

Altérations cognitives liées au tabac

Marie Lecacheux¹, Laurent Karila², Henri-Jean Aubin¹, Patrick Dupont¹,
Amine Benyamina¹, Judith Maman¹, Amandine Lebert¹, Michel Reynaud¹

1. Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, INSERM U669, Paris, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, F-94804 Villejuif, France
2. Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, CEA-INSERM U797, Orsay, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, F-94804 Villejuif, France

Reçu le 29 juillet 2008
Accepté le 30 janvier 2009

Disponible sur internet le :
7 août 2009

Correspondance :

Marie Lecacheux, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, INSERM U669, Psychiatrie-addictologie, 12 avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94800 Villejuif, France.
marie.lecacheux@pbr.aphp.fr

Summary

Cognitive modifications associated with tobacco smoking

Introduction > Tobacco is an important source of somatic diseases and causes high mortality. It is associated with cognitive disorders which tend to maintain addictive mechanisms. In the short term, the nicotine contained in tobacco enhances attention and memory.

Method > To realize this review, we made a research, we made a research on medline, embase, psycinfo, google scholar using the single or combined key-words « tobacco », « nicotine », « addiction », « dependence », « cognitive disorders », « executive function », « memory », « attention », « neuropsychological ». We selected English or French articles from 1987 to 2008 by privileging controlled studies.

Results > This effect can be observed in smokers (with or without withdrawal symptoms), non-smokers and in patients suffering from cognitive disorders. In the long term, tobacco accelerates dementia processes. It is associated with an increased risk of cognitive deterioration. This deterioration concerns mainly memory and processing speed. These results were reported in prospective studies. They contradict early reports, that suggested smoking could actually be protective against certain central neural system disorders. These early results relayed on case-control studies, which were certainly biased by a "healthy survival effect". Further studies

Résumé

Introduction > Le tabac est à l'heure actuelle la plus importante source d'exposition toxique pour les humains, à l'origine d'une forte morbidimortalité somatique. Il est associé à des altérations cognitives qui contribuent à maintenir les phénomènes addictifs.

Méthode > Pour réaliser cette revue de littérature, nous avons effectué une recherche sur medline, embase, psycinfo, google scholar avec les mots-clés seuls ou en combinaison : « tobacco », « nicotine », « addiction », « dependence », « cognitive disorders », « executive function », « memory », « attention », « neuropsychological ». Nous avons sélectionné des articles de 1987 à 2008 en langue anglaise ou française en privilégiant les études contrôlées.

Résultats > À court terme, la nicotine contenue dans le tabac induit une stimulation attentionnelle et mnésique. Cet effet est observé chez les sujets fumeurs (avec ou sans symptômes de sevrage), non-fumeurs et chez des sujets atteints de maladies provoquant des altérations cognitives. À long terme, le tabagisme est associé à une détérioration cognitive accrue portant surtout sur les performances mnésiques et les vitesses de traitement et à une augmentation des processus démentiels. Ces résultats ont été tirés d'études prospectives. Ils contredisent les résultats des premières études cas-témoins réalisées, selon lesquelles le tabagisme avait un effet protecteur vis-à-vis de certaines maladies du système nerveux central mais qui comportaient un biais de sélection de type « healthy survivor ».

are required to evaluate nicotine's long term effect and its potential efficacy in treating and preventing cognitive disorders or dementia.

Le tabac est probablement à l'heure actuelle la plus importante source d'exposition toxique pour les humains. Il est à l'origine d'une augmentation de l'incidence de nombreuses maladies cancéreuses, cardiovasculaires, respiratoires et autres. Il est, dans les pays industrialisés, la première cause de décès évitables. En France, il est à l'origine de 66 000 décès prématurés par an [1] et les prévisions tablent sur 165 000 morts liés au tabac d'ici à 2020.

Malgré cette forte morbidité prématurée attribuable au tabac, des recherches récentes ont suggéré que le tabagisme pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de certaines maladies du système nerveux central telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson [2-4]. Cependant, ces travaux, se fondant sur des études cas-témoins d'adultes âgés, pourraient être biaisés par l'effet « survivant » et sont contredits par les résultats des études prospectives.

Au niveau épidémiologique, le tabagisme en France tend à diminuer progressivement. Selon le bilan 2007 des données relatives au tabac réalisé par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies, les ventes de cigarettes en France métropolitaine seraient en très légère baisse (- 1,48 %) par rapport à 2006. Sur la période 2000-2007, les niveaux de ventes ont reculé en 2003 et 2004, après les fortes hausses du prix des cigarettes et sont stables depuis. Les ventes annuelles ont ainsi été réduites de 32 % par rapport à 2002 [5]. Chez les jeunes, l'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la Défense) de 2005 incluant les jeunes de 17 ans montre une baisse de la proportion de fumeurs quotidiens et de fumeurs de moins de 10 cigarettes par jour [6]. Cette décroissance est confirmée par le baromètre Santé 2005, qui montre chez les jeunes Français de 12 et 15 ans une diminution de la proportion de fumeurs de 14,4 % en 2000 à 8,6 % en 2005 et chez les 16-19 ans de 43,9 % à 34,2 %. Cette diminution du tabagisme chez les jeunes est particulièrement intéressante, l'initiation précoce du tabac étant un fort facteur de risque de dépendance ultérieure.

La notion d'addiction se caractérise par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. Concernant le tabac, des définitions plus spécifiques sont proposées, telles que celles de Gilbert Lagrue : « le tabagisme est un comportement résultant d'un apprentissage, renforcé par une dépendance dont la nicotine est le principal responsable ». Ce modèle de comportement inadapté implique que des fonctions cognitives soient atteintes. Les fonctions

Des études sont nécessaires pour évaluer l'effet à long terme de la nicotine, et son indication potentielle dans le traitement et la prévention des altérations cognitives liées aux processus démentiels.

cognitives, encore appelées fonctions supérieures, sont l'ensemble des fonctions par lesquelles un individu acquiert la conscience des événements et des objets de son environnement. L'attention, la mémoire et les fonctions exécutives en font partie. Les fonctions exécutives correspondent à la capacité de penser de façon abstraite, de planifier, d'initier, d'organiser dans le temps, de contrôler et arrêter un comportement complexe.

Parmi les 4 700 constituants du tabac, la nicotine est le plus impliqué dans son potentiel addictif. Elle agit au niveau du système cholinergique par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Parmi les autres composants de la fumée de cigarette, beaucoup sont associés à une toxicité cérébrale, comme le chlorure de vinyl, le cyanure d'hydrogène et l'arsenic. D'autres composants peuvent avoir un effet négatif local sur le tractus pulmonaire et sur le cerveau après passage systémique suite à l'absorption au niveau pulmonaire. C'est le cas de l'acroléine, de l'acétaldéhyde, du formaldéhyde et du cadmium. L'ammoniaque, le crésol, le catéchol, le monoxyde de carbone, l'hydroquinone, le plomb, le méthyl-éthyl-cétone, l'acide nitrique, le phénol, le styrène, le toluène et le butane ont, quant à eux, des effets au niveau cardiovasculaire et nerveux central [7].

L'étude des altérations cognitives associées au tabac comporte un double intérêt. D'une part, ces altérations cognitives observées chez les fumeurs peuvent contribuer à entretenir l'addiction au tabac. Mieux les analyser pourrait ainsi permettre de mieux traiter ce trouble, notamment à l'aide de thérapies de réhabilitation cognitive. D'autre part, nous l'avons vu, un des constituants du tabac, la nicotine, semble avoir un effet bénéfique sur les performances cognitives. La question de l'effet de la nicotine et du tabac, à court et long terme se pose donc, notamment chez les personnes ayant des maladies psychiatriques ou neurologiques.

Dans cette revue de littérature, nous faisons le point sur l'état des connaissances sur les différentes altérations cognitives en lien avec le tabagisme. Nous abordons d'abord les altérations observables à court terme, que nous divisons en atteintes des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire. Puis, nous décrivons les altérations cognitives observées à long terme.

Méthodes

Pour réaliser cette revue de littérature, nous avons effectué une recherche sur medline, embase, psycinfo, google scholar avec les mots-clés seul ou en combinaison : « tobacco »,

« nicotine », « addiction », « dépendance », « cognitive disorders », « executive function », « memory », « attention », « neuropsychological ». Nous avons sélectionné des articles de 1987 à 2008 en langue anglaise ou française en privilégiant les études contrôlées. Concernant les études portant sur les effets à court terme, nous avons pris en compte les travaux évaluant l'effet du tabac et/ou de la nicotine sur des sujets fumeurs non en sevrage ou des non fumeurs. Nous n'avons pas pris en compte les *case-reports*, ni les communications personnelles, ni les études portant sur l'animal. Les études ne montrant pas de relation entre tabagisme et fonctions cognitives ont été prises en compte. Le nombre de références ainsi obtenues s'élevait à 78.

Résultats

Tabac, nicotine et altérations cognitives à court terme

Beaucoup d'études, surtout antérieures à 2000 ont été réalisées sur des sujets fumeurs en sevrage. Les effets positifs de la nicotine ou du tabac observés pouvaient donc être dus à la résolution des symptômes de sevrage [8]. Dans cette revue de littérature, nous avons favorisé les études récentes portant sur des sujets non-fumeurs ou fumeurs non en sevrage pour éviter ce facteur de confusion.

Tabac, nicotine et fonctions exécutives

Tabac, nicotine et prise de décision

Les atteintes cognitives retentissant sur la prise de décision sont évaluées par différents tests, dont l'*Iowa gambling task* (IGT). Pendant cette épreuve, le sujet doit prendre des décisions lors d'un jeu de cartes, au vu des gains et des pertes induits par ses choix précédents. Les patients peuvent être divisés en 3 sous-groupes en fonction de leurs performances : ceux dont les performances sont normales, ceux dont les performances sont identiques à celles des patients souffrant de lésions du lobe frontal, qui choisissent systématiquement les récompenses immédiates, malgré leur connaissance du fait que cette stratégie mène à des pertes de gain au long terme, et ceux qui ont une hypersensibilité à la récompense, qu'elle soit immédiate ou différée, quelles que soient les conséquences à long terme [9]. L'appartenance aux 2 derniers groupes constitue un facteur de risque pour le développement d'un trouble addictif et d'une rechute [10,11].

Plusieurs travaux ont étudié l'impulsivité de la prise de décision des patients addictés au tabac. Plusieurs tests peuvent être utilisés, notamment l'IGT déjà évoquée plus haut. Une étude a été réalisée chez des adolescents et montrait que ceux ayant fumé dans les 7 derniers jours avaient des résultats à l'IGT significativement plus perturbés que les non-fumeurs et que les adolescents ayant fumé dans le mois précédant [11]. Les adolescents ayant fumé dans les 7 derniers jours exprimaient également une plus forte susceptibilité de fumer de nouveau.

Les déficits constatés à l'IGT à ce stade précoce de consommation n'étant probablement pas dus au tabac (exposition trop faible), ils signeraient donc une vulnérabilité au tabagisme, non induite directement par ce toxique.

Le *Delay discounting task* peut également être utilisé : lors de ce test, les participants doivent choisir entre une récompense modérée délivrée immédiatement et une récompense plus élevée délivrée après un certain délai. L'importance de la récompense délivrée immédiatement est progressivement augmentée jusqu'à ce que le participant la choisisse plutôt que la récompense plus importante délivrée après un certain délai. L'addiction au tabac est associée à des prises de décision plus impulsives comparée au groupe témoin non-fumeur, ce qui se traduit par la préférence d'une récompense immédiate même faible [12-14]. Si la récompense est constituée de cigarettes [13,15] ou si le sujet est en période de sevrage, la valeur de la récompense immédiate préférée peut être encore plus faible [15]. Un environnement associé au tabagisme n'augmente pas l'impulsivité évaluée par le *Delay discounting task* [16].

Tabac, nicotine et contrôle inhibiteur

Le contrôle inhibiteur peut être évalué par différents tests dont le *stroop* et le *Go-No-Go*. Les données concernant l'effet de la nicotine sur les performances au test *stroop* sont divergentes. L'effet de l'administration de nicotine sous forme de gomme de 2 ou 4 mg ou de cigarette sur le test *stroop* classique comparé au placebo n'a pas été mis en évidence chez 12 fumeurs en sevrage depuis 12 heures [17]. Ces résultats ne sont pas confirmés par l'étude de Zack *et al.* de 2001 [18,19], dans laquelle les performances de 16 fumeurs adolescents en sevrage sont significativement améliorées après la reconsommation de tabac.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les performances au *stroop* et au *Go-No-Go* d'un groupe d'adolescents fumeurs non en sevrage et de non-fumeurs [19]. Les fumeurs réalisent également des performances significativement inférieures comparées aux non-fumeurs à l'épreuve du *stroop* modifié, où les mots utilisés sont en rapport avec le tabac [20]. Ces résultats, traduisant un biais attentionnel, sont observés chez les adultes [16] et les adolescents [18]. Les performances des fumeurs sont significativement plus faibles au test *stroop* modifié comparé au test *stroop* classique [16]. Elles sont également diminuées en présence de stimuli liés au tabac [20].

Tabac, nicotine et attention

Parmi les études réalisées chez des non-fumeurs et des fumeurs non en sevrage, les effets aigus de la nicotine et du tabac le plus souvent observés sont une stimulation de l'attention visuelle [21], soutenue [22-24] (*tableau I*). Une stimulation de l'attention sélective est également retrouvée chez les sujets ayant un trouble « hyperactivité déficit de l'attention »

TABLEAU I
Effets de la nicotine et du tabac sur l'attention

Auteur, année, [réf]	Fonction cognitive	Participants	Nicotine	Résultats
Pritchard <i>et al.</i> , 1992 [24]	Attention soutenue : <i>Continuous performance task</i>	24 fumeurs non en sevrage	1 cigarette avant le test	TR* avec cigarette (403,2 ms) < TR* sans cigarette (420,2 ms) p < 0,05
Foulds <i>et al.</i> , 1996 [22]	Attention soutenue : RVIP***	18 fumeurs en sevrage, 18 non-fumeurs (<i>crossover</i>)	0,3 mg nicotine vs 0,6 mg nicotine vs placebo injecté en SC**	TR* au RVIP*** : changement pré-post-injection avec placebo (+ 7,1 ms) < avec 0,6 mg de nicotine (- 48 ms) chez non-fumeurs
Levin <i>et al.</i> , 1998 [23]	Attention soutenue : <i>continuous performance task</i>	11 non-fumeurs	Patch de nicotine 7 mg/j pendant 4,5 h vs placebo	Erreurs d'omission avec nicotine (0,2 ± 0,2) < erreurs avec placebo (1 ± 0,32), p < 0,05
Ernst <i>et al.</i> , 2001 [21]	Attention visuelle : <i>2-letter search task</i>	14 fumeurs en sevrage, 15 ex-fumeurs, 9 non-fumeurs	4 mg nicotine (gomme) vs placebo	TR* avec nicotine (470,5 ± 152,7 ms) < TR avec placebo (503,8 ± 172,2 ms), p = 0,006

TR* : temps de réaction, SC** : sous-cutané ; RVIP*** : *rapid visual information processing*.

[25], chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [26], de schizophrénie [27,28]. L'effet de la nicotine sur les symptômes cognitifs de maladie de Parkinson a fait l'objet de plusieurs études dont les résultats sont contradictoires. Kelton *et al.* ont observé une diminution des temps de réaction chez des patients parkinsoniens non-déments après administration aiguë de nicotine [29], mais ces améliorations, qui pourraient être liées à un biais de pratique n'ont pas été confirmées par Lemay *et al.* [30]. L'effet cognitif de la nicotine le plus souvent répliqué serait l'amélioration des performances et des temps de réaction lors des tâches requérant une attention soutenue chez des individus dépendant au tabac [31-33].

Cet effet positif de la nicotine sur les performances attentionnelles en dehors du sevrage n'est pas confirmé par toutes les études [7,34].

Tabac, nicotine et mémoire

Selon certaines études, la nicotine et le tabac induiraient une stimulation de la mémoire de reconnaissance selon une relation dose-dépendante [35], de la mémoire à court terme [22,36] et de la mémoire prospective (capacité de se rappeler des choses que l'on doit faire à un moment donné) [37] (tableau II). La nicotine provoquerait une amélioration des performances mnésiques chez des patients atteints de maladie

TABLEAU II
Effets de la nicotine et du tabac sur la mémoire

Auteur, année, [réf]	Fonction cognitive	Nicotine	Participants	Résultats
Perkins <i>et al.</i> , 1994 [35]	Mémoire de reconnaissance (tâche de reconnaissance de mots)	0-2 µg/kg nicotine en spray nasal	17 fumeurs en sevrage, 18 non-fumeurs	Augmentation du %RC* proportionnelle à la concentration plasmatique de nicotine dans les 2 groupes (p < 0,05)
Foulds <i>et al.</i> , 1996 [22]	Mémoire à court terme (<i>digit recall task</i>)	0,3 ou 0,6 mg nicotine sous-cutanée ou placebo	18 fumeurs en sevrage, 18 non-fumeurs (<i>cross over</i>)	TR* après 0,3 mg de nicotine (0,13 s) < TR après 0,6 mg de nicotine (0,34 s) < TR après placebo (0,49 s), p < 0,05
Phillips <i>et al.</i> , 1998 [36]	Mémoire à court terme (rappel de mots)	Gomme de 2 mg de nicotine vs placebo	60 fumeurs non-en sevrage, 60 non-fumeurs	SR** après nicotine chez fumeurs (15,34) et non-fumeurs (14,54) > SR** après placebo (12,8 et 12,17) p < 0,0001

%RC* : pourcentage de réponses correctes, SR** : score de rappel.

d'Alzheimer [38], et chez des patients atteints de schizophrénie [27,39]. Cependant, en 2006, Smith *et al.* [28], n'ont pas pu répliquer les effets positifs sur la mémoire verbale de l'administration de nicotine en spray observés chez les patients schizophrènes et concluaient que la pertinence de l'utilisation de la nicotine dans le traitement des déficits cognitifs de la schizophrénie restait limitée.

Cependant, cet effet positif de la nicotine sur les performances mnésiques n'est pas retrouvé par toutes les études [7,40-42].

Tabac et altérations cognitives à long terme

Effets à long terme du tabac sur les performances cognitives globales

De nombreux travaux ont étudié l'impact du tabagisme au long cours sur les performances cognitives. La plupart mais pas toutes ont montré son effet négatif prédominant sur la mémoire et les vitesses de traitement (*tableaux III et IV*).

Galanis *et al.* se sont greffés sur une analyse prospective portant sur une population de 3 429 hommes japonais et américains et ont réalisé une estimation rétrospective du risque relatif de troubles cognitifs entre 1991 et 1993 par le *Cognitive abilities screening performance instrument (CASI)*. Les participants avaient été interrogés sur leur tabagisme une première fois en 1965 et une seconde fois entre 1971 et 1974. Après ajustement de l'âge, de l'éducation, de l'acculturation japonaise et de la consommation d'alcool, les participants fumeurs ou ayant arrêté le tabac entre les 2 évaluations (1965-1971-1974) avaient un risque significativement accru de troubles cognitifs (CASI < 82) comparés aux non-fumeurs (*odds ratio* = 1,3 après ajustement des variables d'indice de masse corporelle et vasculaires (tension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, index de pression artérielle cheville-bras en tant que mesure d'athérosclérose infraclinique) [43].

En 2005, la relation entre des facteurs de risque vasculaires incluant le tabagisme et les performances cognitives (mémoire à court terme (*digit span forward, digit span backward*), vitesse de traitement de l'information (*digit symbol substitution*), mémoire visuelle et verbale (*doors test, rey auditory verbal learning test*), fonctions exécutives (fluence verbale), flexibilité cognitive (*trail making test*), estimation de l'intelligence verbale (*dutch adult reading test*), et fonctionnement cognitif global [*mini-mental state examination (MMSE)*] a fait l'objet d'une étude rétrospective chez 400 hommes âgés de 40 à 80 ans. Les facteurs de risque vasculaire dont faisait partie le tabagisme étaient associés à une diminution significative des capacités et vitesses de traitement ($p < 0,0005$) et du score au MMSE ($p < 0,0001$) [44]. Cependant, le tabagisme seul n'était pas associé à un risque accru de diminution du MMSE (OR = 0,99). À partir de la même cohorte, il a été observé que les participants ayant des maladies cardiovasculaires cliniques, ou infracliniques évaluées par l'épaisseur intima-media carotidienne avaient des performances de mémoire visuelle au *door test* significativement plus faibles comparées à celles des participants sans maladies cardiovasculaires ($p = 0,04$) [45]. Le tabagisme pourrait ainsi agir négativement de manière directe et indirecte sur les performances cognitives par le biais des maladies cardiovasculaires.

Une étude prospective a été réalisée sur une cohorte de 5 362 participants nés en 1946 et suivis de 0 à 53 ans. Lors de la dernière évaluation, les participants étaient au nombre de 3 035. Les informations concernant leur tabagisme avaient été collectées à 36, 43 et 53 ans. Les mesures de mémoire verbale (tâche d'apprentissage de 15 items), de vitesse de traitement et de concentration (tâche de reconnaissance visuelle) avaient été recueillies à 43 et 53 ans. Après ajustement des variables de genre, niveau d'éducation, catégorie socioprofessionnelle,

TABLEAU III

Résultats des principales études rétrospectives de l'effet du tabac sur les performances cognitives globales

Auteur, année, [réf]	Tests utilisés	Participants	Résultats
Galanis <i>et al.</i> , 1997 [43]	<i>Cognitive abilities screening performance instrument (CASI)</i>	3 429 participants âgés de $77,7 \pm 4,6$ ans lors du CASI	Risque accru de CASI < 82 chez fumeurs (OR = 1,3)
Aleman <i>et al.</i> , 2005 [44]	<i>Digit span test, Digit symbol substitution test, Doors test, Rey auditory verbal learning test, fluence verbale, trail making test, Dutch adult reading test, MMSE</i>	400 hommes âgés de 40 à 80 ans	Pas d'augmentation du risque relatif de baisse du MMSE chez fumeurs (OR = 99), facteurs de risque vasculaire associés à une baisse des vitesses de traitement ($p < 0,0005$) et du MMSE ($p < 0,0001$)
Muller <i>et al.</i> , 2007 [45]	Idem Aleman <i>et al.</i> , 2005	Idem Aleman <i>et al.</i> , 2005	Performances au <i>Doors test</i> chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires cliniques (moyenne = 17,1) ou infracliniques (17,8) < performances chez patients sans maladie (16,8) ($p = 0,004$)

MMSE : *mini mental state examination*.

TABLEAU IV

Résultats des principales études prospectives de l'effet du tabac sur les performances cognitives globales

Auteur, année, [réf]	Tests utilisés	Participants	Durée	Résultats
Wang <i>et al.</i> , 2002 [48]	Activities of daily living (ADL), Instrumental activities of daily living (IADL), Performance-based physical function test (PPF)	2 581 participants âgés de 65 ans et plus	2 ans	ADL et IADL scores des fumeurs > ceux des non-fumeurs (différence entre moyennes de scores = 0,09) PPF des fumeurs < ceux des non-fumeurs (différence entre moyennes de score = - 0,16), $p < 0,005$
Richards <i>et al.</i> , 2003 [46]	Tests de mémoire verbale, de recherche visuelle	5 362 participants nés en 1946	53 ans au total 2 évaluations cognitives à 43 et 53 ans	Déclin des scores de mémoire entre 43 et 53 ans : - 1,10 (- 1,89- 0,30), ($p = 0,007$)
Ott <i>et al.</i> , 2004 [47]	MMSE	9 209 participants âgés de 65 ans et plus, non-déments	2,3 ans	Déclin du MMSE des fumeurs (- 0,3) et ex-fumeurs (- 0,18) > déclin du MMSE des non-fumeurs (- 0,15), ($p < 0,001$) Déclin cognitif augmente si paquets-années augmentent ($p = 0,04$)
Sabia <i>et al.</i> , 2008 [49]	Mémoire : Rappel libre de 20 mots, raisonnement : AH4-I, vocabulaire : Mill Hill vocabulary test, fluence verbale phonémique et sémantique	5 388 participants	32 ans en tout, 5 ans entre les 2 évaluations cognitives	Risque relatif* accru de faibles performances mnésique (OR = 1,54), de raisonnement (OR = 1,53), de vocabulaire (OR = 1,42), de fluence phonémique (OR = 1,32) et sémantique (OR = 1,3) ($p < 0,05$), Risque relatif* augmenté de déclin du raisonnement (OR = 1,46, $p < 0,05$)

MMSE : *mini mental state examination*.

* Risque relatif après ajustement de l'âge et du genre.

capacités cognitives antérieures (à l'adolescence), le tabagisme supérieur à 20 cigarettes/jour à 43 ans et à 53 ans était associé à un déclin significativement accéléré des performances mnésiques et de recherche visuelle entre 43 et 53 ans par rapport aux non-fumeurs ($p = 0,007$ et $p < 0,001$) [46].

Le groupe de recherche EURODEM a mené une étude prospective multicentrique sur une cohorte de 9 209 participants âgés de 65 ans et plus, non-déments, suivis pendant 2,3 ans. Le déclin annuel du score du MMSE a été comparé entre les groupes de fumeurs, de non-fumeurs et d'ex-fumeurs après ajustement de l'âge, du sexe, du MMSE de base, éducation, type de résidence, antécédent d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Le déclin des ex-fumeurs était supérieur à celui des non-fumeurs de 0,03 points en moyenne, et celui des fumeurs comparés aux non-fumeurs de 0,13 points supérieur ($p < 0,001$). Le déclin cognitif était plus important quand le nombre de paquets-années consommés était plus élevé ($p = 0,04$) [47].

L'étude prospective d'une cohorte de 2 581 participants âgés de 65 ans et plus, suivis de 1994 à 1996 a mis en évidence

l'association significative du tabagisme avec des scores plus bas aux autoquestionnaires *Activities of daily living* (ADL), *Instrumental activities of daily living* (IADL), évaluant respectivement les difficultés rencontrées dans les activités de la vie quotidienne (le score est élevé si la personne rencontre beaucoup de difficultés) et le *Performance-based physical function test* (PPF) (évaluant la condition physique des patients). Les scores aux questionnaires ADL et IADL étaient significativement plus élevés et ceux du PPF significativement plus faibles que ceux des non-fumeurs ($p < 0,005$) [48].

En 2008, une autre étude prospective portant sur une cohorte de 10 308 participants âgés au début de l'étude en 1985-1988 de 35 à 55 ans a étudié l'effet du tabac sur les fonctions cognitives [49]. Le tabagisme était évalué à la phase 1 (1985-1988) et une seconde fois à la phase 5 (1997-1999) (âge moyen des participants : 55,5 ans). Le grand intérêt de cette étude était de se focaliser sur le déclin cognitif lié au tabac non pas chez des patients âgés mais d'âge moyen. Une évaluation des fonctions cognitives [mémoire à court terme (rappel libre de 20 mots), raisonnement (*Alice Heim AH4 group*

test of general intelligence : AH4-I), vocabulaire (*Mill Hill vocabulary test*), fluence sémantique et phonémique] a pu être réalisée chez 5 388 participants en phase 5 dont 4 659 ont été retestés 5 ans plus tard (phase 7). En phase 5, après ajustement des variables sociodémographiques, de consommation d'alcool, de fruits et de légumes, d'activité physique, antécédents cardiovasculaires, les fumeurs avaient un risque estimé significativement plus élevé d'être dans le quintile le plus bas des performances mnésiques (OR = 1,37), ($p < 0,05$). Si l'ajustement ne portait que sur l'âge et le genre, les fumeurs avaient également un risque estimé significativement accru de basses performances de raisonnement (OR = 1,53), fluence phonémique (OR = 1,32), vocabulaire (OR = 1,42), fluence sémantique (OR = 1,3) $p < 0,05$. Le tabagisme était associé avec un risque estimé augmenté de déclin des capacités de raisonnement (OR = 1,4, $p < 0,001$), mais pas des autres fonctions cognitives étudiées entre la phase 5 (1997-1999) et la phase 7 (2002-2004) [49].

Cependant, cette association entre tabagisme et déclin cognitif accéléré n'a pas été confirmée par l'ensemble des études. Knopman *et al.* ont réalisé 2 évaluations des performances cognitives de 10 963 individus à 6 ans d'intervalle [50]. Lors de la première évaluation, les sujets étaient âgés de 47 à 70 ans. L'évaluation cognitive comportait un test de rappel différé, un test de rappel différé de 10 mots dans laquelle la phase d'apprentissage comprenait la formation de phrases avec les mots étudiés, un test de substitution de chiffres par des symboles, et des tests de fluence phonémique. La présence d'hypertension au début de l'étude était associée avec un déclin cognitif plus rapide, mais le tabagisme n'était pas associé avec un changement aux scores cognitifs de ces tests.

Tabagisme et démence

Plusieurs études rétrospectives ont rapporté un effet protecteur apparent du tabagisme pour la maladie d'Alzheimer. Van Duijn et Hoffman ont même montré que le tabagisme sur une longue durée était associé à une diminution dose-dépendante du risque de maladie d'Alzheimer [51]. Une méta-analyse de 11 études cas-témoins a également conclu à une association négative. Les auteurs précisait que ces résultats pouvaient être dus à un biais de sélection des survivants et préconisaient la réalisation d'études prospectives [52].

Cependant, cette association significative entre tabagisme et augmentation de la fréquence de la maladie d'Alzheimer n'a pas été mise en évidence de manière significative par toutes les études rétrospectives [53,54]. Les auteurs de l'étude PAQUID, après avoir suggéré que les résultats des études rétrospectives étaient biaisés du fait de la non prise en compte des facteurs de confusion niveau d'éducation et catégorie socioprofessionnelle, ont confirmé cette hypothèse dans leur propre étude. En effet, ils ont étudié rétrospectivement l'association entre tabagisme et maladie d'Alzheimer sur une population de 3 777 participants

âgés de 65 ans et plus. Les pourcentages de maladie d'Alzheimer probable ou possible étaient quasiment les mêmes chez les fumeurs et les ex-fumeurs (1,4 et 1,2 % respectivement), mais beaucoup plus bas que chez les non-fumeurs (2,6 %). Le risque relatif estimé par l'*odds ratio* de développer une maladie d'Alzheimer pour les fumeurs comparés aux non-fumeurs était de 0,55 et des ex-fumeurs comparés aux non-fumeurs de 0,47 ($p < 0,05$). Après ajustement des facteurs âge, genre, niveau d'étude et catégorie socioprofessionnelle, le risque relatif estimé de maladie d'Alzheimer des fumeurs *versus* non-fumeurs passait à 1,3, et à 1 pour les ex-fumeurs *versus* non-fumeurs. Ces associations n'étaient pas significatives. Les *odds ratios* de développer une maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge et du niveau d'étude (niveau collège *versus* niveau lycée) étaient respectivement de 1,4 et 3,4 ($p < 0,001$). Contrairement aux études rétrospectives, les études prospectives n'ont pas conclu à un effet protecteur du tabagisme (tableau V). Ainsi, Hebert *et al.* n'ont pas observé de relation entre tabagisme et maladie d'Alzheimer sur une cohorte de 513 participants, évalués à 2 ans d'intervalle en 1982 et 1985, après contrôle des facteurs âge, sexe et éducation (OR = 0,8, 95 % CI = 0,6-1,1) [55]. Ott *et al.* ont montré après ajustement des variables d'âge, genre, consommation d'alcool et éducation une association entre le tabagisme et un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (RR = 2,3, 95 % CI = 1,3-4,1) [56]. Cette association positive a été confirmée par d'autres études [57-59]. Tyas a ainsi observé un risque relatif estimé augmenté de maladie d'Alzheimer chez les fumeurs moyens (OR = 2,18, 95 % CI = 0,43-2,63) et fort (OR = 2,4, 95 % CI = 1,16-5,17) sur une cohorte de 3 734 hommes japo-américains, en phase V de l'étude *Honolulu Asia aging study*, après ajustement des facteurs cardiovasculaires et respiratoires ou le génotype pour l'apolipoprotéine E. Le tabagisme a également été associé à un risque de démence vasculaire [57,60]. L'étude de Tyas a ainsi observé un risque relatif de démence vasculaire estimé par l'*odds ratio* à 1,73, CI = 1,03-2,92. L'association du tabagisme avec une accélération des processus démentiels, sans distinction étiologique a également été observée [61,62].

Quelques études n'ont pas mis en évidence d'association entre tabagisme et démence vasculaire et de type Alzheimer [63,64]. Les études citées plus haut portaient sur des évaluations des performances cognitives des participants à partir desquelles était posé le diagnostic de démence ou non. L'étude de Tyas [57] a complété ces données par une étude anatomopathologique de 218 participants décédés pendant l'étude. Comparés aux non-fumeurs, les ex-fumeurs avaient significativement plus de plaques neurofibrillaires dans le néocortex. Le nombre de plaques neurofibrillaires augmentait avec la quantité de tabac fumée. Lorsque les très gros consommateurs de tabac étaient exclus, une forte relation dose-effet était observée entre la quantité de tabac fumée et le risque de maladie

TABLEAU V

Résultats des principales études prospectives de l'association tabac et démence

Auteur, année, [réf]	Critères de jugement	Participants	Durée	Résultats
Hebert <i>et al.</i> 1992 [55]	East Boston memory test	513 sujets âgés de 65 ans et plus	3 ans (1982 à 85)	OR d'Alzheimer chez fumeurs = 0,7 comparés aux non-fumeurs (95 % IC = 0,3-1,4)
Ott <i>et al.</i> , 1998 [56]	MMSE, GMS, NINCDS -ADRADA (Alzheimer), NINDS-AIREN (VaD), DSM-III (autres démences)	6 870 sujets âgés de 55 ans et plus	2,1 ans (1,5-3,4 ans)	RR de démence = 2,2 (95 % CI = 1,3-3,6), RR d'Alzheimer = 2,3 (95 % CI = 1,3-4,1) chez fumeurs comparés aux non-fumeurs
Meyer <i>et al.</i> , 2000 [62]	CCSE, DSM-III-R	224 sujets d'âge moyen de 59,5 ± 15,8 ans	5,8 ± 3,3 ans	Tabagisme associé à une accélération de l'atrophie cérébrale et de l'élargissement des ventricules ($p < 0,03$) et à un déclin de perfusion corticale et sous-corticale ($p < 0,02$)
Tyas <i>et al.</i> , 2003 [57]	CASI, IQCODE, DSM-III-R (démence), NINCDS-ADRADA (Alzheimer), CADDTC (démence vasculaire)	3734 hommes japo-américains	5 ans (1991-1996)	OR d'Alzheimer = 2,18 (95 % CI = 1,07-4,69), OR de VaD = 1,73 (95 % CI = 1,03-2,92) chez les fumeurs moyens, OR d'Alzheimer = 2,4 (95 % CI = 1,16-5,17) chez les fumeurs lourds comparés aux non-fumeurs
Juan <i>et al.</i> , 2004 [58]	MMSE, DSM III-R	2 820 participants âgés de 60 ans et plus	2 ans	RR d'Alzheimer = 2,72 (95 % CI = 1,63-5,42), RR de VaD = 1,98 (95 % CI = 1,53-3,12) comparés aux non-fumeurs
Luch-singer <i>et al.</i> , 2005 [59]	NINCDS-ADRADA	1 138 sujets âgés de 65 ans et plus	5,5 ans	HR d'Alzheimer = 2,2 (95%CI = 1-4,9) chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs.

CASI : Cognitive abilities screening instrument ; CADDTC : California Alzheimer's disease diagnostic and treatment center ; CCSE : Cognitive capacity screening examination ; DSM : Diagnostic and statistical manual ; Fumeurs lourds : ayant fumé entre 40,5 et 55,5 paquets-années ; GMS : Geriatric mental state schedule ; HR : hazard ratio ; IQCODE : Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly ; MMSE : mini mental state examination ; NINCDS-ADRADA : National institute of neurological and communication disorders and stroke/Alzheimer's disease and related disorders association ; NINDS-AIREN : National institute of neurological disorders and stroke et Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; VaD : démence vasculaire.

d'Alzheimer, de maladie d'Alzheimer associée à des troubles cérébrovasculaires, et de démence tout type confondu. Comparé aux fumeurs modérés, le risque ajusté de maladie d'Alzheimer était significativement augmenté chez les fumeurs, et ce risque était plus important chez les gros fumeurs. Les fumeurs moyens (*count ratio* = 2,12, 95 % CI = 1,17-3,86) et fort (*count ratio* = 2,09, 95 % CI = 1,14-3,84) avaient significativement plus de neuropathologies dans le néocortex que les fumeurs modérés, et les ex-fumeurs significativement plus que les non-fumeurs (*count ratio* = 1,89, 95 % CI = 1,89).

Discussion

Cette revue de littérature laisse paraître des résultats disparates. Plusieurs questions se posent. Certaines altérations cognitives étant observées chez des fumeurs jeunes ayant un tabagisme récent et modéré, la

question du sens du lien de causalité entre le tabagisme et ces altérations cognitives se pose, surtout dans le cas des fonctions exécutives. Cette question a déjà été étudiée pour d'autres substances psycho-actives. Ainsi, la durée et la quantité de la consommation de psychostimulants et d'alcool, ainsi que la durée de l'abstinence sont prédictifs des performances à l'IGT [65,66], ce qui laisse penser qu'elles sont des conséquences de l'exposition aux produits.

Cependant, pour le tabac, l'étude de Xiao *et al.* [11] concernant la prise de décision laisse penser que ces déficits seraient antérieurs à l'exposition au tabac et constitueraient donc une vulnérabilité au tabagisme.

Les déficits de contrôle inhibiteur rentrent également en ligne de compte pour expliquer le maintien des conduites addictives malgré la connaissance des dommages causés par cette conduite et sont corrélés à une activité cérébrale diminuée

dans le cortex cingulaire antérieur [67–69]. Ces déficits sont corrélés à la durée et à la dose de produit consommé, ce qui laisse penser qu'ils sont des conséquences directes de l'exposition aux produits [67,70]. Présents à l'âge de 16 ans, ils sont également prédictifs de l'apparition d'un trouble addictif ultérieur [71,72] et constitueraient donc également des facteurs de vulnérabilité aux addictions pré-existants à l'exposition.

Concernant le tabac, l'étude de Dinn *et al.* [19] ne met pas en évidence de déficit chez les adolescents fumeurs comparés aux non-fumeurs, ce qui est en défaveur de l'hypothèse de l'implication du contrôle inhibiteur dans la vulnérabilité au tabagisme. Les résultats des études portant sur l'effet de la nicotine sur le contrôle inhibiteur sont divergents et aucune étude n'a été réalisée sur des fumeurs non en sevrage ou des non-fumeurs.

Certains auteurs ont avancé que les régions cérébrales intervenant dans la prise de décision et le contrôle inhibiteur n'étaient pas complètement matures avant la troisième décennie [73,74]. De nombreuses données issues des neurosciences suggèrent en effet que le cerveau de l'adolescent serait plus vulnérable aux effets neurotoxiques des substances psychoactives en raison des changements neurodéveloppementaux ayant lieu pendant cette période. Ainsi, les troubles cognitifs présents chez les patients addictés constitueraient à la fois des facteurs de vulnérabilité, et des conséquences de cette addiction, d'autant plus importantes que l'addiction est survenue chez un adolescent dont le cerveau était encore en période de maturation. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'application de cette hypothèse au tabagisme.

La divergence des résultats des études portant sur l'effet de la nicotine ou du tabac à court terme soulève également des interrogations. Nous l'avons évoqué plus haut, l'analyse des résultats des études antérieures à 2000 est souvent faussée par la présence d'un biais méthodologique : la plupart des études étaient en effet pratiquées sur des participants en sevrage et l'amélioration des performances cognitives observée pouvait être liée à la résolution du syndrome de sevrage et non à l'effet cognitif réel de la nicotine. Cependant, les résultats des études ayant neutralisé ce biais par l'étude de participants fumeurs non en sevrage ou non-fumeurs divergent. Si la plupart des études concluent à un renforcement des capacités attentionnelles et mnésiques, certaines ne mettent pas en évidence cet effet.

Une hypothèse avancée pour expliquer la disparité de ces résultats est celle des facteurs génétiques. En effet, une étude a montré que la nicotine diminuait les performances de la mémoire de travail chez les sujets porteurs de l'allèle 95T des récepteurs D2 de la dopamine mais n'avait pas d'effet chez les homozygotes pour l'allèle 95C fumeurs ou non [75]. Ainsi, la nicotine entraîne une amélioration des performances cognitives chez certains individus et non chez d'autres, en fonction

de leur génotype. Des études supplémentaires sont nécessaires pour rechercher d'autres pistes d'explication de ces divergences.

Les résultats de la plupart des études rétrospectives et prospectives montrent des effets globalement négatifs du tabagisme à long terme sur les fonctions cognitives. Ces effets négatifs sont surtout observés sur des évaluations cognitives globales (*Cognitive abilities screening performance instrument* [43] et *Mini-mental state examination* [44,47,49]) et plus marqués pour les vitesses de traitement de l'information [44] et les performances mnésiques [46].

Concernant l'association tabagisme et démence, on observe des divergences entre les études rétrospectives et prospectives. Une revue des études épidémiologiques portant sur la relation entre tabagisme et démence réalisée en 2004 [76] a mis en évidence des résultats contradictoires liés aux différences de méthodologies utilisées par les études. En effet, certaines études cas-témoins ne prenaient pas en compte dans leur analyse des facteurs de confusion liés aux performances cognitives, tels que la catégorie socioprofessionnelle ou le niveau d'étude des participants. Ce biais a été pris en considération dans l'étude PAQUID qui analysait rétrospectivement l'association entre tabagisme et maladie d'Alzheimer sur une population d'individus âgés de 65 ans et plus. Avant ajustement des facteurs âge, genre, niveau d'étude et catégorie socio-professionnelle, le risque relatif estimé de maladie d'Alzheimer chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs était de 0,55, mais passait à 1,3 après ajustement.

Concernant les études prospectives, la plupart ont conclu soit à l'absence d'effet protecteur du tabagisme vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer [55], soit à l'augmentation du risque de maladie d'Alzheimer par le tabac [56,57,59]. L'association du tabagisme avec l'augmentation du risque de démence vasculaire a également été mise en évidence [57,60]. Cependant, l'association du tabagisme avec la maladie d'Alzheimer ou la démence vasculaire n'a pas été observée par l'ensemble des études [63,64].

Pour comprendre cette divergence des résultats, il est important de pointer que ces études ont utilisé des critères diagnostiques de démence différents : critères du DSM-III-R ou le DSM-IV pour les démences [61,62], la maladie d'Alzheimer [58,63] et la démence vasculaire [77], ou critères de guidelines de consensus [57,59,64,78]. L'utilisation de ces différentes approches diagnostiques apporte une complexité supplémentaire à l'analyse de la littérature concernant les liens entre tabagisme et démence.

Conclusion

Cette revue de littérature met en évidence les effets contrastés du tabac sur les performances cognitives. L'analyse de ces effets est d'autant plus complexe que le tabac est composé de multiples substances présentant des neurotoxicités

différentes. D'autre part, l'étude de ces effets est exposée à de nombreux biais.

Certaines des altérations cognitives associées au tabagisme participent directement au maintien de la consommation de tabac malgré la connaissance des conséquences négatives liées à ce comportement. Il s'agit de l'augmentation de l'impulsivité de la prise de décision et du déficit de contrôle inhibiteur face à des stimuli en lien avec le tabac. Ces observations sont cohérentes avec les données connues pour les addictions à d'autres substances que le tabac et comportent un intérêt thérapeutique car elles pourraient faire l'objet d'une réhabilitation cognitive. L'effet à court terme du tabac est surtout déterminé par l'action de la nicotine. Celle-ci a fait l'objet de nombreuses études. Son effet prévalent est une stimulation des processus attentionnels et mnésiques et est observé à la fois chez les sujets sains et chez ceux atteints de maladies psychiatriques ou neurologiques entraînant des déficits cognitifs. De nombreuses études ont été réalisées auprès de fumeurs en période de sevrage et l'amélioration des performances observée pouvait être attribuée à la résolution des symptômes de sevrage consécutive à la réintroduction de la nicotine ou du tabac. Cependant, des études plus récentes ont contrôlé ce biais, notamment en réalisant les tests sur des sujets non-fumeurs ou fumeurs

non en sevrage et ont confirmé l'effet de stimulation attentionnelle induit par la nicotine.

Un grand intérêt a bien sûr été porté à l'éventuel maintien de cet effet bénéfique à long terme. Dans un premier temps, de nombreuses études ont conclu à un effet protecteur du tabac vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Mais cette première conclusion tirée d'études cas-témoins était en réalité liée à un biais méthodologique, et a été infirmée par les études prospectives ultérieurement réalisées, dans lesquelles les variables d'éducation, de sexe et d'âge étaient contrôlées. La plupart des études prospectives concluent à un effet négatif du tabac à long terme sur les performances cognitives et à une association positive entre tabagisme et démence, qu'elle soit de type Alzheimer ou vasculaire.

Cependant, l'effet à long terme de la nicotine séparée du tabac n'a pas fait l'objet d'études, et les travaux dans ce domaine sont nécessaires, notamment dans la perspective d'une possible utilisation au long cours de la nicotine dans la correction et la prévention des troubles cognitifs présents dans certaines maladies, dont les démences.

Conflits d'intérêts : Henri-Jean Aubin a reçu des honoraires pour des interventions dans le domaine de la tabacologie de GlaxoSmithKline, de McNeil, de Pfizer, de Sanofi-Aventis et de Pierre-Fabre Santé.

Références

- [1] Guilbert P, Gauthier A. Baromètre Santé 2005. Paris: INPES; 2006.
- [2] Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WTJr, Swanson PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol* 2002;155:732-8.
- [3] Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994;13:131-44.
- [4] Van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A *et al.* Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Genet Epidemiol* 1994;11:539-51.
- [5] OFDT. Bilan de l'année 2007. Tableau de bord mensuel des indicateurs tabac 2008. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/donnees-nat/tabtabac.html>.
- [6] Legleye S, Spilka S, Beck F. Le tabagisme des adolescents en France, suite aux récentes des prix. *Bull Epidemiol Hebd* 2006;21/22:150-2.
- [7] Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17:259-73.
- [8] Heishman SJ, Henningfield JE. Tolerance to repeated nicotine administration on performance, subjective, and physiological responses in nonsmokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:321-33.
- [9] Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40:1690-705.
- [10] Marlatt GA, Donovan DM. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviours. New York: Guilford Press; 2005.
- [11] Xiao L, Bechara A, Cen S, Grenard JL, Stacy AW, Gallaher P *et al.* Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th-grade Chinese adolescent smokers. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1085-97.
- [12] Baker F, Johnson MW, Bickel WK. Delay discounting in current and never-before cigarette smokers: similarities and differences across commodity, sign, and magnitude. *J Abnorm Psychol* 2003;112:382-92.
- [13] Bickel WK, Odum AL, Madden GJ. Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:447-54.
- [14] Mitchell SH. Measures of impulsivity in cigarette smokers and nonsmokers. *Psychopharmacol (Berl)* 1999;146:455-64.
- [15] Field M, Santarcangelo M, Sumnall H, Goudie A, Cole J. Delay discounting and the behavioural economics of cigarette purchases in smokers: the effects of nicotine deprivation. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;186:255-63.
- [16] Field M, Rush M, Cole J, Goudie A. The smoking Stroop and delay discounting in smokers: effects of environmental smoking cues. *J Psychopharmacol* 2007;21:603-10.
- [17] Parrott AC, Craig D. Cigarette smoking and nicotine gum (0,2 and 4 mg): effects upon four visual attention tasks. *Neuropsychobiology* 1992;25:34-43.
- [18] Zack M, Belsito L, Scher R, Eissenberg T, Corrigall WA. Effects of abstinence and smoking on information processing in adolescent smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:249-57.
- [19] Dinn WM, Aycicegi A, Harris CL. Cigarette smoking in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Addict Behav* 2004;29:107-26.
- [20] Munafò M, Mogg K, Roberts S, Bradley BP, Murphy M. Selective processing of smoking-related cues in current smokers, ex-smokers and never-smokers on the modified Stroop task. *J Psychopharmacol* 2003;17:310-6.
- [21] Ernst M, Heishman SJ, Spurgeon L, London ED. Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:313-9.

- [22] 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;127:31-8.
- [23] Levin ED, Conners CK, Silva D, Hinton SC, Meck WH, March J *et al.* Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140:135-41.
- [24] Pritchard WS, Robinson JH, Guy TD. Enhancement of continuous performance task reaction time by smoking in non-deprived smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:437-42.
- [25] Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH *et al.* Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;123:55-63.
- [26] Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997;11:206-28.
- [27] Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996 Nov;15:429-36.
- [28] Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M, Butler E, Kelly E, Vaidhyathanaswamy S *et al.* Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:637-43.
- [29] Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000;43:274-82.
- [30] Lemay S, Chouinard S, Blanchet P, Masson H, Soland V, Beuter A *et al.* Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:31-9.
- [31] Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res* 2006;40:404-18.
- [32] Ilan AB, Polich J. Tobacco smoking and event-related brain potentials in a Stroop task. *Int J Psychophysiol* 2001;40:109-18.
- [33] Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49:258-67.
- [34] Landers DM, Crews DJ, Boutcher SH, Skinner JS, Gustafsen S. The effects of smokeless tobacco on performance and psychophysiological response. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:895-903.
- [35] Perkins KA, Grobe JE, Fonte C, Goettler J, Caggiola AR, Reynolds WA *et al.* Chronic and acute tolerance to subjective, behavioral and cardiovascular effects of nicotine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:628-38.
- [36] Phillips S, Fox P. An investigation into the effects of nicotine gum on short-term memory. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;(140):429-33.
- [37] Rusted JM, Trawley S. Comparable effects of nicotine in smokers and nonsmokers on a prospective memory task. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1545-9.
- [38] Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, Blumhardt CL, Weingartner H, Mellow A *et al.* Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95:171-5.
- [39] 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;27:479-97.
- [40] Sakurai Y, Kanazawa I. Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:369-73.
- [41] Hindmarch I, Kerr JS, Sherwood N. Effects of nicotine gum on psychomotor performance in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;100:535-41.
- [42] Jacobsen LK, Krystal JH, Mendel WE, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* 2005;57:56-66.
- [43] Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:507-15.
- [44] Aleman A, Muller M, de Haan EH, van der Schouw YT. Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging* 2005;26:485-90.
- [45] Muller M, Grobbee DE, Aleman A, Bots M, van der Schouw YT. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis* 2007;190:143-9.
- [46] Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth ME. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health* 2003;93:994-8.
- [47] Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JR *et al.* Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004;62:920-4.
- [48] Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1525-34.
- [49] Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2008;168:1165-73.
- [50] Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M *et al.* Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001;56:42-8.
- [51] van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 1991;302:1491-4.
- [52] Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF *et al.* Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):S48-57.
- [53] Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL Jr. Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1987;37:1630-3.
- [54] Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994;44:97-104.
- [55] Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Funkenstein HH, Albert MS, Chown MJ *et al.* Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992;135:347-55.
- [56] Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C *et al.* Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998;351:1840-3.
- [57] Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK *et al.* Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2003;24:589-96.
- [58] Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol* 2004;11:277-82.
- [59] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-51.
- [60] Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(Suppl 2):91-100.
- [61] Meyer JS, Rauch GM, Crawford K, Rauch RA, Konno S, Akiyama H *et al.* Risk factors accelerating cerebral degenerative changes, cognitive decline and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:1050-61.
- [62] Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging* 2000;21:161-9.
- [63] Bowirrat A, Friedland RP, Farrer L, Baldwin C, Korszyn A. Genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *J Mol Neurosci* 2002;19:239-45.
- [64] Bhargava D, Weiner MF, Hyman LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:78-82.
- [65] Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making

- deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001;39:376-89.
- [66] Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C *et al.* Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 2003;19:1085-94.
- [67] Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005;26:480-92.
- [68] Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DM *et al.* Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004;55:531-7.
- [69] Lee A, Kannan V, Hillis AE. The contribution of neuroimaging to the study of language and aphasia. *Neuropsychol Rev* 2006;16:171-83.
- [70] Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M *et al.* Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002;287:1123-31.
- [71] Kirisci L, Tarter RE, Vanyukov M, Reynolds M, Habeych M. Relation between cognitive distortions and neurobehavior disinhibition on the development of substance use during adolescence and substance use disorder by young adulthood: a prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:125-33.
- [72] Tarter RE, Kirisci L, Mezzich A, Cornelius JR, Pajer K, Vanyukov M *et al.* Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1078-85.
- [73] Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN *et al.* Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 1999;283:1908-11.
- [74] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A *et al.* Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-3.
- [75] Jacobsen LK, Pugh KR, Mencl WE, Gelernter J. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene modulates the effect of nicotine on working memory performance and cortical processing efficiency. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:530-40.
- [76] Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother* 2004;58:95-9.
- [77] Stella F, Banzato CE, Gasparetto Se EV, Scudeler JL, Pacheco JL, Kajita RT. Risk factors for vascular dementia in elderly psychiatric outpatients with preserved cognitive functions. *J Neurol Sci* 2007;257:247-9.
- [78] Kalmijn S, van Boxtel MP, Verschuren MW, Jolles J, Launer LJ. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *Am J Epidemiol* 2002;156:936-44.