
Effets de la nicotine sur l'activité fonctionnelle cérébrale

En fonction de son mode d'administration, la nicotine atteint un pic cérébral en un temps variant de 2 minutes (cigarette, injection) à 10-20 minutes (gomme ou patch). Sa demi-vie pharmacologique est brève, 22 min dans le thalamus et 36 min dans le cortex temporal. Cette cinétique très rapide est en accord avec les propriétés renforçatrices de la nicotine qui sont proportionnelles à la brièveté de l'intervalle entre l'administration et les effets perçus. D'autre part, la clairance cérébrale rapide de la nicotine permet d'expliquer la fréquence à laquelle les cigarettes sont fumées.

En raison des conditions imposées pour les mesures de l'activité fonctionnelle cérébrale et des propriétés pharmacocinétiques de la nicotine, les mesures rapides comme celles du débit sanguin cérébral par tomographie par émission de positons (TEP) ou ultrasonographie Doppler sont bien adaptées à l'étude des effets cérébraux de la nicotine. En revanche, la mesure de l'utilisation cérébrale de glucose l'est nettement moins car elle nécessite environ 45 min pour être réellement quantitative. D'une manière générale, dans l'ensemble des études, les données obtenues vont s'avérer difficiles à comparer en raison de la variabilité de la dose, de la voie d'administration, du mode d'exposition (nicotine ou cigarette) et du temps écoulé entre l'administration de la nicotine ou l'exposition à la cigarette et la mesure du débit ou du métabolisme cérébral.

Les études les plus anciennes, humaines et animales, se sont bornées à identifier les régions dans lesquelles l'activité fonctionnelle cérébrale était modifiée par l'administration de nicotine. Par la suite, les travaux se sont plus spécifiquement focalisés sur les effets de la nicotine sur les aires cérébrales impliquées dans la dépendance. À ce titre, les caractéristiques des substances susceptibles de provoquer une dépendance sont d'augmenter l'activité fonctionnelle dans l'écorce du noyau accumbens (NA) et de stimuler la libération de dopamine dans l'écorce du NA. Ces deux effets sont très spécifiques, se produisent à des doses faibles et sont liés au potentiel addictif. En effet, l'écorce du NA est une structure du circuit mésolimbique dopaminergique fortement impliquée dans la dépendance et la récompense.

Études chez l'animal

La plupart des études chez l'animal donnent des résultats clairs et cohérents et bénéficient de la bonne définition neuro-anatomique des territoires

étudiés. Toutefois, on peut leur reprocher d'être un peu éloignées de la problématique humaine dans la mesure où leurs auteurs ont principalement opté pour une administration intraveineuse de nicotine, qui ne reproduit pas les conditions exactes de l'exposition humaine au tabac.

Débit sanguin cortical

Une première série d'études a utilisé la technique de débit-métrie Laserflow Doppler chez le rat anesthésié. Cette technique permet un suivi temporel continu des variations du débit sanguin capillaire d'une région corticale limitée, mais elle présente l'inconvénient de ne permettre que des mesures qualitatives.

La nicotine (3 µg/kg, i.v.) augmente le débit sanguin du cortex frontal de 10 % à 2 et 5 min après l'injection. À 30 µg/kg, le débit cortical s'accroît dès 30-40 s, atteignant un maximum de 170 % à 10 min, et on observe un retour graduel à la normale en 30 min. Cette réponse est abolie après la destruction du nucleus basalis de Meynert, riche en neurones cholinergiques, et des récepteurs nicotiniques du cortex. Cette activation est notablement réduite chez le rat âgé de 32-36 mois (Uchida et coll., 1997).

L'augmentation du débit sanguin cortical (DSC) persiste lorsque la nicotine (12,5-200 µg/kg, i.v. ; taux plasmatiques de 55 ng/ml à 15 min post-infusion) est administrée simultanément à une stimulation électrique du pallidum ventral (Linville et coll., 1993). La stimulation électrique augmente le débit cortical de 100-160 % ; la nicotine augmente le débit cortical de base de 63 et 109 % respectivement à 100 et 200 µg/kg et potentialise la réponse du débit cortical à la stimulation électrique. Selon les auteurs, ces doses de nicotine n'induisent pas d'effets cardiovasculaires périphériques, suggérant que les effets observés reflètent les effets centraux de la nicotine. Enfin, dans cette étude, il apparaît que les effets observés sont des effets directs de la nicotine et non ceux de son métabolite, la cotinine (Linville et coll., 1993).

Débit sanguin régional

Une deuxième série d'études a mesuré les effets de la nicotine (1,75 mg/kg, s.c.) sur le débit sanguin cérébral local par autoradiographie quantitative à l'aide d'iodoantipyrine marquée au ¹⁴C chez le rat vigile (mesures sur 30 s, Hans et coll., 1993). De 1,5 à 3 min après l'injection, le débit sanguin est augmenté de 40-150 % dans 16 régions et demeure inchangé dans 28 autres. Les régions affectées sont les systèmes visuel, auditif, sensorimoteur, cortical et interpédonculaire. Cet effet est lié à l'augmentation linéaire de la vélocité du DSC dans le lit capillaire et à la diminution du temps moyen de transit de 0,3-0,5 à 0,2 s.

Utilisation cérébrale de glucose

La mesure de l'utilisation cérébrale locale de glucose (UCLG) a été réalisée par autoradiographie quantitative à l'aide de 2-désoxyglucose-(¹⁴C) (2DG) après une perfusion de nicotine (0,5, 1,58 et 5 µg/kg/min, i.v. ; taux plasmatiques de 10, 39 et 114 ng/ml) chez le rat vigile (mesures sur 45 min, Grünwald et coll., 1987) ou après une injection sous-cutanée de nicotine (0,1, 0,3, 1,0 et 1,75 mg/kg à 2, 15, 60 et 120 min avant la mesure chez le rat vigile (mesures sur 45 min, London et coll., 1988 ; London, 1990). L'UCLG augmente de 20-140 % dans 9 régions (Grünwald et coll., 1987) et de 50-120 % dans 21 régions (London et coll., 1988) sur les 45 étudiées. Les régions affectées sont les systèmes visuel, cortical, thalamique, sensorimoteur, interpédonculaire et mammillaire. L'effet est maximal lorsque la mesure est réalisée 2 min après l'injection de 0,3 mg/kg. L'activation est directement liée à la densité régionale de récepteurs nicotiniques.

Plus récemment, les taux d'UCLG ont été mesurés immédiatement après l'injection intraveineuse de nicotine (0,025 et 0,05 mg/kg) par la méthode autoradiographique au 2DG-(¹⁴C) chez le rat vigile avec exploration simultanée de la libération de dopamine dans le NA par microdialyse (Pontieri et coll., 1996). Aux doses utilisées dans cette étude, il est connu que la nicotine entretient son auto-administration. À la dose de 0,05 mg/kg, on observe une augmentation de 23 % de l'UCLG et de 60 % de la libération de DA uniquement dans l'écorce du NA, alors que l'effet dans le cœur du noyau, portion adjacente à l'écorce qui est impliquée dans le contrôle somato-moteur, la nicotine n'a pratiquement pas d'effet sur les deux paramètres étudiés. Ces effets spécifiques de la nicotine sur l'écorce du NA confirment le potentiel addictif de la nicotine.

Une autre étude a comparé les effets de la nicotine (0,03 mg/kg, total de la dose auto-administrée par voie i.v.) et de la cocaïne (0,25 mg/kg, total de la dose auto-administrée par voie i.v.) sur l'expression de la protéine c-Fos (Pich et coll., 1997). On observe une augmentation de l'expression de la protéine c-Fos liée à la nicotine et à la cocaïne dans le cortex préfrontal médial - autre structure du circuit mésolimbique dopaminergique - l'écorce et le cœur du NA ainsi que le noyau caudé, mais pas dans l'amygdale. Ces résultats confirment l'existence d'un substrat neuroanatomique commun pour l'addiction à ces deux substances.

De ces études chez l'animal, il ressort une assez bonne corrélation entre les effets de la nicotine sur le débit sanguin et le métabolisme cérébral. Les deux paramètres de l'activité fonctionnelle cérébrale sont activés, les effets ont la même distribution régionale. Dans les deux cas, les effets sont rapides et assez peu durables et leur distribution régionale montre une interaction directe de la nicotine avec les sites de liaison cérébraux de la nicotine.

Études chez l'homme

Les études chez l'homme sont plus délicates à quantifier que chez l'animal, en particulier pour la cartographie du métabolisme et du débit sanguin cérébral. En effet, la définition neuroanatomique, surtout dans les études les plus anciennes, pourrait souffrir d'imprécisions dans la localisation des territoires cérébraux, ce qui explique peut-être la plus grande variabilité observée dans ces études.

Débit sanguin cortical

Deux études ont abordé les effets de la nicotine sur le débit sanguin cortical mesuré par Doppler transcrânien. Dans la première, le débit sanguin cortical a été mesuré pendant les 5 minutes suivant l'inhalation d'une cigarette chez 8 fumeurs non sevrés en tabac et en caféine et 6 non-fumeurs (Boyajian et Otis, 2000). Après l'inhalation, la vitesse du sang est accrue dans l'artère cérébrale moyenne (ACM, 2-64 %, moyenne 19 %). Le début et la fin de la réponse se produisent dans les secondes qui suivent le début et la fin de la cigarette. Ces mécanismes sont indépendants de l'augmentation de CO₂ et la magnitude des effets est indépendante des rendements par cigarette de nicotine, CO et goudron (selon les rendements estimés par la méthode de test de la *Federal trade commission* fournie par le *National institute of health*).

Dans la seconde étude, chez 23 fumeurs et 24 non-fumeurs, le débit sanguin a été mesuré par Doppler transcrânien avant, immédiatement et 30 min après avoir fumé une cigarette (1,2 mg de nicotine) (Terborg et coll., 2002a). Chez les fumeurs, la vitesse du sang dans l'ACM est plus élevée que chez les non-fumeurs (environ 20 %) à l'état basal, immédiatement et 30 min après la cigarette, ce qui fait envisager une possible modification de la dilatation artériolaire chez les fumeurs entraînant une vitesse de base plus élevée. La réactivité vasomotrice au CO₂ est perturbée chez les fumeurs, ce qui est l'indice d'une dysfonction de l'endothélium.

Il apparaît donc que l'exposition à la nicotine induit des effets généraux sur la vitesse du sang dans l'ACM, aussi bien à l'état basal qu'après l'inhalation de fumée de tabac. Ces effets reflètent une augmentation globale du DSC via de possibles influences complexes sur l'autorégulation.

Une troisième étude utilisant la même technique a mesuré la vitesse sanguine dans différents vaisseaux cérébraux et en périphérie (Morioka et coll., 1997). Les auteurs rapportent une augmentation de la vitesse du sang simultanément dans 4 vaisseaux cérébraux dès 10 s après le début de l'inhalation et une baisse dès 10-20 s après l'arrêt de la cigarette, confirmant l'effet immédiat et la dissipation rapide de la nicotine. Dans cette étude, l'augmentation de la vitesse sanguine est liée à la nicotine et au CO ; l'augmentation de la pression artérielle n'a pas d'effet sur l'autorégulation. En périphérie, on

observe une baisse de la vélocité sanguine. L'effet est proportionnel à la dose de nicotine des cigarettes.

Débit sanguin régional

Quatre études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP au butanol- ^{15}O) ou H_2^{15}O) ou l'imagerie par caméra gamma (xénon radioactif) ont été réalisées dans des groupes d'une dizaine de fumeurs en abstinence depuis 10 à 24 h. La nicotine a été administrée soit par perfusion i.v. (2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 30 min puis 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 80 min) pendant une tâche psychométrique (Ghatan et coll., 1998), soit par un spray nasal (1-2,5 mg) (Domino et coll., 2000b ; Zubieta et coll., 2001), soit par l'inhalation de 2 cigarettes (Nakamura et coll., 1999). Le pic de taux circulant de nicotine varie de 16,4 à 28 ng/ml.

La nicotine diminue le DSC dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet, et l'augmente dans le cortex occipital selon une première étude (Ghatan et coll., 1998). Elle augmente le DSC dans le cortex visuel, le thalamus et le cervelet et le réduit dans l'hippocampe selon une seconde étude (Domino et coll., 2000b). Selon une troisième étude, la nicotine réduit le DSC dans le cortex temporal antérieur gauche et l'amygdale droite, et l'augmente dans le thalamus antérieur droit (Zubieta et coll., 2001). Enfin, selon une quatrième étude, la nicotine augmente le DSC dans le cortex frontal, le thalamus, l'hippocampe et le noyau caudé, et ne l'affecte pas dans le reste du cortex, le tronc et le cervelet (Nakamura et coll., 2000).

Des modifications spécifiques liées à l'exposition à la nicotine se produisent dans les régions impliquées dans l'attention, l'éveil, la visuoperception et la performance motrice ; on observe une désactivation des systèmes auditif, somatosensoriel et limbique antérieur. Ces effets expliquent les effets positifs de la nicotine sur la cognition et expliquent les effets négatifs dus à l'abstinence. La cible de la nicotine est le système dopaminergique mésocorticolimbique impliqué dans les apprentissages, la mémoire et les émotions. Comme dans les études animales, les augmentations thalamiques du DSC observées dans plusieurs études sont corrélées à la concentration élevée de récepteurs nicotiques dans cette structure. Enfin, la diminution du DSC dans le cortex temporal antérieur gauche et l'amygdale droite observée par Zubieta et coll. (2001) est liée à la réintroduction de la substance après une période d'abstinence.

L'étude de Martin-Sölch et coll. (2001) a utilisé la mesure par TEP- H_2^{15}O réalisée au cours d'une tâche de reconnaissance connue, associée ou non à une récompense financière chez des fumeurs autorisés à fumer avant la mesure du débit. C'est une des rares études réalisées avec un recalage des régions cérébrales par rapport à l'atlas stéréotaxique du cerveau humain de Talairach permettant une localisation exacte des régions cérébrales sur les images tomographiques. Dans le test avec récompense, le DSC est augmenté

dans le cortex frontal et orbito-frontal, occipital, le gyrus cingulaire, le cervelet et le thalamus dans les deux groupes. De plus, le test avec récompense active le striatum chez les non-fumeurs. Dans le test sans récompense, le DSC est augmenté dans les mêmes territoires chez les non-fumeurs mais uniquement dans le cervelet chez les fumeurs. Il apparaît donc que le cerveau des fumeurs réagit différemment de celui des non-fumeurs à une récompense, cette différence impliquant en particulier les régions riches en dopamine comme le striatum. Ces différences entre fumeurs et non-fumeurs sont une conséquence directe du tabac.

Chez l'homme comme chez l'animal, les travaux les plus récents mettent l'accent sur l'activation par la nicotine des circuits liés à la dépendance et sur le pouvoir addictif de la molécule. À cet égard, la mesure du débit sanguin cérébral a été réalisée par TEP- $H_2^{15}O$ après l'inhalation d'une cigarette contenant ou non de la nicotine ou une injection i.v. de nicotine équivalente à la quantité absorbée après l'inhalation d'une cigarette chez des fumeurs non sevrés (Rose et coll., 2003) ou chez des fumeurs et des ex-fumeurs abstinents pendant 12 h et recevant une gomme à mâcher contenant de la nicotine (4 mg, Ernst et coll., 2001). Dans ce second cas, la mesure était réalisée au cours d'une tâche impliquant la mémoire de travail et les taux plasmatiques de nicotine étaient de 6,2 et 8,9 ng/ml, respectivement chez les ex-fumeurs et fumeurs.

La nicotine augmente le DSC dans le cortex frontal gauche et le diminue dans l'amygdale gauche. Dans la formation réticulée droite, le DSC est relié à la nicotine selon une courbe en U inversée et fortement liée au désir de cigarette et au degré de dépendance de l'individu. La nicotine influence les régions cérébrales impliquées dans l'attention, la vigilance et la récompense et suggère la notion de circuits spécifiques liés à la dépendance au tabac (Rose et coll., 2003).

Dans la réalisation d'une tâche impliquant la mémoire de travail, en condition placebo, l'activation prédomine dans l'hémisphère gauche chez les ex-fumeurs et dans le droit chez les fumeurs. Après administration de nicotine, l'activation est réduite chez les fumeurs et accrue chez les ex-fumeurs. La latéralisation de l'activation suggère que l'exposition chronique à la nicotine ou le sevrage affectent les stratégies cognitives utilisées dans les tâches de mémoire. De plus, l'absence de stimulation de l'activation dans le cerveau des fumeurs après absorption de nicotine reflète un phénomène de tolérance (Ernst et coll., 2001).

Imagerie fonctionnelle en résonance magnétique (IRMf)

Les études ont été réalisées chez des fumeurs abstinents depuis 10 à 12 h avant la mesure du débit par IRMf réalisée après injection de nicotine (0,75, 1,50 et 2,25 mg/70 kg) (Stein et coll., 1998) ou après la présentation d'images évocatrices du fait de fumer (Due et coll., 2002).

La nicotine augmente la sensation de bien-être et le DSC dans le noyau accumbens, l'amygdale et les lobes cingulaire et frontal. Cet effet est corrélé avec les propriétés connues de la nicotine dans l'éveil et le renforcement. L'implication de ces régions a été démontrée pour la cocaïne, l'amphétamine et les opiacés, ce qui suggère une action similaire de la nicotine au niveau du renforcement et de la dépendance (Stein et coll., 1998).

Chez les fumeurs, les images reliées au tabac augmentent le signal dans le circuit mésolimbique de dépendance (amygdale postérieure droite, hippocampe postérieur, aire tegmentale ventrale et thalamus médian) et les régions impliquées dans l'attention visuo-spatiale (cortex préfrontal, pariétal et gyrus fusiforme). Chez les non-fumeurs, il n'y a pas de différence dans le signal IRMf entre les images liées au tabac et les images neutres. Chez les fumeurs en manque, les images liées au tabac activent les circuits d'attention et de récompense au même titre que la nicotine elle-même, ce qui confirme le pouvoir addictif du tabac (Due et coll., 2002).

Les investigations menées chez l'homme montrent que la nicotine augmente le DSC, en particulier dans les régions liées à l'attention, l'éveil et l'activité visuo-spatiale et visuo-motrice. Toutefois, on observe une certaine hétérogénéité dans les résultats ; celle-ci reflèterait :

- les effets brefs de la nicotine, donc le rôle majeur du délai entre l'exposition et la mesure ;
- la dose de nicotine et la durée du sevrage ;
- la faiblesse de la résolution spatiale de la technique TEP ;
- l'absence de contrôle de la prise de caféine.

Enfin, les effets sont soit liés à l'action directe de la nicotine sur les récepteurs nicotiques (thalamus), soit indépendants de la distribution des récepteurs.

Utilisation cérébrale de glucose

La mesure des effets de la nicotine sur l'UCLG chez l'homme a été réalisée par TEP au fluorodésoxyglucose- ^{18}F . Les résultats obtenus sont hétérogènes en raison de la variabilité dans la durée de la mesure et dans le délai entre l'administration de nicotine et la mesure. La plupart des auteurs observent une baisse de métabolisme (pour revue, voir Volkow et coll., 1999). Une étude récente montre une diminution globale du métabolisme mais, après normalisation, des augmentations dans le thalamus, le cortex frontal et cingulaire, visuel et occipito-temporal (Domino et coll., 2000a). Les effets de la nicotine sur l'UCLG doivent être interprétés avec précaution car les études nécessitent des mesures longues (30-60 min) et ne sont pas nécessairement représentatives de l'effet de la nicotine en tant que tel puisque les études temporelles dynamiques montrent l'immédiateté et la brièveté de la réponse.

Activité électro-encéphalographique (EEG)

Une revue de la littérature sur les effets de la nicotine sur l'EEG a été réalisée par Domino (2001). L'objet principal de son étude était de déterminer si la nicotine ou la cigarette améliore ou normalise les fonctions cérébrales chez le fumeur abstinent depuis 10-24 h. Chez le sujet normal en condition de repos, yeux fermés, l'EEG montre une prédominance d'ondes alpha dans le cortex pariétal/occipital. Chez le sujet privé de tabac, la fréquence des ondes alpha est diminuée et la nicotine augmente la fréquence de ces ondes. Il apparaît donc que la nicotine induit soit une normalisation soit une stimulation du rythme alpha dominant. Les résultats varient en fonction de l'étude, du type de fumeurs et de la dose de nicotine.

Nicotine et pathologie cérébrale

Deux études se sont intéressées aux effets de l'exposition à la nicotine sur les conséquences neuropathologiques de l'ischémie cérébrale chez le rat. Deux modèles ont été étudiés, l'un d'ischémie globale par occlusion intermittente des deux carotides (2 à 4 fois toutes les 2 min pendant 6 min, Kagitani et coll., 2000) et l'autre d'ischémie focale transitoire réversible (1 h) de l'artère cérébrale moyenne (Wang et coll., 1997).

Dans le modèle d'ischémie globale, la nicotine (30-100 µg/kg, i.v.) a été administrée de manière aiguë. Dans ce cas, le débit sanguin de base est augmenté par la nicotine dans l'hippocampe. L'administration de nicotine 5 min avant l'occlusion atténue la diminution de DSC et les dommages neuronaux dans l'hippocampe. Dans ce modèle, l'augmentation par la nicotine du DSC protège des lésions ischémiques dans l'hippocampe (Kagitani et coll., 2000).

Dans le modèle d'ischémie focale, la nicotine est administrée de manière chronique à la dose de 45 mg/kg/jour pendant 14 jours par des mini-pompes s.c. Les taux plasmatiques de nicotine et de cotinine après 14 jours atteignent respectivement 88 et 364 ng/ml. Dans ce cas, l'exposition à la nicotine induit une diminution du débit sanguin cérébral (35-40 %) dans la périphérie du cœur de l'infarctus cérébral, une augmentation des dommages (+ 36 %) et de l'œdème (+ 121 %) dans le pallidum et une aggravation du score neurologique. Les effets de la nicotine sont associés à une déplétion du pool de t-PA (*tissue plasminogen activating factor*) capillaire libre qui joue un rôle clé dans la fibrinolyse (Wang et coll., 1997).

Ces deux études mènent à des résultats contradictoires. Les différences sont sans doute liées au fait que le travail a été réalisé sur des modèles différents, ischémie focale *versus* globale. Dans un cas, le traitement est chronique et dans l'autre, il est aigu. Le traitement par la nicotine a également des effets variables sur le débit sanguin cérébral ; on observe une diminution dans le

traitement chronique et une augmentation dans le traitement aigu. Ces données attirent toutefois l'attention sur le fait qu'une exposition chronique à la nicotine dans un modèle d'ischémie focale, ce qui est la situation humaine classique, est délétère au niveau du débit sanguin cérébral et de la mort neuronale, ce qui n'est pas étonnant car la survie neuronale dans ces modèles dépend du niveau de débit résiduel et la baisse de débit induite par la nicotine compromet possiblement la survie d'une partie de la zone de pénombre qui entoure le cœur de l'infarctus. Toutefois, les résultats de ces études doivent être considérés avec prudence en raison des doses élevées de nicotine utilisées par les auteurs.

Par ailleurs, une étude a été réalisée sur les conséquences circulatoires d'une exposition prénatale à la nicotine (Arbeille et coll., 1994). Le travail a été effectué sur 5 brebis gestantes témoins et 5 brebis recevant une injection i.m. quotidienne de 10 mg/kg de nicotine. La mesure des vitesses sanguines par Doppler a été réalisée dans les artères ombilicales, utérines et cérébrales fœtales. L'index de résistance cérébrale est augmenté à 180 j dans le groupe nicotine indiquant une réduction de la perfusion cérébrale. Les indices ombilicaux sont augmentés à 80 et 130 j. Le rapport cérébro-placentaire est augmenté chez les fœtus exposés à la nicotine, ce qui reflète une redistribution des flux fœtaux au détriment du cerveau. Ces modifications hémodynamiques utérines, placentaires, et surtout cérébrales fœtales, sont associées à une mortalité périnatale élevée.

Chez l'homme, une première étude s'est intéressée à la mesure du débit et de l'hémodynamique par Doppler transcrânien et spectroscopie dans le proche infrarouge avant, pendant et après une cigarette (0,9 mg de nicotine) (Terborg et coll., 2002b). Le tabac augmente la vitesse du sang dans l'ACM, l'hémoglobine totale (Hbtot) et l'oxyhémoglobine (Oxyhb). Après la cigarette, l'augmentation de la vitesse du sang et de l'Hbtot persiste alors que l'Oxyhb retourne à sa valeur de base. L'augmentation de l'Oxyhb uniquement pendant la consommation de tabac et l'absence de changement de l'index d'oxygénation du tissu cérébral montrent que le tabac n'augmente pas le DSC. L'augmentation de la vitesse est due à un accroissement de la vasoconstriction de l'ACM. Les auteurs en concluent que les effets combinés du tabac sur les artères et les artérioles pourraient contribuer à un risque accru d'accident vasculaire cérébral chez les fumeurs.

Enfin, un article de revue a abordé les effets potentiels de la nicotine sur la structure des vaisseaux cérébraux (Dager et Friedman, 2000). Les hypointensités de la matière blanche (HMB) sont considérées comme un reflet des altérations des petits vaisseaux. On observe une augmentation marquée de l'HMB chez de nombreux fumeurs et une augmentation de cette prévalence chez les fumeurs atteints de démence ou de psychose maniaco-dépressive. Toutefois, il faut rester prudent pour établir une relation dans ce

contexte, étant donné que tous les fumeurs ne sont pas atteints d'HMB et d'autres approches seront nécessaires pour approfondir cette potentielle relation.

En conclusion, la nicotine augmente le débit sanguin et le métabolisme cérébral en particulier dans les régions riches en récepteurs nicotiques et impliquées dans l'attention, la mémoire et la visuo-motricité ou dans la dépendance. Les études fonctionnelles bien menées confirment le pouvoir addictif de la nicotine. Les résultats hétérogènes dans la distribution des effets de la nicotine au niveau des différentes régions cérébrales sont liés aux erreurs potentielles des études les plus anciennes dans la localisation exacte des structures, au choix du mode d'administration de la nicotine (injection, spray nasal, gomme à mâcher ou cigarette ce dernier mode faisant intervenir l'effet des différents constituants du tabac) et enfin à l'absence quasi généralisée de contrôle de la prise de caféine, qui a des effets vasoconstricteurs cérébraux et qui peut donc masquer ou inhiber les effets de la nicotine sur la perfusion cérébrale. Le risque potentiel de l'exposition chronique à la nicotine dans certaines pathologies cérébrales reste à confirmer.

Astrid Nehlig
Inserm U 405, Strasbourg

BIBLIOGRAPHIE

ARBEILLE P, FIGNON A, BOSC M, BODART S. Changes in the utero-placental and fetal cerebral circulations induced by nicotine in the ovine fetus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994, **23** : 51-56

BOYAJIAN RA, OTIS SM. Acute effects of smoking on human cerebral blood flow : a transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neuroimaging* 2000, **10** : 204-208

DAGER SR, FRIEDMAN SD. Brain imaging and the effects of caffeine and nicotine. *Ann Med* 2000, **32** : 592-599

DOMINO EF. Nicotine and tobacco dependence : normalization or stimulation ? *Alcohol* 2001, **24** : 83-86

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* 2000a, **101** : 277-282

DOMINO EF, MINOSHIMA S, GUTHRIE SK, OHL L, NI L et coll. Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. *Synapse* 2000b, **38** : 313-321

434 DUE DL, HUETTEL SA, HALL WG, RUBIN DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues : evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002, **159** : 954-960

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* 2001, **98** : 4728-4733

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* 1998, **136** : 179-189

GRÜNWARD F, SCHRÖCK H, KUSCHINSKY W. The effect of an acute nicotine infusion on the local cerebral glucose utilization of the awake rat. *Brain Res* 1987, **400** : 232-238

HANS FJ, WEI L, BEREZKI D, ACUFF V, DEMARO J et coll. Nicotine increases microvascular blood flow and flow velocity in three groups of brain areas. *Am J Physiol* 1993, **265** : H2142-H2150

KAGITANI F, UCHIDA S, HOTTA H, SATO A. Effects of nicotine on blood flow and delayed neuronal death following intermittent transient ischemia in rat hippocampus. *Jpn J Physiol* 2000, **50** : 585-595

LINVILLE DG, WILLIAMS S, RASZKIEWICZ JL, ARNERIC SP. Nicotinic agonists modulate basal forebrain control of cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **267** : 440-448

LONDON ED. Effects of nicotine on cerebral metabolism. *Ciba Found Symp* 1990, **152** : 131-140

LONDON ED, CONNOLLY RJ, SZIKSZAY M, WAMSLEY JK, DAM M. Effects of nicotine on local cerebral glucose utilization in the rat. *J Neurosci* 1988, **8** : 3920-3928

MARTIN-SÖLCH C, MAGYAR S, KUNIG G, MISSIMER J, SCHULTZ W et coll. Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 2001, **139** : 278-286

MORIOKA C, KONDO H, AKASHI K, MATSUMURA K, OCHI N et coll. The continuous and simultaneous blood flow velocity measurement of four cerebral vessels and a peripheral vessel during cigarette smoking. *Psychopharmacology* 1997, **131** : 220-229

NAKAMURA H, TANAKA A, NOMOTO Y, UENO Y, NAKAYAMA Y. Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated by a CBF measurement. *Keio J Med* 2000, **49** (Suppl. 1) : A122-A124

PICH EM, PAGLIUSI SR, TESSARI M, TALABOT-AYER D, VAN HUIJSDUINEN RH et coll. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 1997, **275** : 83-86

PONTIERI F, TANDA G, ORZI F, DI CHIARA G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996, **382** : 255-257

ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC, MATHEW RJ, LONDON ED et coll. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 323-333

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

TERBORG C, BRAMER S, WEILLER C, ROTHER J. Short-term effects of cigarette smoking on CO₂-induced vasomotor reactivity in man. A study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci* 2002a, **205** : 15-20

TERBORG C, BIRKNER T, SCHACK B, WITTE OW. Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics. A combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci* 2002b, **205** : 71-75

UCHIDA S, KAGITANI F, NAKAYAMA H, SATO A. Effects of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changing in the effects during aging in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1997, **228** : 203-206

VOLKOW ND, FOWLER JS, DING YS, WANG GJ, GATLEY SJ. Imaging the neurochemistry of nicotine actions : studies with positron emission tomography. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 2) : S127-S132

WANG L, KITAKA M, SUN N, SCHREIBER SS, ZLOKOVIC BV. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997, **17** : 136-146

ZUBIETA J, LOMBARDI U, MINOSHIMA S, GUTHRIE S, NI L et coll. Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 906-913