

MEDICAMENTS AGONISTES DES α4-β2 nAChR ET TRAITEMENTS NICOTINIQUES : PROMESSES & LIMITES.

Docteur **Jean PERRIOT.**
Pneumologue Tabacologue Addictologue.
Clermont - Ferrand
jean.perriot@gmail.com

IRAAT

Journée scientifique Science Tab
« Des actualités aux promesses en Tabacologie »
Lyon 25 Juin 2026

Aucun lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, de l'e-cigarette, du tabac, de l'alcool ou des jeux.

Réseau National CLAT

63 03 15 43 le souffle c'est la vie
Fondation du Souffle contre les maladies respiratoires

INTRODUCTION

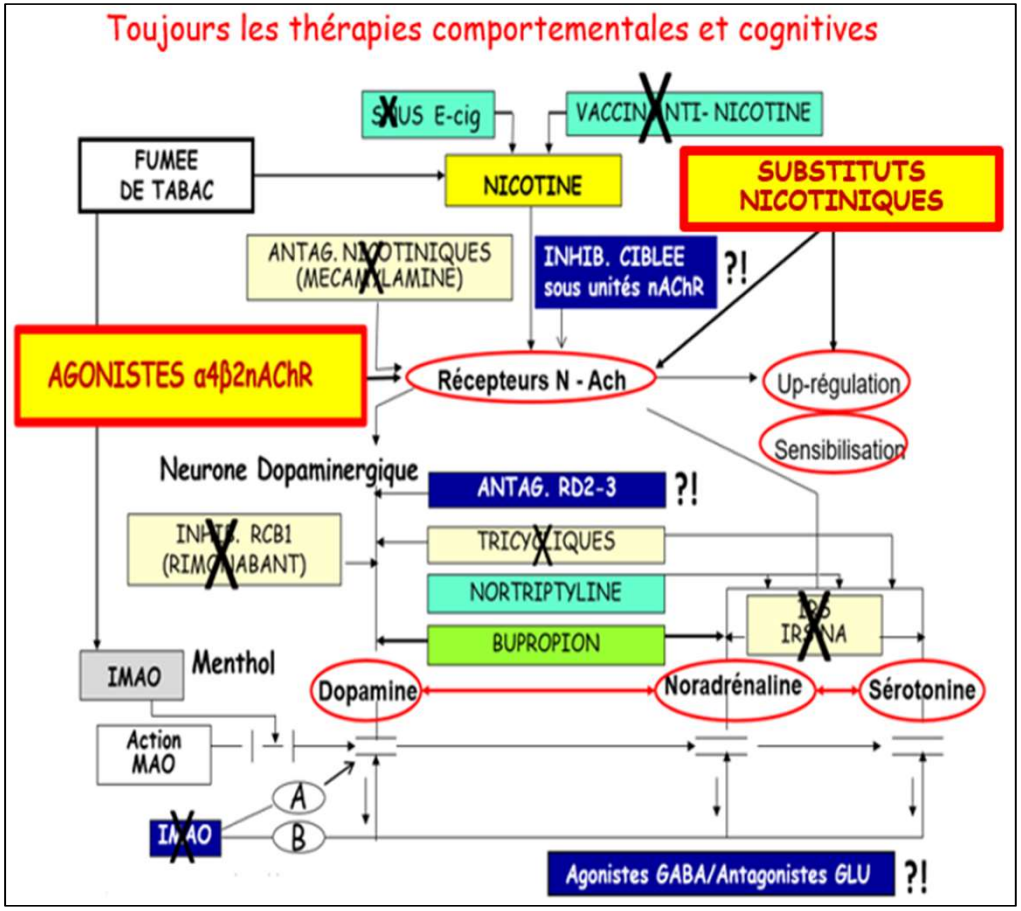
Tabagisme : maladies, morts, dommages économiques et écologiques.

Lutte globale contre le tabagisme.

Réduction de la prévalence (CCLAT/PNLT).
- . Dénormalisation de l'usage.
- . Prévention de l'initiation.
- . Limitation de l'accès au tabac et de la consommation (mineurs ++).

Aide à l'arrêt du tabac.
- . Bénéfices quel que soit l'âge d'arrêt.
- . Difficile chez les fumeurs dépendants.
- . Stratégies de sevrage de sevrage tabagique.

. Pharmacothérapies d'aide à l'arrêt :
Agonistes des α4-β2nAChR.
Traitements nicotiniques.



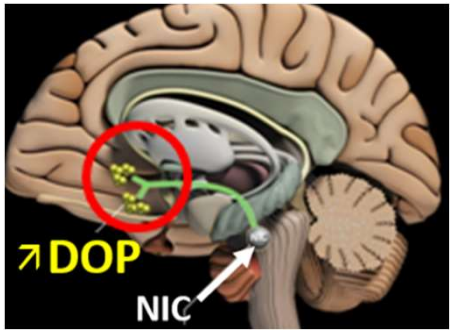
CCLAT 2003. https://www.emro.who.int/fr/tobacco/fctc/convention-cadre-oms-lutte-antitabac.html
PNLT 2023- 2027. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_contre_le_tabac.pdf
TP George. *Medication treatments for Nicotine Dependence*. Taylor & Francis, 2006.

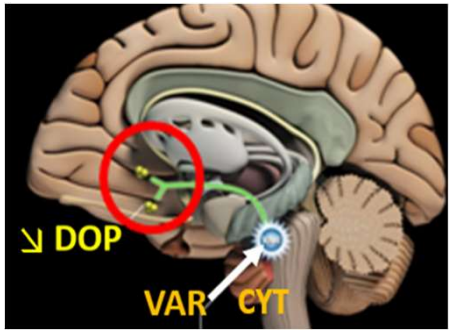
MEDICAMENTS AGONISTES DES α4-β2 nAChR

OBJECTIFS ET MÉCANISME D'ACTION.

Arrêt du tabac (Cytisine et Varenicline).

. Affinité avec α4β2nAChR (ATV / S. hédonique).
. Agoniste. ↘ urgences à fumer, S. manque.
. Antagoniste. ↘ récompense et renforcement.





MÉDICAMENTS.

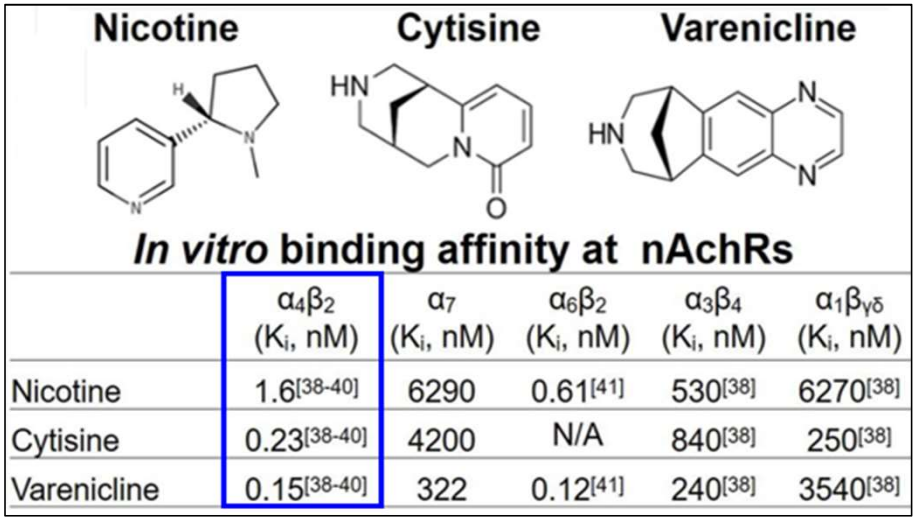
Cytisine ou Cytisinicline (*Citisus laburnum*).

. Effets biologiques ≈ nicotine en 1937
. 19 pays (Tabex ® 1967), OTC au Canada.
. Pas disponible en France.

Varenicline (synthétisée en 1997).

. Champix ® ou Chantix ® 2006, Varenicline ®.
. Efficacité ≥ Substituts nicotiniques
. Retour de commercialisation en France 2025.

Dianicline (recherches abandonnées).
Sazetidine - A (α4β2nAChR Hippocampe/Striatum).



	$\alpha_4\beta_2$ (K_i, nM)	α_7 (K_i, nM)	$\alpha_6\beta_2$ (K_i, nM)	$\alpha_3\beta_4$ (K_i, nM)	$\alpha_1\beta_{\gamma\delta}$ (K_i, nM)
Nicotine	1.6[38-40]	6290	0.61[41]	530[38]	6270[38]
Cytisine	0.23[38-40]	4200	N/A	840[38]	250[38]
Varenicline	0.15[38-40]	322	0.12[41]	240[38]	3540[38]

Jordan CJ, et al.. Expert Opin Drug Discov. 2018;13(7):671-683.
Wang X, et al. Biomed Pharmacother. 2024 ;171:116210.
Dwoskin LP, et al. Biochem Pharmacol. 2009 Oct 1;78(7):732-43.
Livingstone-Banks J, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 ;5(5):CD006103.

VARENICLINE (l'essentiel des travaux a été effectué par le promoteur de la spécialité).

Etudes princeps : 2 ECR MC : Varenicline (V) 1mg x 2/J, Bupropion (B) 150mg x 2/J, PCB x 2/J).
Fumeurs sains (300x3), ≥10 c/j, motivé à l'arrêt (S2). (1) Abst. Continue (AC) S9-12 et (2) S9-52)

Arrêt (abstinence continue : AC / groupées)

AC S9-12. V : 40%, B :30%, PC :18%.
V *vs.* B OR=1,5 (p<0,0001).
V *vs.* PCB OR=2,6 (p<0,0001).

AC S9-52. V :22%, B :15%, PCB :8%.
V *vs.* PCB OR=2,6 (p<0.0001).

Evènements indésirables (EI)

Nausées. V : 28,7%, B : 9,8%, PCB :9%.
Rêves an. V : 11,7%, B : 5,6%, PCB :4,6%.
EI/arrêt V : 8%, B : 12,1%, PCB : 6,4%.
Pas d'EIG neuro-Ψ ou cardiaque signalé.
(patients généralement exclus des études cliniques).

Autres travaux (ECR V *vs.* PCB).

Arrêt (ACS9-24)	Date flexible (J8-35).	OR = 4,4 (IC 95% : 2,6-7,5) ; p<0,0001.
Arrêt (ACS13-24)	Traitement long (6m *vs.* 3m)	OR = 2,48 (IC 95% :1.95-3.16) ; p<0,001
Arrêt (ACS9-24)	Fumeurs + MCV (contrôlée).	OR = 3,92 (IC 95% :2,55-6,03) ; EI CV idem.
Arrêt (ACS9-24)	Fumeurs + BPCO (Stade1-2).	OR = 8,40 (IC 95% :4.99-14.14) ; P<0,0001
Arrêt (ACS15-24)	Précédé de réduction.	RR = 4,6 (IC 95% : 3,5- 6,1).
Arrêt (ACS9-48)	Fumeurs infectés par le VIH.	OR = 2,7 (IC 95% :1,1-6,5) ; p=0,029.
Arrêt (ACS9-12/52)	Fumeurs + Dep. Majeure.	OR = 3,35 (S9-12) / OR=2,36 (S9/52) ; p=0,001.
Arrêt (ACS9-12)	FΨ/FnonΨ (V/Bp/SN21/PCB).	OR = 3,04 (V) (Bp/SN OR : 2) EI(NΨ) : 2% (NS *vs.* Tt/PCB).
Arrêt (ACS52)	Fumeurs V+CBT(Dep KBP).	OR = 1,43 (V 3 mois+CBT : 19,8% *vs.* Dépistage seul).

Conclusion : efficace dans le sevrage tabagique avec une **bonne tolérance.**

Gonzales D, et al. JAMA. 2006;296(1):47/63
Rennard S, et al. Nicotine Tob Res. 2012;14(3):343-50.
Tonstad S, et al. JAMA. 2006 ;296(1):64-71.

Rigotti NA, et al. Circulation. 2010 ;121(2):221-9.
Tashkin DP, et al. Chest. 2011 ;139(3):591-599.
Gonzales D, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014 ;96(3):390-6.
Mercié P, et al. Lancet HIV. 2018 Mar;5(3):e126-e135.

Anthenelli RM, et al. Ann Intern Med. 2013 ;159(6):390-400.
Anthenelli RM, et al. Lancet. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20.
Pozzi P, et al. Tumori. 2015 ;101(3):306-11.

CYTISINE (beaucoup moins d'ECR *vs.* Varenicline, résultats plus hétérogènes).

Vinnikov et al. (2008, Kirghizistan). ECR Cytisine (C25J dose↘) *vs.* PCB ; n=85x2; soutien et suivi 6 mois.
Arrêts (AC à M6 : C *vs.* PCB).
Cytisine > Placebo
EI (tolérance = PCB)
Nausées, Tr. digestifs : n=3 ; pas d'EIG

West et al. (2014, Pol). ECR Cytisine (C25J dose ↘) *vs.* PCB ; n=370x2 ; soutien, suivi 6,12 mois.
Arrêts (AC à M6 : C *vs.* PCB).
M6 : RR=3,4 (IC95% :1,7-7,2) ; p<0,001
M12 : RR=1,8 (IC95% :1,2-2,8) ; p=0,002
Cytisine > PCB (8% *vs.* 2%)
EI (tolérance similaire PCB : C 42% *vs.* PCB 32%).
Nausées : 9%, Tr. sommeil : 6%, Pas d'EIGNP

Rigotti et al. (2023, USA). ECR MC : Cytisine (6S /12S 3mg x 3/J) *vs.* PCB *;* n=260x3 ; soutien, suivi 6 mois.
Arrêts (AC M6 : Cx6S ou Cx12S *vs.* PCB)
C 9-12S : OR=2,9 (IC95% :2,6-7,3) ; p<0.001
C 9-24S : OR=5,8 (IC95% :2,9-12,5) ; p<0.001
Cytisine > PCB (↘ craving après S3 > PCB).
EI (tolérance similaire à PCB C : 64,6% *vs.* PCB : 62,6%).
Nausées : 9,6%, Tr. sommeil : 11,9%, Pas d'EIG.

Dogar et al. (2020, Bengl.). C 25J (+ S *vs.* S) F+TB. AC M6 : RR = 1,09 (p = 0,114) **EI** : C = PCB.
Pastorino et al. (2022, It.). C 40/84J (dep KBP). AC M12 : ORa = 7,20 (p = 0,001) C: 32,1% *vs.* 7,3%.
Erinc et al. (2025, Turk.). C 12S (*vs.* TNS). AC M6 : C = 54,1% *vs.* PCB = 31,2% (p < 0,001).
Rigotti et al. (2025, USA). C 6/12S (*vs.* PCB). AC S9-24: C (12S) = 20,5% *vs.* PCB = 4,2% (p = 0,001).

Conclusion : efficace dans le sevrage tabagique avec une **bonne tolérance.**

Vinnikov D, et al. J Smok Cessat. 2008; 3: 57–62.
West R, et al. N Engl J Med. 2011;365(13):1193-2000.
Rigotti NA, et al. JAMA. 2023 ;330(2):152-160..
Dogar O, et al. Lancet Glob Health. 2020 ;8(11):e1408-e1417.
Pastorino U. et al. J Thorac Oncol. 2022 ;17(11):1276-1286.
Erinc As et al *Nicotine Tob Res.*Nicotine Tob Res. 2026 May 22;28(6):1032-1038.
Rigotti NA, et al. JAMA Intern Med. 2025 ;185(6):648-655

META-ANALYSES (Efficacité / Tolérance)

Livingston-Banks J et al. (Cochrane Database Syst Rev. 2023 ;5(5):CD006103.).

Varenicline	A6M	RR = 2,32 (IC 95% : 2,15 - 2,51) *vs.* PCB ; 47 et.
	EIS	RR = 1,23 (IC 95% : 1,01 - 1,48) *vs.* PCB ; 26 et.
Cytisine	A6M	RR = 1,30 (IC 95% : 1,15 - 1,45) *vs.* PCB ; 4 et.
	EIS	RR = 1,04 (IC 95% : 0,78 - 1,37) *vs.* PCB ; 3 et.
C. *vs.* **V.**	A6M	RR = 0,83 (IC 95% : 0,66 - 1,05) *vs.* PCB ; 2 et.
	EIS	RR = 0,67 (IC 95% : 0,44 - 1,03) *vs.* PCB ; 2 et.

A6M : Arrêt ≥ 6 mois.
EIS : Evènements indésirables sévères

Conclusion : **Varenicline et Cytisine** efficacité et tolérance similaire.

Rubinstein M, et al. J Health Econ Outcomes Res. 2026;13(1):182-188. Effets indésirables digestifs moins marqués pour la cytisine.


ADDICTION
SSA
EDITORIAL
Getting cytisine licensed for use world-wide: a call to action
N. Walker, C. Bullen, J. Barnes, H. McRobbie, P.Tutka, M. Raw, JF.Etter, K. Siddiqi, RJ Courtney, JM. Castaldelli-Maia, P. Selby, J. Sheridan, NA. Rigotti
Addiction. 2016 Nov;111(11):1895-1898.

OMS (2024), **NICE** (2025) **ont intégré Varenicline et Cytisine dans leurs recommandations pour le sevrage tabagique** (Etudes demandées FDA et FDA).

Clinical treatment guideline for tobacco cessation in adults. WHO, 2024.
Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence. NICE, 2025

COMPARAISON

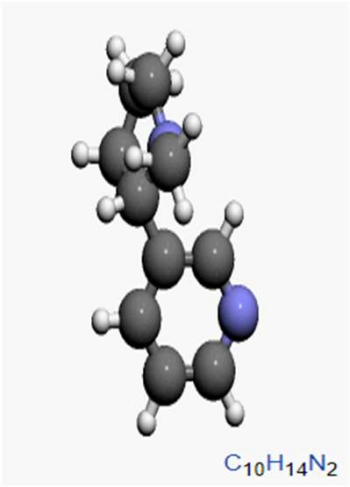
	CYTISINE	VARÉNICLINE
Mécanisme d'action	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques α4β2	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques α4β2
Efficacité	Élevée (6S = 12S ?)	Élevée (12S et ↗ 24S)
Coût	Très faible	Plus élevé
Durée du traitement	25 jours ou 3mgx3/J (6 - 12S)	12 semaines
Effets indésirables	Modérés : digestifs (sommeil peu)	Nausées + fréquentes (sommeil)
Recommandation HAS	Non	Oui (Forte dépendance, X SPA)
Recommandation OMS	Oui	Oui
Recommandation NICE	Oui (OTC au Canada)	Oui
Indications particulières	Pays à revenus bas	?
Tabagisme et TB	Oui	Coût trop élevé si Pays à revenus bas
Tabagisme et dépistage KBP	Oui	Oui
Contre - indications	Mineurs, Femmes enceintes	Mineurs, Femmes enceintes
Précautions	Maladies chroniques non contrôlées	Maladies Chroniques non contrôlées

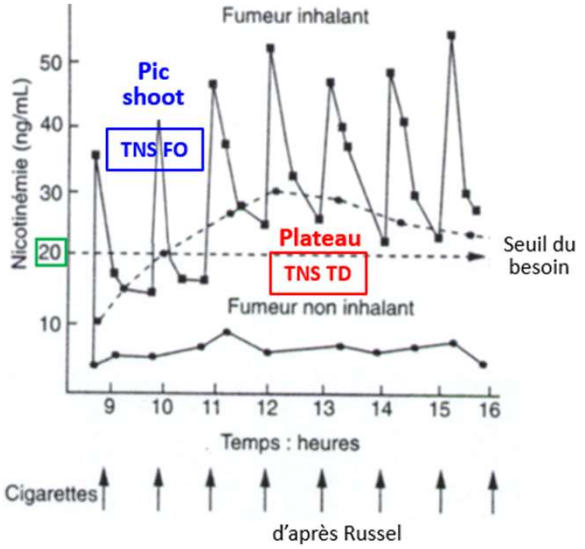
TRAITEMENTS NICOTINIQUES

TRAITEMENT NICOTINIQUE SUBSTITUTIF (TNS).

Traitement de référence (PDM).

Nicotine et addiction au tabac ?
Autres facteurs/mécanismes (IMAO/ NA/SER) ?
O. Fernö (1971/81), Gommes (FDA,1985), FO/TD.





Efficacité et tolérance.

Efficacité relative (Lindson N et al. Cochrane 2023).

. TNS TD OR= 1,37 (IC 95% :1,20-1,56) 105 et.
. TNS FO OR = 1,41 (IC 95% :1,29-1,55) 120 et.
. TNS → Arrêt OR = 1,14 (IC 95%) :1,00-1,29) 11 et.

Tolérance excellente (EIm, Int. Médicamenteuses).

Optimisation du TNS.

. Posologie (//besoins : FTND, éviter/dosage,↘ lente).
. Durée du traitement (≥ 3mois , 6mois > 3mois).
. Association des formes TD et FO (OR + 25%)
. Observance (TD : h/j, Tr. Ψ…).
. Autres (pré-Tt, réduction, Harm reduction, +TCC…).

Tabac comprendre la dépendance pour agir. INSERM, 2004.
Le Houezec J. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):811-9.
Rose JE, et al. Proc Natl Acad Sci. 2010;107(11):5190-5.
Tassin JP, et al. Biochem Pharmacol. 2008 ;75(1):85-97.
Lindson N, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023;9(9): CD015226.
Theodoulou A, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6(6):CD013308.
Hartman-botce Cochrane Database Syst Rev. 2021 .
Lajzerowicz N, et al. Rev Prat. 2025;75(7):773-778.
Berlin I. COPD. 2009;6(4):272-6.
Berlin I, et al. Addiction. 2011;106(4):833-43
Medioni J, et al. Addiction 2005 ; 100 : 247-54.
Schnoll RA, et al. JAMA Intern Med 2015 ; 175:504-11.
Moore D, et al. BMJ 2009;338:b1024.
Shiffman S, et al. *Addiction* 2004;99:557-63.
Ma P, et al. Drug Alcohol Depend 2016 ; 169 : 64-7.
Le Houezec J. Drug Alcohol Rev. 2011;30(2):119-23.

INHALATEURS MEDICAUX DE NICOTINE (IMN).

IMN développés dans les années 1990

Apporter de la nicotine (absorption buccopharyngée + stimulation sensorielle) **sans combustion et mimer le geste de fumer… Abandon** (*Nicotrol*® *Nicorette*®)

Efficacité réelle et bonne tolérance

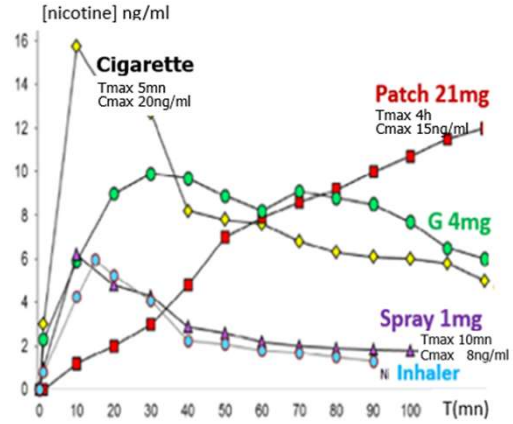
Tønnesen (1993, Dan.) *vs.* PCB. AC S24 : 17% *vs.* 8% (p=0,02).
Schneider (1996, USA) *vs.* PCB. AC S24 : 17% *vs.* 9% (p=0,08).
Hjalmarson (1997, Sue) *vs.* PCB. AC S24 : 16% *vs.* 3% (p<0,001).
Esterlis (2011, USA) *vs.* Cig. occup./β2nAChR 55,9% *vs.* 67,6%
Bohadana (2000, F.) +P15mg *vs.* P AC S12: 42% *vs.* 31% (p=0,02).
Hartmann-Boyce (2018) MA (4 et.) *vs.* PCB : RR = 1,90 (IC 95%).

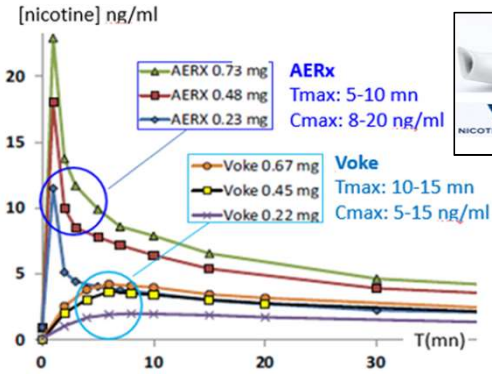
IMN de 2eme **génération** (absorption pulmonaire + stimulation sensorielle).

AERx System. Nicotine/mb. µperforée ; part. 2-3 µm).
Voke system. Nicotine Gaz propulseur ; part. 1-5 µm).
Autres dispositifs possibles (ultrasonique, etc.) ?

AUTRES VOIES DE DELIVRANCE !!

Cigarette électronique et Tabac chauffé (HTP).
Tabac (chiqué/prisé), **Snus, Sachet de nicotine.**







Tønnesen P, et al. JAMA. 1993 ;269(10):1268-71
Scheider NG, et al. Addiction. 1996;91(9):1293-306.
Hjalmarson A, et al.Arch Intern Med. 1997;157(15):1721-8.
Esterlis I, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 ;14(3):389-98.
Bohadana A, et al. Arch Intern Med. 2000;160(20):3128-34.
Tønnesen P, et al. Eur Respir J 2000; 16: 717±722..
Hartmann-Boyce J, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD000146
Jackson A, et al. *Pharmacol Ther.* 2020;214:107647.
Dawkins L, et al. *Psychopharmacology* 2013;227:377-84.
Boyden JY, et al. Aerosol et al. Med Pulm Drug Deliv. 2015;28(1):1-19.
Amivav I, et al. J Hosp Infect. 2026 Feb;168:144-160.
Perkins KA, et al. Exp Clin Psychopharmacol. 2014;22(6):511-6.
Dautzenberg B, et al. Tob Prev Cessation 2016 ; 2:52.

E - CIGARETTE ET PRODUITS DU TABAC CHAUFFE.

Délivrer de la nicotine sans les risques du tabagisme (combustion).
Sevrage ou réduction des risques / induction d'une dépendance.

Critère	Cigarette traditionnelle (cig.)	Cigarette électronique (e-cig.)	Produits du tabac chauffé (HTP)
Fonctionnement	**Combustion du tabac** production de fumée	chauffage d'un e-liq. production d'un aérosol	Chauffage du tabac avec production d'un aérosol
Monoxyde de carbone et goudrons	**Oui** ++	Non (ou traces)	Réduits (vs. cigarette)
Substances cancérogènes	**Oui** ++	Traces (vs. cigarette)	Oui (< cig. et > e-cig.)
Dépendance nicotinique	**Oui** ++	Oui ++ (nicotine/e-liq.)	Oui ++
Exposition passive de l'entourage	**Oui** ++	Réduite (vs. cigarette)	Réduite (vs. cigarette)
Risques pour la santé	**Oui** ++ (cancers, MCV, BPCO, autres)	Très réduits vs. cig. (usage exclusif à court terme), à long terme ?	Supérieurs à la e-cig. mais inférieurs à la cig.
Sevrage tabagique et réduction des risques	Non	Oui en usage exclusif (non recommandé AS)	Non reconnue (promotion par l'industrie du tabac)

E-cig.

Sophistication depuis 2003
dose/puissance/sels Nic.
POD (JUUL) Puff jetables.
. Positif arrêt du tabac
réduction risques
. Négatif initiation nicotine
effet passerelle.

HTP



IQOS® (PMI 2014)
Bâtonnets / 350°



Glo® (BAT 2015)
Bâtonnets / 240°



Ploom® (JTI 2014)
Bâtonnets / 180°

TABAC A MACHER (ET PRISER), **SNUS, NICOTINE POUCHES**

Délivrer de la nicotine sans les risques du tabagisme (combustion).
Sevrage ou réduction des risques / induction d'une dépendance.

Critère	Tabac à mâcher (non snus)	Snus	Nicotine Pouches
Composition	**Tabac haché**, agents humectants, Arômes (réglisse…).	**Tabac broyé**, humectants, Arômes (mente, fruit)	Cellulose, **nicotine purifiée**, Arômes xples (menthe, fruit, café …).
Substances cancérogènes CO	**Oui ++** (nitrosamines du tabac). CO : non	**Niveau réduit** (dénitrosaminé) CO : non	**Niveau réduit** (nitrosamines). CO : non
Nicotine (et CO)	**Oui** ·	**Oui** Tmax 30-60 mn Cmax 15ng/ml	**Oui** Tmax 10-15 mn Cmax 8-15ng/ml
Toxicité	Cancers des VADS, MCV.	K pancréas, MCV (↘ KBP et BPCO)	Mal connu (// snus ?)
Dépendance	**Oui ++**	**Oui ++**	**Oui ++**
Utilisation	Mastication / maintien dans la bouche	Sachet placé sous la lèvre supérieure	Sachet placé sous la lèvre supérieure

Snus
. Toxicité
. Addiction (et dopage)
. Santé Publique
↘ tabac fumé, KBP, BPCO.
. *Industrie du tabac* !



Nicotine pouches
. Toxicité.
. Addiction (passerelle)
. Santé publique
↘ craving / initiation nicotine
. *Industrie du tabac*

COMPARAISON E-CIGARETTE, HTP, NICOTINE POUCHES.

Pathologie induite, risques addictifs, effet passerelle, aide à l'arrêt du tabac.

Produit	Pathologie	Addiction	Effet passerelle	Arrêt du tabac
Cigarette électronique	Exposition réduite aux produits toxiques (*vs*. Cig). **Effets CV (FC/TA)** et **respiratoires** (ATCD). **À long terme ?**	**Risque élevé** (E-liq. avec nicotine /sels de nicotine.	**Vraisemblable ?** (ados. : Puff +).	**Oui.** substitut à la Cig. OR = 2,37 (*vs.* PCB) [2] OR = 1,99 (vap/quot) [3] OR = 1,46 (+N *vs.* -N) [4]
Tabac chauffé	Exposition réduite aux produits toxiques (*vs*. Cig.). **Effets CV** et **respiratoires** (++). **Risque de cancer ?**	**Risque élevé** (proche de la cig.) apport ++ de nicotine.	**Possible ?** données insuffisantes pour conclure.	**Non démontré.**
Nicotine pouches	**Effets CV et cerveau** (développement, effets psychoactifs). **À long terme ?**	**Risque élevé** (apport ++ de nicotine).	**Initiation à la nicotine** (sujets non fumeurs).	**Non démontré.**

1. Perez Cornago A, et al. *Health outcomes associated with the use of e-cigarettes, heated tobacco products, and nicotine pouches.* Office of the European Union, 2026.
2. Xu S, et al. Effectiveness of nicotine vape products (E-cigarettes) as a smoking cessation aid for US adults: a narrative review of findings from the population assessment of tobacco and health study. Nicotine Tob Res. 2026:ntag068. doi: 10.1093/ntr/ntag068. Epub ahead of print.
3. Lindson N, et al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Sep 12;9(9):CD015226.
4. Lindson N, et al Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2025;11(11):CD010216.

ENJEUX, PROMESSES & LIMITES

AGONISTES DES α4β2 nAChR.

Varenicline

Informer (patients) et former (soignants).
Positionner 1ère ligne HAS ?
Autres indications : (Alcoolo-dépendance (+/- Cannabis), arrêt de l' e-cig, Mal. neurodégénératives, Syndrome œil sec.

Kotz D, et al. Lancet Respir Med. 2015;3(10):761-768.
Prescrire rédaction. Rev Prescrire. 2017;37(401):188-190.
Leone FT, et al. PLoS One. 2024;19(7):e0306555.
Phimarn W, et al.Int J Environ Res Public Health. 2023;20(5):4091.
Litten RZ, et al. J Addict Med.2013;7(4):277-86.
Herman ES, et al. Addict Biol. 2019;24(4):765-776.
Kapur S, et al. Neurol Clin Pract. 2021;11(6):457-461.
Wirta D, et al. Ophtalmology. 2022;129(4):379-387.
Aihemaiti A, et al. J Addict Med.2026 Jan 5.Epub ahead of print.

Cytisine

Commercialiser (AMM) et former les soignants.
Positionner (= varenicline) et rembourser ?
Autres indications (idem varenicline ?)

Polosa R, et al. iScience. 2026;29(3):114874
WHO. Geneva, 2024.
NICE, London updated, 2025.
Mineur YS, et al. Neuropharmacology. 2007;52(5):1256-62.
Paduszynska A, et al. Curr Pharm Des. 2018;24(37):4413-4423.
Papke RL, et al. Subst Use Misuse. 2020:55(9):1528-1532.
Aihemaiti A, et al. J Addict Med.2026 Jan 5.Epub ahead of print.

Optimisations (α4β2 nAChR).

Recherche

Meilleure connaissance des mécanismes d'action
Autres cibles (α5,β3: lib. DA, Pathologies).

Braunscheidel KM, et al. Front Mol Neurosci. 2024;17:1459098.
Aiken SG, et al. Cell Rep Phys Sci. 2025;6(12):102992.
Vilkerson JL, et al. Neuropharmacology. 2020 ;168:108008.
Improgo MR, et al. Prog Neurobiol. 2010;92(2):212-26.
Gibson CD, et al. Curr Top Behav Neurosci. 2020;45:101-121.
Jones SK, et al. Drug Alcohol Depend. 2022;239:109596.
Jackson AN, et al. Pharmacol Biochem Behav. 2019;183:1-5.

Clinique

Adapter le médicament au profil du fumeur.
Durée, posologie, associations de médicaments.

Fraile-Martínez O, et al. Healthcare (Basel). 2025;13(15):1783
Stein J, et al. Cardiol Rev. 2025 ;33(1):41-49.
Tedesco E, et al. Intern Emerg Med. 2025 Apr;20(3):817-828..
Mir H, et al. CJC Open. 2025;7(8):1062-1069.
Mastrostefano A, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2025;29(3):600-608.
Prochaska J, et al. Thorax. 2026;81(2):164-169.
Pastorino U, et al. J Thorac Oncol. 2022;17(11):1276-1286.
Rigotti N, et al. JAMA Intern Med. 2025;185(4):432-441.

TRAITEMENT NICOTINIQUE.

TNS

Faciliter l'accès et prescription (publics/professionnels).
Optimisation du traitement (formation des soignants).
Perfectionner les formes galéniques (voie inhalée ?).
Réduction de consommation (< arrêt, Harm Reduction).
Combinaisons médicamenteuses.

Merson F. et al. Rev Mal Respir. 2014;31(10):916-36.
Perriot J. et al. Rev Mal Respir.2012;29(4):448-61.
Theodoulou A. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6(6):CD013308.
Cipolla D, et al. Asian J Pharmaceutical Sciences. 2015;10(6):472-80.
Moore D, et al. BMJ 2009;338:b1024.
Shiffman S. et al. Addiction 2004;99:557-63.
Le Houezec J. Drug Alcohol Rev. 2011;30(2):119-23.
Martinet Y, et al. Rev Mal Respir. 2006;23(4 Suppl):13S109-18
Underner M. et al. Rev Mal Respir. 2021;38(7):706-720.

Autres modalités d'apport de nicotine

Globalement

Intérêt ou non (dépendance, toxicité, aide) ?
Recommandations (Arrêt, Harm Reduction) ?

HAS. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis, 2014..
Jain A, et al. JAMA. 2021;325(3):301-302.
Farver-Vestergaard I. et al. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):645.

Formulations

E-cig.
. Toxicité et dépendance ?
. Aide à l'arrêt ou réduction des risques ?

Lindson N. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2025;1(1):CD010216.
Haut Conseil de la Santé Publique. Paris : HCSP ; 2021.
Dautzenberg B. et al. Rev Mal Respir. 2014;31(7):641-5.
Lüthi E. et al. Arch Public Health. 2025;83(1):260.
Dautzenberg B. et al. Rev Mal Respir. 2019;36(1):82-103.

HTP, Snus et Nicotine Pouches.
. Idem (Toxicité, dépendance, aide apportée).
. Produits de l'industrie du tabac.

Arvers, et al. Rev Pneumol Clin. 2018;74(3):145-153.
Jacot Sadowski I, et al. Rev Med Suisse. 2025;21(925):1363-1367.
Chapman F, et al. Psychopharmacology (Berl). 2022;239(9):2931-43.
Zamarripa CA. et al. Psychopharmacology (Berl).. 2025;33(2):123-132.
Polosa R, et al. Intern Emerg Med. 2026 ;21(3):799-804.
Heshmati J, et al. Addiction. 2025 Sep 26. Epub ahead of print. .

Lutte globale contre le tabagisme face aux industries du tabac et de la nicotine.

Luo L, et al. BMJ Glob Health. 2026;11(2):e019577.
Perriot J, et al. Rev Med Liege. 2025;80(3):169-174.
Matthes BK, et al. Tob Control. 2025 :tc-2024-059207.

CONCLUSION

Lutte contre le tabagisme : une stratégie globale de santé publique (législation, règlements, prévention de l'initiation au tabac et accompagnement de l'aide à l'arrêt du tabac).

Le traitement pharmacologique du sevrage tabagique : indissociable des approches comportementales et éducatives d'aide à l'arrêt du tabac.

Le TNS représente le traitement de référence dans le sevrage tabagique ; les médicaments agonistes partiels des α4β2nAChR (varenicline, cytisine) sont des alternatives très efficaces et bien tolérées.

La finalité des stratégies de réduction progressive de la consommation ou de réduction des risques du tabagisme est l'arrêt complet et définitif de la consommation de tabac.

Quel(s) sont nos objectif(s) ? :

. Une société libérée du tabac combustible ?

. Affranchie de la dépendance à la nicotine ?

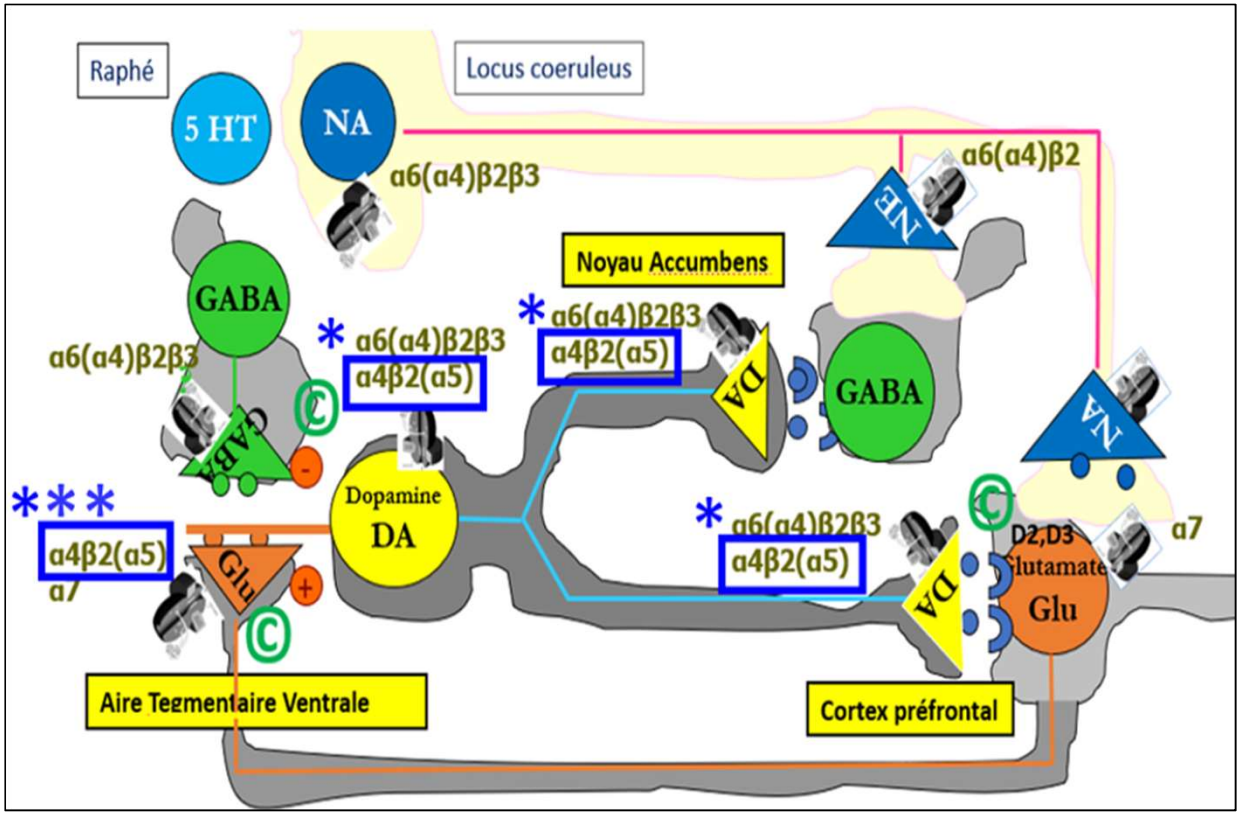
. Les deux face aux industries du tabac et de la nicotine ?

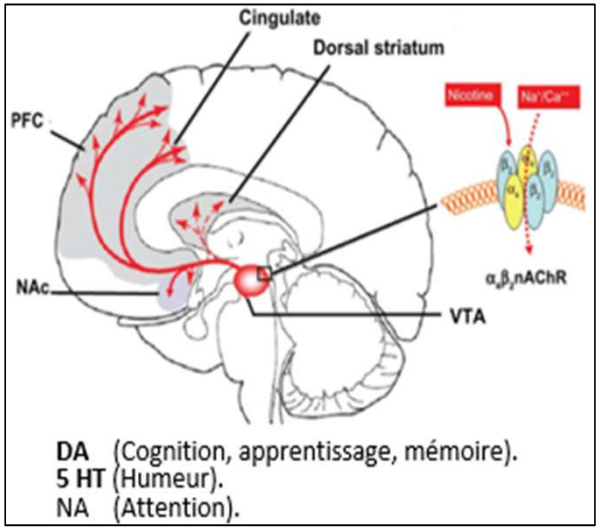
Remerciements G. Peiffer - Metz.
P. Arvers - Grenoble.
P. Guichenez - Béziers
M. Delaitre - Clermont - Fd.



ANNEXES

SYSTÈME DE RECOMPENSE DU CERVEAU : NICOTINE ET α4β2AChR

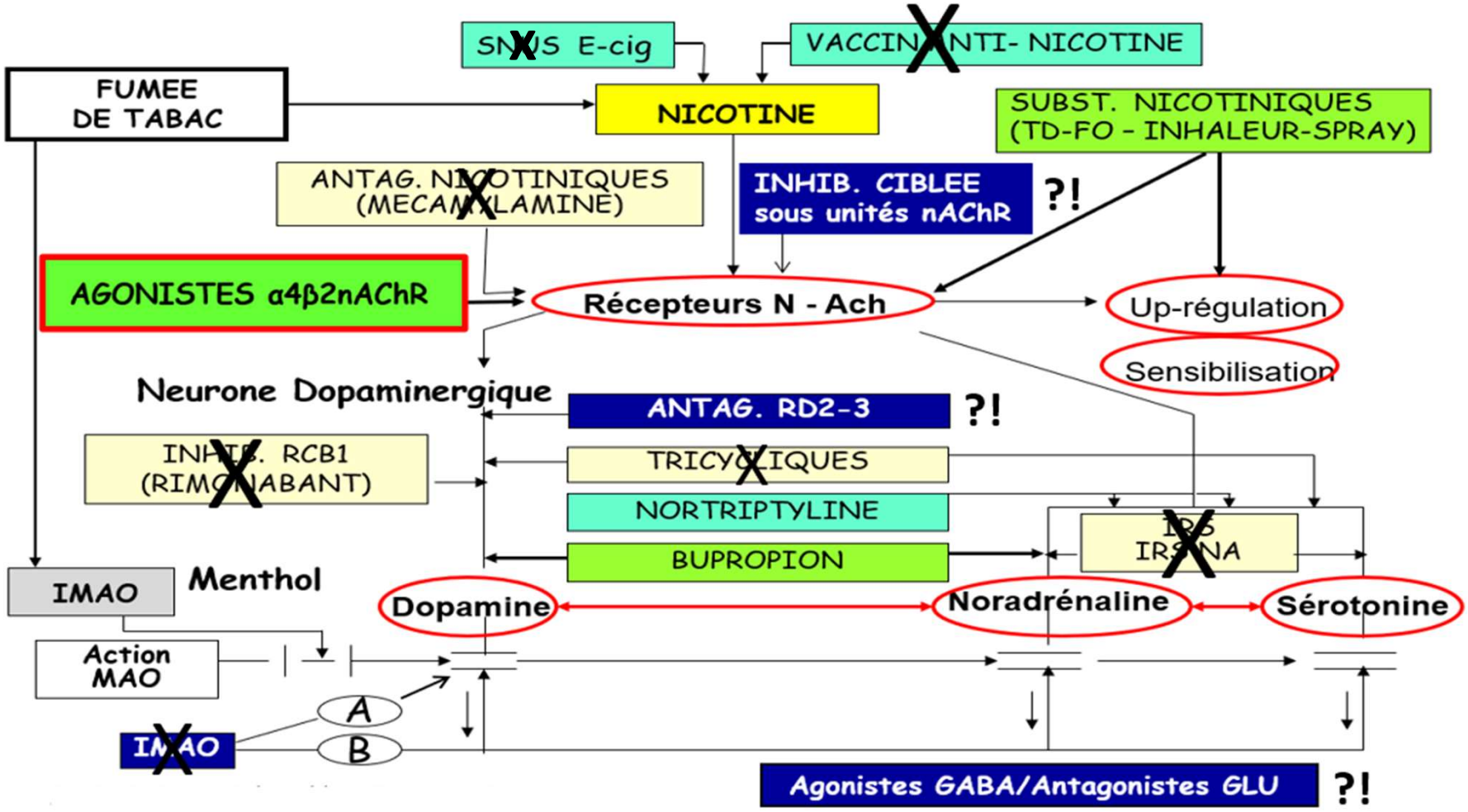




1/3 des α4β2nAChR sont situés sur les neurones DA mésolimbiques (système hédonique)

Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Expertise collective INSERM. Paris : INSERM, 2004, 273p.

OPTIONS THERAPEUTIQUES D'AIDE A L'ARRÊT DU TABAC



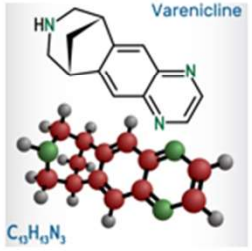
Perriot J, et al. Helping the Hard-core smokers. *Rev Mal Respir* 2012 ;29 (4) :448-61.
TP George. Medication treatments for tobacco dependence. Taylor & Francis, 2006.

HISTOIRE DES MEDICAMENTS AGONISTES DES α4β2nAChR

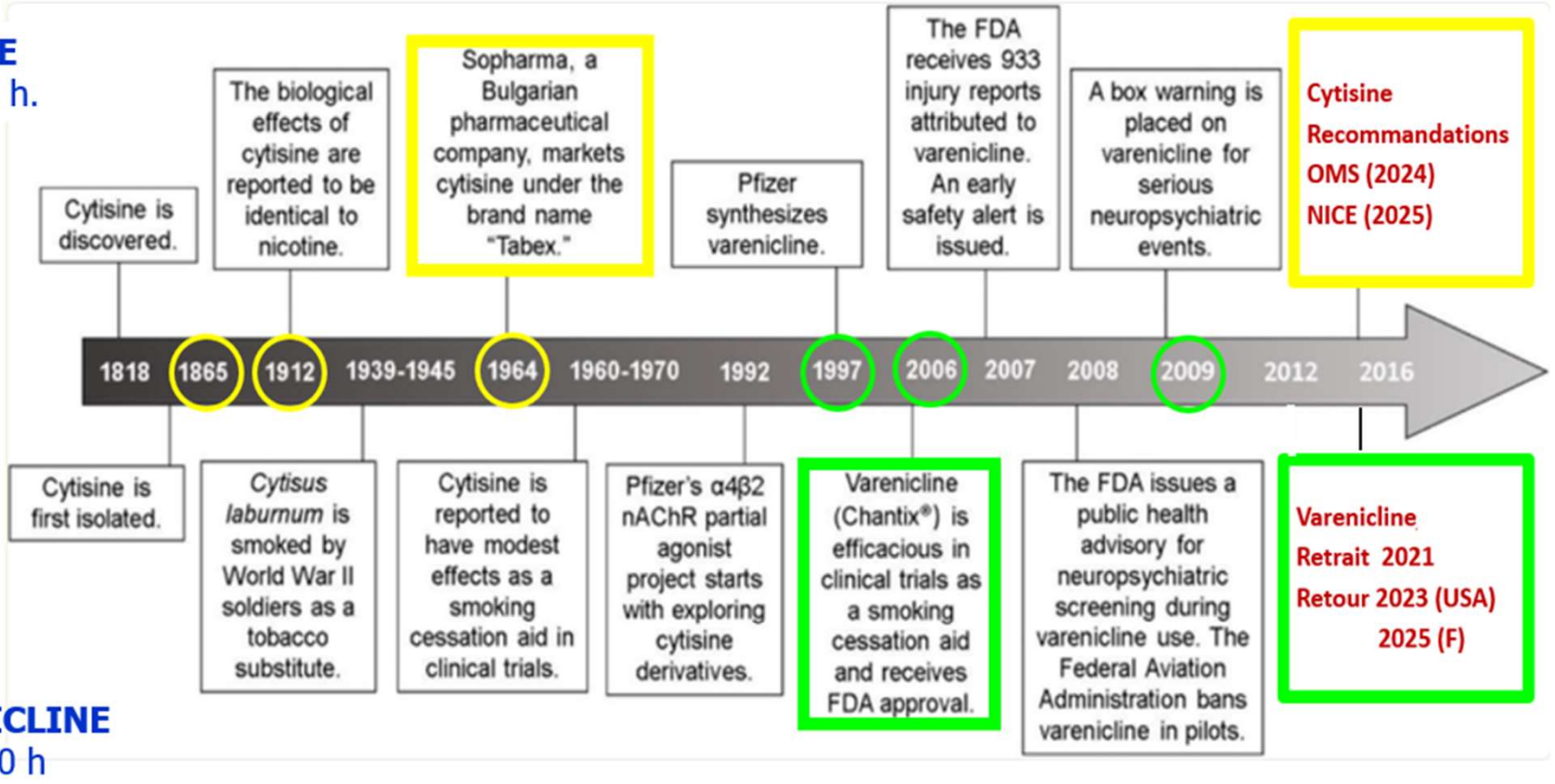


Cytise : faux ébénier
(Cytise à grappes)

CYTISINE
½ VP. 4-6 h.



VARENICLINE
½ VP. 20 h



Modifié d'après Jordan et al. (2018).

Jordan CJ, et al.. Discovery and development of varenicline for smoking cessation. Expert Opin Drug Discov. 2018;13(7):671-683.
Wang X, et al. Cytisine: State of the art in pharmacological activities and pharmacokinetics. Biomed Pharmacother. 2024 ;171:116210.

TABLEAU DE SYNTHÈSE (Agonistes partiels des α4β2AChR).

Médicaments	**Pharmacologie**	**EI principaux** (*vs*. PCB)	**Posologie**	**CI/Précautions**	**Aspects positifs/négatifs**
CYTISINE Tabex® …	Biodisponibilité 50% ½ VP : 4,8 h Pic plasma : 1-2h Peu métabolisé 10-20 % (CYP450) El. urinaire	Tr. digestif (>10%) Nausées, vomissements, Flatulences. Autres (1/10-1/100) tr. sommeil, céphalées, vertiges, myalgies, irritabilité…urticaire ↗TA, ↗ ASAT/ALAT EIG Neuro Ψ peu décrits	Per os cp 1,5mg J1-J3: 1cp/2h (M:6) J4-12: 1cp/2,5h (M:5) Arrêt à partir de J5. J13-16: 1cp/3h (M:4) J17-20: 1cp/5h (M:3) J21-25: 1cp/J (M: 2) Option future ? 3mgx3 (4-6S)	Grossesse Allaitement AVC- IDM récents Angor instable < 18 ans, > 65 ans Intolérance Tr.Ψ à évaluer Inter. Méd. ? antiTB/EP/CO	Aspects + Coût réduit (30-50 €/25J). Efficacité (arrêt 1-6mois). Bonne tolérance globale Aspects - Traitement Prises xples/J Médicament de prescription Pas d'AM (France)
Todacitan ® …	Bonne standardisation	…			Espagne (2ème ligne + AM 2023) Canada (Autorisé OTC 2017)
VARENICLINE Champix ® Chantix ®	Biodisponibilité 100% ½ VP : 20 h Pic plasma 3-4h Vol. distribution X3 (*vs*. Cytisine). Peu métabolisée <10 % (CYP450) El. urinaire Bonne standardisation	Tr. digestifs (20-30%) Nausées, vomissements Flatulences. Tr. sommeil (10-20%) Rêves profus, insomnie, Autres vertiges, céphalées… EIG Cardiaques ? EIG Neuro Ψ non !	Per os cp 0,5-1mg Titration S1 et Arrêt S2 Abstinence à S12 (+ 12 S possible)	Grossesse Allaitement AVC- IDM récents Angor instable Age < 18 ans Intolérance Pas d'int. Méd. Éval. du patient avant traitement	Aspects + AMM France (remboursé AM). 2 prises /J (3mois +/- 3 mois) Efficacité (arrêt 1-6 mois) validé Bonne tolérance globale Recommandations HAS 2025: Médicament de 1ère ligne ? Aspects - Médicament de prescription. Image dégradée.

TABLEAU DE SYNTHESE (TNS).

TNS	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	Délai d'action	Durée d'effet	Absorption	Avantages	Inconvénients
Patch 16h	10 - 15	240 - 360	2 - 4 h	16 h	Cutanée	Libération stable 16h	Pas d'effet immédiat,
Patch 24h	15 - 25	240 - 360	2 - 4 h	24 h	Cutanée	Libération stable 24h	Idem, (+/- Tr. Sommeil)
Spray buccal	3 - 4	5 - 10	~ 1 - 2 mn	~ 15 mn	M. buccale	Action rapide craving	Irritation
Pastille (P) sublinguale	4 - 6	15 - 30	~ 5 - 10 mn	~ 30 mn	M. S Linguale	Action rapide craving	Irritation
Gomme 2/4 mg	4 - 6	20 - 30	~ mastication	~ 30 mn	M. buccale	Action rapide craving	Hoquet
Inhalateur (I)	4 - 10	15 - 60	~ 5 - 10 min	15 - 60 mn	M. buccale	Idem supra Gestuelle	Gout +/- irritation
Patch + P	P : 15 - 25 p : 4 - 6	P : 240 - 360 p : 15 -30	Couverture + pics ponctuels	P : 16h/24h p : 30 mn	Cutanée + M. buccale	Très efficace pour l'arrêt	Ajuster posologie
Patch + I	P : 15 -25 I : 6 - 10	P : 240 -360 I : 15 - 30	Idem	P : 16h/24h I : 15–60 mn	Cutanée + M. buccale	Efficace + gestuelle	Même remarque