ont utilisé une tâche de mémoire testant soit les processus sémantiques (différencier des noms d'êtres vivants ou de choses), soit les processus phonologiques (différencier les mots en fonction du nombre de syllabes, 1 ou 2). Après chaque présentation de mot (en blanc sur fond noir), un autre mot (associé ou non sémantiquement au mot précédent et coloré en rouge, vert, jaune ou bleu) était présenté et le sujet devait dire de quelle couleur il était écrit. À la fin de la tâche un rappel libre, non attendu, était réalisé. Les fumeurs (après abstinence d'une heure) étaient répartis en 4 groupes en fonction de la tâche (sémantique ou phonologique) et du type de cigarette fumée (normale ou dénicotinisée). Un groupe de non-fumeurs servait de comparaison. La cigarette normale a produit des TR plus courts, à la fois pour la tâche de décision (sémantique et phonologique) et pour la reconnaissance de la couleur. Elle a aussi augmenté le nombre de mots rappelés lors du rappel libre, mais seulement dans la tâche sémantique. La cigarette dénicotinisée a produit des TR similaires à ceux des non-fumeurs. Les auteurs concluent que le traitement de l'information dans les tâches demandant un effort (*effortful*) nécessite la médiation du système cholinergique nicotinique, et que ce dernier est utilisé dans les performances attentionnelles comme le traitement associatif nécessaire à l'encodage mnésique.

Plusieurs expériences en ouvert (c'est-à-dire en absence de simple – ou double – aveugle) ont testé les effets d'une cigarette normale par rapport à une non consommation ou à une consommation de cigarette dénicotinisée. Baldinger et coll. (1995) ont utilisé une tâche de traitement rapide de l'information visuelle (RVIP ou *Rapid visual information processing*) souvent utilisée dans le passé pour montrer les effets de la nicotine. Des séries de chiffres (1 à 8) sont présentés aux sujets à la vitesse de 100 par minute. Les sujets doivent répondre en appuyant sur un bouton lorsqu'ils détectent des séquences cibles de 3 chiffres pairs ou de 3 chiffres impairs consécutifs. La performance est mesurée par le temps de réaction, la sensibilité au stimulus et les erreurs. Ils ont testé deux versions de RVIP, l'une dans laquelle l'intervalle inter-stimulus est fixe et une autre dans laquelle l'intervalle inter-stimulus est dépendant de la performance du sujet. Dans la version classique de la RVIP, la cigarette normale a produit une diminution significative du TR par rapport à la cigarette dénicotinisée, alors que dans la version modifiée, c'est le nombre de réponses correctes qui a été amélioré avec la cigarette normale par rapport à

la cigarette dénicotinisée. Ces deux versions de la tâche évaluent donc des aspects différents du traitement de l'information, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle la nicotine pourrait améliorer les fonctions cognitives dans un grand nombre de tâches. Bates et coll. (1995) ont utilisé une tâche de temps de réaction de choix, en faisant varier la difficulté (2 ou 4 stimuli, proches ou éloignés), et en mesurant le temps de décision (TD) et le temps moteur (TM). Les fumeurs étaient faiblement abstinents (2 heures) et ont fumé 5 bouffées d'une cigarette normale ou d'une cigarette dénicotinisée. Quelle que soit la condition expérimentale, la consommation de la cigarette normale a réduit significativement le TD, mais pas le TM, par rapport à la consommation d'une cigarette dénicotinisée, ce qui semble compatible avec l'hypothèse selon laquelle le système cholinergique nicotinique agit sur l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire.

Pineda et coll. (1998) ont utilisé une tâche de temps de réaction de choix, impliquant une reconnaissance de mots appris auparavant, en mesurant le temps de réaction (TR) et l'onde P300 des potentiels évoqués cognitifs. Les fumeurs étaient abstinents depuis 12 heures et étaient testés deux fois, dont une après consommation d'une cigarette (0,9 mg de nicotine), et ils étaient comparés à un groupe de non-fumeurs. Les non-fumeurs avaient une meilleure performance en termes de nombre de bonnes réponses, mais lorsque les erreurs étaient prises en compte (mesure de sensibilité), c'était les fumeurs non abstinents, puis les fumeurs abstinents qui avaient de meilleures performances que les non-fumeurs. Leurs TR étaient aussi plus courts que ceux des non-fumeurs. L'amplitude de l'onde P300 était significativement plus grande pour les mots de la liste à la fois chez les fumeurs non abstinents et les non-fumeurs ; ce n'était pas le cas chez les fumeurs abstinents. Les fumeurs présentaient des latences d'onde P300 significativement plus courtes que celles des fumeurs abstinents, celles des non-fumeurs étaient intermédiaires. Ces résultats montrent un effet positif de la consommation de cigarette sur la mémoire et l'attention, bien que l'effet sur la mémoire puisse être simplement dû à l'amélioration de l'attention. Ils montrent aussi un effet différentiel entre processus perceptuels (indexés par la P300 et améliorés) et processus moteurs (TR). Les autres études sont résumées dans le tableau 9.I.

Ainsi, certaines de ces études confirment que l'abstinence altère la performance dans un grand nombre de tâches (Parkin et coll., 1998 ; Tait et coll. 2000). Des résultats contradictoires subsistent dans cette littérature sur l'effet de la consommation de cigarette(s) (Sakurai et Kanazawa, 2002). L'article de Pineda et coll. (1998) montre que les fumeurs (abstinents ou non) présentent des temps de réponse plus courts que les non-fumeurs, ce qui est contredit par les résultats de l'étude de Tait et coll. (2000). Il faut retenir que seules deux études ont été faites en conditions de double aveugle, et que les reproches méthodologiques mentionnés en introduction n'ont pas été suffisamment pris en compte dans ce domaine de recherche. Cependant, il semble, au vu des études les mieux conduites, que la consommation de cigarettes a réellement

un retentissement sur les fonctions cognitives. La question de savoir s'il s'agit d'un effet direct, d'un effet indirect dû au comblement du déficit introduit par l'abstinence, ou à un mélange des deux, n'est pas encore résolue.

### Effets de la nicotine

Sur les 16 études recensées dans le tableau 9.II, 11 ont été conduites en double aveugle, et 2 en simple aveugle. Plusieurs études ont utilisé le système transdermique – ou patch – (5 mg, 7 mg ou 21 mg) pour administrer la nicotine et ont rapporté des effets assez faibles (Warburton et Mancuso, 1998 ; Mancuso et coll., 1999 ; Min et coll., 2001 ; Davranche et Audiffren, 2002 ; Lawrence et coll., 2002 ; Thompson et coll., 2002). La plupart des études ont testé les effets après quelques heures d'application correspondant au pic de nicotémie attendu avec le système transdermique. Il est nécessaire de signaler que ce mode d'administration n'est sans doute pas le plus adapté, compte tenu de la faible vitesse d'absorption (il est utilisé dans le sevrage tabagique pour obtenir une nicotémie relativement constante au cours du traitement, lors d'applications répétées quotidiennement).

### Activation cérébrale

L'électroencéphalogramme (EEG) est un signal complexe composé de différentes ondes. L'analyse de puissance spectrale est souvent utilisée chez l'homme pour quantifier l'EEG en fonction de la distribution et de l'amplitude des ondes cérébrales de différentes fréquences. Trois rythmes principaux sont modifiés par la nicotine : les rythmes alpha (8-13 Hz), bêta (13-20 Hz) et thêta (4-7 Hz). La nicotine produit une activation corticale avec désynchronisation de l'EEG, habituellement associée à l'éveil (Knott et Venables, 1977 ; Kumar et coll., 1977). La nicotine diminue l'amplitude (ou puissance) des rythmes alpha et thêta, et augmente la fréquence des rythmes alpha et bêta. Ces effets ressemblent à ceux produits par une stimulation électrique du système réticulé activateur ascendant mésencéphalique (Hobson et Brasier, 1980), induisant une activation néocorticale et hippocampique (Domino, 2001). Une libération d'acétylcholine induite par la nicotine pourrait être responsable de la désynchronisation de l'EEG observée (Armitage et coll., 1969). Bien que les fumeurs prétendent fumer à la fois pour se stimuler et pour se relaxer (McKennell, 1970 ; Russell et coll., 1974), il n'y a jamais eu de mise en évidence d'un effet sédatif sur l'EEG dans les conditions normales. Cependant, dans la plupart des études sur l'EEG, l'enregistrement s'est fait dans des conditions d'éveil faible (yeux fermés), conduisant à la conclusion que fumer augmente, plutôt que diminue, l'éveil cortical. Il est hautement probable que dans de telles conditions réduites d'éveil, n'importe quelle activité mentale ou physique puisse avoir des effets similaires sur l'EEG (Church, 1989), mettant en évidence l'importance du contexte comportemental (sujet impliqué ou non dans une tâche).

**Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine**

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Davranche et Audiffren (2002)	16 fumeurs peu dépendants (score de Fagerström entre 0 et 1, fumant 8 cig./j en moyenne), abstinence de 10 h	Double aveugle, patch 7 mg de nicotine vs placebo. Test à 6 h, 7 h et 8 h après application	Tâche de TR de choix et test de seuil de fusion critique (CFF)	La nicotine s'oppose à une diminution de performance observée avec le patch placebo dans la tâche de TR de choix. Pas d'effet significatif de la nicotine sur le CFF Conclusions : un effet de la nicotine est observé, mais ces résultats ne permettent pas de déterminer les processus impliqués. Remarque : dose de nicotine probablement insuffisante pour montrer un effet dans ce faible échantillon, par ailleurs très peu dépendant
Domino et coll. (2000)	11 hommes fumeurs, abstinence de 10 h	Double aveugle, spray nasal de nicotine (1-2 mg) ou spray placebo	Évaluation du métabolisme cérébral du glucose ( <sup>18</sup> F) par TEP (normalisation anatomique)	Faible réduction du métabolisme global, mais après normalisation des données quelques structures présentaient une augmentation de l'activité (gyrus frontal inférieur, gyrus cingulaire postérieur gauche, thalamus droit, cortex visuel), d'autres montraient une réduction (insula gauche, gyrus occipital inférieur). Conclusion : la nicotine affecte le système visuel de façon importante. Remarque : dose moyenne de nicotine, nécessité de comparer avec des sujets activement impliqués dans une tâche (visuelle)
Ernst et coll. (2001a)	14 fumeurs (8 F/6 H) (abstinence 12 h), 15 ex-fumeurs (5 F/10 H), 9 non-fumeurs (6 F/3 H)	Double aveugle, gomme nicotine (4 mg) ou placebo	<i>2-letter search</i> (attention visuelle), raisonnement logique (traitement de l'information verbale), <i>2-back</i> et <i>3-back memory tasks</i> (mémoire de travail)	Effet positif de l'administration de nicotine sur le TR dans la tâche d'attention visuelle. Pas d'effet sur la tâche de raisonnement logique. Les tâches de mémoire montrent une performance moindre chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Conclusions : les résultats montrent que la nicotine peut augmenter l'attention focalisée chez les fumeurs et les non-fumeurs. Les différences dans la tâche de mémoire pourraient représenter la signature d'effets du tabagisme chronique. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Ernst et coll. (2001b)	11 fumeurs (6 F/5 H) (abstinence 12 h), 11 ex-fumeurs (6 F/5 H)	Double aveugle, gomme nicotine (4 mg) ou placebo	<i>2-back memory task</i> pendant un enregistrement TEP (mesure du flux sanguin cérébral local par l' <sup>15</sup> O), mesure des nicotinémiés	Les fumeurs abstinents ont montré une amélioration de performance après nicotine, au contraire des ex-fumeurs. L'absence d'effet chez les ex-fumeurs pourrait être due à un effet plafond de la performance suite à l'entraînement à la tâche. Dans la condition placebo, l'activation prédomine chez les ex-fumeurs dans l'hémisphère gauche, alors que c'est dans l'hémisphère droit chez les fumeurs. Après nicotine, l'activation a été réduite chez les fumeurs, mais augmentée chez les ex-fumeurs. Les nicotinémiés atteintes ont été de 6,2 ng/ml chez les ex-fumeurs et de 8,9 ng/ml chez les fumeurs. Conclusions : la nicotine chronique ou l'abstinence affecte les stratégies cognitives utilisées dans une tâche de mémoire. La nicotine chronique pourrait aussi affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail. L'absence d'activation chez les fumeurs après nicotine suggère une tolérance. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents et un groupe de non-fumeurs.
Foulds et coll. (1996)	18 fumeurs (9 F/9 H), abstinence 24 h, 18 non-fumeurs (9 F/9 H)	Double aveugle, 3 séances, 2 injections s.c. de saline, 0,3 mg ou 0,6 mg de nicotine à 40 min d'intervalle, il manque un groupe de fumeurs non abstinents	Rappel immédiat et différé, tâche de mémoire de Sternberg, <i>finger-tapping</i> , raisonnement logique, RVIP, reconnaissance de mots différée (24 min), rappel de chiffres, tâche de Stroop, seuil de fusion critique (CFF)	Pas d'effets sur le rappel ni sur la tâche de Sternberg. Très faible effet sur le <i>finger-tapping</i> , uniquement chez les fumeurs à la dose de 0,3 mg ( $p < 0,10$ ). Très peu d'erreurs de raisonnement logique (90 % de réponses correctes), amélioration significative chez les fumeurs de 7 % et 9 % aux doses de 0,3 et 0,6 mg. Très faible effet non significatif chez les non-fumeurs à la dose de 0,6 mg. Dans la tâche RVIP, plus de réponses correctes, des TR plus courts et une sensibilité meilleure dans les deux groupes, particulièrement sur les TR les plus courts (sous-analyse des TR < 450 ms). Plus de réponses correctes et une meilleure sensibilité chez les fumeurs seulement, à la dose de 0,6 mg. Pour le rappel de chiffres, pas d'effet chez les fumeurs. Chez les non-fumeurs, la nicotine a produit des TR plus courts, mais au prix de plus d'erreurs.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
				Aucun effet dans la tâche de Stroop ni sur le CFF Conclusions : Les résultats similaires des effets de la nicotine dans les deux groupes sur certaines tâches semblent indiquer un effet direct de la nicotine. Cependant, les fumeurs abstinents avaient une moins bonne performance que les non-fumeurs avant nicotine, ce qui plaide en faveur d'une perturbation due à l'abstinence. Ces résultats semblent indiquer que les fumeurs ne développent pas de tolérance aux effets de la nicotine (amélioration du même ordre de grandeur dans les deux groupes).
Ghatan et coll. (1998)*	12 fumeurs abstinents (24 h) et 6 non-fumeurs	Ouvert, injection i.v. de nicotine (fumeurs 2,0 µg/kg pendant 30 min puis 0,5 µg/kg pendant 80 min ; non-fumeurs 0,3 µg/kg pendant la moitié de la tâche, puis saline)	Tâche d'attention soutenue (test du labyrinthe perceptuel) et enregistrement TEP (flux sanguin cérébral local)	Pas d'effets sur les performances, mais tâche peut-être pas adaptée (pourcentage d'erreurs très faible). L'activation par la nicotine a été similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs (diminution du flux sanguin dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet, et augmentation concomitante dans le cortex occipital). Pas d'augmentation globale du flux sanguin cérébral Conclusions : les effets observés sur le flux sanguin cérébral correspondent à des régions impliquées dans la régulation de l'humeur et de l'attention, et dans des structures visuelles supérieures, tant chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Remarque : il manque un groupe de fumeurs non abstinents.
Heishman et Henningfield (2000)	12 hommes non fumeurs	Ouvert, 8 jours consécutifs, administration cumulée de gommes à 0, 2, 4 puis 8 mg de nicotine chaque jour, il manque 2 groupes de fumeurs (abstinents et non abstinents)	<i>2-letter search</i> , raisonnement logique, rappel de chiffres, calcul mental (addition/soustraction), réponse motrice (lumières circulaires)	La nicotine augmente la vitesse de réponse et diminue le temps total dans la tâche de mémoire (rappel de chiffres), mais au détriment de l'exactitude. Diminution de l'exactitude dans la tâche de recherche de lettres, et la dose de 8 mg affecte la réponse motrice. La tolérance ne s'est pas installée au cours du temps (ni pour la performance, ni pour la réponse cardiaque). Conclusions : bien qu'une tolérance soit apparue envers certains effets aversifs de la nicotine, il n'y a pas eu d'amélioration de la performance. Ces résultats n'étaient pas l'hypothèse selon laquelle l'amélioration de performance par la nicotine pourrait renforcer l'usage du tabac au cours de l'initiation au tabagisme.



Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Lawrence et coll. (2002)	15 fumeurs (7 F/8 H) et 14 non-fumeurs (7 F/7 H) de 18 à 35 ans, fumeurs non abstinents (dernière cigarette 15 minutes avant tests)	Simple aveugle, croisé, chez les fumeurs, recevant un patch à 21 mg de nicotine puis un patch placebo, ou l'inverse. Comparaison avec un groupe de non-fumeurs testés une seule fois sans traitement	Tâche RVIP + IRM fonctionnelle	La nicotine a eu un effet positif sur le nombre de réponses, seulement dans le sous-groupe de fumeurs ayant reçu la nicotine lors du second test (PN) (pas d'effet chez ceux ayant reçu la nicotine lors du premier test (NP). Les TR du groupe PN étaient globalement plus rapides que ceux du groupe NP. Pas de différences entre non-fumeurs et fumeurs ayant reçu le patch placebo en premier (PN) (abstinence de 2,5 h). Pas d'effets observés dans la tâche contrôle (tâche de détection simple). L'administration d'un patch de nicotine a augmenté l'activation de façon bilatérale dans les régions liées à l'attention (cortex pariétal et occipital, thalamus, noyau caudé). Parallèlement, elle a augmenté la désactivation de certaines régions normalement désactivées par la tâche RVIP, suggérant que la nicotine facilite la focalisation des ressources attentionnelles dans les tâches difficiles. Elle a aussi diminué les changements d'humeur observés chez les fumeurs recevant le placebo (abstinence de 2,5 h). Conclusions : ces résultats suggèrent que la nicotine améliore l'attention chez les fumeurs en augmentant l'activation dans des régions associées à l'attention visuelle, l'éveil et l'activation motrice. Remarque : le patch n'est pas le meilleur mode d'administration pour observer les effets de la nicotine (absorption lente).
Le Houezec et coll. (1994)	12 non-fumeurs de 21 à 33 ans	Double aveugle, croisé, les sujets ont été testés à 3 occasions : avant et après (15 et 45 mn) injection s.c. de 0,8 mg de nicotine ou de saline et lors d'une séance de contrôle (pas d'injection). Il manque 2 groupes de fumeurs (abstinents et non abstinents)	Tâche de TR manipulant le traitement du stimulus (simple ou complexe) ou de la réponse (simple ou complexe), associée à l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs. Mesures de la nicotémie, de la réponse cardiovasculaire et des effets subjectifs	Les effets de la nicotine n'ont été observables que lors du test à 15 min (plus d'effet à 45 min). La nicotine a réduit le TR, mais de façon significative seulement par rapport à la condition contrôle. Seul le sous-groupe ayant reçu le placebo en premier, puis la nicotine, a montré un effet significatif de la nicotine sur le TR par rapport au placebo. La nicotine a cependant augmenté le nombre de TR courts et réduit le nombre de TR longs par rapport au placebo, sans modifier le nombre d'erreurs. La nicotine n'a réduit la latence de l'onde P300 que dans les conditions de tâche complexes (augmentée dans les conditions simples). Pas d'effets sur l'onde N100. La nicotine a significativement accéléré le rythme cardiaque. Les nicotémies observées ont été plus faibles que prévu (2-3 ng/ml au lieu de 5 ng/ml attendus), ce qui relativise les effets relativement modestes observés sur le TR.

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
				Conclusions : ces résultats suggèrent que même une faible dose de nicotine améliore l'attention ou le traitement du stimulus chez les non-fumeurs.
Lindgren et coll. (1999)	14 fumeurs abstinents depuis au moins 12 h	Simple aveugle, croisé, injections de nicotine sur 10 minutes aux doses de 0, 3,5, 7, 14 et 28 µg/kg pas de groupe contrôle	EEG spontané, P300 auditive, fréquence cardiaque et nicotémies mesurées avant, pendant et après administration de nicotine	Diminution dose-dépendante des puissances des rythmes delta et thêta, et augmentation de la puissance du rythme alpha2 et du pic de fréquence alpha dominante, par rapport à la condition placebo. Les rythmes alpha1 et bêta et l'onde P300 auditive n'ont pas été affectés. Conclusions : ces résultats confirment une augmentation de l'éveil cortical par la nicotine.
Mancuso et coll. (1999)	24 fumeurs de 18 à 25 ans, abstinents depuis au moins 10 h (vérifié par CO)	Double aveugle, croisé ; la moitié des sujets ont reçu un patch nicotine à 21 mg ou un placebo pendant 3 h, l'autre moitié pendant 6 h (pic plasmatique de nicotine) pas de groupe contrôle	Tâche de génération de lettres au hasard (tâche vocale), tâche de Stroop et tâche de flexibilité de l'attention (inversion de la consigne de réponse à un signal donné)	Pas d'effets dans le groupe traité pendant seulement 3 h. Effets positifs de la nicotine sur la redondance dans la tâche de génération de lettres (augmentation des capacités attentionnelles), mais pas pour la stéréotypie (inhibition) ou les diagrammes (flexibilité), ce qui est confirmé par l'absence d'effet dans la tâche de flexibilité de l'attention. Effets positifs de la nicotine sur la vitesse d'exécution de la tâche de Stroop, mais pas sur l'effet Stroop lui-même. Conclusions : les effets de la nicotine sur l'attention sont plutôt dans le domaine de l'intensité que de la sélectivité.
Min et coll. (2001)	62 non-fumeurs (31 F/4 H) ou ex-fumeurs (> 1 an) (10 F/17 H) entre 60 et 69 ans, sans déficits cognitifs	Double aveugle, 33 sujets ont reçu un patch à 5 mg de nicotine et 30 ont reçu un placebo. Tests avant administration et 5,5 h après (pic plasmatique de nicotine)	<i>Short blessed test</i> (SBT) pour orientation, concentration et mémoire (6-items) ; test de mémoire auditive (Rey-Kim) (rappel libre, rappel différé et reconnaissance différée) ; <i>Digit span</i> (K-WAIS). Mesure nicotémie en fin de séance	La nicotémie moyenne était de 6,7 ng/ml (2,9-21,1). Pas de différences sur le SBT. Pas d'effets dans la tâche <i>Digit span</i> . Effets significatifs de la nicotine sur l'apprentissage verbal dans la tâche de Rey-Kim. Effet corrélé à la nicotémie (plus important chez les sujets à forte nicotémie). Conclusions : de faibles nicotémies sont susceptibles d'améliorer la mémoire verbale à court-terme chez des gens âgées non fumeurs ou ex-fumeurs. Remarque : faible dose de nicotine, administrée par système transdermique (absorption lente)

Tableau 9.II : Études des effets de la nicotine (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Pickworth et coll. (1997)	6 fumeurs (22-44 ans) non abstinents et 6 non-fumeurs (22-42 ans).	Double aveugle, 3 doses (0, 5 et 10 mg) de mécamylamine (antagoniste nicotinique), une dose supplémentaire (20 mg) testée chez seulement 8 sujets (5 fumeurs et 3 non-fumeurs). Les fumeurs devaient fumer une cigarette avant et à 90 et 150 minutes après l'administration de mécamylamine.	EEG de repos, réponse pupillaire, pression artérielle, température cutanée, effets subjectifs, apprentissage associatif de mots (Wechsler) (rappel immédiat avec apprentissage et rappel différé), tâche de vigilance (Gordon)	Effets similaires dans les deux groupes, pas d'effet des antécédents de tabagisme. Diminution dose-dépendante de la fréquence alpha et augmentation de la fréquence delta. Diminution de la fréquence bêta sauf aux doses de 5 et 10 mg, où une augmentation est observée. Les paramètres physiologiques différaient entre les fumeurs et les non-fumeurs, mais pas d'effets différentiels de la mécamylamine. TR ralenti dans les tâches de vigilance et de distractibilité et le rappel différé Conclusions : Effets ressemblant à ceux de l'abstinence, à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs
Stein et coll. (1998)	16 fumeurs (7 F/9 H) de 18 à 39 ans non abstinents	Ouvert, 3 doses croissantes cumulées de nicotine i.v. (0,75, 1,5 et 2,25 mg/70 kg) à 30 min d'intervalle pas de groupe contrôle	IRM fonctionnelle, ECG et effets subjectifs (2,5 et 15 min après injection)	La nicotine a produit des effets subjectifs dose-dépendants ( <i>rush, high et drug liking</i> ) ; Effets dose-dépendants aussi sur la stimulation de régions cérébrales (accumbens, amygdale, cortex cingulaire et lobes frontaux) Conclusions : ces résultats étayaient l'idée que la nicotine stimule des régions qui sont en relation avec les effets renforçateurs, cognitifs et sur l'humeur associés au tabagisme.
Thompson et coll. (2002)	10 fumeurs (7 F/3 H) modérés (10 cig./j), âge moyen 23,3 ans, abstinence de 12 h	Double aveugle, croisé, testés avant, puis 1 h, 3 h et 6 h après application d'un patch à 21 mg de nicotine ou placebo, effectif faible pas de groupe contrôle	Mesure du temps d'inspection (TI) dans une tâche de TR de choix (similaire à Stough et coll., 1995 – tableau 7.1 –)	Comparé à la mesure de ligne de base (abstinence), la nicotine a significativement amélioré le TI seulement à 3 h d'administration (pas à 1 h ni à 6 h). Conclusions : La nicotine transdermale reproduit les effets de la cigarette, mais effets possiblement soumis à une tolérance (absence d'effets positifs à 6 h).
Warburton et Mancuso (1998)	20 fumeurs (20 H) de plus de 15 cig./j, de 18 à 25 ans, abstinence de 12 h (vérifiée par CO)	Double aveugle, croisé, testés avant et 6 h après application d'un patch à 21 mg de nicotine ou un placebo pas de groupe contrôle	Test d'attention (RVIP), test de mémoire (rappel immédiat et différé d'une liste de mots, mémoire non verbale), résolution de problèmes et évaluation de l'humeur	Amélioration de 11 % dans le nombre de réponses correctes et de 4 % pour le TR de la tâche RVIP. Amélioration seulement pour le rappel immédiat (pas chez tous les sujets) Conclusions : la nicotine administrée par système transdermique améliore les processus attentionnels et la mémoire. Pas de tolérance des effets observés après 6 h

F : femmes ; H : hommes ; TR : temps de réponse ; TEP : tomographie par émission de positons ; RVIP : *Rapid visual information processing* ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électroencéphalogramme, ECG : électrocardiogramme

Deux études récentes ont testé l'effet de la nicotine (Lindgren et coll., 1999) et d'un antagoniste nicotinique, la mécamylamine (Pickworth et coll., 1997). La première est une étude en simple aveugle testant l'effet d'injections i.v. (injections sur 10 minutes) de 4 doses de nicotine et d'un placebo (solution saline) chez des fumeurs abstinents depuis 12 heures. Les auteurs ont constaté une diminution dose-dépendante des puissances des rythmes delta et thêta, et une augmentation de la puissance du rythme alpha2 et du pic de fréquence alpha dominante, par rapport à la condition placebo. Les rythmes alpha1 et bêta n'ont pas été affectés. Ces résultats confirment une augmentation de l'éveil cortical par la nicotine. La seconde étude (Pickworth et coll., 1997) est une étude en double aveugle testant l'effet de 3 doses de mécamylamine et d'une dose placebo chez des fumeurs non abstinents et des non-fumeurs. Elle montre une diminution dose-dépendante de la fréquence alpha et une augmentation de la fréquence delta. Une diminution de la fréquence bêta est observée à la dose de 20 mg, mais pas aux doses de 5 et 10 mg, où une augmentation est au contraire observée. Les effets similaires chez les sujets fumeurs et non fumeurs suggèrent une action pharmacologique directe plutôt qu'un effet dû à l'abstinence.

Il semble en revanche que les études récentes confirment l'absence d'effet de la nicotine sur le seuil de fusion critique (*critical flicker fusion* ou CFF), reflétant l'activation corticale (Foulds et coll., 1996 ; Davranche et Audifren, 2002).

Deux études en double aveugle ont testé l'activation cérébrale par la nicotine (Domino et coll., 2000 ; Ernst et coll., 2001b). Domino et coll. ont mesuré le métabolisme du glucose par TEP (tomographie par émission de positrons) chez des fumeurs abstinents depuis 10 heures, après administration de nicotine par spray nasal. Ils ont observé une faible réduction du métabolisme global, mais après normalisation des données, certaines structures présentaient une augmentation de l'activité (gyrus frontal inférieur, gyrus cingulaire postérieur gauche, thalamus droit, cortex visuel), d'autres montrant une réduction (insula gauche, gyrus occipital inférieur). Ils ont conclu que la nicotine affecte le système visuel de façon importante. Cependant, il n'y a, dans cette étude, aucun groupe contrôle. Ernst et coll. (2001b) ont mesuré le flux sanguin cérébral par TEP au cours d'une tâche de mémoire à court terme chez des fumeurs abstinents depuis 12 heures et des ex-fumeurs, après absorption de gomme à 4 mg de nicotine ou de placebo. Dans la condition placebo, l'activation prédomine dans l'hémisphère gauche chez les ex-fumeurs, alors que c'est dans l'hémisphère droit que les effets se manifestent chez les fumeurs. Après absorption de nicotine, l'activation a été réduite chez les fumeurs, mais augmentée chez les ex-fumeurs. Les auteurs en concluent que la nicotine chronique pourrait affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail, et que l'absence d'activation chez les fumeurs après absorption de nicotine suggère une tolérance. Les nicotémies atteintes ont été de 6,2 ng/ml chez les ex-fumeurs et de

8,9 ng/ml chez les fumeurs. Ici encore, il manque un groupe de fumeurs non abstinents et un groupe de non-fumeurs, comme contrôles.

Dans une étude en simple aveugle, Lawrence et coll. (2002) ont testé l'effet d'un patch à 21 mg de nicotine ou d'un patch placebo chez des fumeurs non abstinents sur l'activation cérébrale par IRM fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique) au cours d'une tâche de traitement rapide de l'information visuelle (RVIP), et les résultats ont été comparés avec un groupe de non fumeurs non traités. L'administration de nicotine chez les fumeurs a augmenté l'activation de façon bilatérale dans les régions liées à l'attention (cortex pariétal et occipital, thalamus, noyau caudé). Parallèlement, elle a augmenté la désactivation de certaines régions normalement désactivées par la tâche RVIP, suggérant que la nicotine facilite la focalisation des ressources attentionnelles dans les tâches difficiles. Elle a aussi diminué les changements d'humeur observés chez les fumeurs recevant le placebo (abstinence de 2 h 30). Les auteurs concluent que la nicotine améliore l'attention chez les fumeurs en augmentant l'activation dans des régions associées à l'attention visuelle, l'éveil et l'activation motrice.

Deux autres études en ouvert suggèrent aussi des effets positifs de la nicotine. Ghatan et coll. (1998) ont observé des effets de la nicotine (administrée par injection i.v.) sur le flux sanguin cérébral dans des régions impliquées dans la régulation de l'humeur et de l'attention, et dans des structures visuelles supérieures, tant chez des fumeurs abstinents (24 h) que chez des non-fumeurs. Stein et coll. (1998), chez des fumeurs non abstinents, ont montré un effet dose-dépendant sur la stimulation de régions cérébrales (noyau accumbens, amygdale, cortex cingulaire et lobes frontaux) en relation avec les effets renforçateurs, cognitifs et sur l'humeur associés au tabagisme.

### **Performance et attention**

L'une des meilleures études testant les effets de la nicotine sur les fonctions cognitives est celle de Foulds et coll. (1996) ; il y manque malheureusement un groupe contrôle de fumeurs non abstinents. La nicotine a été administrée en double aveugle à 2 doses (0,3 et 0,6 mg par voie sous-cutanée) et une solution saline a été utilisée comme placebo. Deux tâches, le raisonnement logique et la tâche RVIP, ont permis de montrer des effets positifs de la nicotine, à la fois chez les fumeurs et chez les non-fumeurs, ce qui tendrait à indiquer un effet direct de la nicotine. Cependant, les fumeurs (abstinents) avaient une moins bonne performance que les non-fumeurs avant nicotine, ce qui plaide en faveur d'une perturbation liée à l'abstinence. Ces résultats semblent indiquer en outre que les fumeurs ne développent pas de tolérance aux effets de la nicotine, l'amélioration observée étant du même ordre de grandeur dans les deux groupes.

Ernst et coll. (2001a) n'ont pas observé d'effets positifs sur le raisonnement logique (gomme à 4 mg chez des fumeurs abstinents, des ex-fumeurs et des

non-fumeurs), mais ont trouvé un effet positif de la nicotine dans une tâche d'attention visuelle dans les trois groupes.

Heishman et Henningfield (2000) n'ont pas mis en évidence d'effets positifs chez des non-fumeurs testés pendant 8 jours consécutifs à des doses croissantes et cumulées quotidiennes (0, 2, 4 puis 8 mg par gomme de nicotine, dans cet ordre et répété tous les jours), et n'ont pas constaté l'installation d'une tolérance. Cependant, les doses utilisées (et cumulées) ont pu avoir une influence néfaste chez des non-fumeurs (surtout l'après-midi, où les doses de 4 mg et 8 mg étaient séparées de 90 minutes seulement), les 8 jours n'étant probablement pas suffisants pour l'installation d'une tolérance aux effets négatifs.

L'étude de Lawrence et coll. (2002) a testé l'effet de la nicotine (patch à 21 mg et placebo) dans la tâche RVIP, chez des fumeurs non abstinents et comparé leurs performances à celles de non-fumeurs non traités. Ils ont observé un effet différentiel, selon que les fumeurs avaient reçu le patch nicotine lors de la première séance ou lors de la seconde, l'effet significatif sur la performance n'étant apparu que dans le groupe ayant reçu la nicotine lors de la seconde séance (première séance sous placebo). Une telle réponse différentielle aux effets de la nicotine sur la performance (TR) a aussi été observée dans l'étude de Le Houezec et coll. (1994), réalisée chez des non-fumeurs (0,8 mg de nicotine, s.c.). Le même effet d'ordre d'administration de la nicotine a été observé sur le TR, seuls les sujets ayant reçu la nicotine lors de la seconde séance ont eu des TR significativement plus courts que ceux sous placebo. Cependant dans cette étude, l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs (onde P300), au cours d'une tâche de TR de choix, a permis de montrer que l'effet d'une faible dose de nicotine améliore l'attention ou le traitement du stimulus chez des non-fumeurs, particulièrement lorsque la tâche devient difficile. Ces deux études manquent malheureusement de groupes témoins.

L'étude de Lindgren et coll. (1999) confirme que seules les tâches visuelles semblent être améliorées par la nicotine. Ils n'ont pas trouvé d'effet sur l'onde P300 dans une tâche auditive.

### ***Apprentissage et mémoire***

Les deux études de Ernst et coll. (2001a et b) montrent qu'il est important de tester plus avant les effets chroniques de la nicotine. Selon ces auteurs, la nicotine chronique pourrait affecter différemment les systèmes de neurotransmetteurs nécessaires à la mémoire de travail, et l'absence d'activation chez les fumeurs après absorption de nicotine suggère une tolérance. Cela montre aussi l'importance de tester, dans une même étude, à la fois des fumeurs abstinents et non abstinents, ainsi que des non-fumeurs et des ex-fumeurs (ou des fumeurs occasionnels, non dépendants).

L'étude de Foulds et coll. (1996) n'a pas démontré d'effet sur les tâches de mémoire (rappel immédiat et différé, et tâche de Sternberg). Ernst et coll.

(2001a) ont trouvé une moindre performance chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (*2-back* et *3-back memory task*). Les nicotinémiées atteintes (environ 8 ng/ml) sont sensiblement les mêmes dans les deux études malgré la différence de mode d'administration (voie sous-cutanée dans l'étude de Foulds et coll. et gomme de nicotine à 4 mg dans celle de Ernst et coll.), mais sont plus faibles qu'avec la consommation d'une cigarette (environ 15 ng/ml) et d'absorption plus lente (avec une cigarette, le pic de nicotinémiée est atteint environ 10 min après le début de consommation, alors qu'il est atteint 20 min après la prise d'une gomme de nicotine), ce qui pourrait expliquer les différences observées entre les études utilisant la cigarette comme mode d'administration et celles utilisant une forme de nicotine pure. De ce point de vue, l'étude de Heishman et Henningfield (2000) montre aussi la difficulté d'utiliser des doses de nicotine optimales chez les non-fumeurs. Si les doses sont trop élevées (gomme 4 mg puis 8 mg, à 90 minutes d'intervalle dans cette étude), les modifications subjectives et les effets indésirables (nausées) peuvent facilement influencer sur les performances cognitives. Ainsi, dans l'étude de Min et coll. (2001), chez des non-fumeurs et ex-fumeurs âgés de 60 à 69 ans, une faible dose de nicotine (patch à 5 mg, avec test 5 h 30 après l'application révélant une nicotinémiée moyenne de 6,7 ng/ml) a produit un effet significatif sur l'apprentissage verbal dans une tâche de mémoire auditive (Rey-Kim), qui était corrélé à la nicotinémiée (amélioration plus importante chez les sujets ayant une nicotinémiée élevée). À l'inverse, la mécamylamine (antagoniste nicotinique) a produit un ralentissement des TR lors du rappel différé dans une tâche d'apprentissage associatif de mots à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs (Pickworth et coll., 1997). Warburton et Mancuso (1998) ont trouvé des effets mitigés après administration d'un patch à 21 mg chez des fumeurs abstinents (12 h). Dans une tâche d'apprentissage d'une liste de mots, seul le rappel immédiat (pas différé) était amélioré, mais pas chez tous les sujets. Il manque malheureusement un groupe contrôle de fumeurs non abstinents, car les sujets ont été testés 6 h après l'application du patch (pic de nicotinémiée entre 6 et 8 h) et pouvaient encore être perturbés par l'abstinence.

Cette partie de la littérature a mieux pris en compte les problèmes méthodologiques évoqués plus haut, ce qui est attesté par le nombre d'études réalisées en double aveugle. Il reste cependant à trouver le mode et la dose optimale de nicotine à utiliser, ainsi que les tâches cognitives adaptées, afin de clarifier les effets de la nicotine sur les fonctions cognitives. Ces contraintes imposent des études coûteuses, car il faudrait tester dans la même expérience les différents groupes (fumeurs abstinents et non abstinents, non-fumeurs, ex-fumeurs, fumeurs occasionnels) et les différents modes d'administration (cigarettes et nicotine pure chez les fumeurs, forme et dose optimale de nicotine chez les non-fumeurs et ex-fumeurs). Le manque d'intérêt des sources de subventions pour ce type d'études est aussi probablement une cause de cet état de la littérature dans ce domaine.

## Effets de la nicotine dans des populations particulières

Sur les 11 études recensées dans le tableau 9.III, 8 ont été conduites en double aveugle et 2 en simple aveugle. Bernert et coll. (2001) ont testé l'effet d'un patch de nicotine (5 mg) porté seulement pendant 2 h (pic de nicotémie atteint en 6-8 h) chez 8 patients non fumeurs atteints de trisomie 21 (syndrome de Down). Malgré une dose très faible, ils ont pu mettre en évidence des effets positifs chez certains sujets (P300 et attention). Une autre étude dans une population semblable, mais avec un groupe contrôle (Seidl et coll., 2000) a montré des résultats similaires. Cependant, là encore, la dose (5 mg) et surtout la durée de traitement (2 h) n'étaient probablement pas optimales. Georges et coll. (2002) ont testé l'effet du sevrage tabagique chez des patients schizophrènes (comparés à des patients non fumeurs et des fumeurs et non fumeurs sains). Dans une tâche de mémoire de travail visuo-spatiale, ils ont constaté que le sevrage provoque un plus grand déficit de performance chez les schizophrènes – au contraire des contrôles qui s'améliorent au cours du sevrage – et ont conclu que le fait de fumer améliore la mémoire visuo-spatiale, seulement chez les schizophrènes. Cependant, un certain nombre de facteurs confondants n'ont pas été bien pris en compte (voir tableau 9.III).

Howe et Price (2001) ont testé 102 non-fumeurs (âge moyen 63 ans), parents de patients atteints de maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou de trisomie 21. Un traitement par patch de nicotine (7 et 14 mg et placebo) pendant 6 semaines a produit des effets significatifs sur l'apprentissage et la mémoire. Les auteurs concluent que les résultats offrent un support partiel à l'hypothèse que des modifications sub-cliniques des performances cognitives induites par une perte d'efficacité des récepteurs nicotiques peuvent être améliorées par un apport de nicotine. Malheureusement cette étude a été réalisée en ouvert. Knott et coll. (2002) ont testé l'effet de la prise d'une gomme nicotine à 2 mg chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer dans des tâches visuelles et auditives (RVIP et RAIP) en enregistrant les potentiels évoqués cognitifs. Les résultats sont modestes, mais suggèrent une augmentation de l'attention visuelle, sans effet dans la tâche auditive. Levin et coll. (1996) ont traité par patch de nicotine (7 mg, 14 mg et 21 mg) ou placebo des fumeurs schizophrènes abstinents depuis 12 h. L'analyse des résultats s'est faite en fonction de la dose d'halopéridol utilisée en traitement (faible, moyenne ou forte). Dans une batterie de tests, ils ont montré que l'halopéridol avait des effets délétères (dose-dépendants) sur certaines performances (moins de bonnes réponses, TR plus longs), et que la nicotine supprimait cet effet délétère de façon dose-dépendante. Potter et coll. (1999) ont testé un nouvel agoniste nicotinique (ABT-418) administré par patch (6 mg, 12 mg et 23 mg et placebo) pendant 6 heures, chez 6 patients « Alzheimer » non fumeurs. À l'aide d'une batterie de tests cognitifs, ils ont pu montrer une amélioration significative du rappel (total du nombre de mots rappelés), et une diminution des échecs



Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Bernert et coll. (2001)	8 patients (2 F/6 H) non fumeurs avec syndrome de Down (non institutionnalisés)	Simple aveugle, patch 5 mg de nicotine vs placebo, porté pendant 2 h	Potentiels évoqués cognitifs, <i>Digit symbol subtest, Frankfurt attention inventory</i>	Réduction de la latence de l'onde P300 chez 7 sujets. Augmentation de l'amplitude de l'onde P300 chez 6 sujets. Pour le <i>Digit symbol</i> , performance améliorée chez 4 sujets, réduite chez 3 et similaire chez 1. Pour l'attention, performance améliorée chez 7 sujets Conclusions : ces résultats suggèrent que la stimulation des récepteurs nicotiniques centraux puisse avoir un effet cognitif positif chez de jeunes patients atteints de trisomie 21. Remarque : dose faible (patch retiré avant le pic de nicotémie), effectifs faibles, étude pilote
George et coll. (2002)	23 schizophrènes fumeurs (11 F/12 H), 8 schizophrènes non fumeurs (2 F/6 H), 29 fumeurs sains (21 F/8 H), 16 non-fumeurs sains (10 F/6 H)	Double aveugle, recrutement par étude de sevrage (bupropion vs placebo chez schizophrènes ; sélégiline vs placebo chez contrôles). Non fumeurs recrutés séparément par annonce. Test avant arrêt du tabac et à mi-traitement (4 sem.) et en fin de traitement (8 sem. pour contrôles et 10 sem. pour schizophrènes)	Test de mémoire de travail visuo-spatiale (VSWM) et test de Stroop	Les fumeurs schizophrènes ou contrôles sont moins performants que les non-fumeurs contrôles dans la tâche VSWM (après ajustement de l'âge, du niveau d'éducation et des symptômes dépressifs). Le sevrage provoque un plus grand déficit de performance chez les schizophrènes, alors que les contrôles s'améliorent au cours du sevrage. Pas d'effets sur le test de Stroop Conclusions : le fait de fumer améliore la mémoire visuo-spatiale, seulement chez les schizophrènes. Remarque : facteurs confondants possibles par influence des traitements pour l'arrêt du tabac. Faible effectif dans le groupe placebo (2 sch. et 3 contrôles). Abstinence totale non maintenue par l'ensemble des sujets
Howe et Price (2001)	102 non-fumeurs (50 % d'ex-fumeurs) parents de patients « Alzheimer », « Parkinson » ou « Down » (trisomie 21)	Ouvert, comparaison de trois groupes, patch 7 mg, patch 14 mg, et contrôle (pas de patch) portés pendant 6 semaines. Pas de différences de résultats entre 7 et 14 mg, les données ont été regroupées pour l'analyse, étude en ouvert	Test de Stroop, reconnaissance d'objet (par le toucher), fluence verbale, mémoire différée des objets, apprentissage d'une liste de mots, WAIS ( <i>Digit symbol test</i> ), mémoire différée (Buschke) des mots appris	Effets significatifs sur l'apprentissage verbal, l'apprentissage d'objets, le rappel différé et le rappel de mots. Pas d'effet de la nicotine sur la concentration ou la vitesse motrice. Effets plus intenses chez ceux ayant un plus grand déficit mesuré lors du niveau de base Conclusions : les résultats offrent un support partiel à l'hypothèse que des modifications sub-cliniques des performances cognitives induites par une perte d'efficacité des récepteurs nicotiniques peuvent être améliorés par un apport de nicotine.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Knott et coll. (2002)	13 patients (5 F/8 H) « Alzheimer » (6 traités par la tacrine et 7 sans traitement depuis au moins 1 mois), tous non fumeurs	Double aveugle, croisé, administration d'une gomme nicotine à 2 mg ou d'une gomme placebo (2 à 5 jours d'intervalle entre les séances)	Tâches d'attention soutenue RIP auditive et visuelle avec TR et potentiels évoqués cognitifs	Avant intervention, les patients traités par la tacrine présentaient des latences de P300 auditives plus courtes. Pas d'effets de la nicotine sur la tâche auditive. La nicotine augmente l'amplitude de la P300 visuelle dans les deux groupes. Pas d'effets de la nicotine ni de la tacrine sur les TR Conclusions : ces résultats suggèrent une augmentation de l'attention visuelle. Remarque : étude pilote, nécessiterait une répétition des doses
Levin et coll. (1996)	15 fumeurs (3 F/12 H) schizophrènes de 20 à 58 ans abstinents depuis la veille au soir	Double aveugle, traités par patch nicotine à 0, 7, 14 ou 21 mg (jours consécutifs, randomisation de l'ordre des doses). Traités par doses d'halopéridol faibles (n = 6), moyenne (n = 6) ou forte (n = 3), pas de groupe contrôle non abstinents	Tests cognitifs automatisés (TR simple, TR complexe = rotation spatiale), <i>Delayed matching to sample</i> (DMS), tâche de Sternberg (mémoire) et tâche de performance continue (Conners). Analyses en fonction de la dose d'halopéridol	Sous placebo, un effet délétère de l'halopéridol (dose-dépendant) a été observé pour la tâche DMS (réponses correctes diminuées) et le TR complexe (TR augmenté). La nicotine a produit un effet positif dose-dépendant sur la performance mnésique et le TR complexe. Dans la tâche de Conners, la nicotine a réduit la variabilité dans les réponses associée au déficit attentionnel. Conclusions : ces résultats démontrent la suppression par la nicotine de l'effet délétère de l'halopéridol sur les performances et son effet positif sur les fonctions cognitives chez les schizophrènes.
Potter et coll. (1999)	6 non-fumeurs (4 F/2 H), patients « Alzheimer » (MMS = 21,4)	Double aveugle, 4 doses (0,6, 12 et 23 mg) d'agoniste nicotinique (ABT-418) administré par patch pendant 6 h	Batterie de test cognitifs administrés à T0, T2, T6 et T8. Apprentissage verbal et mémoire (mémoire sélective, reconnaissance), apprentissage non verbal et mémoire (acquisition répétée, mémoire spatiale), performance psychomotrice et attention (tâche d'attention soutenue similaire à RVIP). Mesures subjectives	Amélioration significative du rappel (total du nombre de mots rappelés), et des échecs (mots non rappelés) dans la tâche d'apprentissage verbal. Amélioration similaire dans la tâche d'apprentissage non verbal. Pas d'effets significatifs comportementaux, physiologiques ou indésirables Conclusions : ces résultats suggèrent que des agents cholinergiques nicotinniques sélectifs pourraient avoir un rôle dans le traitement des démences. Remarque : le développement de ce produit a été abandonné.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
Seidl et coll. (2000)	5 patients « Down » (trisomie 21) non fumeurs de 20 à 34 ans et 5 contrôles (pas de données démographiques)	Simple aveugle, croisé, patch de 5 mg de nicotine ou placebo, pendant 2 h, administrés à 1 semaine d'intervalle	Mesure des potentiels évoqués cognitifs (P300, tâche de <i>oddball</i> auditif) après retrait du patch. <i>Digit symbol</i> (WAIS-R) <i>sub-test</i>	Pas d'effet chez les contrôles. Effets positifs sur la latence et l'amplitude de l'onde P300 seulement en Cz (pas d'effet en Fz ou Pz). La performance (nombre de réponses correctes) dans la tâche DS a été améliorée chez les patients. Conclusions : ces résultats suggèrent une amélioration de l'attention et du traitement de l'information chez ces patients. Remarque : dose très faible, car patch à 5 mg porté seulement pendant 2 h (alors que le pic plasmatique arrive au bout de 6-8 h). Faible effectif
Silver et coll. (2001)	70 patients « Tourette » non fumeurs (âge moyen 11 ans)	Double aveugle, traitement par patch de nicotine à 7 mg/24 h ou placebo pendant 19 jours. Dose d'halopéridol optimale pendant les 5 premiers jours, puis réduction de 50 % de la dose du jour 6 au jour 33	Echelle d'amélioration clinique (CGI) par clinicien et parents, échelle de sévérité des tics de Yale (YGTSS), effets indésirables, symptômes de sevrage (après arrêt nicotine), nicotineémie	Amélioration de la CGI par la nicotine à J5 et J33 pour l'évaluation par le clinicien, et à J19 pour l'évaluation parentale. L'échelle YGTSS a permis de montrer une amélioration significative des tics moteurs à J5 (tendance à J33, $p = 0,07$ ). Le score de perturbation globale était amélioré à J33. Le score de tics vocaux n'a pas été affecté. Les seuls effets indésirables significativement différents ont été les nausées et les vomissements. Aucun symptôme de sevrage n'a été significatif. La nicotineémie était de 3,5 ng/ml à J5 et de 6,2 ng/ml à J19. Conclusions : la nicotine a permis d'améliorer les symptômes comportementaux à la fois lors de l'utilisation de la dose optimale d'halopéridol, mais aussi lors d'une réduction de la dose de 50 %, et lors de l'arrêt du patch (après 2 semaines). Remarque : confirme plusieurs études pilotes réalisées en ouvert.
Smith et coll. (2002)	31 patients schizophrènes fumeurs (âge moyen 41 ans) abstinentes (10-12 h). Traitements maintenus pendant l'expérience	Double aveugle, croisé, cigarette normale ou dénicotinisée et spray nasal de nicotine (1 mg) et spray placebo. Un sous-groupe de 10 sujets a aussi reçu une dose de spray nasal de 2 mg	Mesure des symptômes positifs et négatifs (PANSS + SANS), batterie de tests neurocognitifs. Mesures de la nicotineémie avant et après administration	La cigarette normale a produit une diminution des symptômes négatifs par rapport à la cigarette dénicotinisée. Pas d'effet sur les symptômes positifs. Pas d'effet du spray nasal de nicotine sur les symptômes négatifs (mais faibles nicotineémies comparées aux cigarettes : spray 4 ng/ml ; cigarette 32 ng/ml ; cigarette dénicotinisée 3,5 ng/ml). Amélioration des performances après spray de nicotine (tâche d'organisation spatiale, certaines mesures de mémoire verbale et tâche de TR de choix), surtout dans le sous-groupe utilisant la dose à 2 mg. Les deux types de cigarettes ont provoqué une amélioration des performances dans la tâche d'organisation spatiale. Conclusions : ces résultats suggèrent que la consommation d'une cigarette permet de réduire les symptômes négatifs de façon transitoire, mais il est difficile de dire si cet effet est dû à la nicotine. La nicotine administrée par spray nasal améliore certains aspects des fonctions cognitives chez les schizophrènes.

Tableau 9.III : Études des effets de la nicotine dans des populations particulières (suite)

Référence	Sujets	Protocole	Mesure	Résultats
White et Levin (1999)	8 patients Alzheimer (5 F/3 H) (MMSE = 19), non fumeurs.	Double aveugle, croisé ; les sujets ont reçu un patch à 5 mg/16 h de nicotine pendant 1 semaine, puis 2 semaines à la dose de 10 mg/16 h, puis à nouveau 1 semaine à la dose de 5 mg/16 h. Après 2 semaines sans traitement, le même protocole était répété avec un patch placebo (ordre inversé pour la moitié des sujets)	Échelles permettant d'évaluer l'impact clinique (ADAS, IDL, PDS, CGI). Batterie de tests neuropsychologiques (ANAM) (TR simple et de choix, traitement cognitif spatial, DMS, test de Stroop et tâche de Sternberg modifiée). Test de performance continue de Conners	Remarque : difficile de conclure, car la cigarette dénicotinisée a produit une nicotémie du même ordre que le spray (mais différence possible au niveau artériel et cérébral), mais n'a pas les mêmes effets que la cigarette normale. La dose plus forte de spray de nicotine n'a été utilisée que chez certains sujets.  Pas d'effets de la nicotine sur l'impact clinique. Pas d'effets de la nicotine sur les tests ANAM (TR et mémoire). Réduction du nombre d'erreurs d'omission dans la tâche de Conners. Effet maintenu dans le temps sur les 4 semaines de traitement nicotine (comparé au placebo). Réduction de la variabilité du TR pour les réponses correctes, maintenue aussi dans le temps. La mesure composite d'attention (prenant en compte à la fois la justesse des réponses et la variabilité du TR) a été améliorée par la nicotine. Conclusions : l'amélioration soutenue de l'attention par la nicotine est encourageante. Le manque d'effets positifs sur les autres tâches peut être dû à une dose trop faible. Remarque : effectifs faibles, dose relativement faible
Wilson et coll. (1995)	6 patients Alzheimer (1 F/5 H) (MMSE = 19,5), non fumeurs depuis au moins 8 ans	Double aveugle, 7 jours sous patch placebo (baseline), 8 jours sous patch à 22 mg/24 h et 7 jours de <i>washout</i> (placebo)	Tests quotidiens évaluant l'apprentissage, la mémoire et le comportement	Amélioration de l'apprentissage pendant la phase nicotine, persistant durant la phase de <i>washout</i> . La mémoire, le comportement et la cognition globale n'ont pas été affectés. Perturbation du sommeil Conclusions : l'utilisation de patch de nicotine fournit une piste pour initier une étude plus approfondie de l'implication du système cholinergique nicotinique dans la maladie d'Alzheimer, et pourrait apporter une certaine amélioration symptomatique chez ces patients. La tolérance est relativement bonne (excepté les troubles du sommeil). Remarque : faible effectif. L'administration limitée au cours de la journée (patch sur 16 h) pourrait réduire les effets perturbateurs du sommeil.

F : femmes ; H : hommes ; TR : temps de réponse ; RVIP : *Rapid visual information processing* ; RIP : *Rapid information processing* ; MMS(E) : *Mini mental state* (examination)

(mots non rappelés) dans une tâche d'apprentissage verbal, et une amélioration similaire dans une tâche d'apprentissage non verbal. Ils n'ont pas noté d'effets significatifs comportementaux, physiologiques ou indésirables. Ces résultats suggèrent que des agents cholinergiques nicotiniques sélectifs pourraient avoir un rôle dans le traitement des démences. Cependant, le développement de ce produit a été abandonné.

Silver et coll. (2001) ont testé l'effet d'un traitement par patch de nicotine (7 mg pendant 19 jours) dans une population de jeunes patients (âge moyen 11 ans) atteints de la maladie de Gilles de la Tourette. La dose d'halopéridol utilisée pour le traitement de leurs symptômes a été réduite de moitié après 5 jours de patch. La nicotine a permis d'améliorer les symptômes comportementaux à la fois lors de l'utilisation de la dose optimale d'halopéridol, mais aussi lors d'une réduction de la dose de 50 %, et lors de l'arrêt du patch (après 2 semaines). Ces résultats confirment plusieurs études antérieures réalisées en ouvert (dont une montrant une amélioration cliniquement significative pendant 4 semaines après seulement 2 jours de traitement par patch) (Dursun et coll., 1994). Smith et coll. (2002) ont testé les effets d'une cigarette normale (1,9 mg de nicotine), d'une cigarette dénicotinisée (0,1 mg de nicotine) et d'un spray nasal de nicotine (1 mg chez l'ensemble des sujets, et 2 mg dans un sous-groupe) chez des patients schizophrènes abstinents (10-12 h). Leurs résultats sont difficiles à interpréter (voir ci-dessous), mais il semble que seule la cigarette normale agisse sur les symptômes négatifs et que seul le spray nasal de nicotine (en particuliers à forte dose) améliore certains aspects des fonctions cognitives.

White et Levin (1999) ont testé l'effet d'un traitement par patch de nicotine (5 mg pendant 1 semaine, puis 10 mg pendant 2 semaines, et 5 mg pendant 1 semaine) ou placebo chez 8 patients « Alzheimer » non fumeurs. Ils ont observé une amélioration soutenue (pendant les 4 semaines de traitement) de l'attention, mais pas d'effet sur des échelles permettant d'évaluer l'impact clinique ni dans les tâches de temps de réaction ou de mémoire. Les auteurs concluent que la dose de nicotine n'était peut-être pas suffisante. Dans une autre étude chez des patients « Alzheimer » (Wilson et coll., 1995), une dose plus forte de nicotine a été utilisée (22 mg), mais seulement pendant 8 jours. Une amélioration des performances d'apprentissage a été observée pendant la phase de traitement, mais aussi pendant la phase post-traitement (*washout*). Cependant, la mémoire, le comportement et la cognition globale n'ont pas été affectés, et des perturbations du sommeil ont été observées. Les auteurs concluent que l'utilisation de patch de nicotine fournit une piste pour initier une étude plus approfondie de l'implication du système cholinergique nicotinique dans la maladie d'Alzheimer, et pourrait apporter une certaine amélioration symptomatique chez ces patients car la tolérance est relativement bonne (exceptés les troubles du sommeil). Sur ce point, l'administration de patch seulement au cours de la journée (sur 16 h), comme dans l'étude de White et Levin (1999), devrait réduire ces effets indésirables.

Bien qu'il soit trop tôt pour envisager la nicotine comme un agent thérapeutique dans les maladies neurologiques ou psychiatriques, elle peut être considérée comme un outil de choix pour étudier ces maladies (Newhouse et coll., 1997 ; Levin et Rezvani, 2000). Les effets rapportés dans les études citées ci-dessus, bien qu'aucune étude ne permette de conclure définitivement, semblent confirmer que la nicotine joue un rôle dans les fonctions cognitives car elles ont en majorité été réalisées chez des non-fumeurs. De plus, la maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte importante de neurones cholinergiques nicotiniques (Whitehouse et coll., 1986), ce qui suggère que les récepteurs nicotiniques pourraient avoir un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif de l'individu sain (Levin, 2002).

Par ailleurs, la plupart des enquêtes épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la consommation de cigarettes et le risque de développer une maladie de Parkinson. Des études chez l'animal ont montré que la nicotine induisait une augmentation de la libération de dopamine dans les structures striatales et la substance noire, et augmentait la stimulation motrice (du moins après exposition prolongée). De tels effets pourraient être bénéfiques pour des parkinsoniens, chez qui il y a une déficience de libération de dopamine. Il reste cependant à déterminer la concentration de nicotine

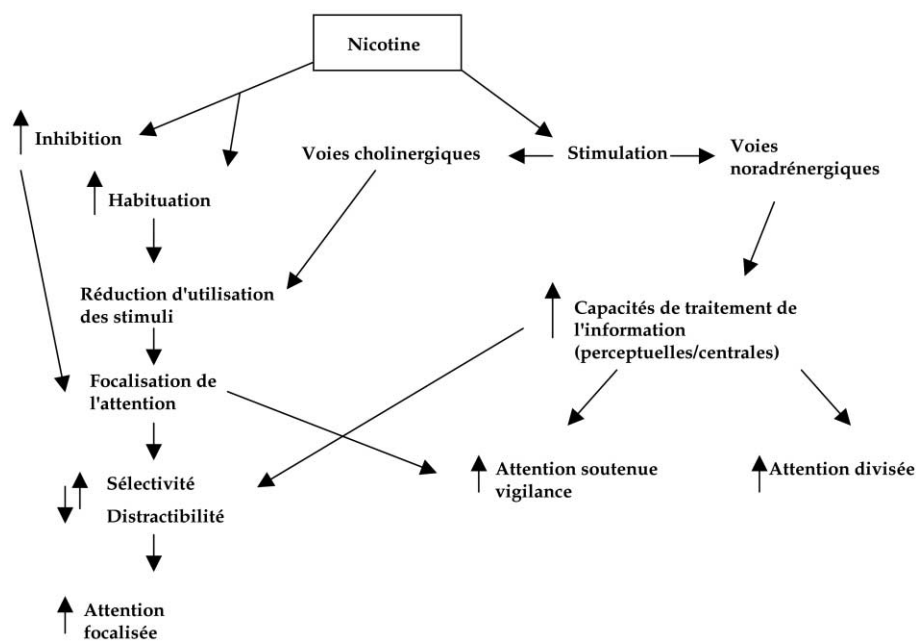


Figure 9.1. Modèle d'allocation de l'attention du rôle renforçateur de la nicotine, indiquant les mécanismes hypothétiques par lesquels la nicotine améliore de façon différentielle l'attention focalisée, soutenue et divisée (d'après Kassel, 1997)

nécessaire pour moduler les mécanismes dopaminergiques, car la plupart des études ont montré des effets à des concentrations très au-dessus de ce qui est observé dans le tabagisme. Un résultat intéressant est que la nicotine semble protéger les neurones dopaminergiques de la dégénérescence induite par des lésions expérimentales dans le cerveau du rat (Janson et coll., 1986 et 1988).

En ce qui concerne l'interprétation des études publiées, l'étude de Smith et coll. (2002) est une bonne illustration de la difficulté de réaliser des études de bonne qualité. Malgré de nombreuses précautions (double aveugle, comparaison d'une cigarette normale, d'une cigarette dénicotinisée et d'un spray nasal de nicotine), il est difficile de tirer des conclusions claires de cette étude. Par exemple, la cigarette dénicotinisée (à 0,1 mg de nicotine et non pas 0,05 mg comme habituellement utilisée dans les autres études), a produit des nicotémies similaires à la dose de spray utilisée chez tous les sujets. Dans les tâches cognitives, le spray nasal a produit des effets supérieurs à la cigarette, ce qui semble surprenant, et dans une tâche de TR de choix, la faible dose de spray nasal a eu des effets supérieurs à la forte dose, alors que le contraire est observé dans la tâche d'orientation spatiale. Les auteurs mettent en garde aussi sur l'interprétation des résultats, car les effets significatifs ne le sont plus lorsqu'ils prennent des critères statistiques plus rigoureux.

**En conclusion**, au vu de la littérature, il semble bien que la nicotine ait des effets positifs sur les fonctions cognitives, l'attention et la mémoire, même si aucune étude ne permet de clore le débat. Les problèmes méthodologiques inhérents à ces études sont considérables, en particulier en ce qui concerne le mode d'administration de la nicotine afin de reproduire au mieux les paramètres pharmacocinétiques de la cigarette (absorption pulmonaire permettant une arrivée très rapide de la nicotine au niveau cérébral). Il faut de plus souligner que l'on ne peut pas réduire le tabagisme à la seule nicotine, et que d'autres composés de la fumée de tabac pourraient être impliqués. Ceci justifierait que l'on étudie de façon très détaillée le comportement tabagique lui-même, ce qui a été fait de façon imparfaite dans la littérature scientifique. L'utilisation de cigarettes dénicotinisées, ou de cigarettes dont on pourrait faire varier le rendement de certains composés, devrait être fortement recommandée. Malheureusement, en dehors de l'industrie du tabac, qui ne peut collaborer à ce type de recherches, nous ne disposons pas en France de ressources pour développer et obtenir ces outils.

La revue de cette littérature suggère que le niveau de difficulté des tâches cognitives évaluées est un facteur important pour révéler les effets de la cigarette ou de la nicotine. En effet, les études les plus concluantes ont utilisé des tâches d'une complexité plus élevée. L'amélioration rapportée chez des patients déficitaires (maladie d'Alzheimer, de Parkinson...) semble aller dans ce sens.

Le débat sur les effets directs de la nicotine, par rapport aux effets indirects de recouvrement des déficits induits par l'abstinence, reste quant à lui toujours

ouvert. Il est fort probable que les deux coexistent. Si les effets de l'abstinence sont clairement impliqués dans le maintien de la dépendance au tabac (sans oublier les autres facteurs psychologiques, sociaux ou culturels), il reste à déterminer si des effets positifs directs sont susceptibles d'avoir un rôle majeur dans l'initiation au tabagisme et le développement de la dépendance.

Beaucoup d'études semblent indiquer que l'amélioration de l'attention par la nicotine puisse avoir un rôle clé dans son pouvoir renforçateur. Cet effet est souvent lié à un possible effet de filtration de l'information lié à la nicotine, celle-ci permettant au fumeur de focaliser son attention sur les seuls stimuli pertinents, et de négliger les stimuli non pertinents. Une revue de la question par Kassel (1997) propose une hypothèse alternative au simple modèle de filtration de l'information : le modèle d'allocation de l'attention. Ce modèle propose une piste de recherche qui implique non seulement le système cholinergique, mais aussi le système noradrénergique, et qui prend aussi en compte l'augmentation des capacités de traitement de l'information et non pas seulement la focalisation de l'attention (figure 7.1). Cette hypothèse nécessiterait d'être testée dans les futurs axes de recherche sur la dépendance au tabac.

Les études chez l'homme sont complexes et certaines questions ne peuvent être abordées que par des études animales (par exemple les problèmes liés à l'initiation au tabagisme). S'il est difficile de trouver des réponses définitives dans la littérature sur le comportement humain, un grand nombre d'études animales semblent confirmer les résultats positifs partiels (Stevens et Wear, 1997 ; Levin et Simon, 1998 ; Prendergast et coll., 1998 ; Buccafusco et coll., 1999 ; Rezvani et Levin, 2001 ; Hahn et Stolerman, 2002 ; Levin, 2002), en particulier en ce qui concerne l'implication de la dopamine (Hahn et coll., 2002 ; Laviolette et van der Kooy, 2003) ou d'autres neurotransmetteurs, comme la noradrénaline (Fu et coll., 2001).

Les effets pharmacodynamiques de la nicotine devraient être pris en compte dans les projets d'étude de son influence sur les performances humaines, car on ne sait pas encore si les effets aigus observés sont ou non soumis à tolérance. La facilitation de la performance, perçue comme un renforcement, pourrait s'éteindre au cours de la journée comme d'autres effets de la nicotine. Des études de la tolérance chronique sur les effets comportementaux de la nicotine sont nécessaires, et pour cela la comparaison de fumeurs réguliers et occasionnels pourrait être utile (Perkins et coll., 1997, 1999, 2001a et b), de même que des études sur le rôle possible de la désensibilisation des récepteurs nicotiques dans les mécanismes de tolérance (Buisson et Bertrand, 2002).

Finalement, il faut considérer que les effets prédominants de la nicotine chez les individus peuvent être différents, car les fumeurs ne fument pas tous pour les mêmes raisons, et que les motivations (récompenses) à fumer peuvent varier en fonction des situations.



## BIBLIOGRAPHIE

- ANOKHIN AP, VEDENIAPIN AB, SIREVAAG EJ, BAUER LO, O'CONNOR SJ et coll. The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, **149** : 409-413
- ARMITAGE AK, HALL GH, SELLERS CM. Effects of nicotine on electrocortical activity and acetylcholine release from the cat cerebral cortex. *Br J Pharm* 1969, **35** : 152-160
- ASHTON H, GOLDING JF. Smoking : motivation and models. In : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 21-56
- BALDINGER B, HASENFRATZ M, BATTIG K. Comparison of the effects of nicotine on a fixed rate and a subject-paced version of the rapid information processing task. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **121** : 396-400
- BATES T, MANGAN G, STOUGH C, CORBALLIS P. Smoking, processing speed and attention in a choice reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **120** : 209-212
- BERNERT G, SUSTROVA M, SOVCIKOVA E, SEIDL R, LUBEC G. Effects of a single transdermal nicotine dose on cognitive performance in adults with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 2001, **61** : 237-245
- BUCCAFUSCO JJ, JACKSON WJ, JONNALA RR, TERRY AV Jr. Differential improvement in memory-related task performance with nicotine by aged male and female rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 681-690
- BUISSON B, BERTRAND D. Nicotine addiction : the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 130-136
- CHURCH RE. Smoking and the human EEG. In : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 115-140
- DAVRANCHE K, AUDIFFREN M. Effects of a low dose of transdermal nicotine on information processing. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 275-285
- DOMINO EF, MINOSHIMA S, GUTHRIE SK, OHL L, NI L et coll. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience* 2000, **101** : 277-282
- DOMINO EF. Nicotine and tobacco dependence : normalization or stimulation ? *Alcohol* 2001, **24** : 83-86
- DONCHIN E. Event-related brain potentials : a tool in the study of human information processing. In : Evoked potentials and behavior. BEGLEITER H ed, Plenum, New York 1979 : 13-75
- DONCHIN E, KARIS D, BASHORE T, COLES M, GRATTON G. Cognitive psychophysiology and human information processing. In : Psychophysiology : Systems, processes and applications. COLES M, DONCHIN E, PORGES S eds, Guilford, New York 1986 : 244-267
- DURSUM SM, REVELEY MA, BIRD R, STIRTON F. Long lasting improvement of Tourette's syndrome with transdermal nicotine. *Lancet* 1994, **344** : 1577
- ERNST M, HEISHMAN SJ, SPURGEON L, LONDON ED. Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001a, **25** : 313-319

ERNST M, MATOCHIK JA, HEISHMAN SJ, VAN HORN JD, JONS PH et coll. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001b, **98** : 4728-4733

FOULDS J, STAPLETON J, SWETTENHAM J, BELL N, MCSORLEY K, RUSSELL MA. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **127** : 31-38

FRIEDMAN A, STANTON JP, GNJIDIC M, FANT RV, PICKWORTH WB. Delayed auditory feedback during smoking cessation. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998, **20** : 147-153

FU Y, MATTA SG, BROWER VG, SHARP BM. Norepinephrine secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats during unlimited access to self-administered nicotine : an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 2001, **21** : 8979-8989

GEORGE TP, VESSICCHIO JC, TERMINE A, SAHADY DM, HEAD CA et coll. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002, **26** : 75-85

GHATAN PH, INGVAR M, ERIKSSON L, STONE-ELANDER S, SERRANDER M et coll. Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 179-189

GILBERT DG. Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull* 1979, **86** : 643-661

HAHN B, SHOAB M, STOLERMAN IP. Nicotine-induced enhancement of attention in the five-choice serial reaction time task : the influence of task demands. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **162** : 129-137

HAHN B, STOLERMAN IP. Nicotine-induced attentional enhancement in rats - effects of chronic exposure to nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27** : 712-722

HEISHMAN SJ, TAYLOR RC, HENNINGFIELD JE. Nicotine and smoking : A review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 345-395

HEISHMAN SJ, HENNINGFIELD JE. Tolerance to repeated nicotine administration on performance, subjective, and physiological responses in nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, **152** : 321-333

HENNINGFIELD JE, LONDON E, BENOWITZ NL. Arterial-venous differences in plasma concentrations of nicotine after cigarette smoking. *JAMA* 1990, **263** : 2049-2050

HOBSON J, BRASIER M. The reticular formation revisited. Raven Press, New York 1980.

HOULIHAN ME, PRITCHARD WS, ROBINSON JH. Effects of smoking/nicotine on performance and event-related potentials during a short-term memory scanning task. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **156** : 388-396

HOWE MN, PRICE IR. Effects of transdermal nicotine on learning, memory, verbal fluency, concentration, and general health in a healthy sample at risk for dementia.

HUGHES JR, HIGGINS ST, HATSUKAMI D. Effects of abstinence from tobacco : a critical review. *In* : Research advances in alcohol and drug problems, Vol. 10. KOZLOWSKI LT, ANNIS HM, CAPPELL HD, GLASER FB, GOODSTADT MS et coll. eds, Plenum Publishing Corporation, New York 1990 : 317-398

ILAN AB, POLICH J. Tobacco smoking and memory scanning : behavioral and event-related potential effects. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 233-240

JANSON AM, FUXE K, KITAYAMA I, HARFSTRAND A, AGNATI LF. Morphometric studies on the protective action of nicotine on the substantia nigra dopamine nerve cells after partial hemitransection in the male rat. *Neurosci Lett* 1986, Suppl **26** : S88

JANSON AM, FUXE K, AGNATI LF, KITAYAMA I, HARFSTRAND A, ANDERSON K, GOLDSTEIN M. Chronic nicotine treatment counteracts the disappearance of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies, dendrites and terminals in the mesostriatal dopamine system of the male rat after partial hemitransection. *Brain Res* 1988, **455** : 332-345

KASSEL JD. Smoking and attention : a review and reformulation of the stimulus-filter hypothesis. *Clin Psychol Rev* 1997, **17** : 451-478

KNOTT VJ. Brain event-related potentials (ERPs) in smoking performance research. *In* : Smoking and human behavior. NEY T, GALE A eds, John Wiley and Sons Ltd, New York 1989 : 93-114

KNOTT VJ, VENABLES PH. EEG alpha correlates of non-smokers smoking, and smoking deprivation. *Psychophysiology* 1977, **14** : 150-156

KNOTT V, MOHR E, MAHONEY C, ENGELAND C, ILIVITSKY V. Effects of acute nicotine administration on cognitive event-related potentials in tacrine-treated and non-treated patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002, **45** : 156-160

KUMAR R, COOKE EC, LADER MH, RUSSELL MAH. Is nicotine important in tobacco smoking ? *Clin Pharmacol Ther* 1977, **21** : 520-529

LANGLEY JN. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *J Physiol* 1905, **33** : 374-413

LANGLEY JN. On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of "receptive" substances. *J Physiol* 1907, **36** : 347-384

LAVIOLETTE SR, VAN DER KOOY D. Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 50-59

LAWRENCE NS, ROSS TJ, STEIN EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 2002, **36** : 539-548

LE HOUZEC J. Nicotine : abused substance and therapeutic agent. *J Psychiatry Neurosci* 1998, **23** : 95-108

LE HOUZEC J, BENOWITZ NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991, **12** : 681-699

LE HOUZEC J, HALLIDAY R, BENOWITZ NL, CALLAWAY E, NAYLOR H, HERZIG K. A low dose of subcutaneous nicotine improves information processing in non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1994, **114** : 628-634

LEVIN ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002, **53** : 633-640

LEVIN ED, WILSON W, ROSE JE, MCEVOY J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996, **15** : 429-436

LEVIN ED, SIMON BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **138** : 217-230

LEVIN ED, REZVANI AH. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 2000, **393** : 141-146

LINDGREN M, MOLANDER L, VERBAAN C, LUNELL E, ROSEN I. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine-a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **145** : 342-350

MANCUSO G, WARBURTON DM, MELEN M, SHERWOOD N, TIRELLI E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **146** : 199-204

MCCARTHY G, DONCHIN E. A metric for thought : a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981, **211** : 77-80

MCDONOUGH BE, WARREN CA. Effects of 12-h tobacco deprivation on event-related potentials elicited by visual smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **154** : 282-291

MCKENNEL AC. Smoking motivation factors. *Br J Soc Clin Psychol* 1970, **9** : 8-22

MIN SK, MOON IW, KO RW, SHIN HS. Effects of transdermal nicotine on attention and memory in healthy elderly non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **159** : 83-88

NEWHOUSE PA, POTTER A, LEVIN ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997, **11** : 206-228

PARKIN C, FAIRWEATHER DB, SHAMSI Z, STANLEY N, HINDMARCH I. The effects of cigarette smoking on overnight performance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 172-178

PERKINS KA, SANDERS M, D'AMICO D, WILSON A. Nicotine discrimination and self-administration as a function of smoking status. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, **131** : 361-370

PERKINS KA, SANDERS M, FONTE C, WILSON AS, WHITE W et coll. Effects of central and peripheral nicotinic blockade on human nicotine discrimination. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 158-164

PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, GROBE JE, SANDERS M et coll. Dissociation of nicotine tolerance from tobacco dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001a, **296** : 849-856

- PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, SANDERS M, GROBE J et coll. Quitting cigarette smoking produces minimal loss of chronic tolerance to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001b, **158** : 7-17
- PICKWORTH WB, FANT RV, BUTSCHKY MF, HENNINGFIELD JE. Effects of mecamylamine on spontaneous EEG and performance in smokers and non-smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 181-187
- PINEDA JA, HERRERA C, KANG C, SANDLER A. Effects of cigarette smoking and 12-h abstention on working memory during a serial-probe recognition task. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **139** : 311-321
- POTTER A, CORWIN J, LANG J, PIASECKI M, LENOX R, NEWHOUSE PA. Acute effects of the selective cholinergic channel activator (nicotinic agonist) ABT-418 in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **142** : 334-342
- PRENDERGAST MA, JACKSON WJ, TERRY AV Jr, DECKER MW, ARNERIC SP, BUCCAFUSCO JJ. Central nicotinic receptor agonists ABT-418, ABT-089, and (-)-nicotine reduce distractibility in adult monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **136** : 50-58
- PRITCHARD WS, ROBINSON JH. Distinguishing withdrawal relief from absolute facilitation : commentary on Bell et al. *Nicotine Tob Res* 2000, **2** : 217-222
- REZVANI AH, LEVIN ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 258-267
- ROUTTENBERG A. The two-arousal hypothesis : reticular formation and limbic system. *Psychol Rev* 1968, **75** : 51-80
- RUSSELL MAH, PETO J, PATEL UA. The classification of smoking by factorial structure of motives. *J R Stat Soc [Ser A]* 1974, **137** : 313-346
- SAKURAI Y, KANAZAWA I. Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Hum Psychopharmacol* 2002, **17** : 369-373
- SEIDL R, TIEFENTHALER M, HAUSER E, LUBEC G. Effects of transdermal nicotine on cognitive performance in Down's syndrome. *Lancet* 2000, **356** : 1409-1410
- SILAGY C, LANCASTER T, STEAD L, MANT D, FOWLER G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford : Update Software (<http://www.update-software.com/cochrane/>)
- SILVER AA, SHYTLER RD, PHILIPP MK, WILKINSON BJ, MCCONVILLE B, SANBERG PR. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder : a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001, **62** : 707-714
- SMITH RC, SINGH A, INFANTE M, KHANDAT A, KLOOS A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27** : 479-497
- STEIN EA, PANKIEWICZ J, HARSCH HH, CHO JK, FULLER SA et coll. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain : a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1009-1015
- STEVENS KE, WEAR KD. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 869-874

- STOUGH C, MANGAN G, BATES T, FRANK N, KERKIN B, PELLETT O. Effects of nicotine on perceptual speed. *Psychopharmacology (Berl)* 1995, **119** : 305-310
- TAIT R, MARTIN-IVERSON M, MICHIE PT, DUSCI L. The effects of cigarette consumption on the Sternberg visual memory search paradigm. *Addiction* 2000, **95** : 437-446
- THOMPSON JC, WILBY G, STOUGH C. The effects of transdermal nicotine on inspection time. *Hum Psychopharmacol* 2002, **17** : 157-161
- USDHHS (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) The health consequences of smoking. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No(CDC) 88-8406, 1988 : 643p
- VANDERWOLF CH, ROBINSON TE. Reticulo-cortical activity and behavior : A new critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behav Brain Sci* 1981, **4** : 459-514
- WARBURTON DM. The functions of smoking. In : Tobacco smoke and nicotine. MARTIN WR, VAN LOON GR, IWAMOTO ET, DAVIS L eds, Plenum Press, New York 1987 : 51-61
- WARBURTON DM, MANCUSO G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology (Berl)* 1998, **135** : 305-310
- WARBURTON DM, SKINNER A, MARTIN CD. Improved incidental memory with nicotine after semantic processing, but not after phonological processing. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **153** : 258-263
- WESNES K, WARBURTON DM. Smoking, nicotine and human performance. In : Nicotine and the tobacco smoking habit. BALFOUR DJK ed, Pergamon Press, Oxford 1984 : 133-152
- WHITE HK, LEVIN ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, **143** : 158-165
- WHITEHOUSE PJ, MARTINO AM, ANTUONO PG, LOWENSTEIN PR, COYLE JT et coll. Nicotinic acetylcholine binding in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986, **371** : 146-151
- WILSON AL, LANGLEY LK, MONLEY J, BAUER T, ROTTUNDA S et coll. Nicotine patches in Alzheimer's disease : pilot study on learning, memory, and safety. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 509-514