

Pharmacologie de la nicotine

Jacques Le Houezec

Conseil en Santé publique, Dépendance tabagique
Amzer Glas, Rennes

& Special lecturer, UK Centre for Tobacco Control Studies,
University of Nottingham, England

jacques.lehouezec@amzer-glas.com



Society for Research on Nicotine and Tobacco
<http://www.srnt.org>



Société Française de Tabacologie
<http://societe-francaise-de-tabacologie.com>

Lettre Thématique : la cigarette électronique

Compte tenu de l'actualité très fournie en cette rentrée, nous avons décidé de vous proposer une mise au point sur le sujet. De nouveaux articles paraissent régulièrement. Voici donc une analyse, par thème, des articles les plus importants.

- **La cigarette électronique est sans doute là pour rester. Que devons-nous en faire ?**

Gornall J. BMJ. 2012 Sep 25;345:e6417.

<http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6417?view=long&pmid=23014904>

Pearson JL et al. Am J Public Health. 2012 Sep;102(9):1758-66.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22813087>

Goniewicz ML et al. Pediatrics. 2012 Sep 17. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987874>

Voir la Lettre de la SFT [n°33 septembre 2012](#)



Search treatobacco.net

Search input field with 'Search' button

please select your language

* see translation disclaimer below

Donnez votre avis

Home

Epidémiologie

Données clés, Recommandations, Domaines de recherche, Kit de diapositives

Efficacité

Données clés, Recommandations, Domaines de recherche, Kit de diapositives

Economie de la santé

Données clés, Recommandations, Domaines de recherche, Kit de diapositives

Politiques

Données clés, Recommandations, Domaines de recherche, Kit de diapositives

Tolérance

Données clés, Recommandations, Domaines de recherche, Kit de diapositives

Cigarette électronique

Données clés, Politiques et réglementation, Domaines de



Le rapport Tobacco Watch sur l'Article 14 de la CCLAT



Selon les conclusions du rapport de surveillance de la mise en oeuvre de l'article 14 de la CCLAT, les données suggèrent que, de manière générale, la mise en place d'une aide au sevrage tabagique complète n'est toujours pas inscrite au rang des priorités

de la plupart des Parties.

La plupart des Parties étudiées dans le rapport de la FCA ont dit avoir favorisé d'autres articles qui cherchent à promouvoir les arrêt du tabac ou à créer une demande d'aide à l'arrêt. Toutefois, le rapport indique qu'il ya des actions rapides et abordables que les Parties peuvent prendre pour améliorer l'accès à l'aide au sevrage tabagique. (rapport disponible en français, en anglais et en espagnol)

view full article

Les médicaments d'aide à l'arrêt du tabac: une compilation des méta-analyses



Le groupe tabac de la revue Cochrane vient juste de publier une compilation

Latest Additions

Ask The Experts: What is cytisine? available in Español: ¿Qué es la Citisina? Français: La cytisine

Coming & Past Conferences

Access to archives of past conferences

2015 SRNT 21st Annual Meeting

February 25-28, 2015 Philadelphia, Pennsylvania, USA

World Conference on Tobacco or Health

17-21 March 2015 Abu Dhabi, UAE

ASH Briefing on e-cigarettes (updated)

Download English version Téléchargez la version française

2nd Global Forum on Nicotine

4-5 June 2015 Warsaw, Poland

John Hughes : An updated algorithm for choosing among smoking cessation treatments

National treatment guidelines

Smoking cessation guidelines from all over the world in our Resource Library

Quitline resources

A new Resource library section on quitline resources around the world

Free Cochrane access

Our list of countries and institutions that



Pourquoi les gens fument ?

- “ C'est la nicotine dont les gens ne peuvent pas se passer, pas le tabac.”
- “ Ce n'est pas tant l'efficacité à court terme des nouveaux substituts nicotiques comme aide à l'arrêt, mais plutôt leur potentiel à devenir des substituts à long-terme de la cigarette, qui fait de l'élimination du tabagisme un but réaliste.”

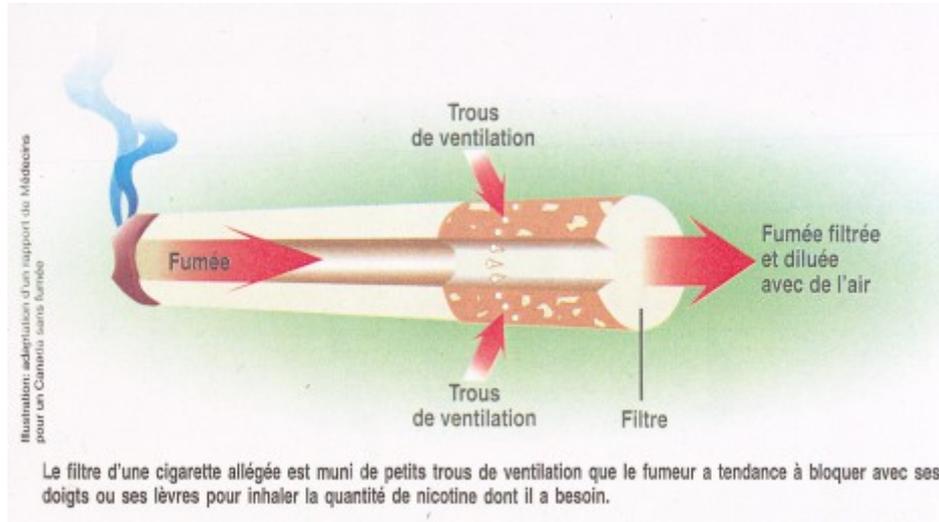
British Journal of Addiction (1991) 86, 653–658

The future of nicotine replacement

MICHAEL A. H. RUSSELL

*ICRF Health Behaviour Unit, Institute of Psychiatry, 101 Denmark Hill,
London SE5 8AF, UK*

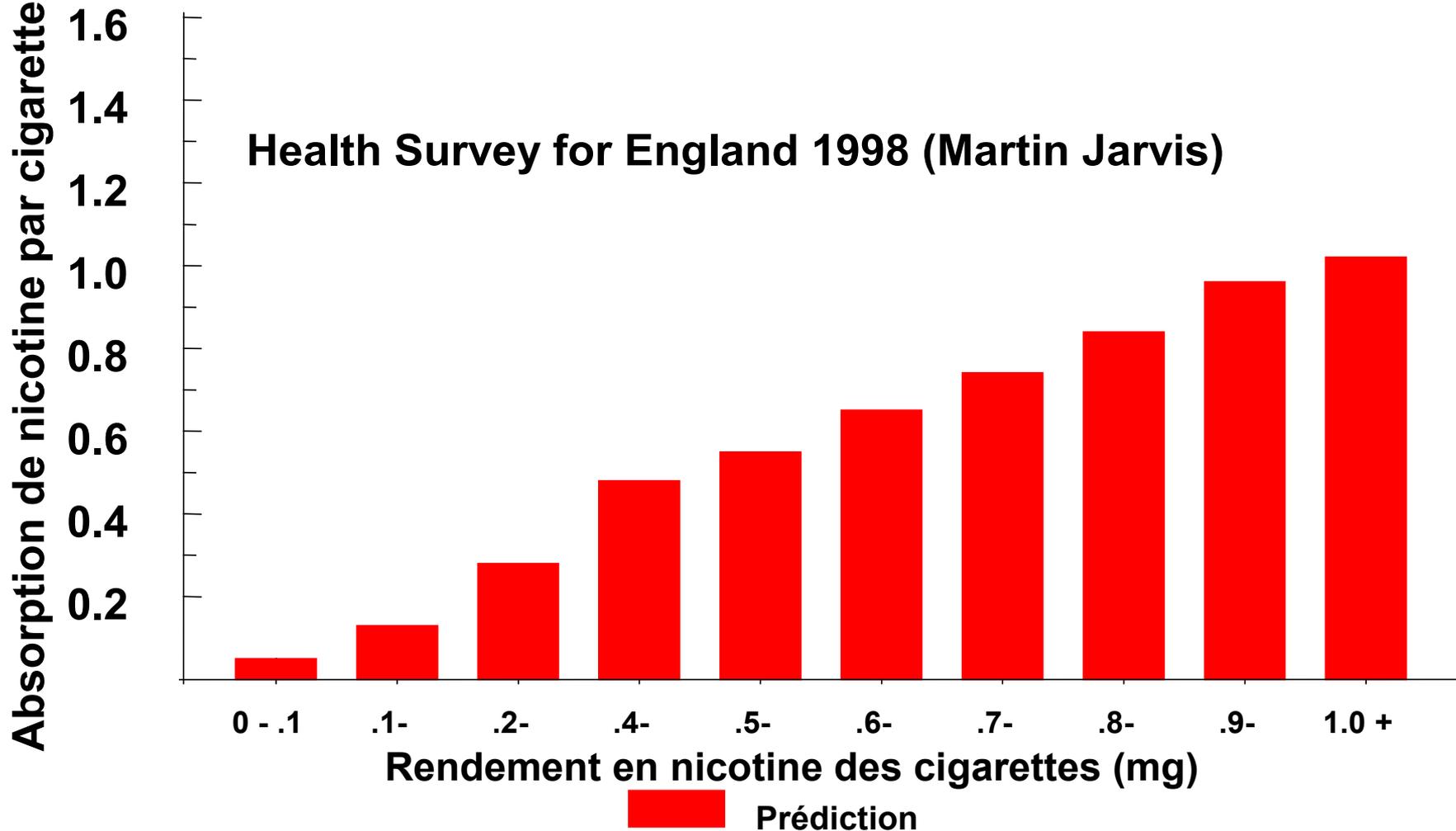
Composition de la fumée



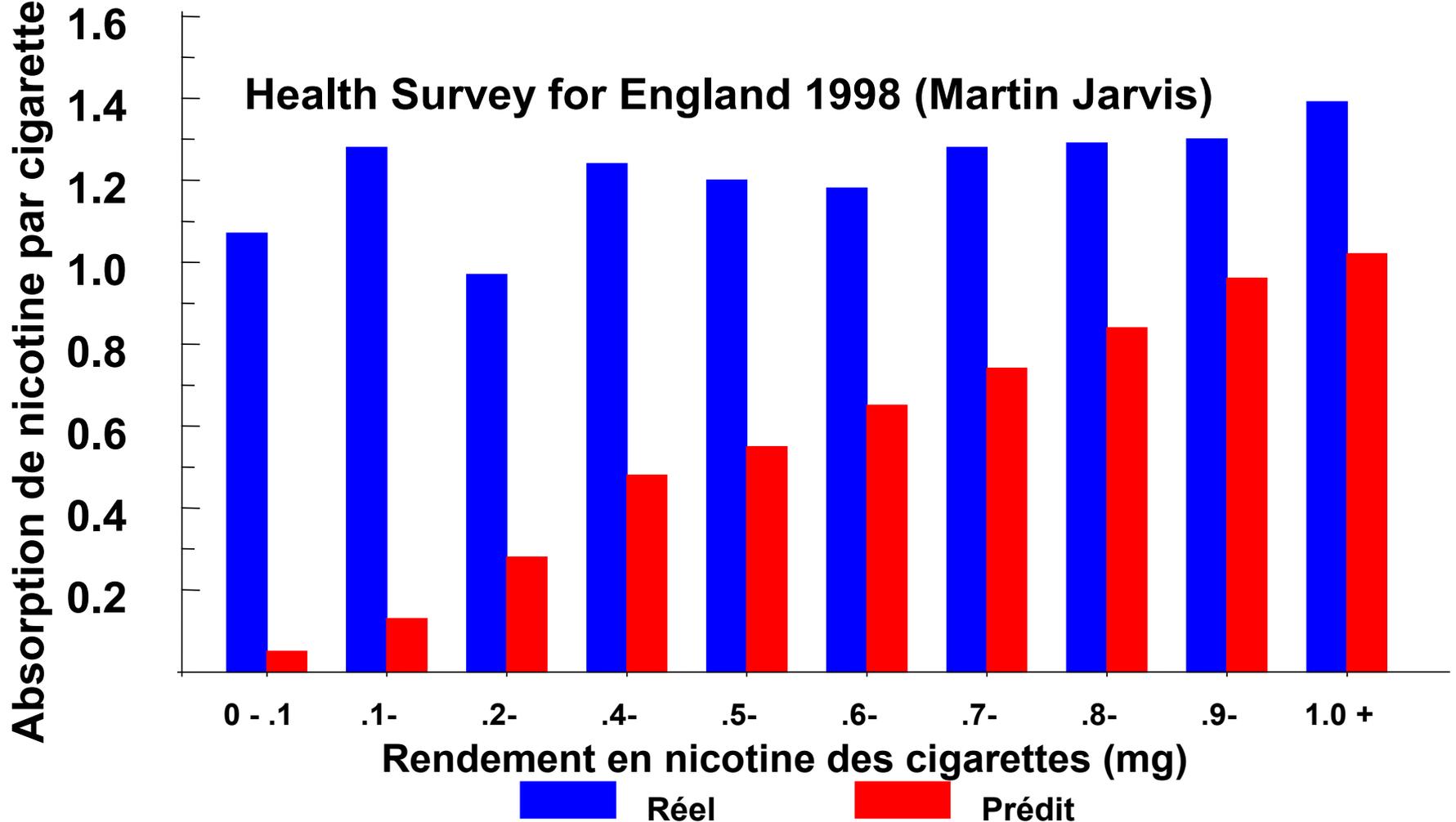
McNeill. BMJ, 2004; 328 : 885-887.

- La fumée de tabac est un mélange complexe qui contient plus de 7000 composés et 69 carcinogènes, dont 11 sont des carcinogènes primaires (la nicotine N'EST PAS carcinogène)
- Les cigarettes "Light" et "Mild" peuvent produire la même quantité de substances toxiques que les cigarettes dites "full flavor"

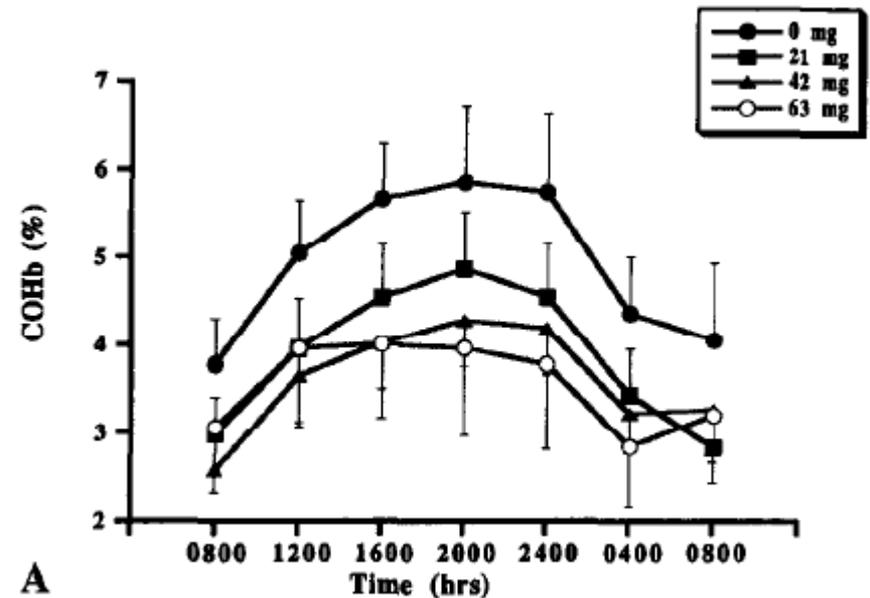
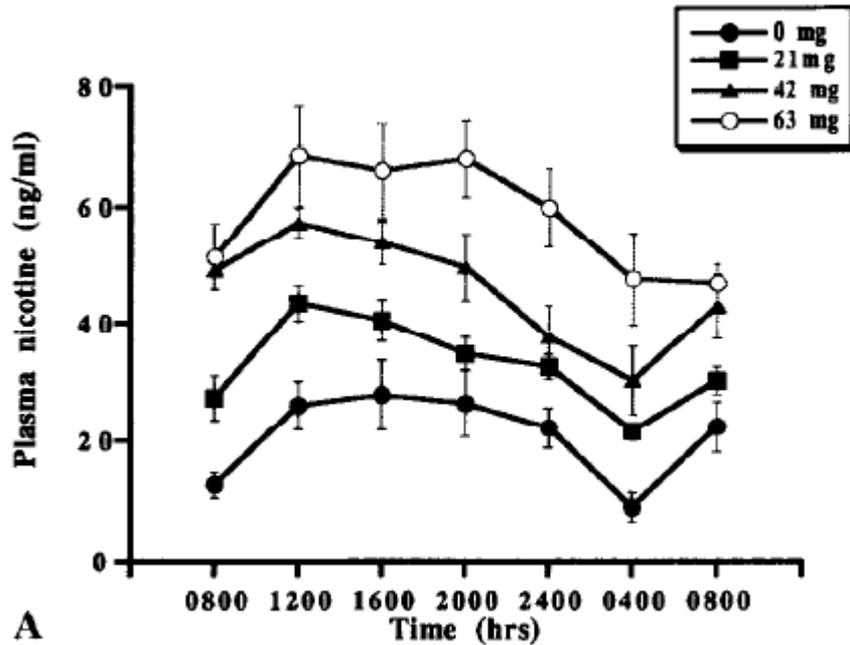
Prédiction de l'absorption de nicotine par cigarette en fonction du rendement nominal



Absorption de nicotine par cigarette prédite et réelle en fonction du rendement nominal



Les fumeurs savent titrer la nicotine



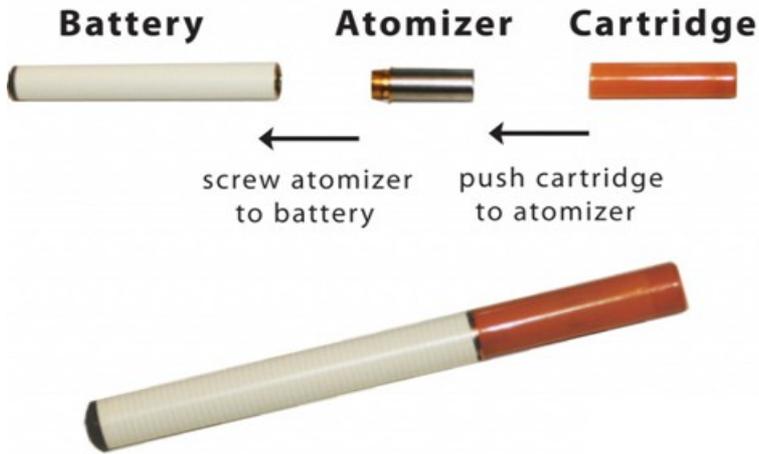
Cigarette smoking, nicotine and carbon monoxide exposure in different nicotine patch dosing conditions

Patch dose	Cigarettes smoked ^a	Δ AUC nicotine ^b	Nicotine intake from cigarettes ^a	Nicotine intake per cigarette ^a	AUC COHb ^a
mg / 24 h		ng / ml ² hr	mg	mg	% · hr
0	17.2 ± 2.4	500 ± 95 ^c	35.9 ± 4.0 ^c	2.5 ± 0.5	129 ± 16
21	16.2 ± 2.1	417 ± 73	30.4 ± 3.9	2.2 ± 0.3	101 ± 13 ^d
42	15.5 ± 1.4	334 ± 53	27.4 ± 4.4	1.9 ± 0.3	92 ± 11 ^d
63	12.7 ± 1.3	276 ± 45 ^c	20.7 ± 3.1 ^c	1.6 ± 0.3	93 ± 20 ^d

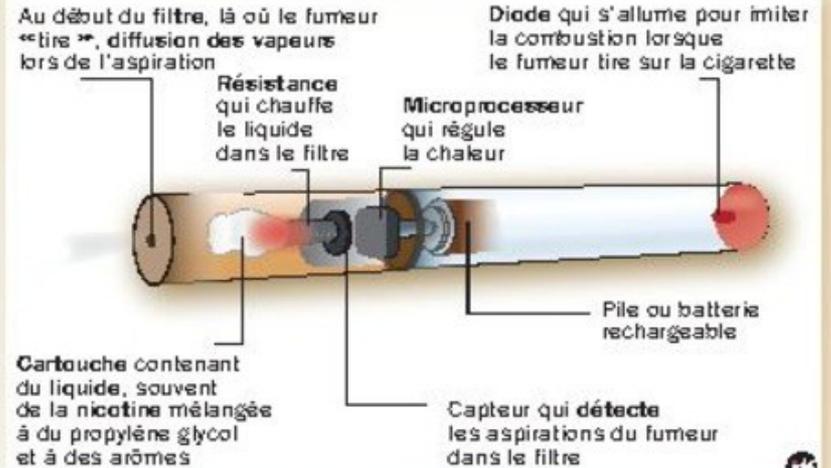
1. Zevin S, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. Clin Pharmacol Ther. 1998 Jul;64(1):87-95.

2. Benowitz NL, Zevin S, Jacob P 3rd. Suppression of nicotine intake during ad libitum cigarette smoking by high-dose transdermal nicotine. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Dec;287(3):958-62.

La cigarette électronique



La cigarette électronique



Pharmacologie de la nicotine

- Pharmacocinétique (PK) =
ce que l'organisme fait à la drogue



Absorption



Distribution



Métabolisme



Elimination

- Pharmacodynamique (PD) =
ce que la drogue fait à l'organisme

Que sont les paramètres PK?

Paramètres PK

C_{\max}

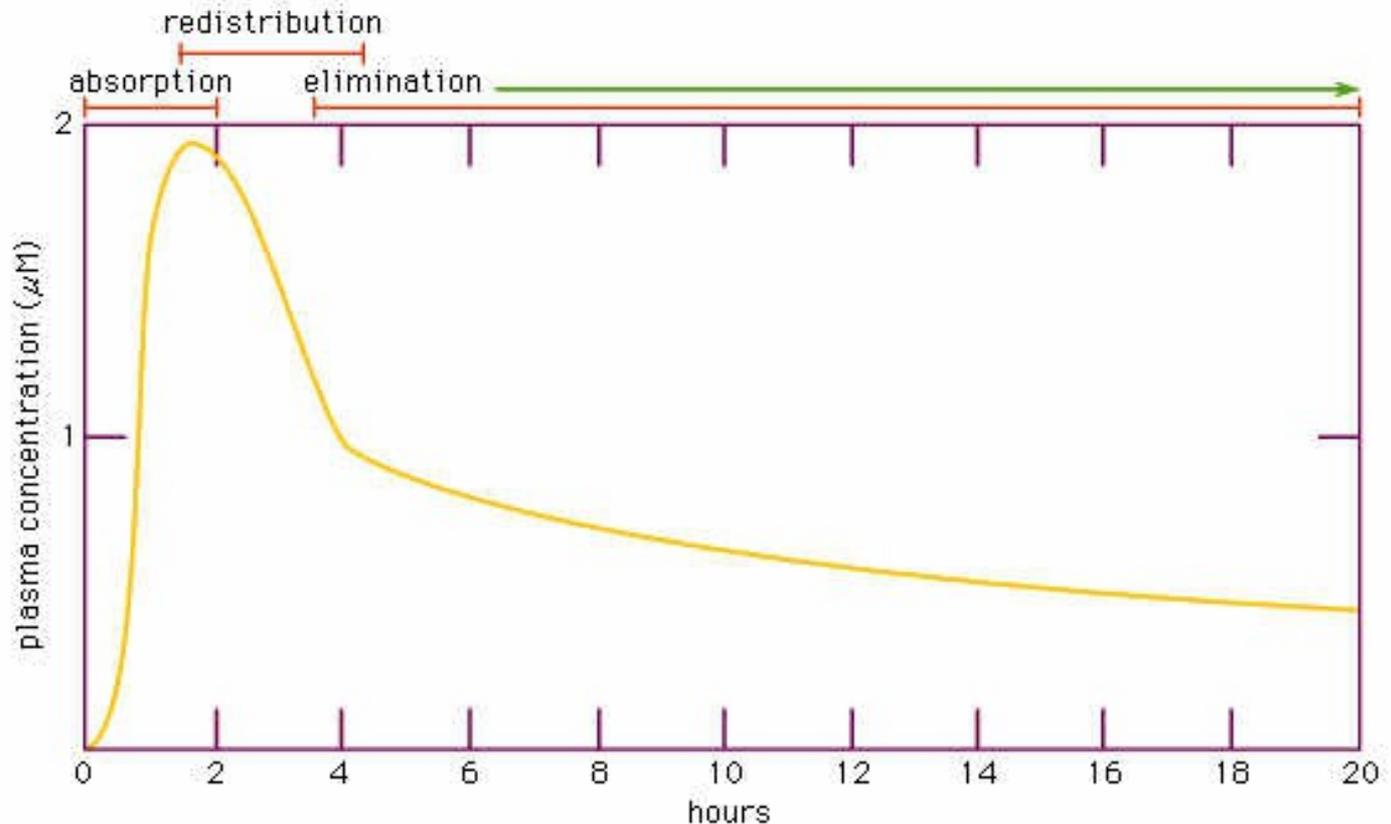
t_{\max}

AUC_{∞}

$T_{1/2}$

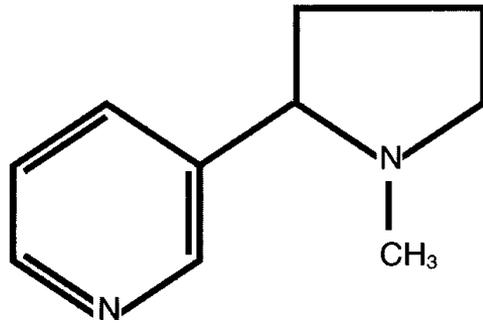
CL

V



Approximation d'après les concentrations sanguines

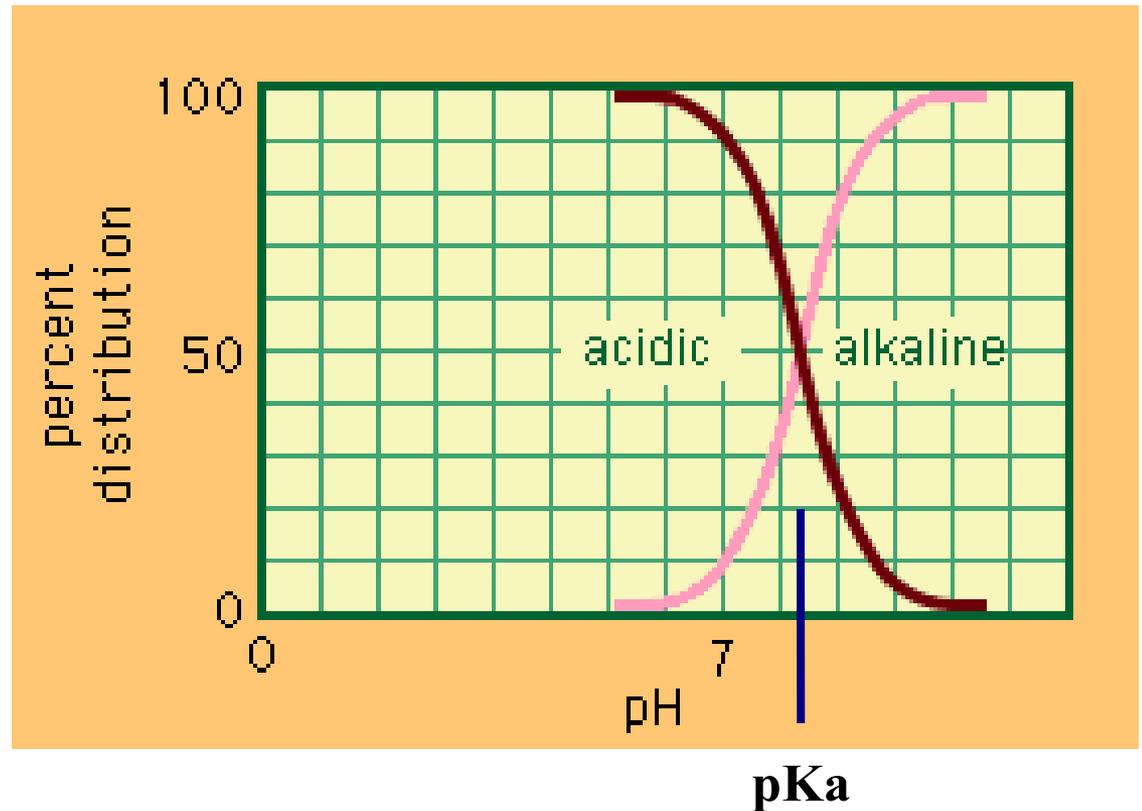
L'absorption de la nicotine est pH dépendante



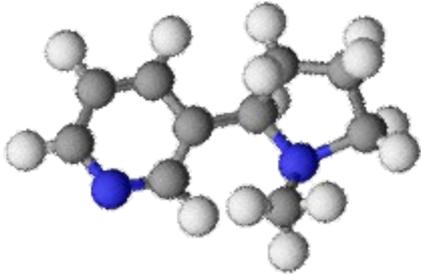
pKa = 7.9

si pH > 7.9 ⇒
alcaline, passe facilement
les membranes

si pH < 7.9 ⇒
acide, passe difficilement
les membranes

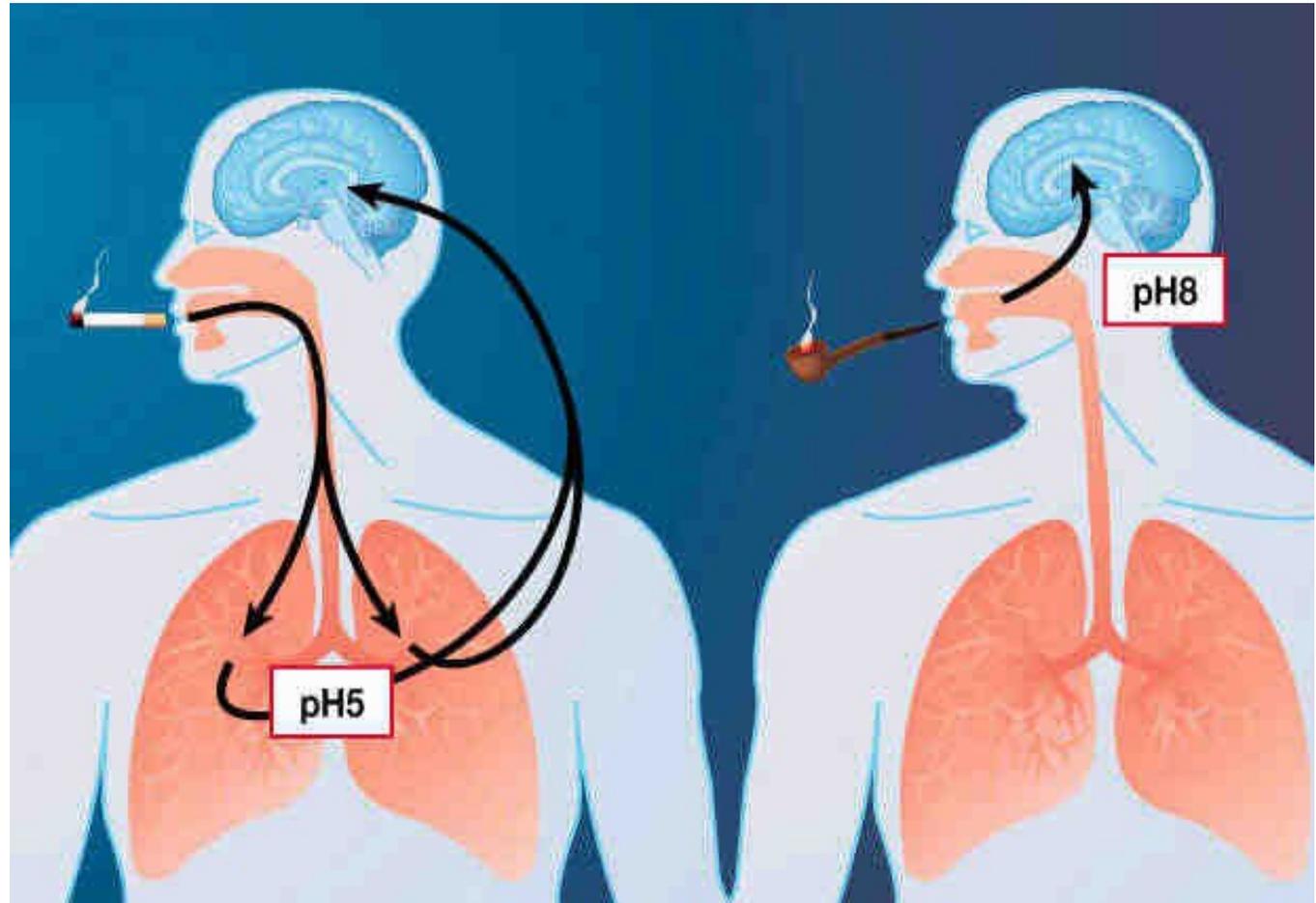


L'absorption de la nicotine est pH dépendante

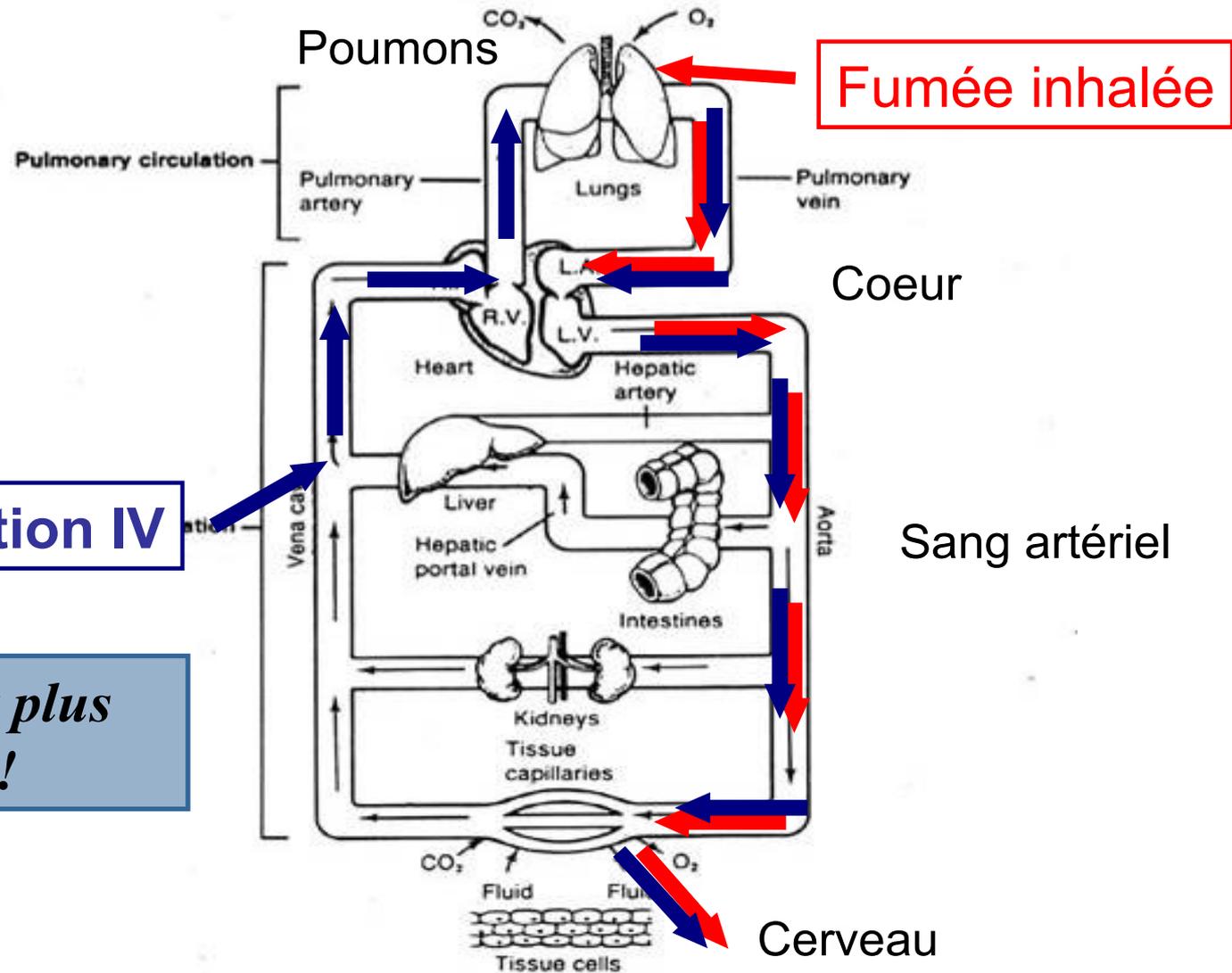


*L'inhalation
est la voie la
plus rapide*

*Le Houezec.
AIM N°25, 1995*



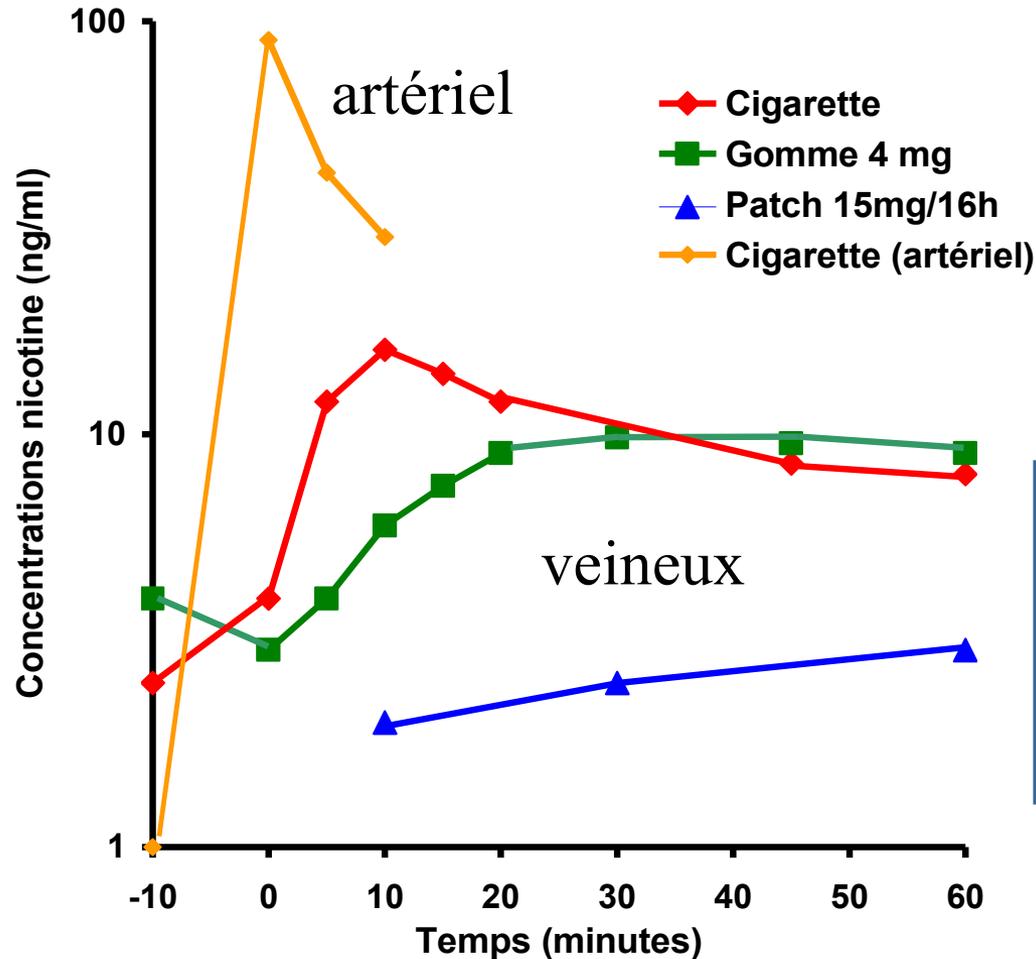
La nicotine atteint rapidement le cerveau



Injection IV

L'inhalation est plus rapide que l'IV !

Potentiel addictif de la nicotine

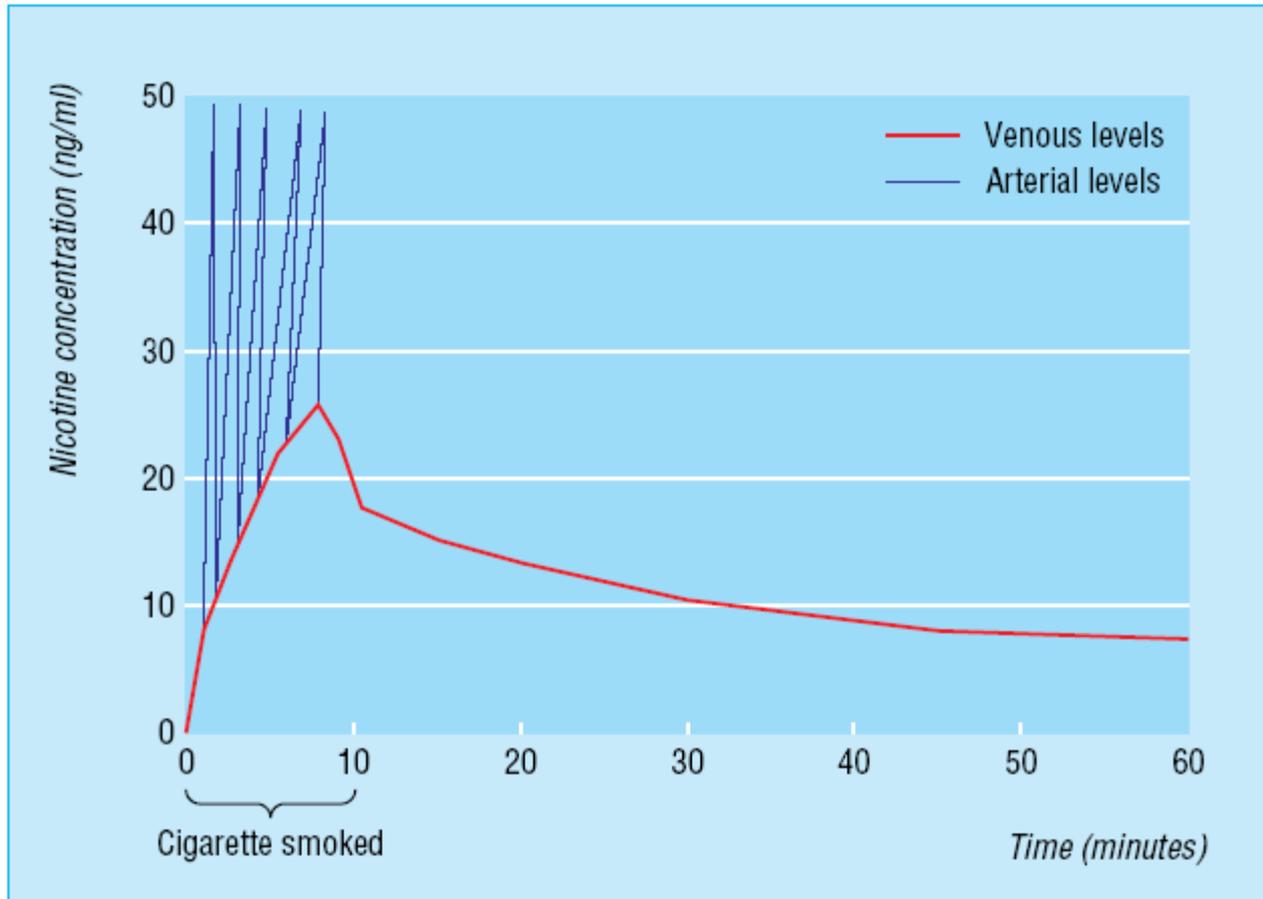


Le Houezec.

*Rev Prat, Médecine générale,
2003; 17:1675-1678.*

*Cigarette =
fortement addictive
TNS =
faible potentiel addictif*

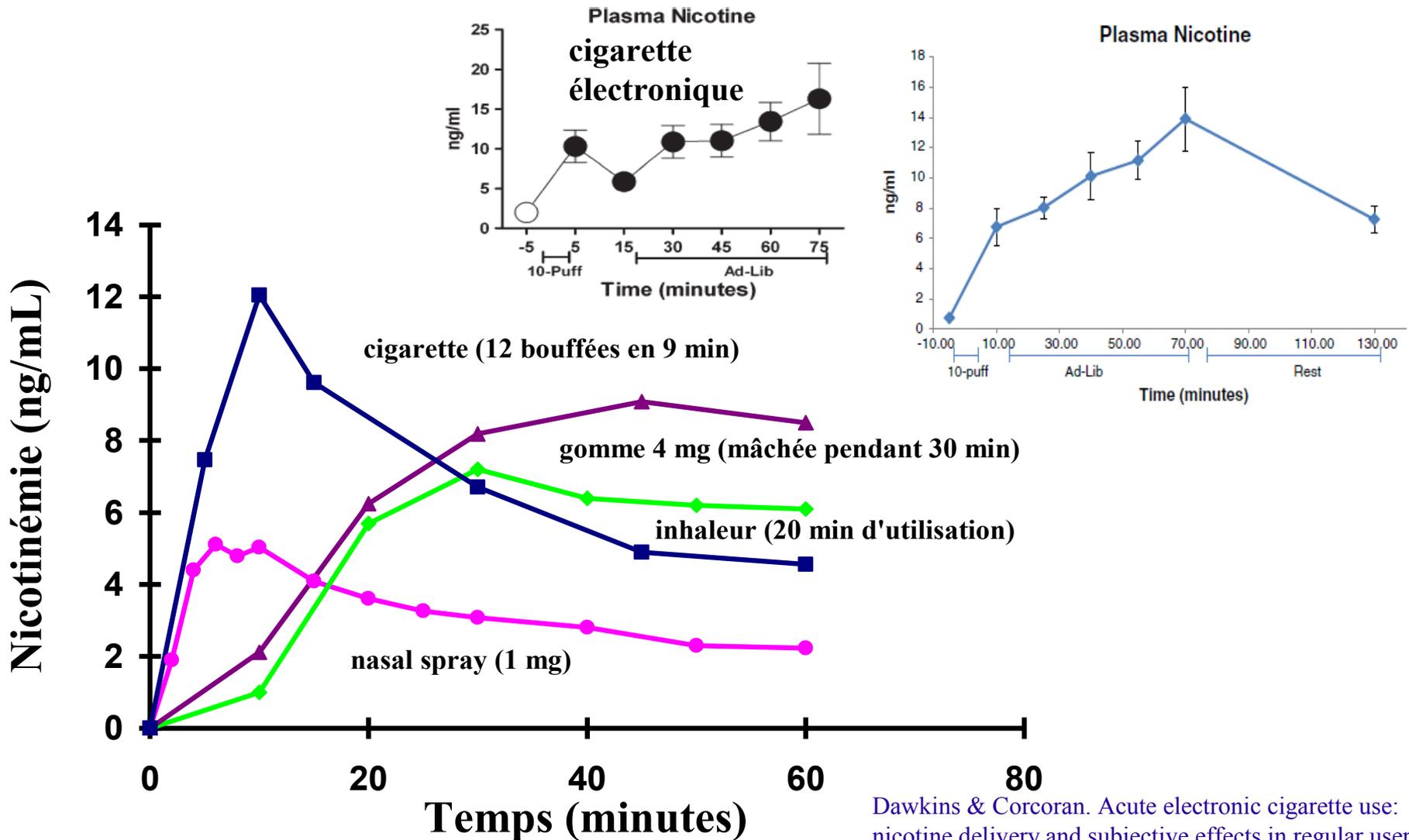
La vitesse d'absorption est critique



*Jarvis. BMJ. 2004; 328 :
277-279.*

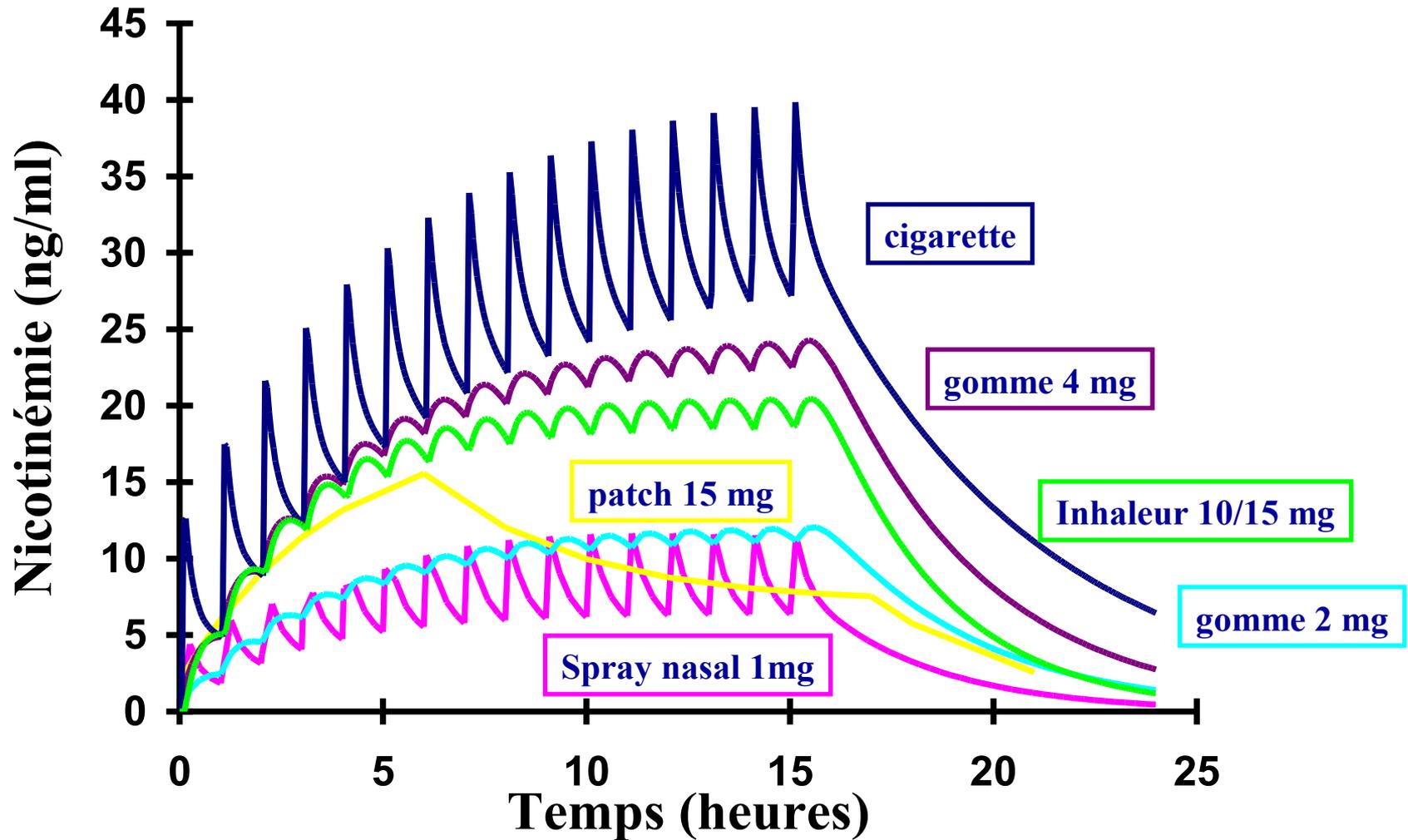
*Cigarette =
fortement
addictive, à cause
des pics artériels*

Différentes voies = différents paramètres PK

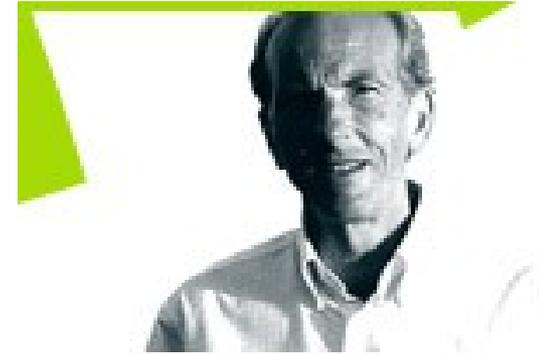
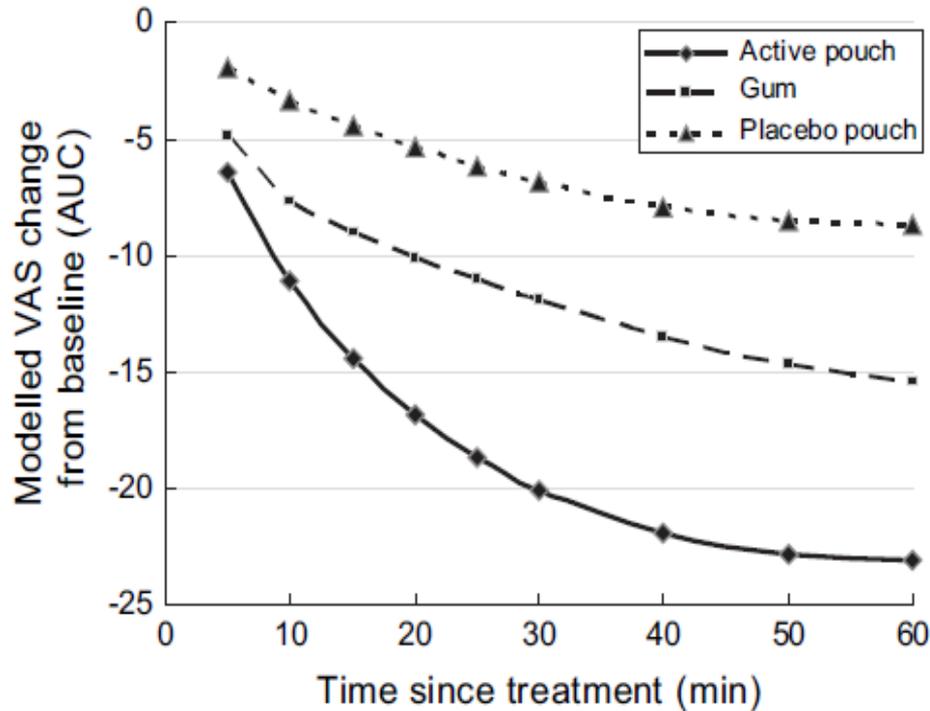


Dawkins & Corcoran. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. Psychopharmacology (Berl). 2013 Aug 27.

Simulation d'une prise par heure



Nouveaux substituts en Suède



snus



Thornley et al., Nicotine Tob Res 2009; 11: 715-21.

Le spray buccal nouveau en France

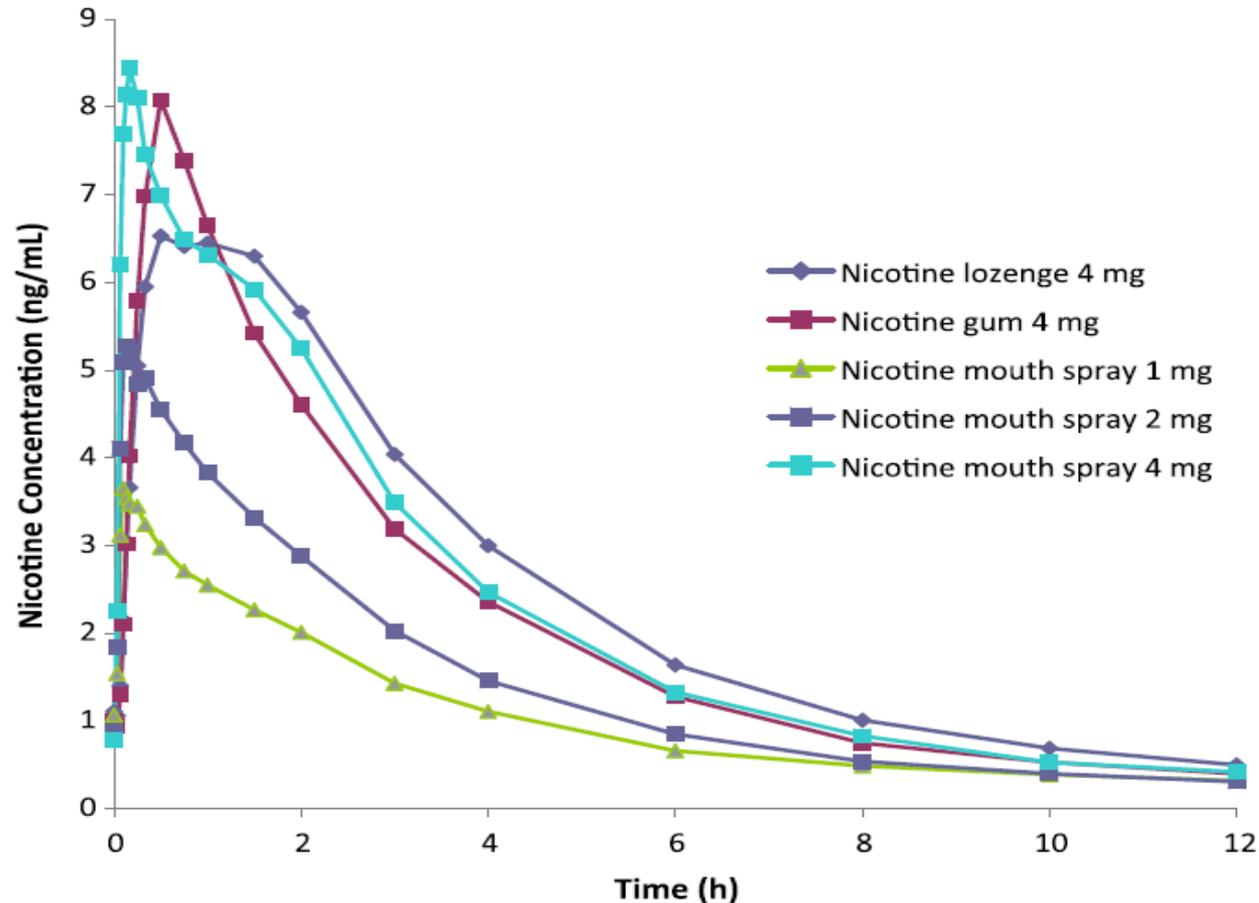


Kraiczi H et al. Nicotine Tob Res. 2011;13(12):1176-1182.

Hansson A et al. BMJ Open. 2012;2:e001618.

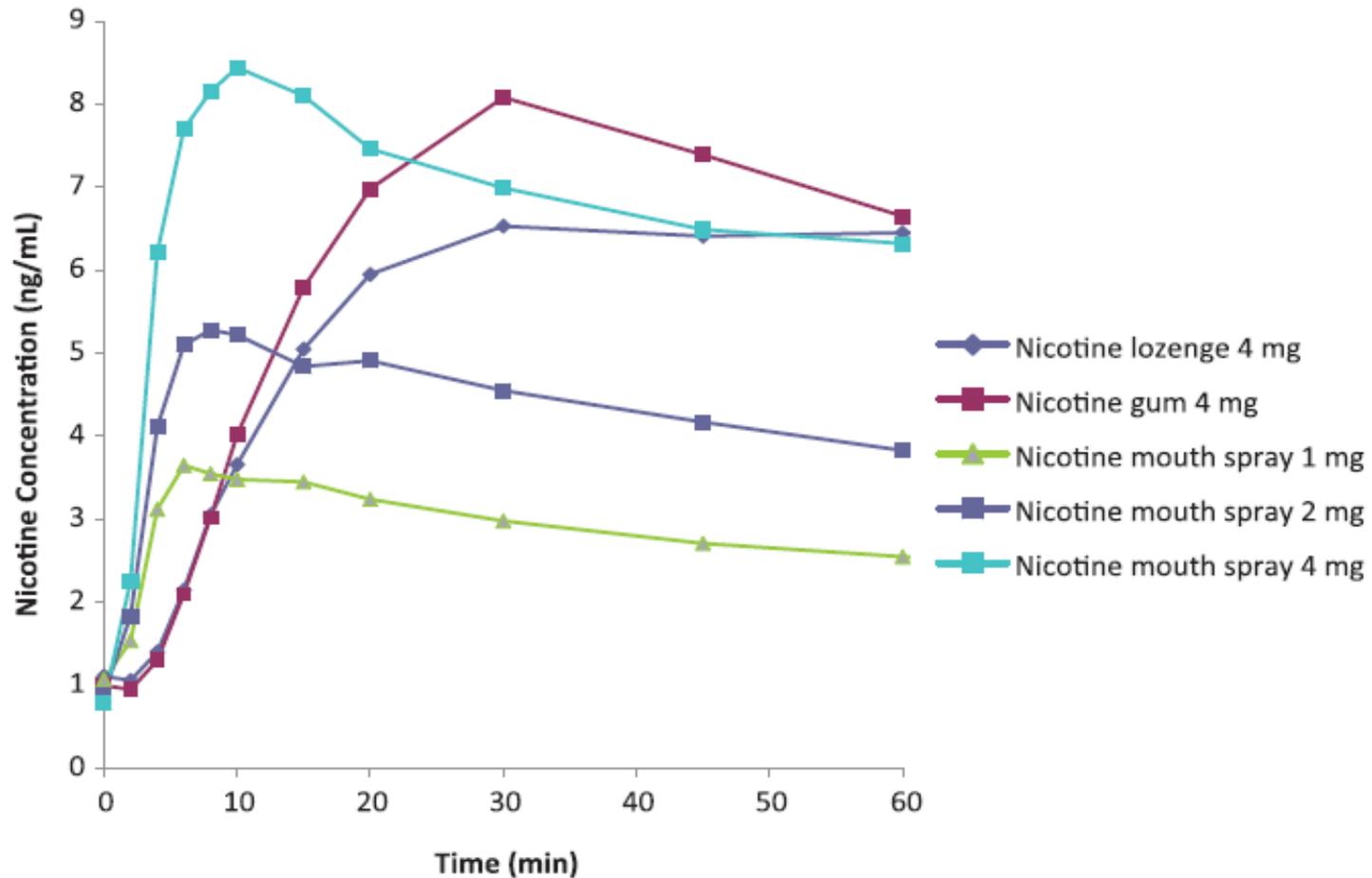
Tønnesen P. et al. Eur Respir J. 2012;40:548-554.

Pharmacocinétique du spray buccal



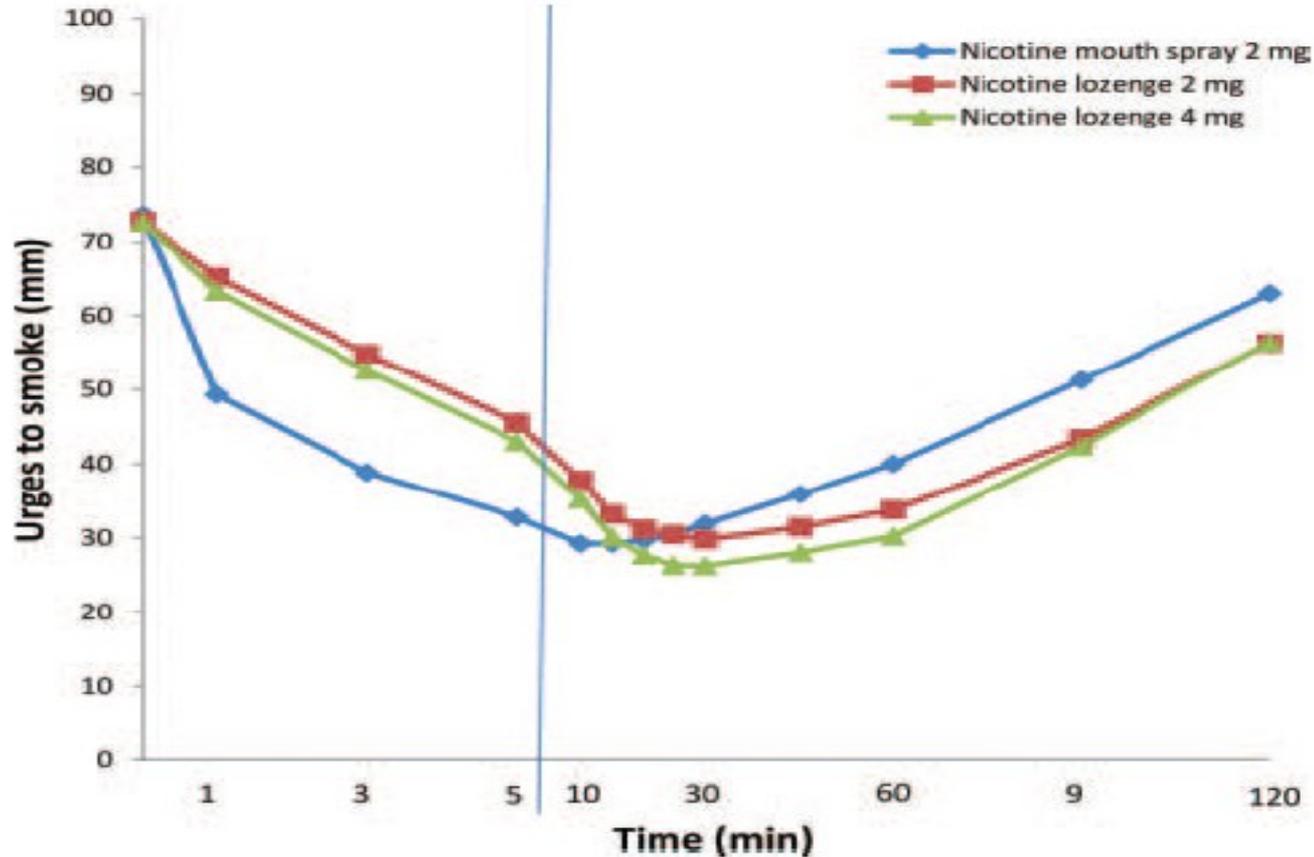
Kraiczi H et al. Nicotine Tob Res. 2011;13(12):1176-1182.

Pharmacocinétique du spray buccal



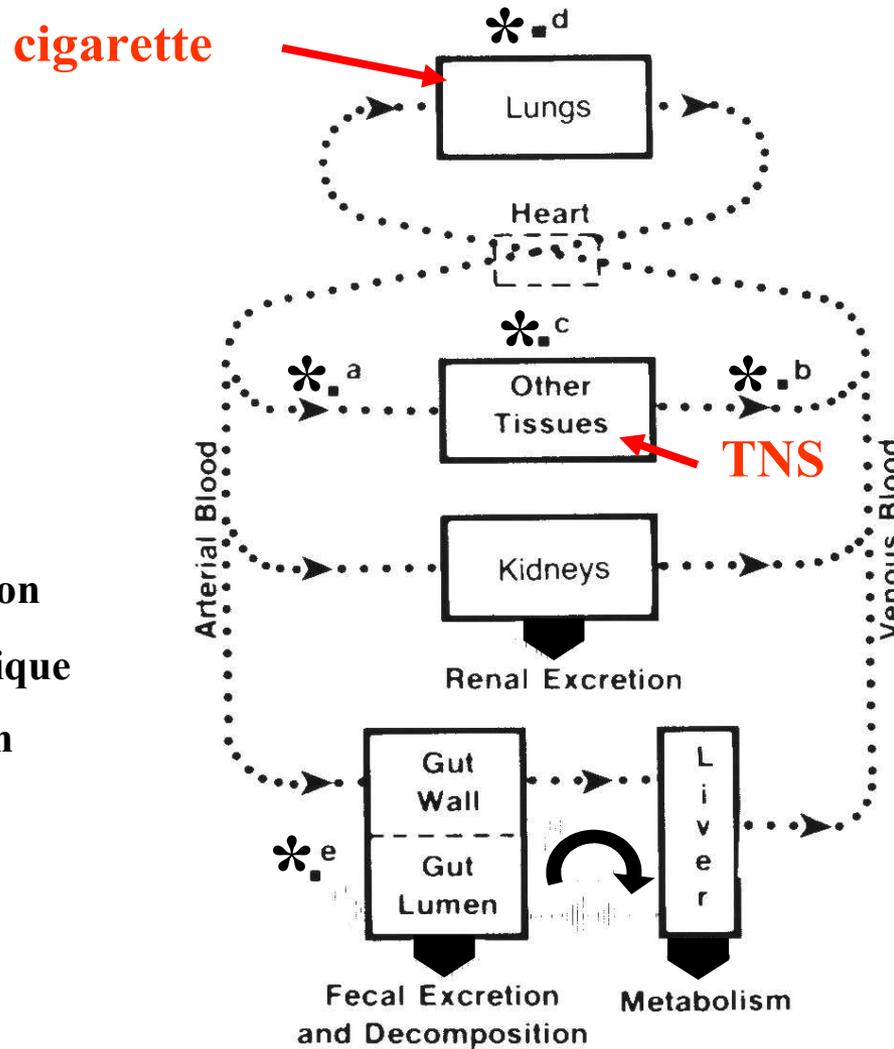
Kraiczi H et al. Nicotine Tob Res. 2011;13(12):1176-1182.

Spray buccal : effet sur l'envie irrésistible de fumer



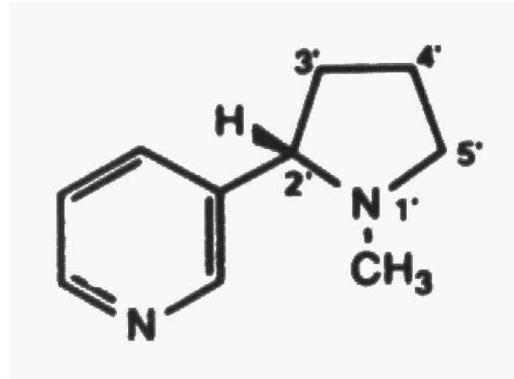
Hansson A et al. BMJ Open. 2012;2:e001618.

Distribution

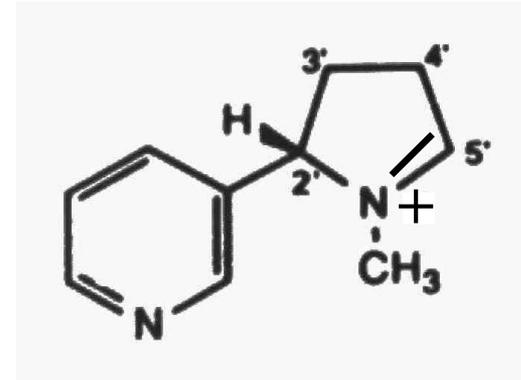


- * site d'administration
- ↻ Cycle entérohépatique
- ⬇ Voie d'élimination

Métabolisme de la nicotine

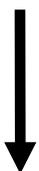


Nicotine

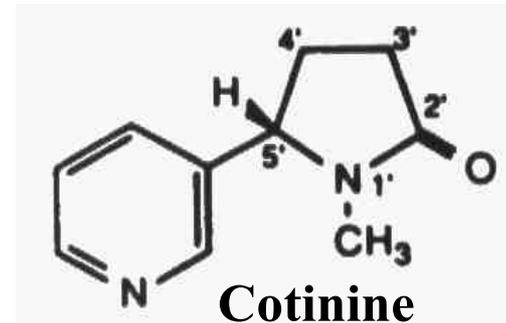


Nicotine -Δ-1'(5') iminium ion

*Aldehyde
oxidase*



A thick black arrow pointing downwards from the iminium ion structure to the cotinine structure.



Cotinine

*La nicotine est métabolisée par les
cytochromes (P450 2A6)*

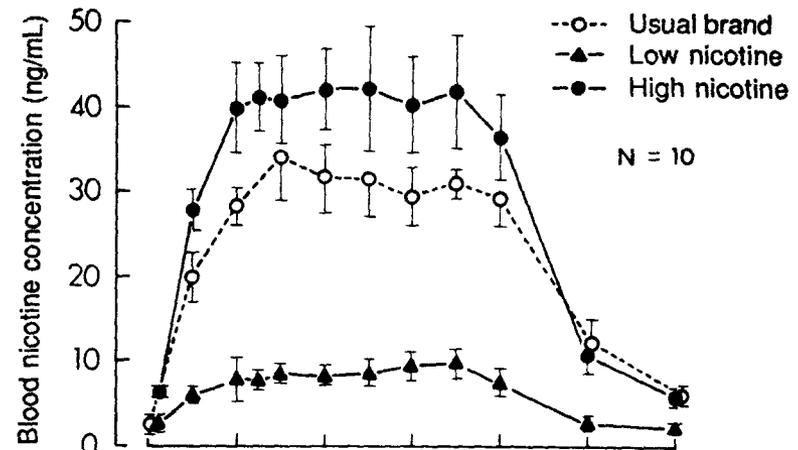
La cotinine est le principal métabolite

Nicotinémie : un cycle circadien « vicieux »

Benowitz et al.

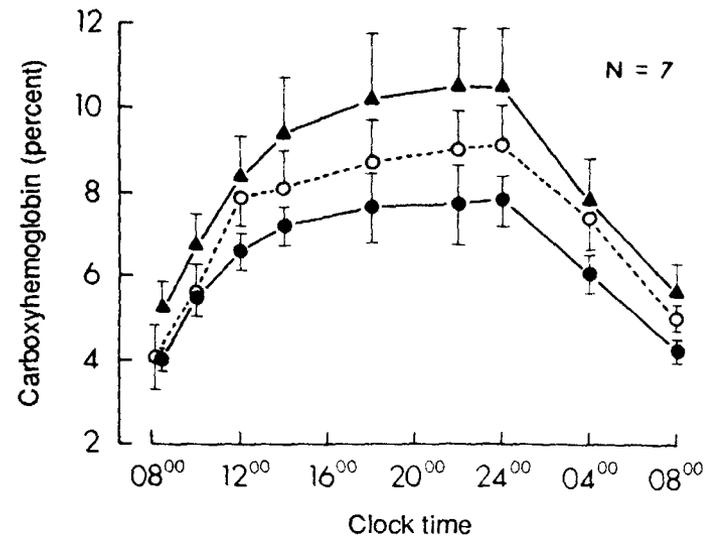
Clin Pharmacol Ther, 1982; 32:758-64

Le cycle circadien de la nicotine participe à en faire une substance addictive



CO ppm

70
59
48
34
21
10



Clock time

Nicotinémie : un cycle circadien « vicieux »

Benowitz et al.

Clin Pharmacol Ther, 1982; 32:758-64

*Le cycle circadien de
la nicotine participe
à en faire une
substance addictive*

CO pprr

70

59

48

34

21

10

08⁰⁰ 12⁰⁰ 16⁰⁰ 20⁰⁰ 24⁰⁰ 04⁰⁰ 08⁰⁰

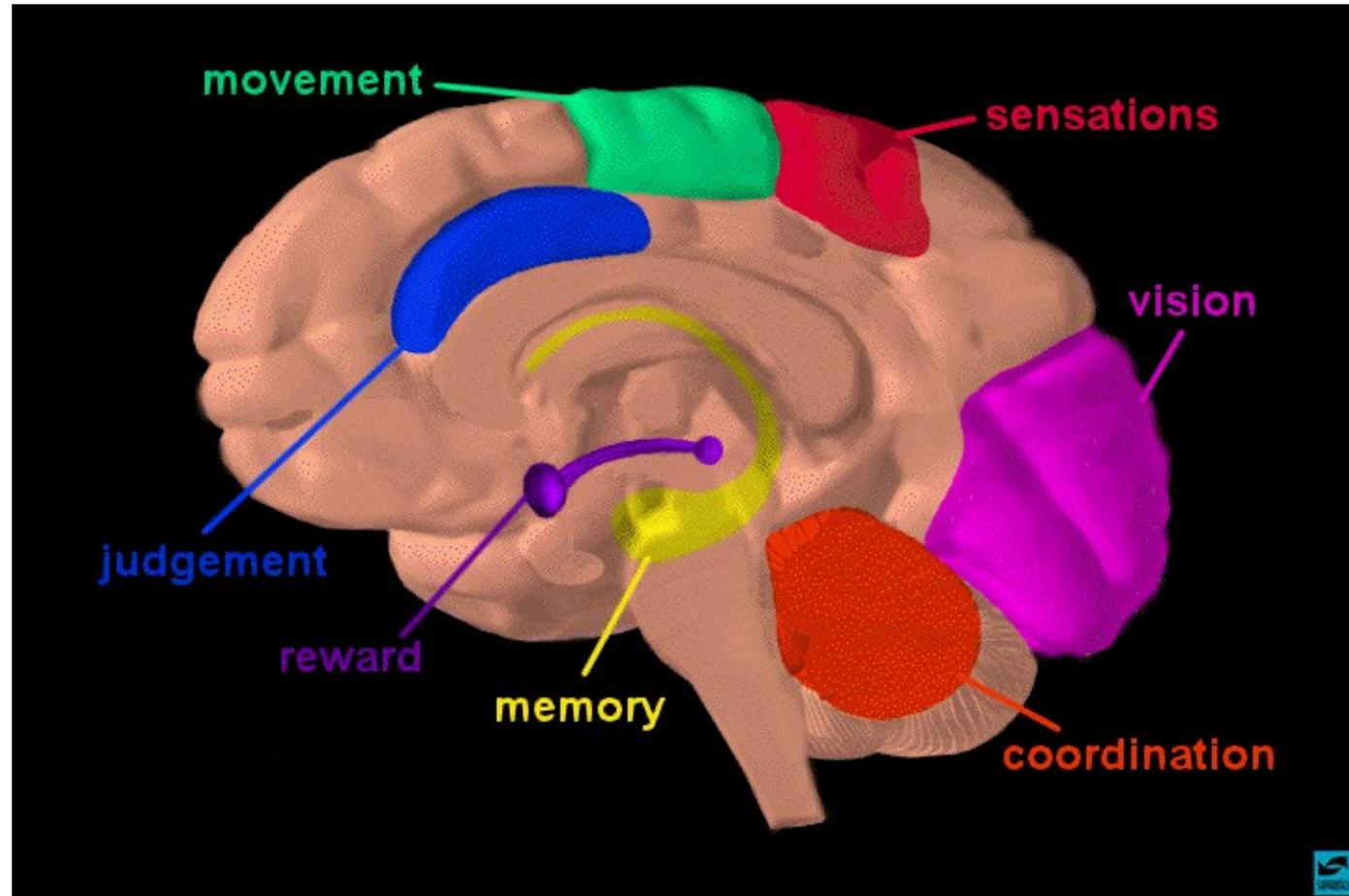
Clock time



OFT

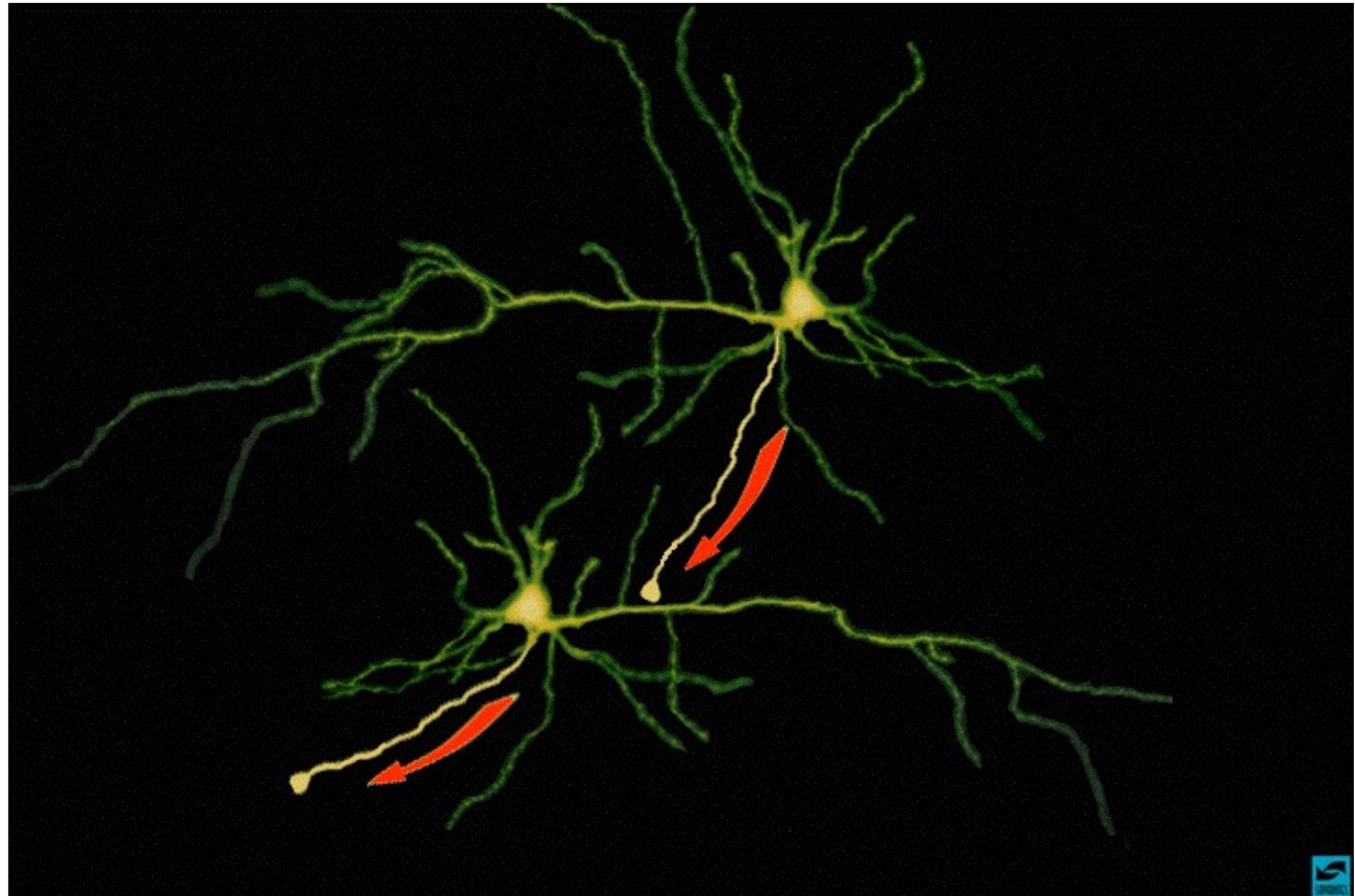
La nicotine est une substance psychoactive

La nicotine agit sur les systèmes de récompense et de la mémoire



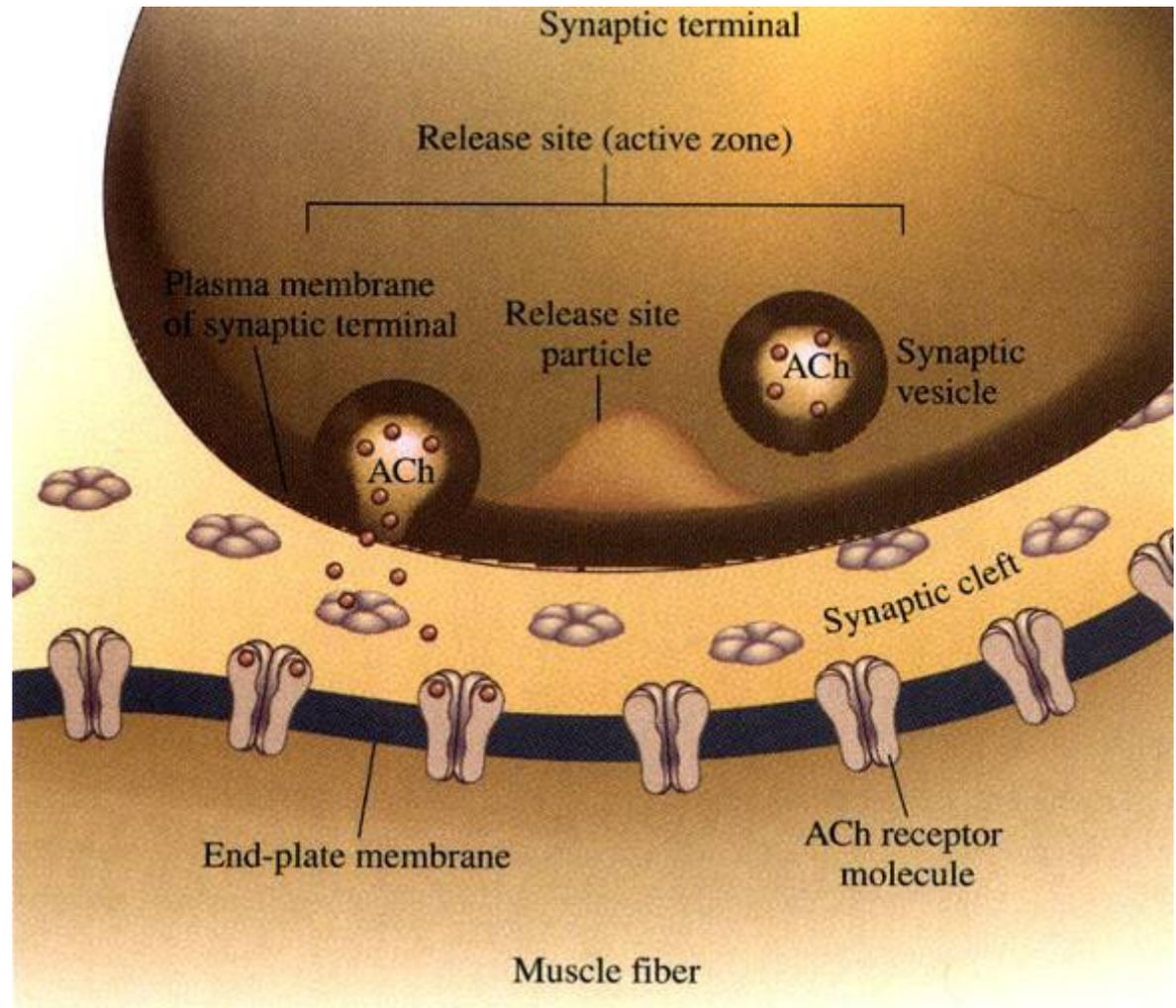
La nicotine agit sur les neurones cholinergiques

*Quelques
rappels
sur les
neurones*



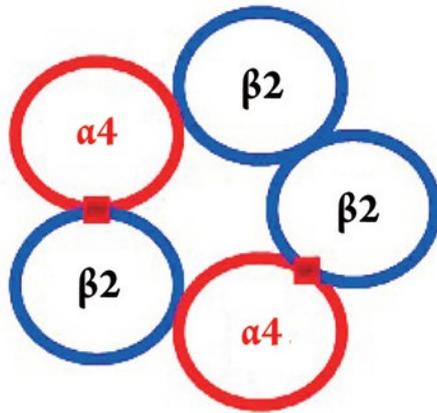
Le principe de la neurotransmission

*Neuro-transmetteurs
et récepteurs*

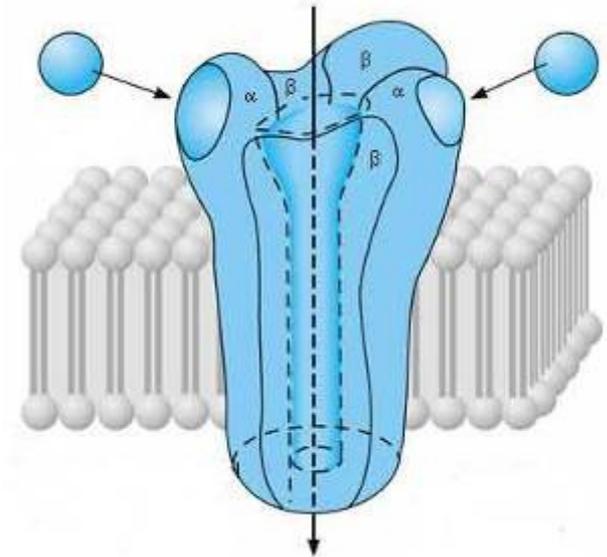
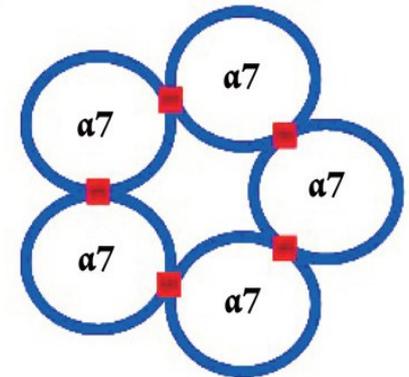


Les récepteurs nicotiniques

@ La forme la plus abondante est constituée de sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$



@ Il existe des formes homomériques, comme celle constituée d' $\alpha 7$

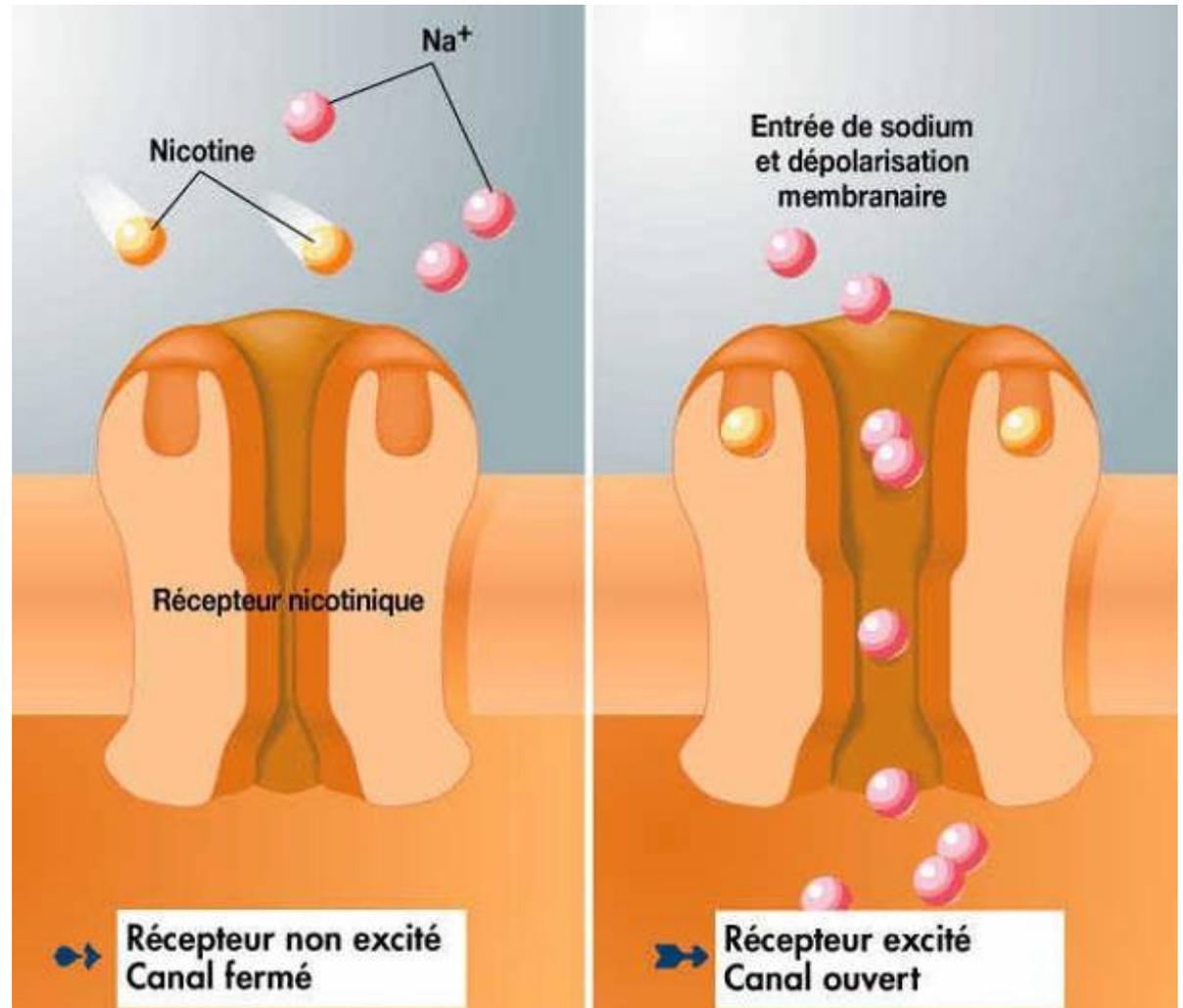


Leonard & Bertrand Nic Tob Res, 2001; 3:203-223

Les récepteurs nicotiques

Le Houezec.
AIM N°25, 1995

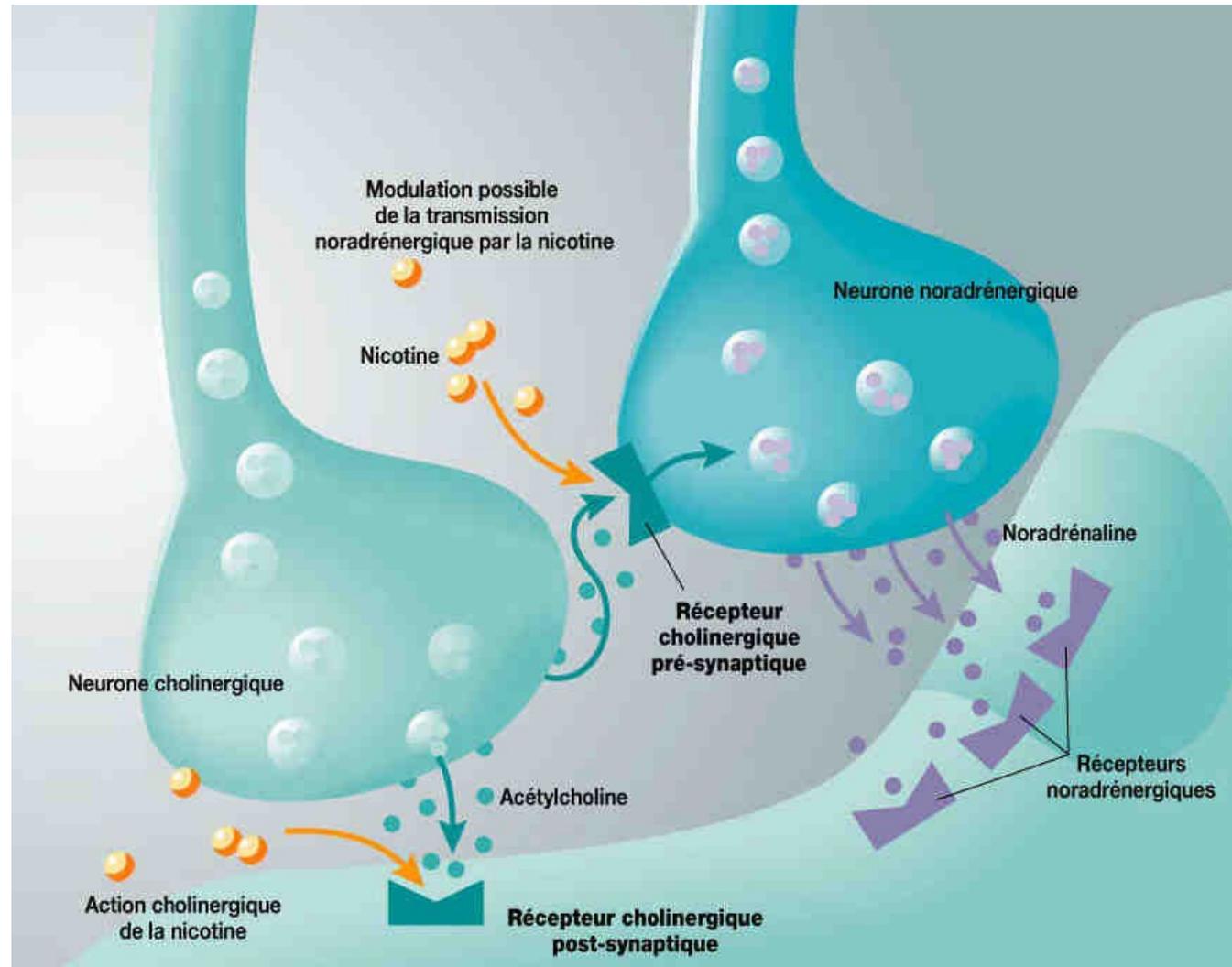
*Les récepteurs
cholinergiques
nicotiques
(nAChR)*



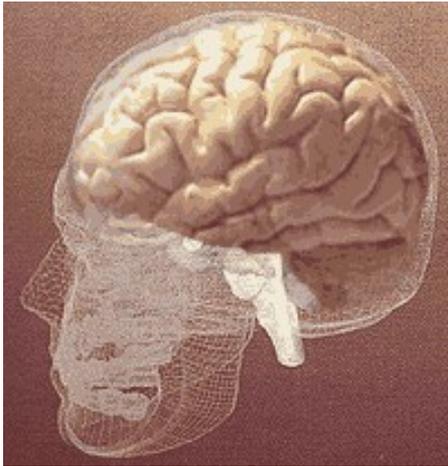
La nicotine est un neuromodulateur

Le Houezec
AIM N°25, 1995

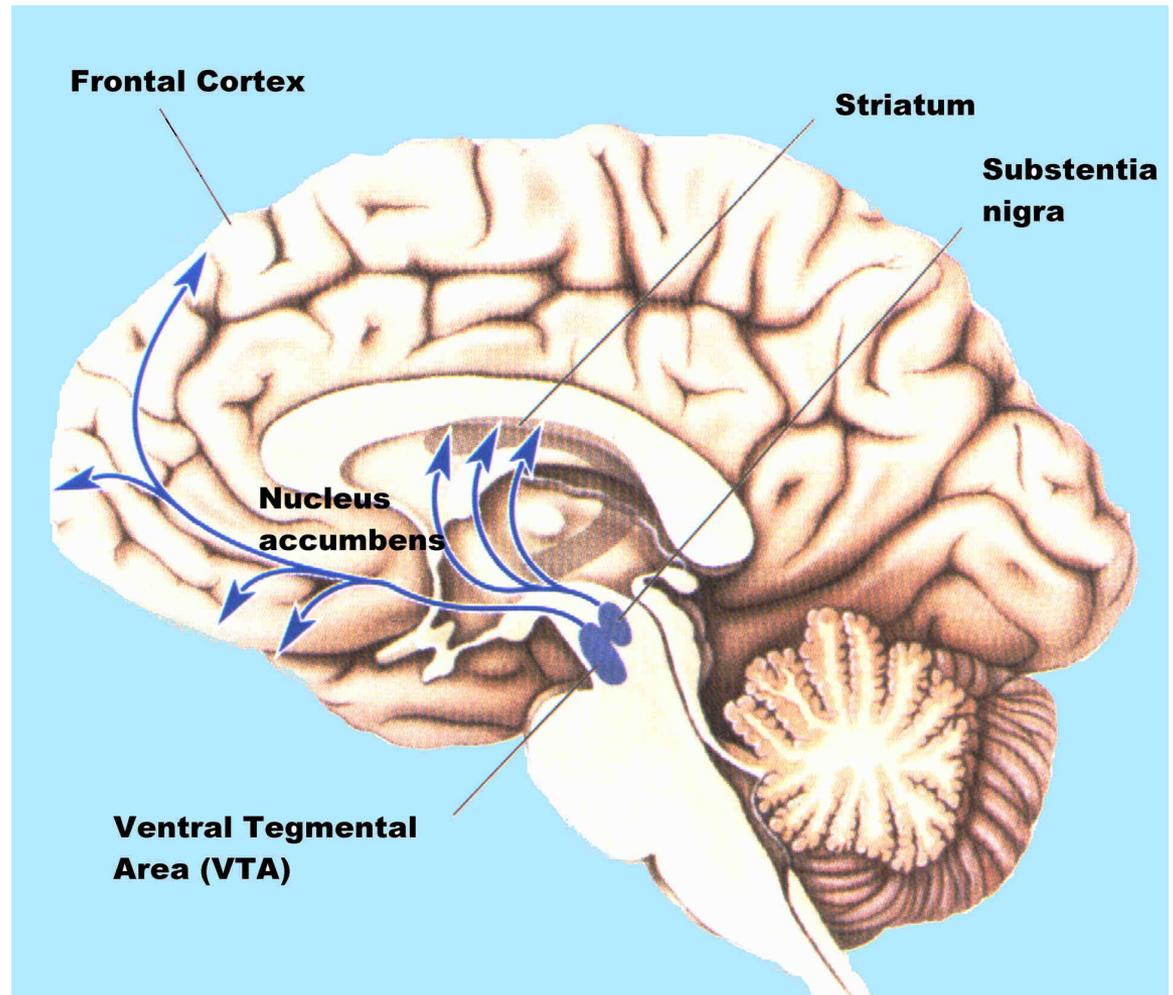
*La nicotine agit
sur de nombreux
neuro-
transmetteurs*



Le système dopaminergique mésolimbique

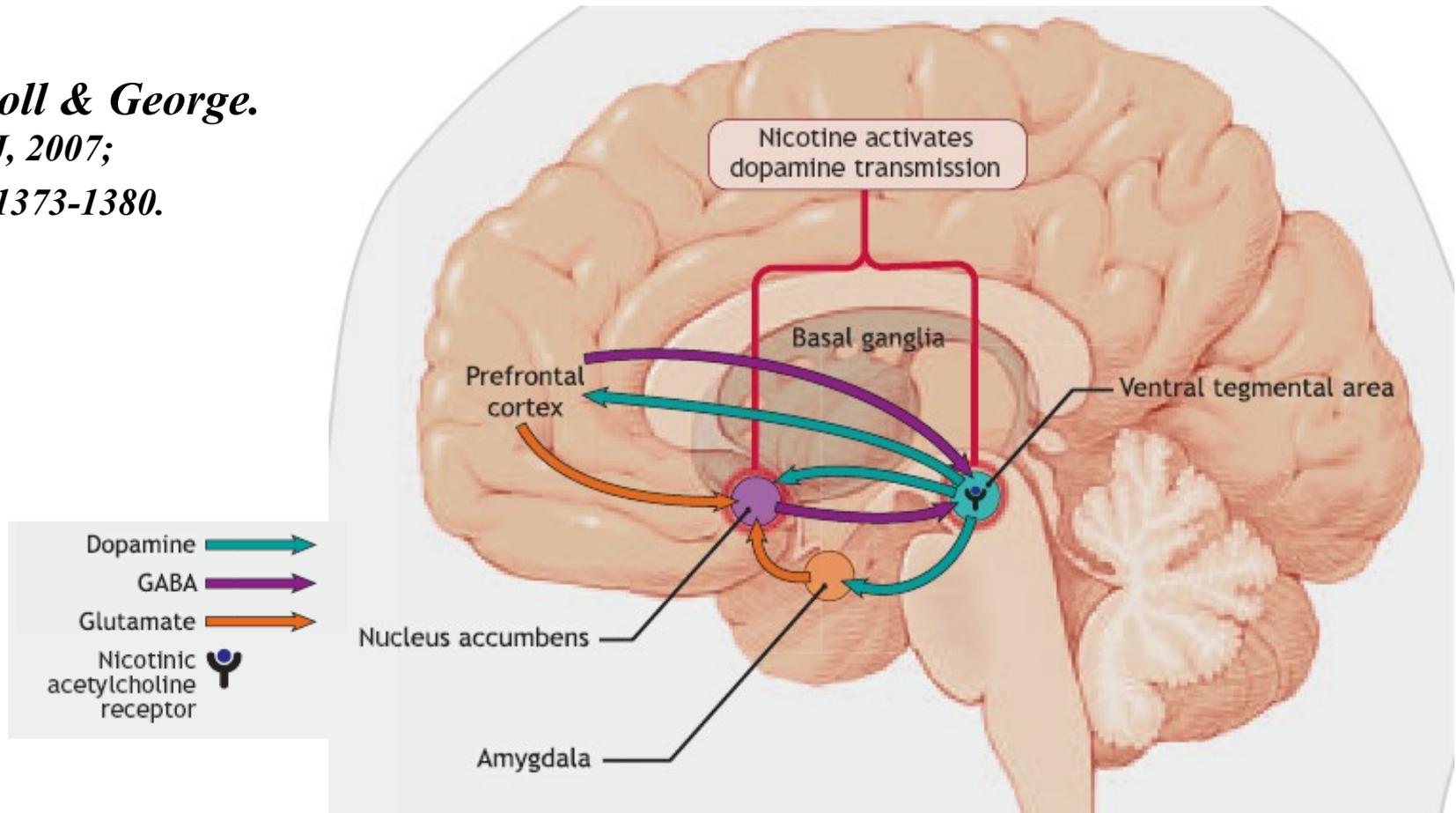


*La nicotine agit
sur les systèmes
dopami-
nergiques*



Le système dopaminergique mésolimbique

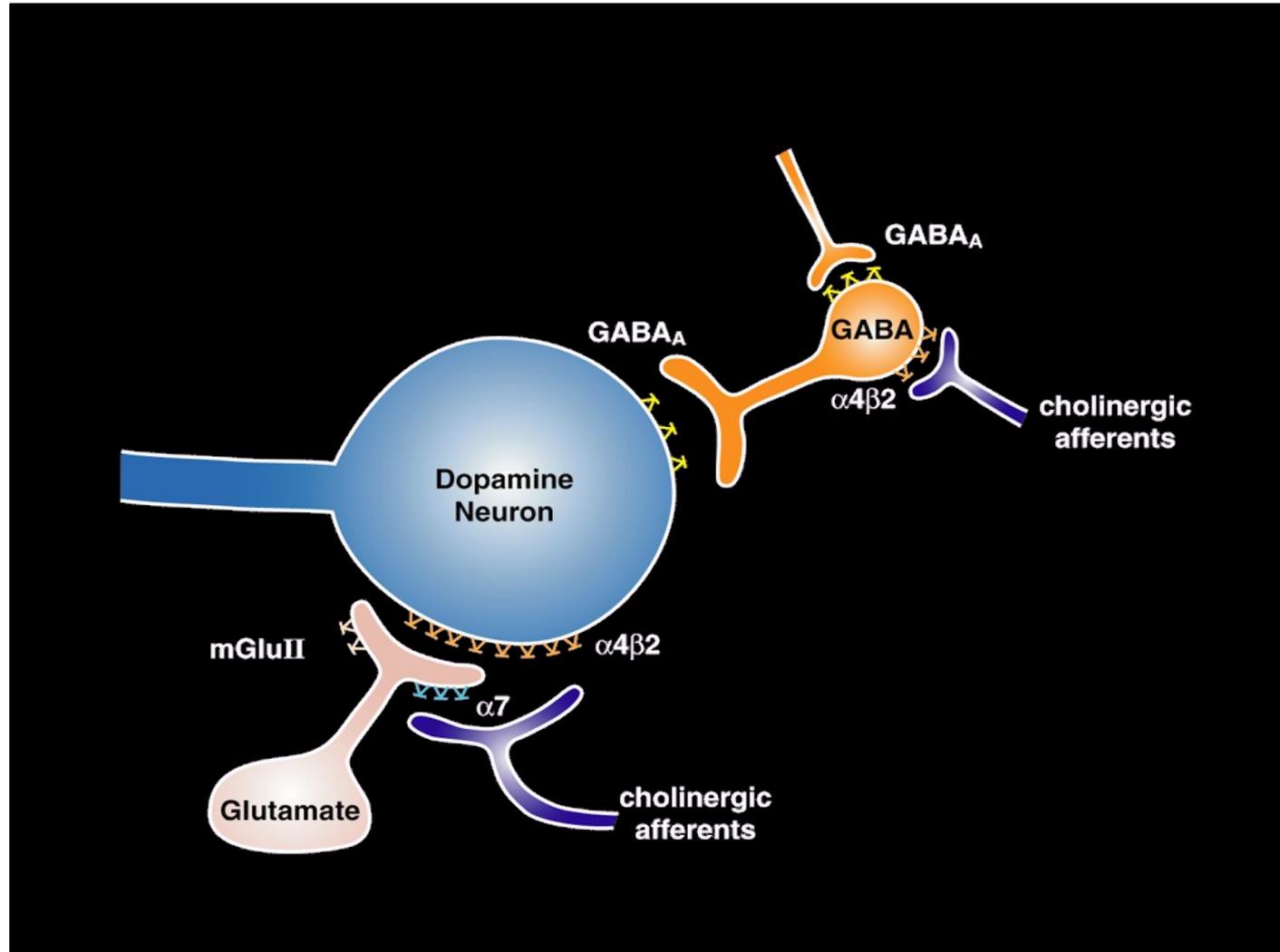
*Le Foll & George.
CMAJ, 2007;
177 : 1373-1380.*



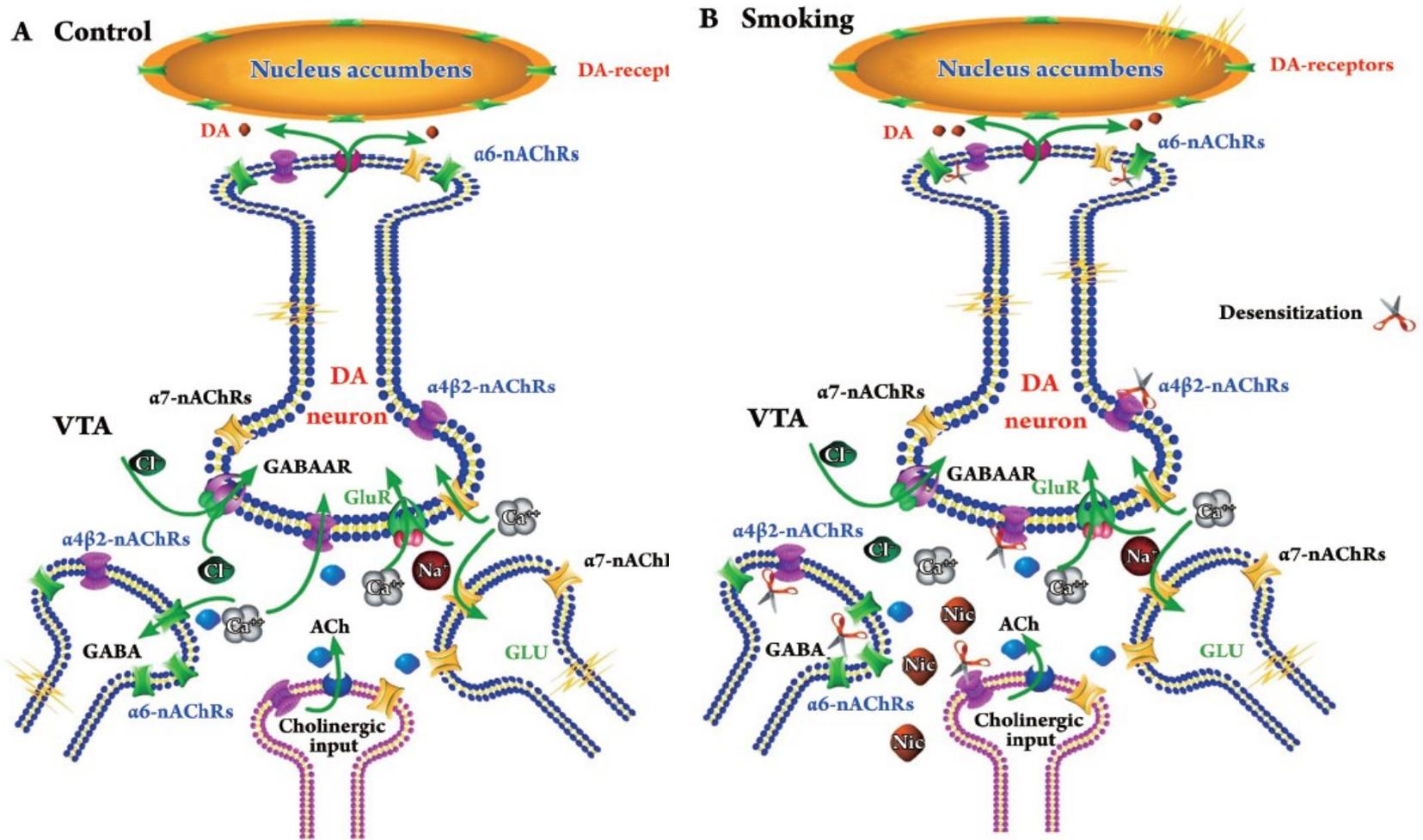
Aire Tégmentale Ventrale

*Mansvelder &
McGehee,
J Neuroscience,
53:606-617, 2002*

*Mais pas
seulement la
dopamine*

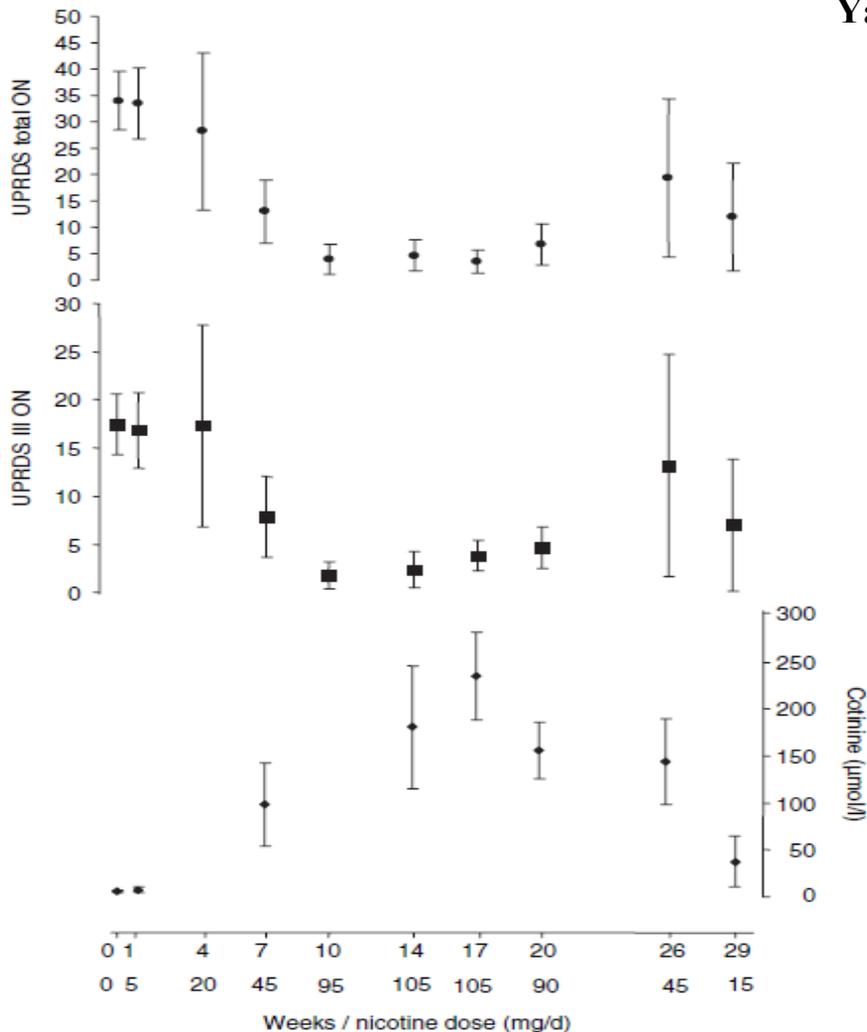


Il existe aussi des récepteurs $\alpha 6^*$



Yang et al., Acta Pharmacol Sin 2009 Jun; 30(6): 740-751

Villafane et al., Eur J Neurol 2007; 14: 1313-16



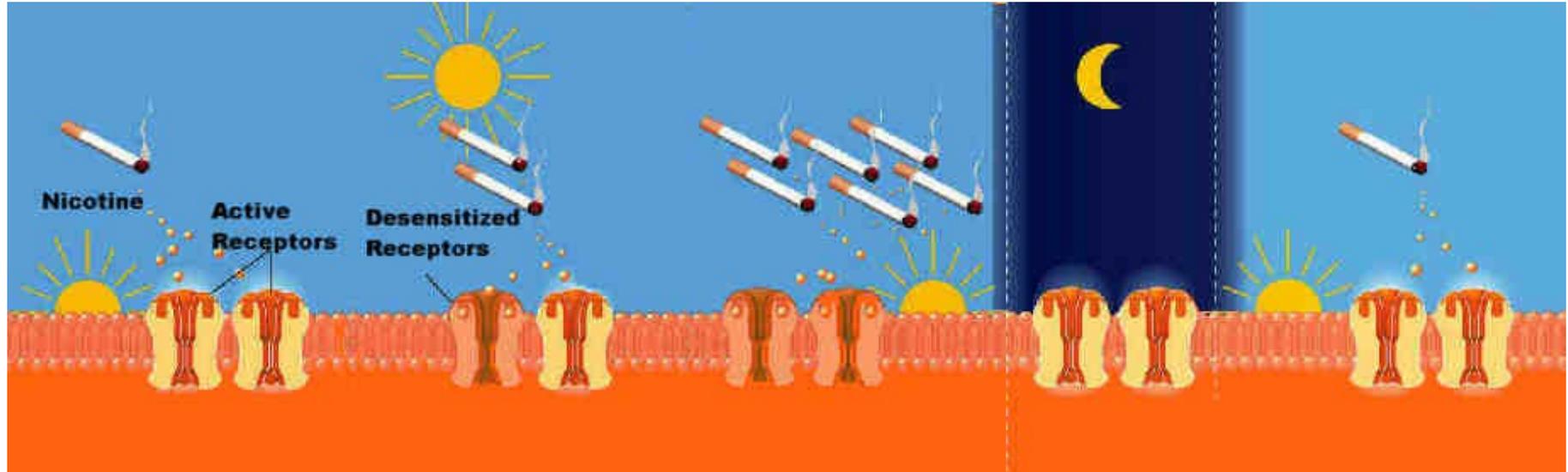
Yang et al., Acta Pharmacol Sin 2009 Jun; 30(6): 740-751

Nicotine may act through $\alpha 6^*$ -nAChRs mainly expressed on DAergic terminals and stimulate DA release from striatal synaptosomes^[38]. More importantly, $\alpha 6\beta 2^*$ -nAChRs, but not $\alpha 4\beta 2^*$ -nAChRs, are significantly decreased and this decrease closely accompanies nigrostriatal DAergic deficits caused by paraquat treatment^[116], suggesting that chronic nicotine administration may produce its neuroprotective effects on nigrostriatal DAergic neurons through the activation of a select population of $\alpha 6^*$ -nAChRs in mice^[116]. The same phenomena is seen in both monkeys and humans based on Bordia and co-workers' finding that $\alpha 6\alpha 4\beta 2\beta 3$ -nAChR is preferentially vulnerable to nigrostriatal damage in monkey treated with MPTP and patients with PD^[111]. These observations indicate that $\alpha 6^*$ -nAChRs in the nigrostriatal DAergic system are promising targets for selective preventive treatment of PD. The development of selective $\alpha 6^*$ -nAChR ligands is attracting attention and will hold promise for PD therapies.

Voir aussi :

Xiao et al., J Neurosci 2009; 29:12428-39

Modifications circadiennes: tolérance



Les récepteurs sont progressivement désensibilisés au cours de la journée avec l'accroissement de la nicotémie

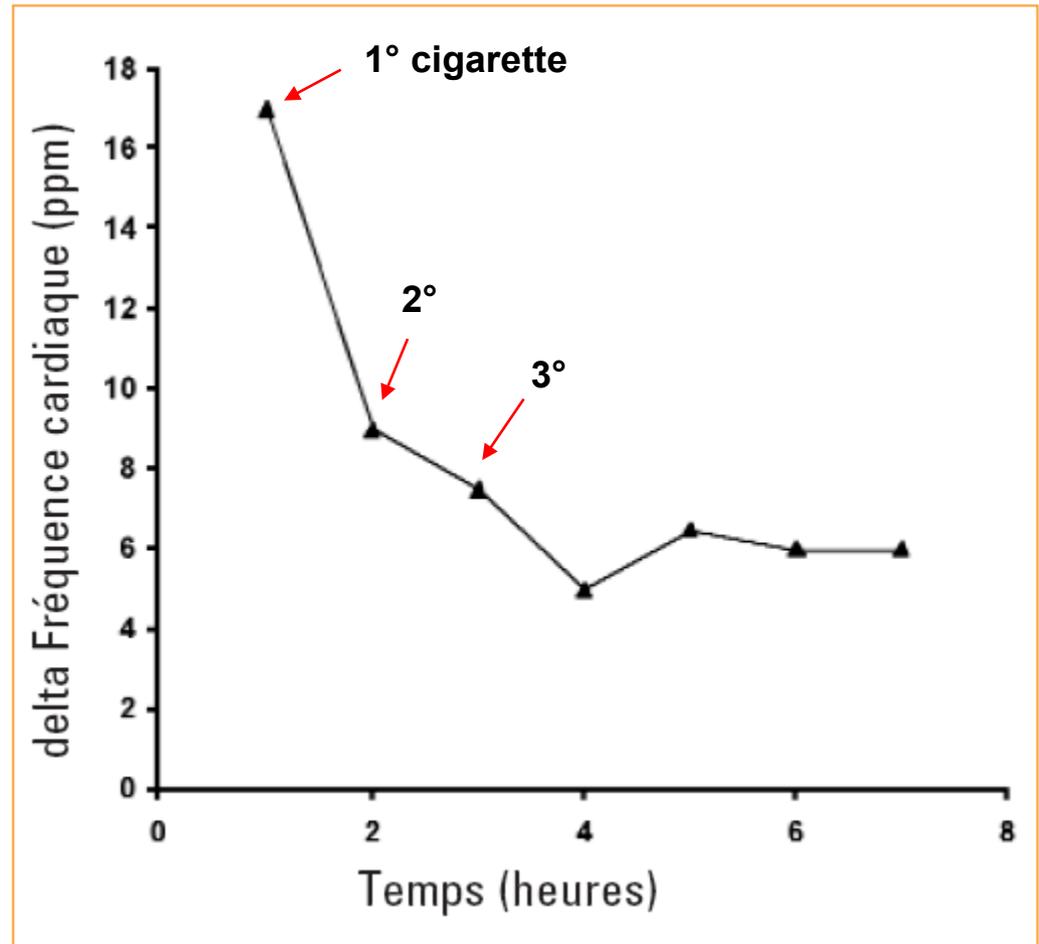
Le Houezec. AIM N°25, 1995

Effets de la tolérance sur la FC

Effet de la 1^o, 2^o, 3^o...
cigarette de la journée sur la
fréquence cardiaque =
Tolérance aiguë

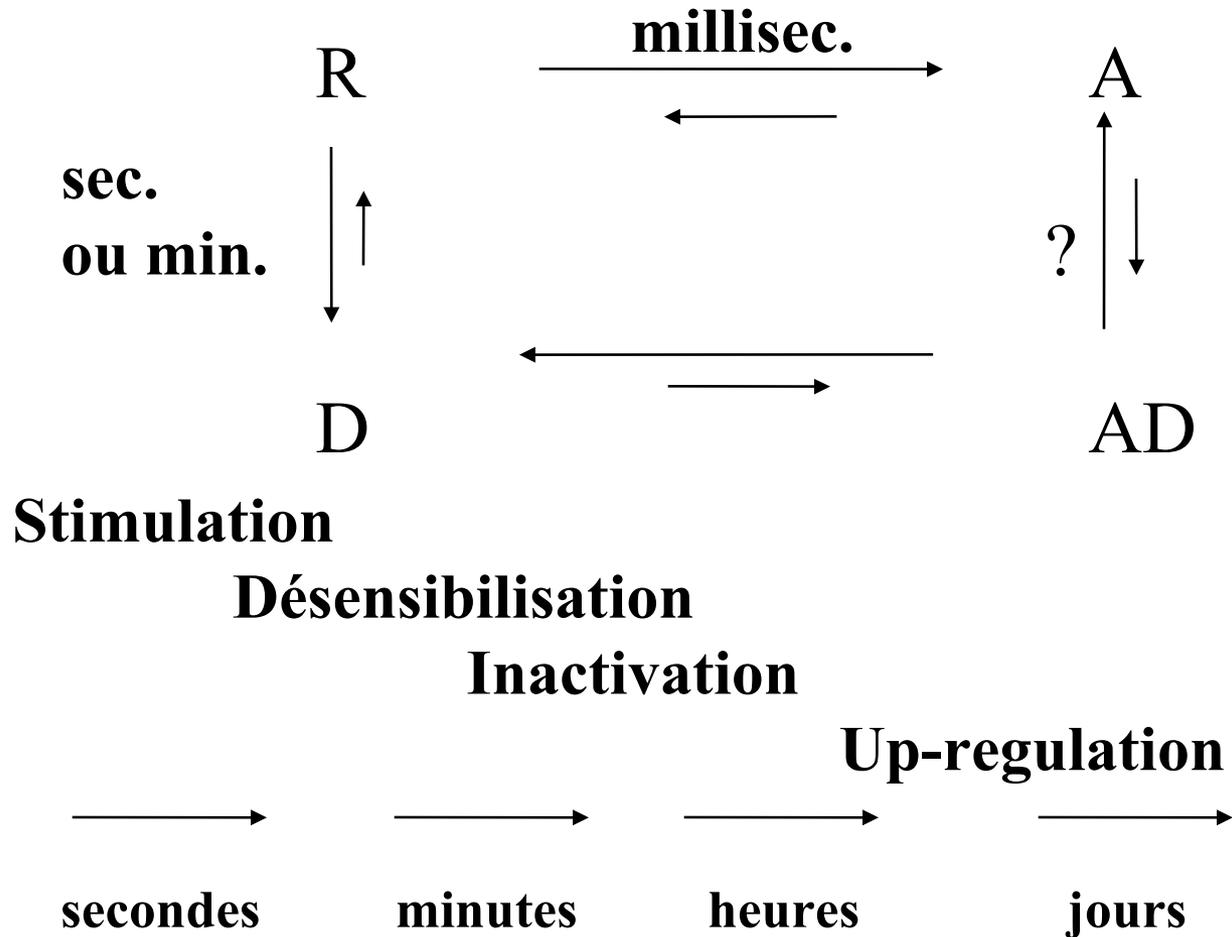
(L. Molander,
communication personnelle).

Le Houezec.
Médecine & Hygiène,
2003; 61 : 1845-1848.

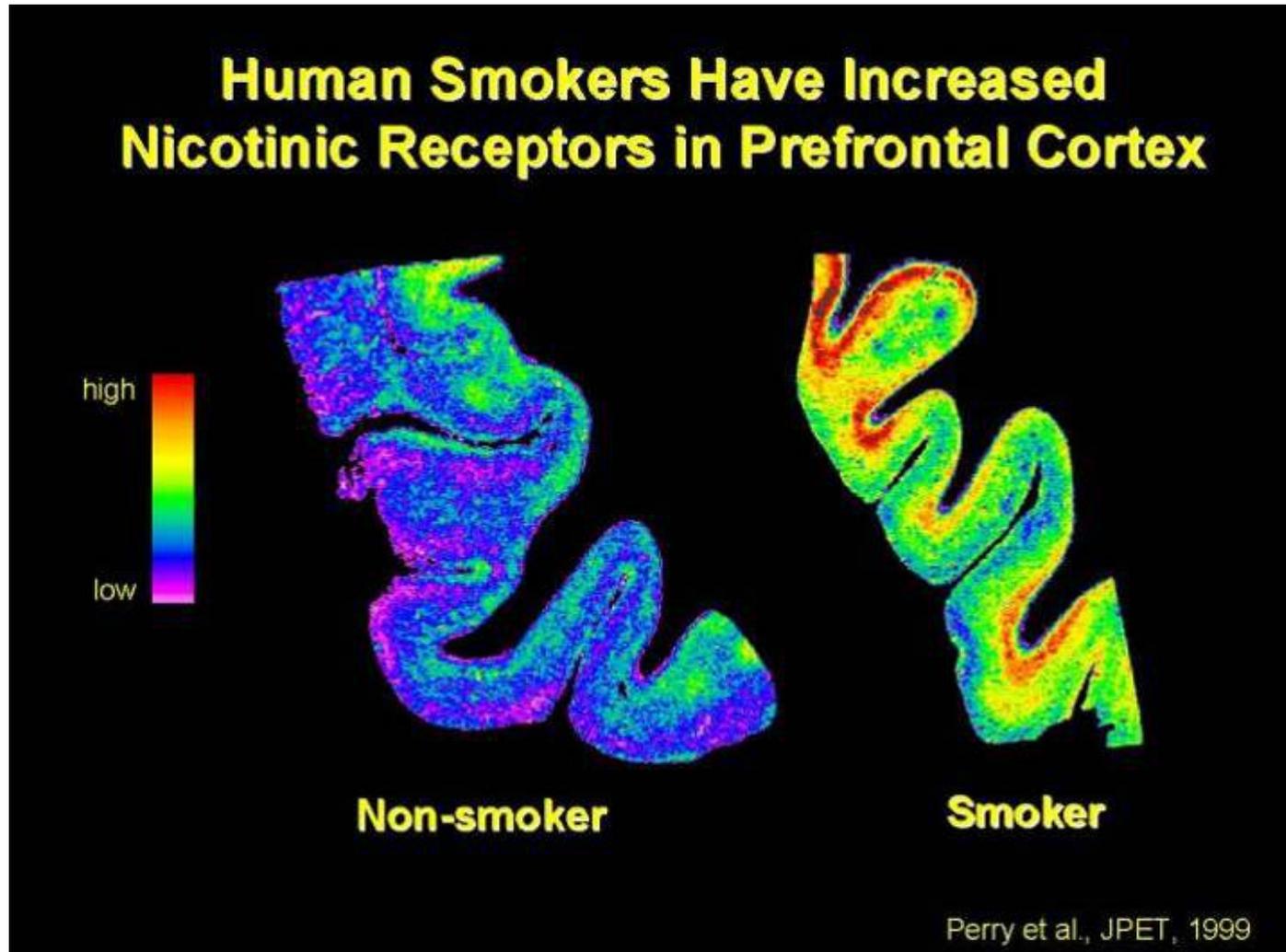


Quel est le rôle de la désensibilisation ?

*La tolérance
envers
certains effets
de la nicotine
pourrait jouer
un rôle
critique*



et celui de la up-regulation ?



Dose létale de nicotine !

- Depuis longtemps on rapportait partout que la dose unique létale de nicotine était entre 30 et 60 mg pour un adulte, d'où des messages disant que l'ingestion de 5 cigarettes ou 10 ml d'une solution diluée peut tuer un adulte.

Archives of Toxicology © The Author(s) 2013 10.1007/s00204-013-1127-0
Guest Editorial

How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century

Bernd Mayer¹ -

(1) Department of Pharmacology and Toxicology, Karl-Franzens University Graz, Univ.-Platz 2, 8010 Graz, Austria

Dose létale de nicotine

- Une dose létale de 60 mg = DL₅₀ orale de 0,8 mg/kg, beaucoup plus faible que la DL₅₀ chez la Souris (3,3 mg/kg) ou le Rat (50 mg/kg) !
- Fumer une cigarette = prise de 2 mg, ce qui donne une concentration artérielle plasmatique d'environ 30 ng/ml. ¹
- Basé sur une biodisponibilité orale de 20 % (et une cinétique linéaire), une dose de 60 mg devrait donner une nicotémie d'environ 180 ng/ml (= 0,18 mg/L). ²
- Plusieurs rapports d'ingestion de nicotine bien supérieure (1500 mg) n'ont pas abouti à une issue fatale, suggérant une limite basse (hypothèse conservatrice) pour la dose létale, d'une concentration sanguine d'environ 2 mg/L, ou plasmatique de 4 mg/L. ³
- C'est à dire environ 20 fois plus que celle provoquée par l'ingestion de 60 mg de nicotine.
- La dose minimale pouvant être létale est donc plutôt de 500 à 1000 mg (DL₅₀ orale de 6,5–13 mg/kg, similaire à celle chez le Chien. ⁴

1. Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:453-463.
2. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005 Mar;57:79-115.
3. Solarino B, Rosenbaum F, Riesselmann B, Buschmann CT, Tsokos M. Death due to ingestion of nicotine-containing solution: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2010 Feb 25;195(1-3):e19-22.
4. Matsushima D, Prevo ME, Gorsline J. Absorption and adverse effects following topical and oral administration of three transdermal nicotine products to dogs. *J Pharm Sci.* 1995;84:365-369.

Dose létale de nicotine

- Sur 10 cas d'enfants ayant ingéré des cigarettes. Ingestion de 0,5-1 mg/kg a produit une salivation et des vomissements dans les 30 min. Ingestion de 3-6 mg/kg a produit une salivation, des vomissements, une diarrhée, une accélération de la respiration, une tachycardie, et de l'hypertension sans les 30 min; puis une dépression de la respiration et une arythmie cardiaque dans les 40 min; et des convulsions dans les 60 min après l'ingestion. 5 jours plus tard, tous les enfants allaient mieux, sans complications.¹
- Sur 51 cas d'enfants âgés de 5 mois à 9 ans ayant ingéré des cigarettes ou des gommes à la nicotine, aucune issue fatale. Toxicité sévère (mouvements des membres et absences) à des doses $\geq 1,4$ mg/kg; toxicité mineure à des doses < 1 mg/kg. Symptômes les plus courants sont les nausées, les vomissements, et la diarrhée.
- 1 rapport de décès d'une enfant de 2 ans après avoir ingéré du e-liquid ? Mais cause pas confirmé.³

1. Malizia E, Andreucci G, Alfani F, Smeriglio M, Nicholai P. Acute intoxication with nicotine alkaloids and cannabinoids in children from ingestion of cigarettes. *Hum Toxicol.* 1983 Apr;2(2):315-6.

2. Smolinske SC, Spoerke DG, Spiller SK, Wruk KM, Kulig K, Rumack BH. Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children. *Hum Toxicol.* 1988 Jan;7(1):27-31.

3. <http://www.timesofisrael.com/police-investigating-toddler-death-from-nicotine-overdose/>

Effets à long-terme de la nicotine inhalée

- Effet chez le Rat à long-terme (2 ans) d'inhalation de nicotine.
- Les rats étaient exposés à un aérosol de nicotine à une concentration donnant une nicotémie double de celle observée chez de gros fumeurs. Pendant 20h par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans.
- Aucune augmentation de mortalité, d'athérosclérose ou de fréquence des tumeurs chez ces rats par rapport aux contrôles. En particulier, pas de tumeur pulmonaire microscopique ou macroscopique, ni augmentation des cellules endocrines pulmonaires.
- Tout au long de l'étude, par contre, le poids des rats exposés à la nicotine était plus faible que celui des rats contrôles.

1. Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rørvik H, Syversen V, Sanvik AK, Haugen OA, Torp SH, Brenna E. Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci.* 1996;58(16):1339-46.

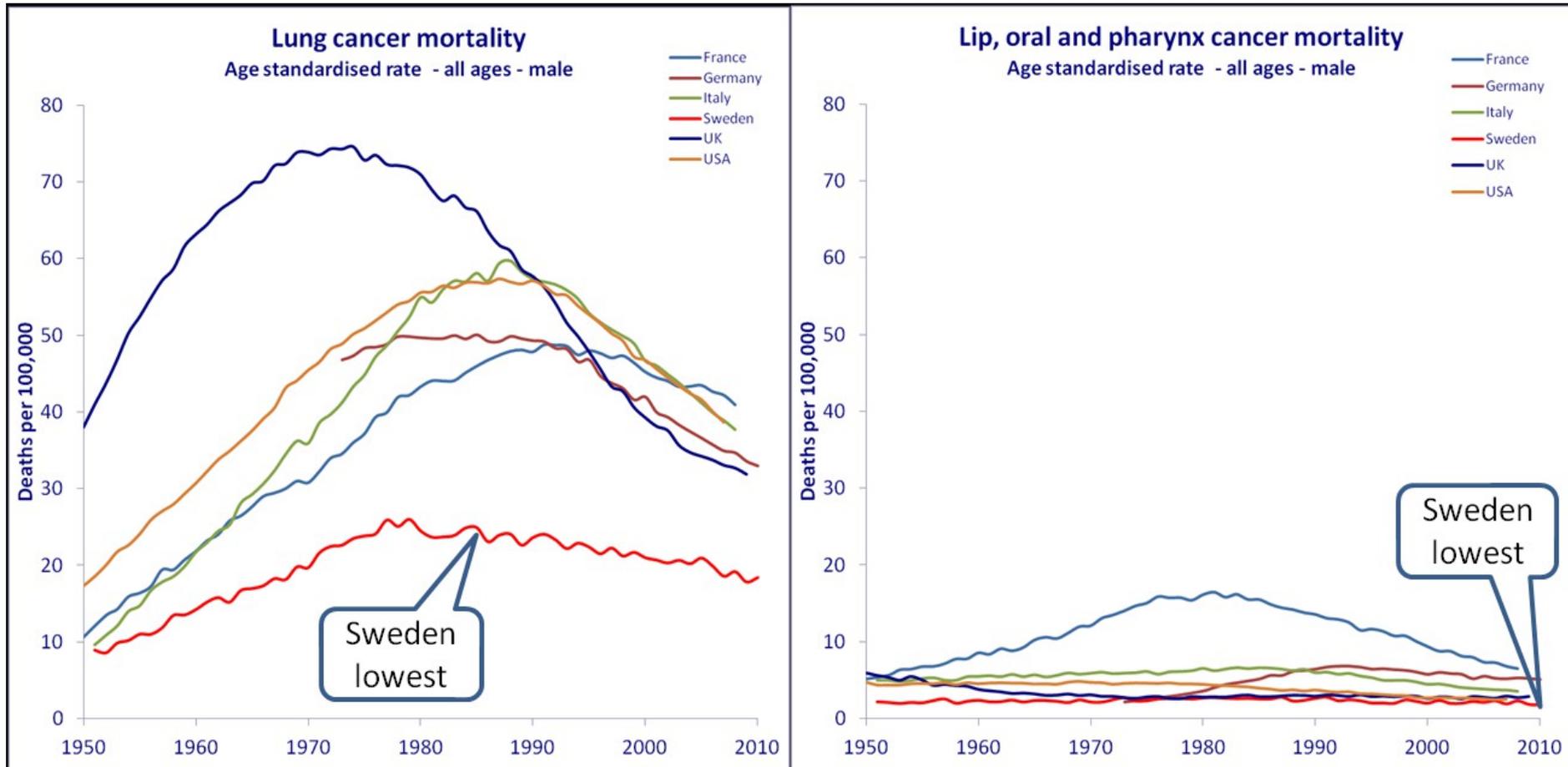
Risques liés à la nicotine pure

- Knezevich et al. (2013) ont montré que des nitrosamines (NNN) peuvent se former à partir de la nornicotine, dans la salive humaine. Mais les niveaux de production varient individuellement,¹ et le risque lié à la nicotine pure (pas celle de la fumée) semble faible, et la nicotine n'est pas cancérigène chez l'animal.²
- Les données de l'utilisation du snus (teneur faible en nitrosamines) en Suède sont aussi rassurantes, il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer chez les utilisateurs, au contraire (mais les données américaines, avec du “snuff” plus chargé en nitrosamines, montre un risque plus élevé).²
- La stimulation des récepteurs nAChRs pourrait réguler des facteurs de croissance de tumeurs, mais cela n'arrive semble-t-il qu'à haute concentration de CO₂ comme dans la BPCO, et la désensibilisation des récepteurs par la nicotine pourrait supprimer cette croissance.²

1. Knezevich A, Muzic J, Hatsukami DK, Hecht SS, Stepanov I. Nornicotine nitrosation in saliva and its relation to endogenous synthesis of N'-nitrosornicotine in humans. *Nicotine Tob Res.* 2013 Feb;15(2):591-5.

2. Benowitz NL. *Nicotine safety and toxicity*, Oxford University Press, 1998.

Snus : réduction du risque ?



Risques liés à la vapeur de e-cigarette

- La vapeur de e-cigarette contient quelques substances toxiques. Mais les taux sont **9 à 450 fois plus faibles** que dans la fumée de cigarette, et sont comparables aux traces trouvées dans l'inhaleur de nicotine (Formaldéhyde, Acétaldéhyde, Cd, Ni, Pb).¹

Table 4 Comparison of toxins levels between conventional and electronic cigarettes

Toxic compound	Conventional cigarette (μg in mainstream smoke) ³⁵	Electronic cigarette (μg per 15 puffs)	Average ratio (conventional vs electronic cigarette)
Formaldehyde	1.6–52	0.20–5.61	9
Acetaldehyde	52–140	0.11–1.36	450
Acrolein	2.4–62	0.07–4.19	15
Toluene	8.3–70	0.02–0.63	120
NNN	0.005–0.19	0.00008–0.00043	380
NNK	0.012–0.11	0.00011–0.00283	40

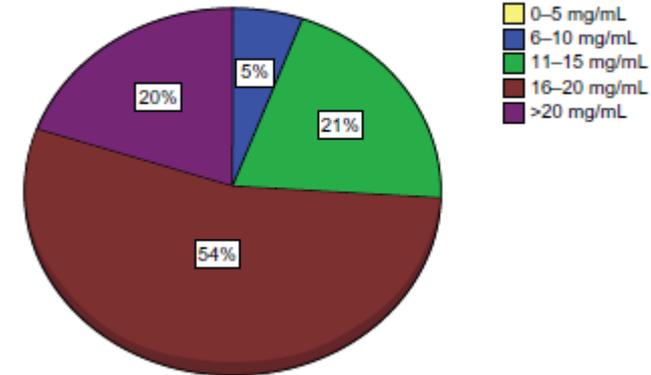
NNK, N'-nitrosornicotine (NNN) and 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NNN, N'-nitrosornicotine.

1. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print]

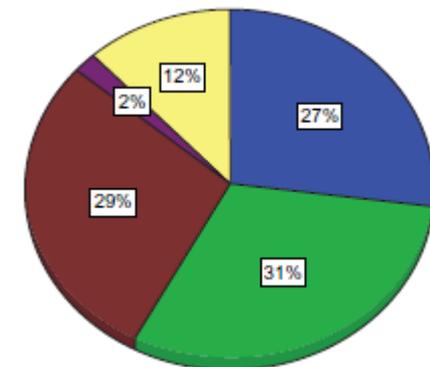
La nicotine pure est-elle moins addictive ?

- Les vapoteurs tendent à diminuer la concentration de nicotine de leurs e-liquides dans le temps. Dans 1 étude (n=111), le score médian sur une échelle de 100 points sur la dépendance était de 83 (77–89) pour la cigarette, et de 59 (49–66) pour la CE. Significativement plus faible ($P < 0,001$).¹
- Enquête sur internet chez 1347 vapoteurs, parmi les ex-fumeurs (74% de l'échantillon), 'délai de la 1ère vape' significativement plus long que 'délai de la 1ère cigarette' ($t_{1104} = 11,16$; $P < 0,001$) suggérant une dépendance plus faible.²

Nicotine use in EC at initiation of use



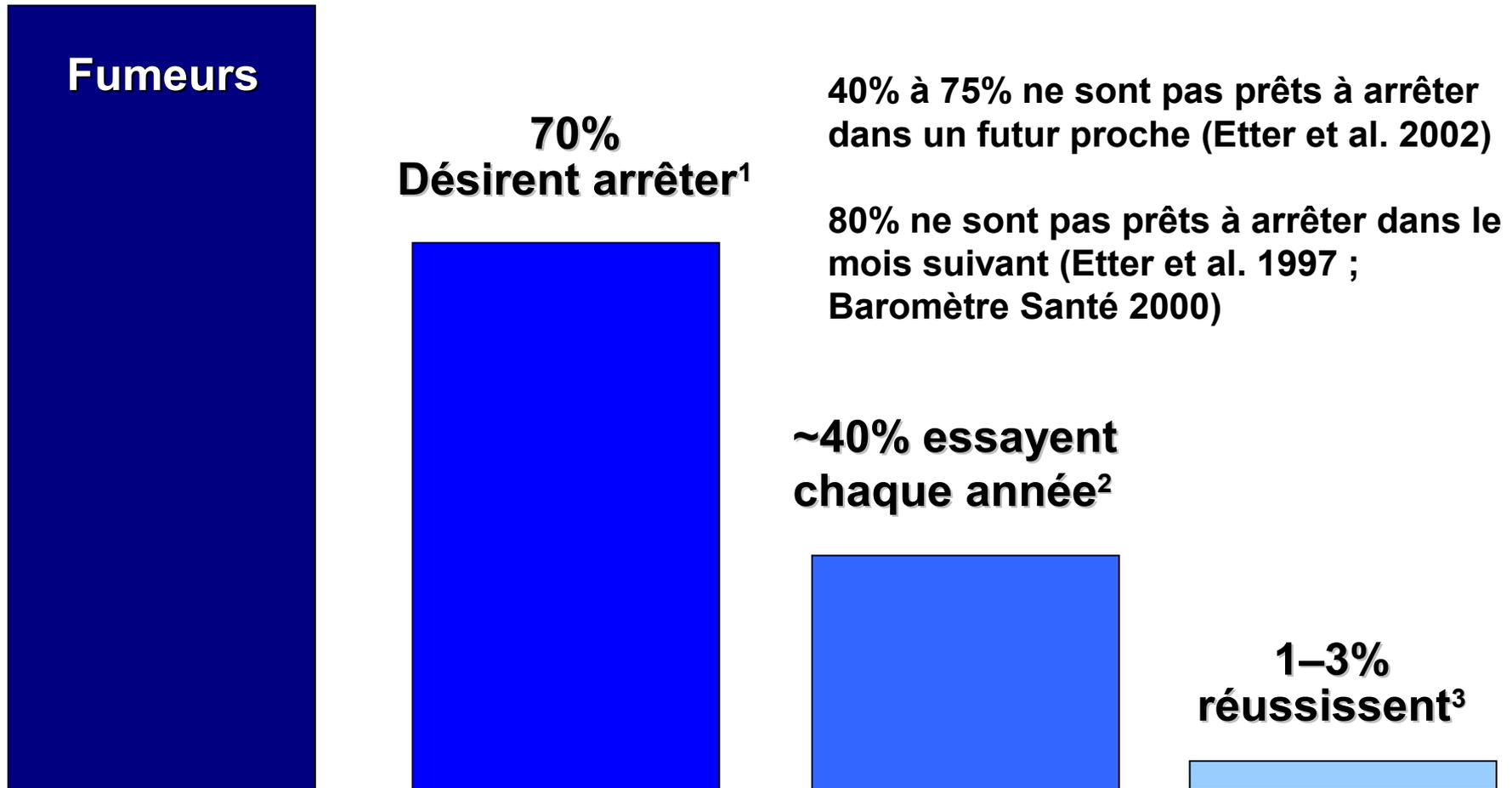
Nicotine use in EC at interview time



1. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse*. 2013 Sep 3;7:139-46.

2. Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. 2013 Jun;108(6):1115-25.

Illustration de la dépendance au tabac



1. Hymowitz et al. Tobacco Control 1997 ; Baromètre santé 2000.

2. West et al. Thorax (2000)

3. Hughes. J Gen Intern Med 2003.



Spray buccal : résumé de l'étude vs placebo

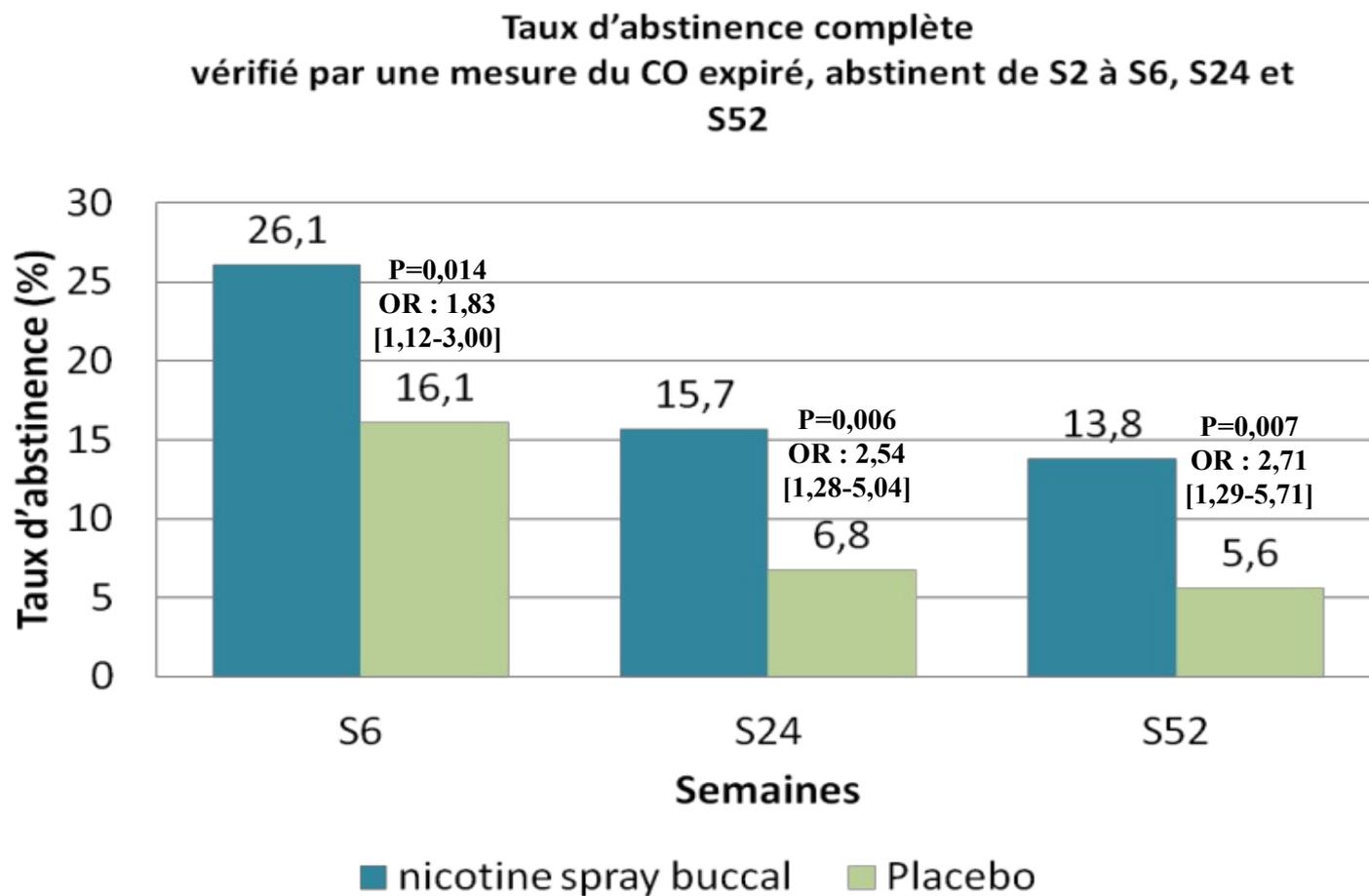
TABLE 3 Baseline demographic characteristics and smoking history

	Nicotine mouth spray	Placebo
Subjects n	318	161
Age yrs	47.0 ± 10.9	46.2 ± 11.3
Sex female	137 (43.1)	73 (45.3)
Smoking history		
Cigarettes per day	22.7 ± 8.8	22.7 ± 8.7
Expired CO level ppm	26.4 ± 10.1	26.6 ± 11.3
Saliva cotinine ng·mL ⁻¹	356 ± 154 (n=316)	349 ± 151 (n=159)
Age started smoking yrs	16.6 ± 3.6 (n=317)	16.5 ± 3.6 (n=161)
Never tried to quit before	37 (11.6)	26 (16.1)
0-3 months since last quit attempt	63 (19.8)	28 (17.4)
Previously used stop-smoking medication(s)	171 (53.8)	84 (52.8) (n=159)
Previously used NRT	150 (47.2)	79 (49.1)
FTND score	5.3 ± 2.3	5.4 ± 2.2
Time to first cigarette		
Within 5 min of waking	94 (29.6)	49 (30.4)
6-30 min after waking	139 (43.7)	76 (47.2)
31-60 min after waking	49 (15.4)	20 (12.4)
>60 min after waking	36 (11.3)	16 (9.9)
Blood pressure mmHg	133 ± 18/85 ± 12 (n=313)	132 ± 18/84 ± 11 (n=158)
Body mass index kg·m⁻²	26.3 ± 5.3 (n=313)	26.0 ± 5.1 (n=160)

Data are presented as mean ± SD or n (%), unless otherwise stated. CO: carbon monoxide; NRT: nicotine replacement therapy; FTND: Fagerström Test of Nicotine Dependence.

Tønnesen P. et al. Eur Respir J. 2012;40:548-554.

Spray buccal : taux d'abstinence complète



Tønnesen P. et al. Eur Respir J. 2012;40:548-554.

Spray buccal : taux d'abstinence complète

TABLE 4 Carbon monoxide-verified continuous abstinence rates from week 2 to weeks 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 and 52

Time point	Nicotine mouth spray [#]	Placebo [†]	p-value [‡]	Risk ratio (95% CI) [§]	Odds ratio (95% CI) [§]
Week 4	101 (31.8)	35 (21.7)	0.022	1.46 (1.05–2.04)	1.68 (1.08–2.61)
Week 6	83 (26.1)	26 (16.1)	0.014	1.62 (1.09–2.41)	1.83 (1.13–2.99)
Week 8	78 (24.5)	23 (14.3)	0.009	1.72 (1.12–2.63)	1.95 (1.17–3.25)
Week 12	64 (20.1)	21 (13.0)	0.055	1.54 (0.98–2.43)	1.68 (0.98–2.87)
Week 16	57 (17.9)	15 (9.3)	0.013	1.92 (1.13–3.29)	2.13 (1.16–3.89)
Week 20	53 (16.7)	11 (6.8)	0.003	2.44 (1.31–4.54)	2.73 (1.38–5.38)
Week 24	50 (15.7)	11 (6.8)	0.006	2.30 (1.23–4.30)	2.54 (1.29–5.04)
Week 52	44 (13.8)	9 (5.6)	0.007	2.48 (1.24–4.94)	2.71 (1.29–5.71)

Values are presented as n (%), unless otherwise stated. [#]: n=318; [†]: n=161; [‡]: p-values were calculated using the Chi-squared test; [§]: estimated risk ratios/odds ratios and corresponding 95% confidence intervals were calculated using Mantel–Haenszel statistics.

Tønnesen P. et al. Eur Respir J. 2012;40:548-554.

Patch + forme orale = duo gagnant

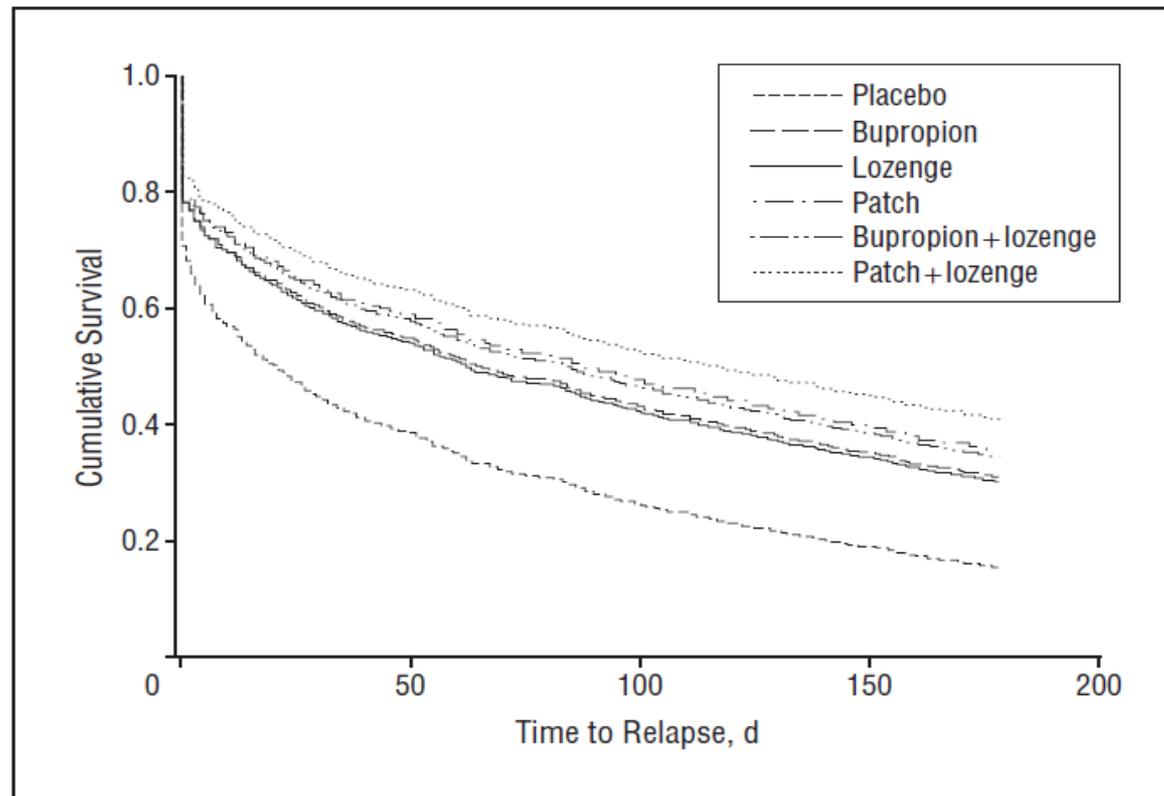


Figure 3. Survival curves for latency to relapse, or the number of days until the participants smoked on 7 consecutive days following the target quit day for the 6 treatment conditions.

Piper et al., Arch Gen Psychiatry 2009; 66(11): 1253-62

L'association patch + comprimé donne les meilleurs résultats

Treatment	End of Treatment, 8 wk Postquit			6 mo Postquit		
	Wald	P Value	OR (95% CI)	Wald	P Value	OR (95% CI)
Relative to placebo						
Bupropion	4.75	.03	1.55 (1.05-2.31)	5.01	.03	1.63 (1.06-2.51)
Lozengé	4.93	.03	1.57 (1.05-2.33)	6.68	.01	1.76 (1.15-2.70)
Patch	9.64	.002 ^a	1.87 (1.26-2.77)	7.70	.006	1.83 (1.20-2.81)
Bupropion + lozengé	18.10	<.001 ^a	2.35 (1.59-3.49)	6.42	.01	1.74 (1.13-2.67)
Patch + lozengé	24.02	<.001^a	2.67 (1.80-3.96)	15.65	<.001^a	2.34 (1.54-3.57)
Relative to monotherapies						
Bupropion + lozengé	5.95	.02	1.42 (1.07-1.88)	0.00	>.99	1.00 (0.74-1.35)
Patch + lozengé	11.19	.001^a	1.61 (1.22-2.13)	4.12	.04	1.35 (1.01-1.79)
Monotherapies relative to each other ^b						
Patch vs lozengé	0.97	.32	0.84 (0.59-1.19)	0.05	.83	0.96 (0.67-1.38)
Bupropion vs lozengé	0.003	.96	1.01 (0.71-1.43)	0.38	.54	.89 (0.62-1.28)
Patch vs bupropion	1.09	.30	0.83 (0.59-1.18)	0.38	.54	.89 (0.62-1.28)
Patch + lozengé vs bupropion + lozengé	0.53	.47	0.88 (0.63-1.24)	2.68	.10	0.74 (0.52-1.06)

Piper et al., Arch Gen Psychiatry 2009; 66(11): 1253-62



Enter term(s) like "headache" "aspirin" "exercise"

Browse health topics | New and updated

Tell us what you think!

Can nicotine replacement therapy (NRT) help people quit smoking? **Updated**

Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T **Published Online:** November 14, 2012

NRT aims to reduce withdrawal symptoms associated with stopping smoking by replacing the nicotine from cigarettes. NRT is available as skin patches that deliver nicotine slowly, and chewing gum, nasal and oral sprays, inhalers, and lozenges/tablets, all of which deliver nicotine to the brain more quickly than from skin patches, but less rapidly than from smoking cigarettes. This review includes 150 trials of NRT, with over 50,000 people in the main analysis. We found evidence that all forms of NRT made it more likely that a person's attempt to quit smoking would succeed. The chances of stopping smoking were increased by 50 to 70%. The evidence suggests no overall difference in effectiveness between different forms of NRT, nor a benefit for using patches beyond eight weeks. NRT works with or without additional counselling, and does not need to be prescribed by a doctor. Heavier smokers may need higher doses of NRT. **People who use NRT during a quit attempt are likely to further increase their chance of success by using a combination of the nicotine patch and a faster acting form or by combining the patch with the antidepressant bupropion.** Data suggest that starting to use NRT patches shortly before the planned quit date may increase the chance of success. Adverse effects from using NRT are related to the type of product, and include skin irritation from patches and irritation to the inside of the mouth from gum and tablets. There is no evidence that NRT increases the risk of heart attacks.

<http://summaries.cochrane.org/CD000146/can-nicotine-replacement-therapy-nrt-help-people-quit-smoking>

Coût / efficacité de l'arrêt du tabac

n i c o e u r

Analyse coût/efficacité 1/4

■ Après infarctus du myocarde chez un homme d'âge moyen, le coût moyen d'une année de vie gagnée est :

A- Dyslipidémie	4 700 Euros
B- Hypertension artérielle	10 000 Euros
C- Tabagisme	1 000 Euros
D- Réadaptation cardiaque	8 000 Euros

Source : PEARSON *Medical Tribune*.1996 23 Mai



Un nouveau vaccin anti-nicotine : fera-t-il mieux que les précédents ?

TODAY ON PHARMALIVE.COM

Nabi Biopharmaceuticals Announces Results of Nicvax Phase II Study in Combination With Varenicline



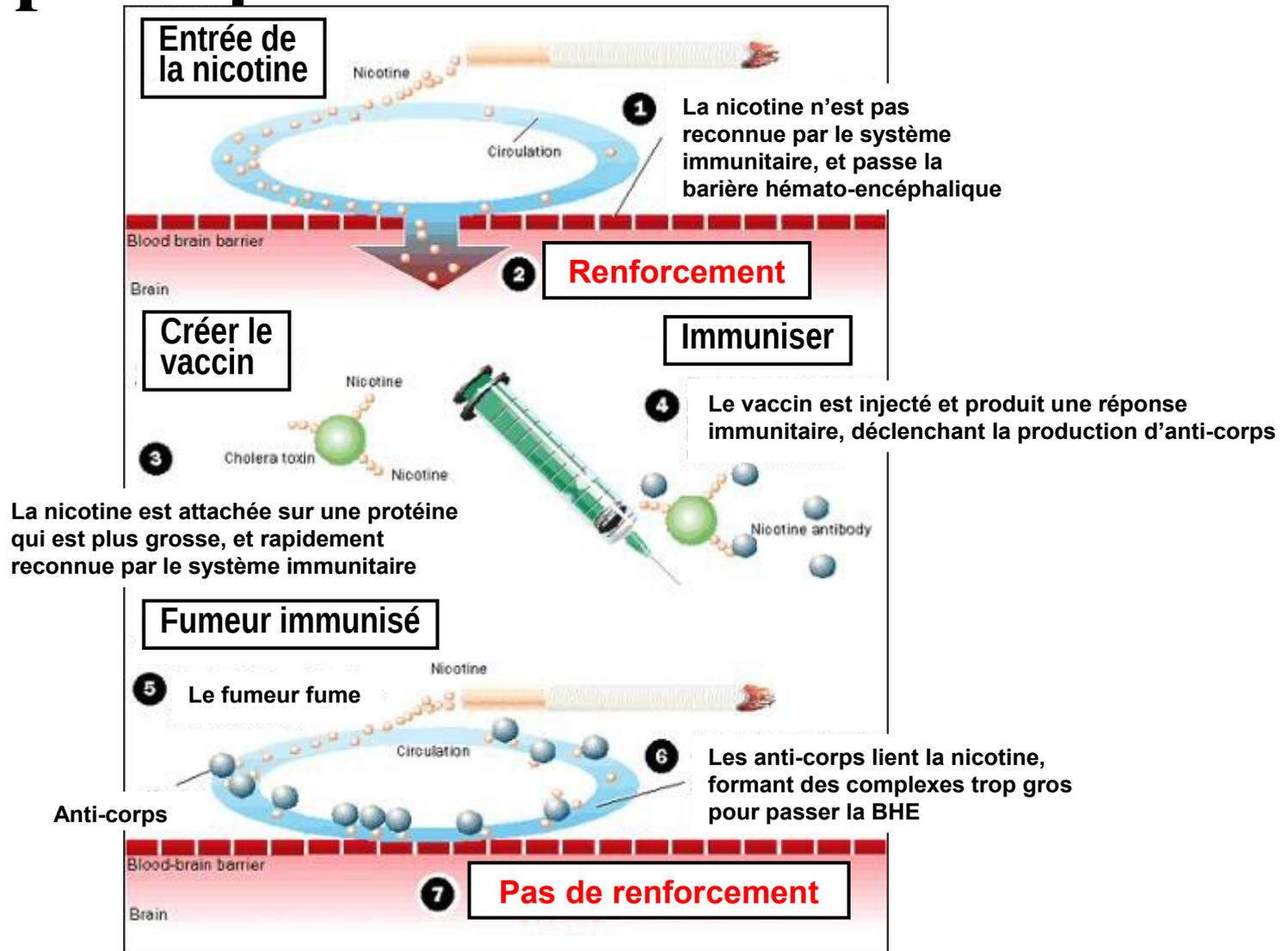
Study Failed to Meet Primary Endpoint

ROCKVILLE, Md., Oct. 17, 2012 (GLOBE NEWSWIRE) – Nabi Biopharmaceuticals (Nasdaq:NABI) today announced that the phase II study of NicVAX(R) (Nicotine Conjugate Immunotherapeutic) in combination with varenicline (Chantix or Champix) did not meet its primary endpoint.

A preliminary assessment of the trial data showed that subjects treated with NicVAX in combination with varenicline quit smoking at a similar rate to those treated with placebo in combination with varenicline which was also similar to reported data for varenicline monotherapy. As in previous trials, NicVAX was well-tolerated with a clinically acceptable safety and tolerability profile.

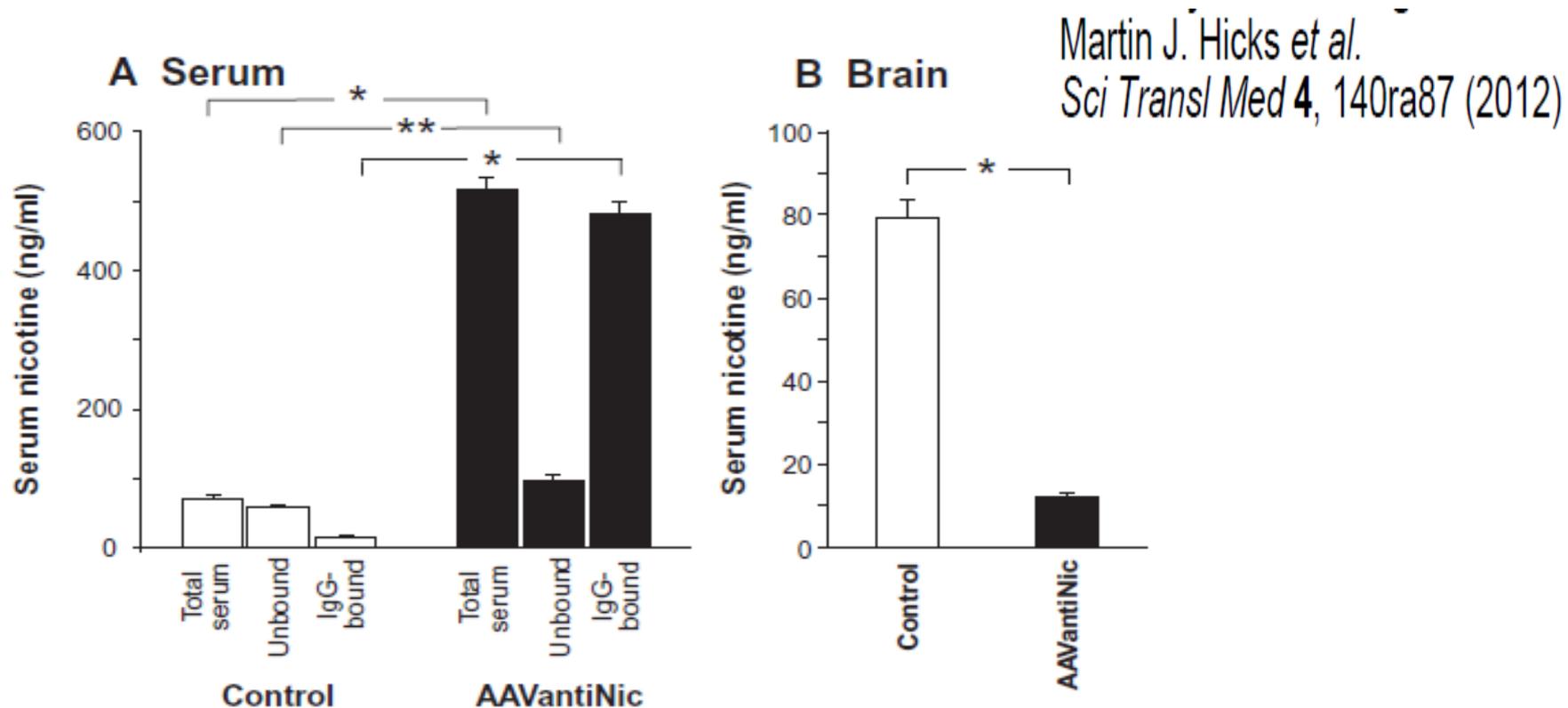
The study which included 558 subjects in the Netherlands was a double-blinded, placebo-controlled trial with one arm treated with NicVAX plus varenicline and the other arm treated with placebo plus varenicline. The primary endpoint of the study was the abstinence rate at 12 months as measured from week 9 through week 52. Abstinence was evaluated by self-reported cigarette consumption and biologically verified by exhaled carbon dioxide. Secondary endpoints included the abstinence rate at various time intervals, relapse rates, safety and immunogenicity, and the effect of NicVAX on withdrawal symptoms, cigarette consumption, and nicotine dependency.

Le principe du vaccin anti-nicotine



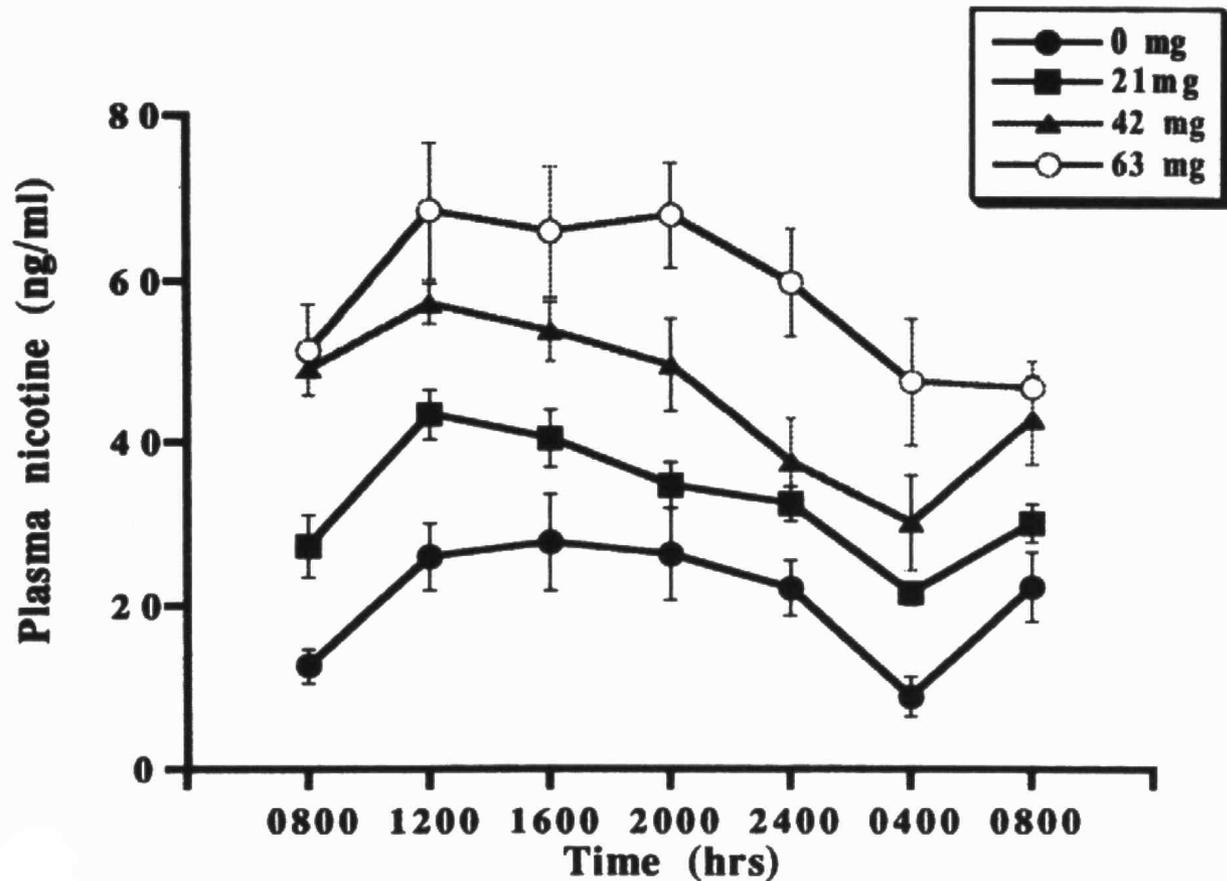
Un nouveau vaccin anti-nicotine : fera-t-il mieux que les précédents ?

- Basé sur une thérapie génique (on " injecte" un gène qui va s'installer dans le foie et fabrique les anticorps)
- Rôle critique de la vitesse d'arrivée de la nicotine au cerveau, rendant la cigarette particulièrement addictive.
- Pour être efficace chez l'homme, il faut capter la majeure partie de la nicotine le plus rapidement possible.



Tolérance: TNS + cigarettes

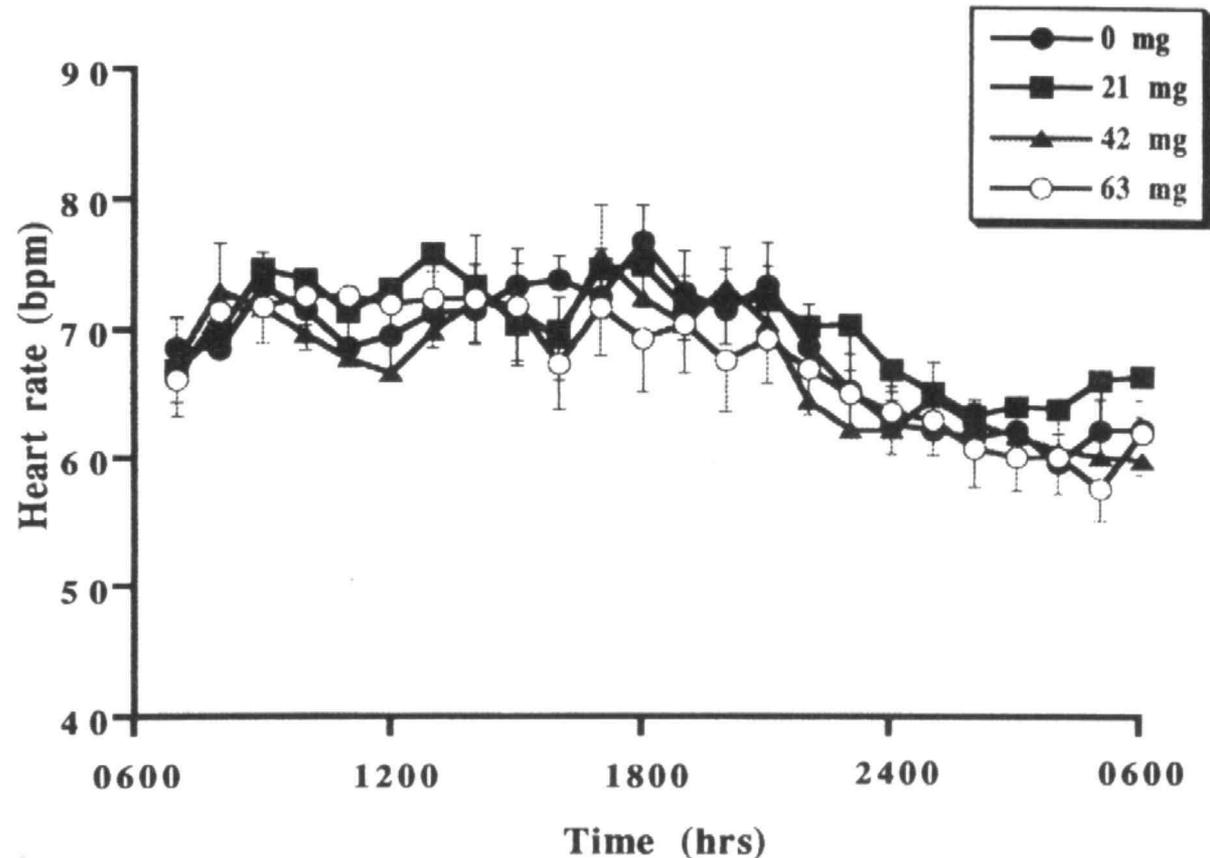
« When NRT users smoke, *blood nicotine levels are not likely to be much greater than those observed before quit attempt* »



Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95

Tolérance: TNS + cigarettes

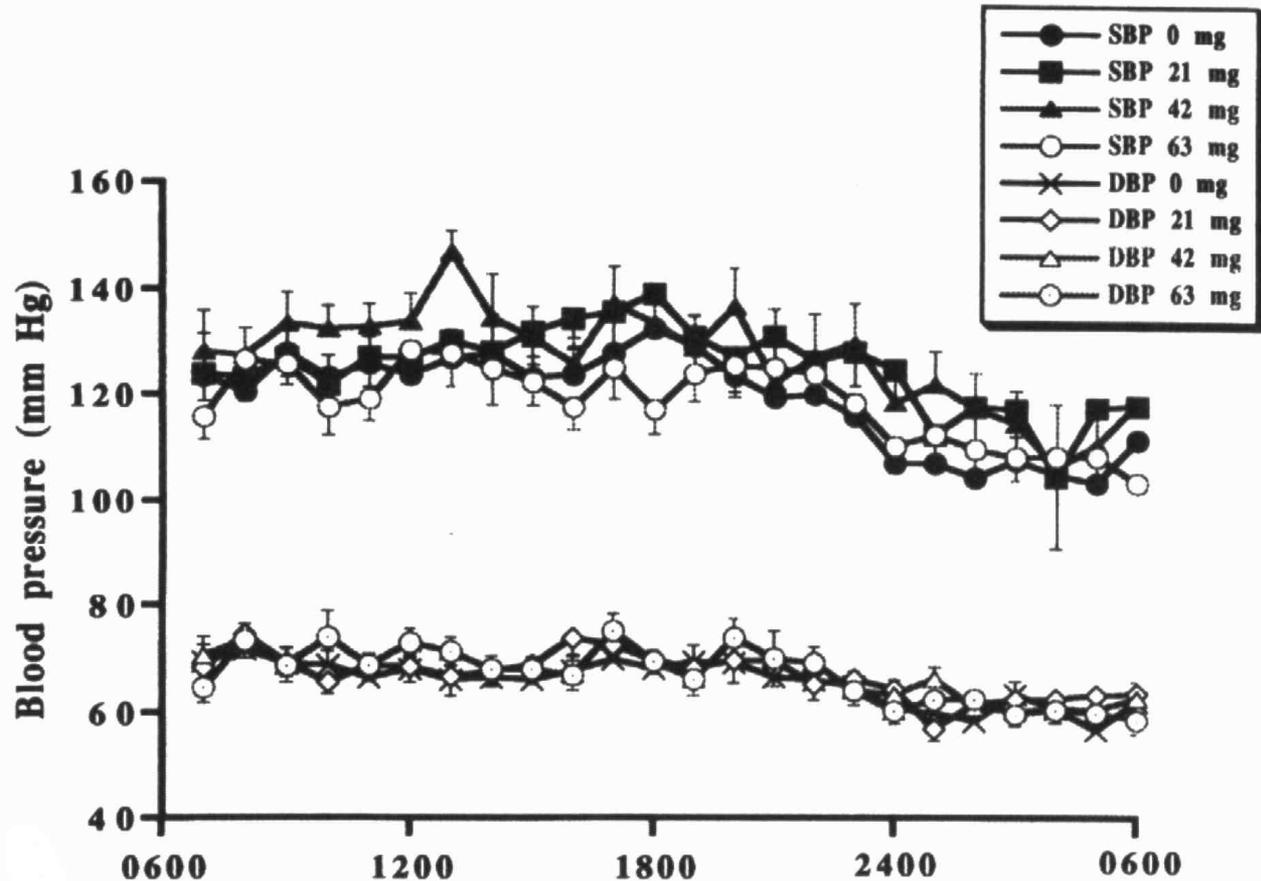
« Because of rapid delivery of high doses of nicotine, smoking results in more intense CV effects than same dose from NRT »



Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95

Tolérance: TNS + cigarettes

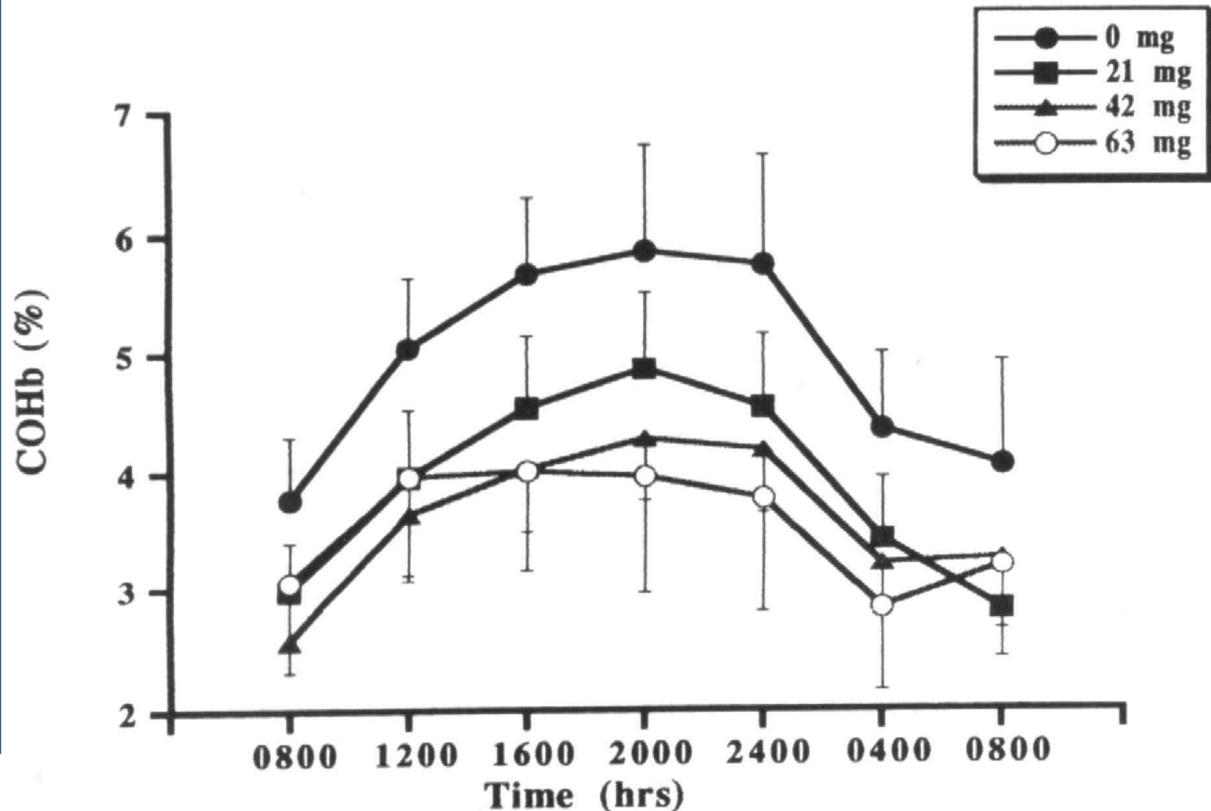
« The CV dose-response for nicotine is relatively flat. If blood nicotine increases, this produce little extra effect »



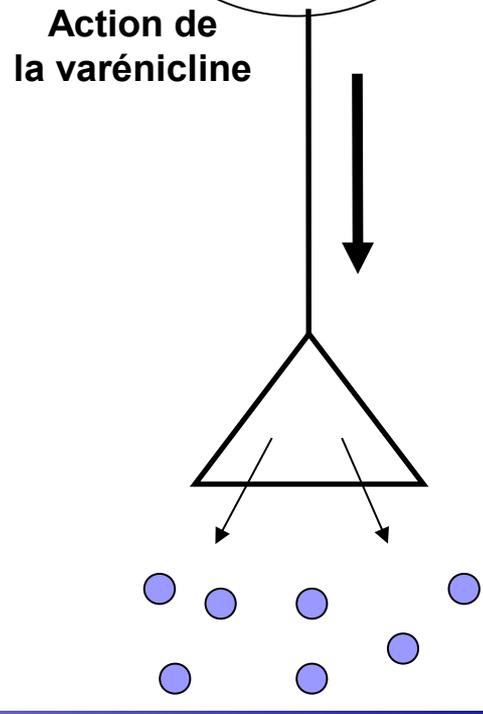
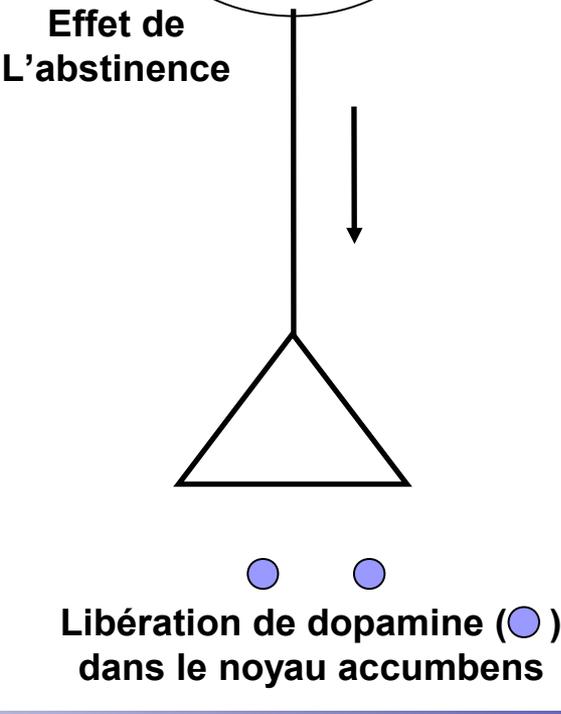
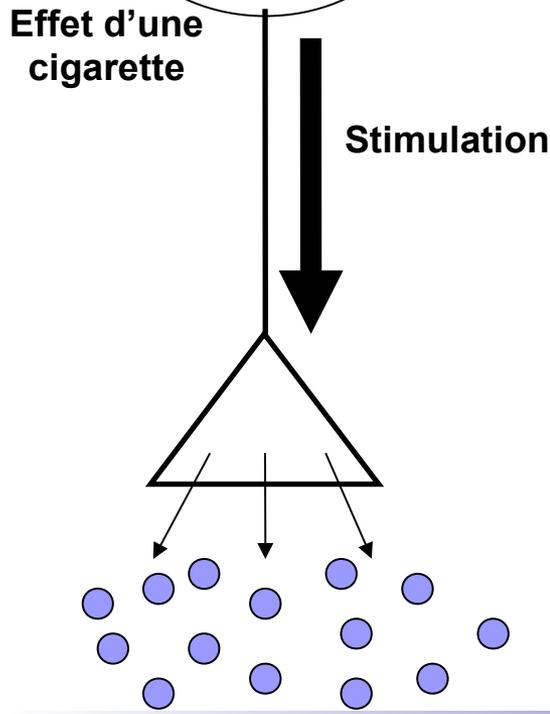
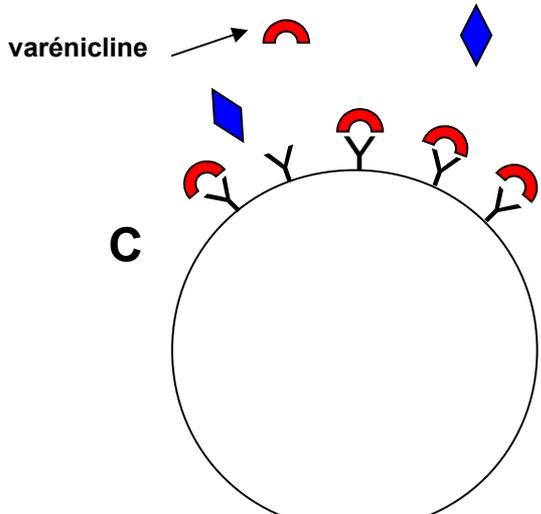
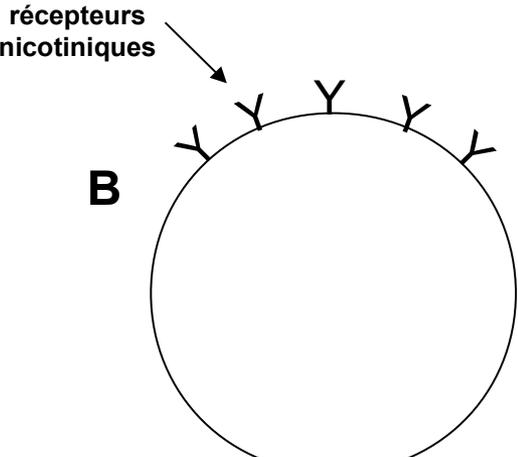
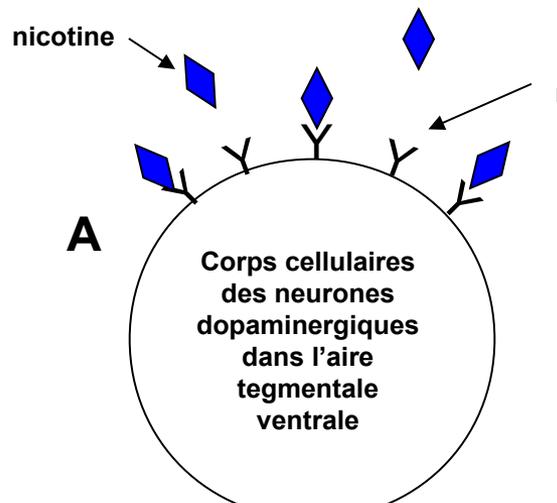
Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95

Tolérance: TNS + cigarettes

« cigarettes +
NRT: roughly
similar to
cigarettes,
BUT
less CO and
oxidant gases,
then beneficial
(Harm
reduction »

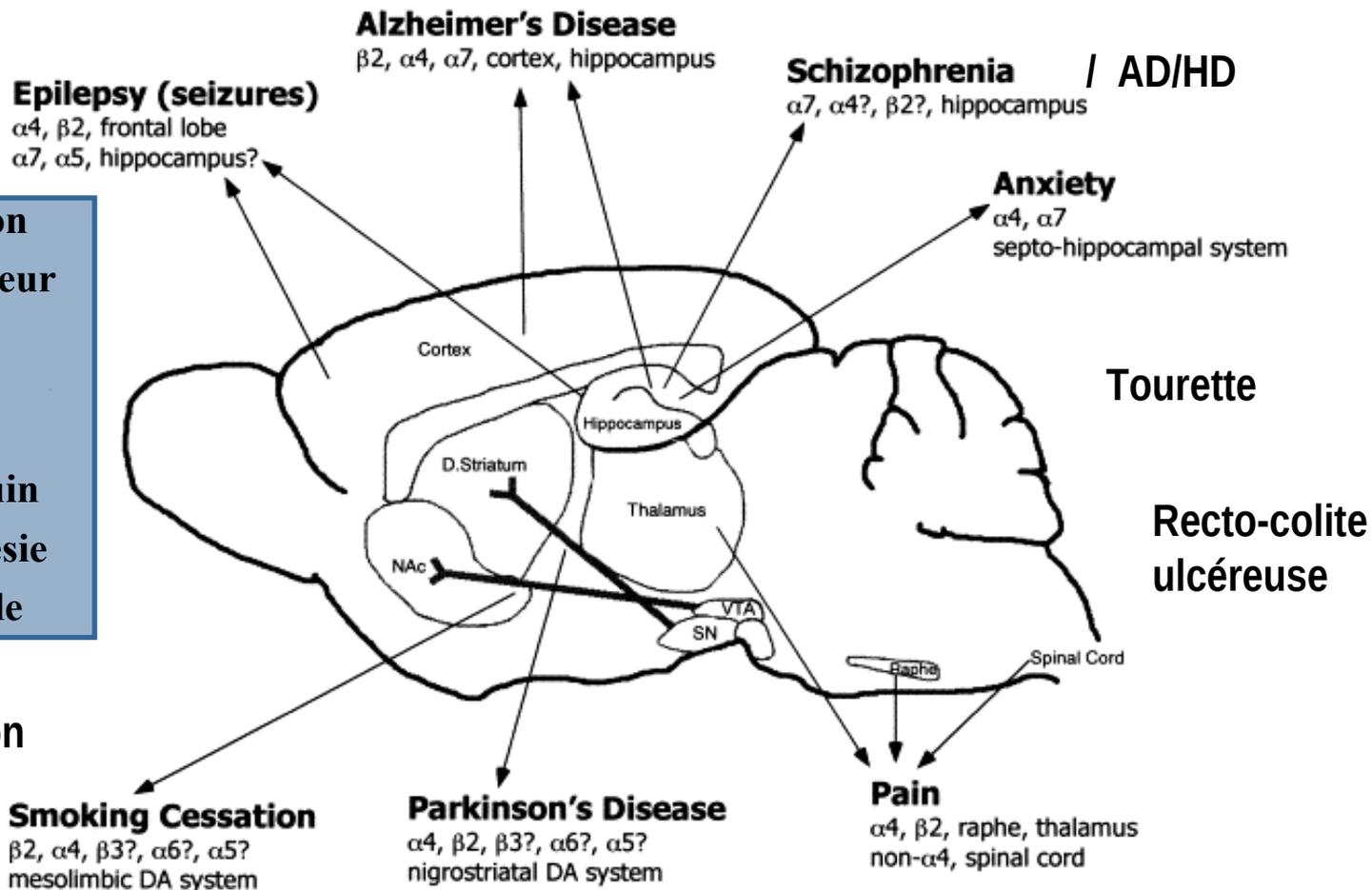


Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95



La nicotine comme médicament ?

Cognition, Attention
Régulation de l'humeur
Neuroprotection
Effets anti-inflammatoires
Flux cérébral sanguin
Locomotion, Analgésie
Sélection sensorielle



Picciotto et al., Pharmacol Ther, 2001; 92:89-108

Nicotine et Gilles de la Tourette

~~9 23 94 Alex~~
1. Today homes have running water and electricity which make them comfortable. Modern man uses stone, brick, wood, aluminum, glass and plastic to build his homes.

Nicotine et Gilles de la Tourette

Wood and stones were the only defense of the Prehistoric until he learned about fire. Cavemen had to defend themselves against wild animals and other people.

The Egyptians warriors carried bows and arrows. They had the first large armies lead by the Pharaohs.

Greeks used chariots to carry weapons and fight the enemy during battle. They had metal weapons and helmets.