

# Pharmacologie de la nicotine

**Jacques Le Houezec**

Consultant en Santé publique et dépendance au tabac, Amzer Glas, Rennes  
Membre de l'équipe de recherche en Addiction de l'unité INSERM 1178, Paris  
& Honorary Clinical Associate Professor, UK Centre for Tobacco & Alcohol Studies,  
University of Nottingham, England  
Directeur de [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)

[jacques.lehouezec@amzer-glas.com](mailto: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](#)



Vous êtes ici: home

Site mis à jour le: 13 October 2015

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 recherche, Kit de diapositives

**Mise en oeuvre Article 14**

Ressources pour mettre en oeuvre l'Article 14 sur l'arrêt du tabac

FCTC 10 WHO FRAMEWORK CONVENTION ON TOBACCO CONTROL 2003-2013 Outils pour mettre en oeuvre l'Article 14

**Le tabagisme tue toujours**



Le dernier plan gouvernemental britannique sur le contrôle du tabac arrive à son terme en 2015. "Le tabagisme tue toujours" propose de nouvelles mesures pour renouveler la stratégie nationale afin d'accélérer le déclin du tabagisme au cours des 10

prochaines années. Le rapport détermine les objectifs à court- et à long-terme nécessaires pour renforcer le contrôle du tabac lancé en 2008. Une recommandation clé de ce rapport est de demander au gouvernement d'imposer une taxe annuelle aux cigarettiers, afin d'utiliser ces fonds pour les campagnes de masse et les centres d'aide à l'arrêt. Les recommandations ont été développées par un bureau éditorial en lien avec un groupe d'universitaires et d'experts, et en prenant en compte les retours des conférences régionales avec les professionnels du contrôle du tabac locaux et nationaux.

[view full article](#)

**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,

Ask the Experts What is cytisine? ¿Qué es la Cytisina? Qu'est-ce que la cytisine?

**Latest Additions**

Bloomberg Initiative To Reduce Tobacco Use Apply For A Grant - Call for Proposals in 6 languages

8th Annual Global Research Awards for Nicotine Dependence Application Deadline: 1 July 2015

Coming & Past Conferences Access to archives of past conferences

Use of electronic cigarettes in Great Britain ASH factsheets on the use of e-cigarettes in adults and youths in 2015

2015 UK National Smoking Cessation Conference 11-12 June Manchester, UK

2nd Global Forum on Nicotine 4-5 June 2015 Warsaw, Poland

XI Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) 15-16 ottobre 2015 Grado, Italia

Society for the Study of Addiction Symposium 5-6 November 2015 Park Inn hotel, York, UK

9ème Congrès de la Société Française de Tabacologie (SFT) 5-6 novembre 2014



# 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.”

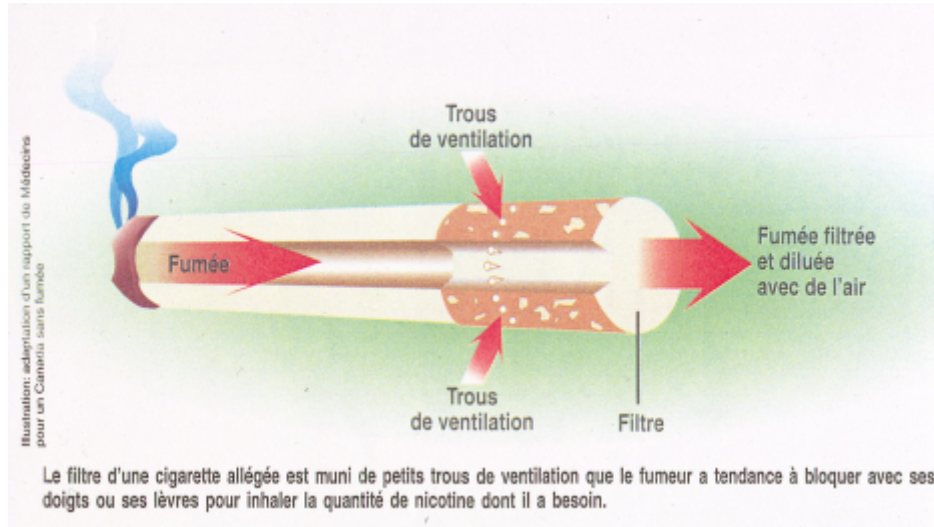
*British Journal of Addiction* (1991) 86, 653–658

## **The future of nicotine replacement**

**MICHAEL A. H. RUSSELL**

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

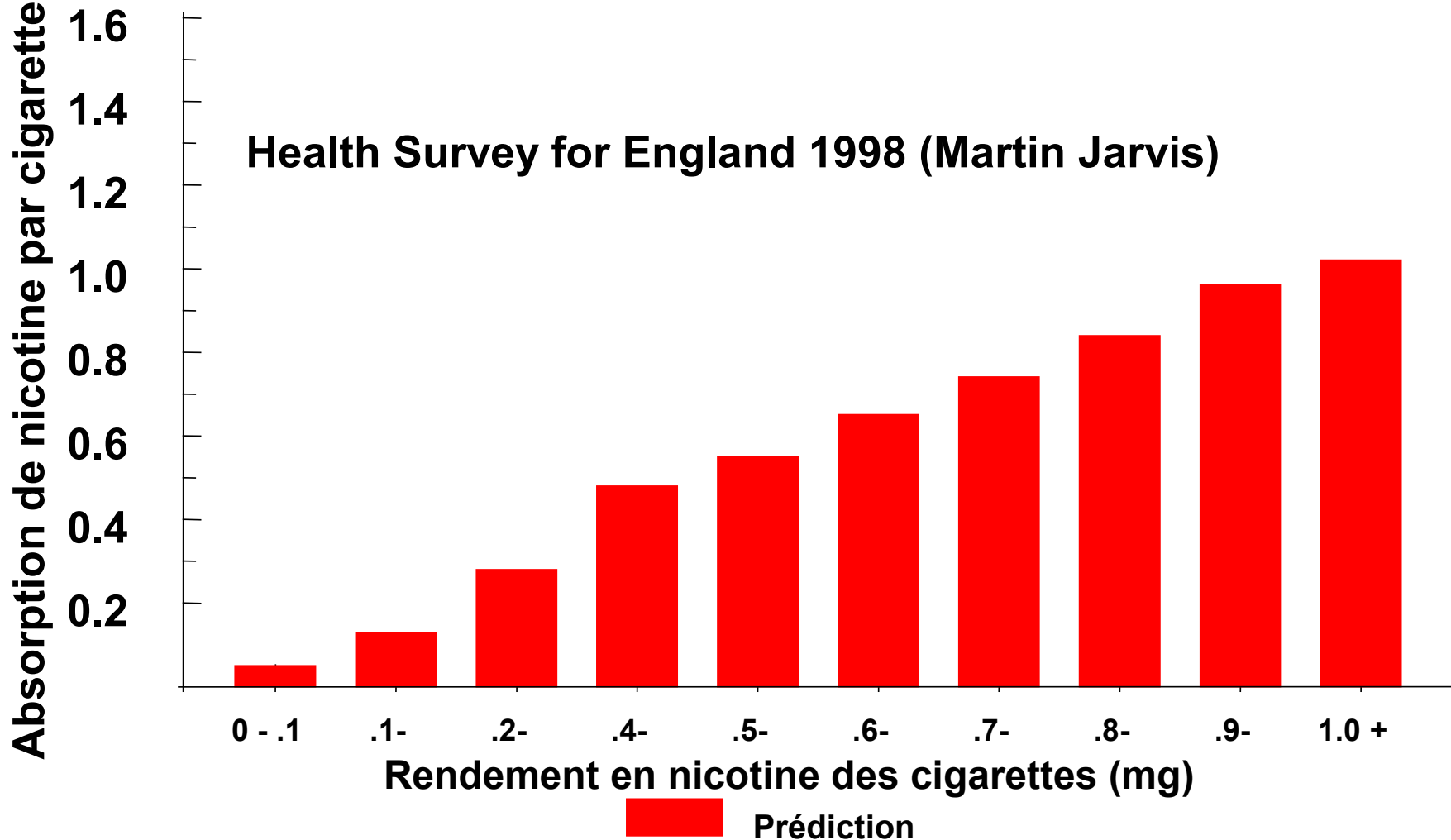
# Composition de la fumée



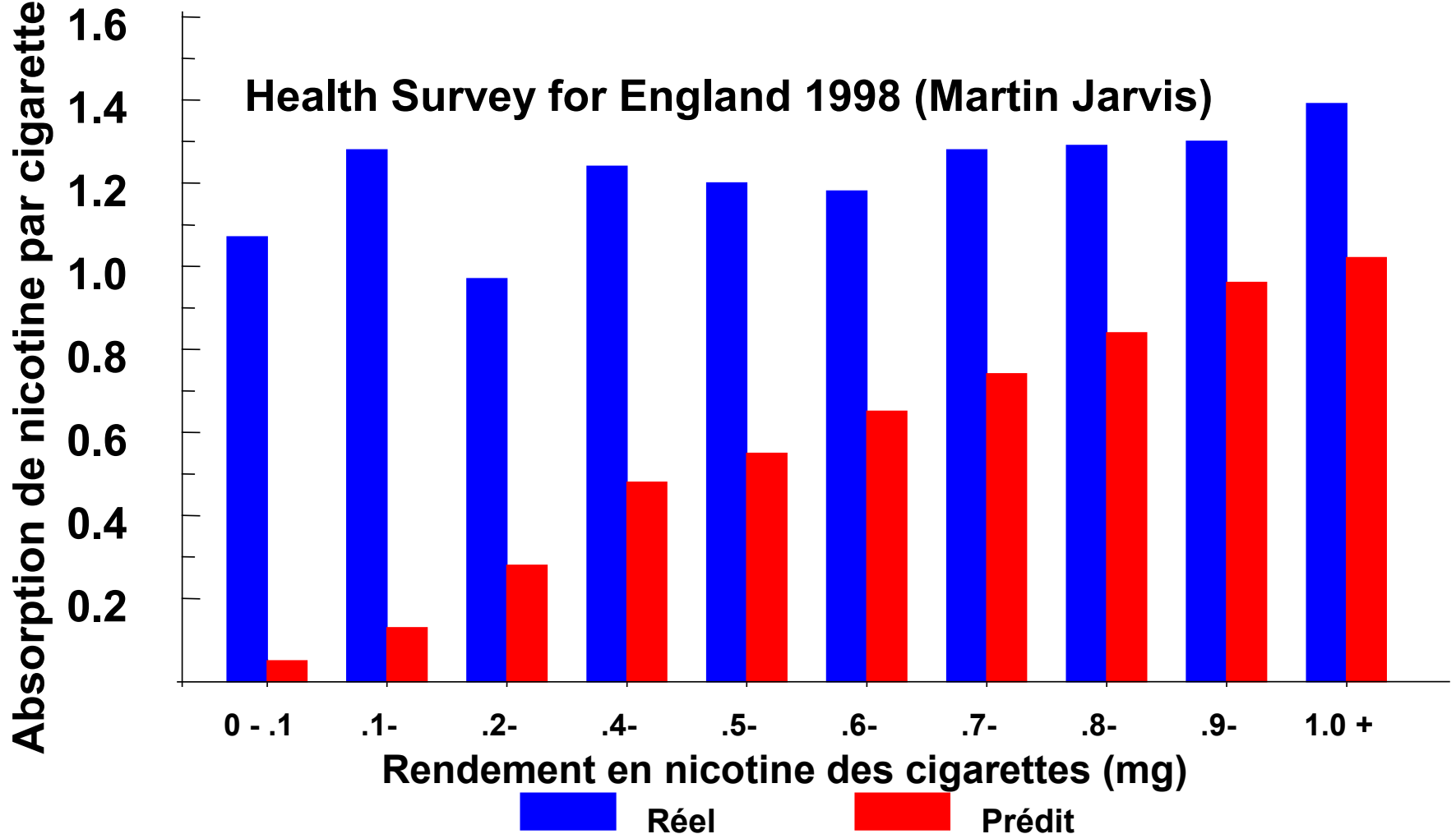
*McNeill. BMJ, 2004; 328 : 885-887.*

- 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”

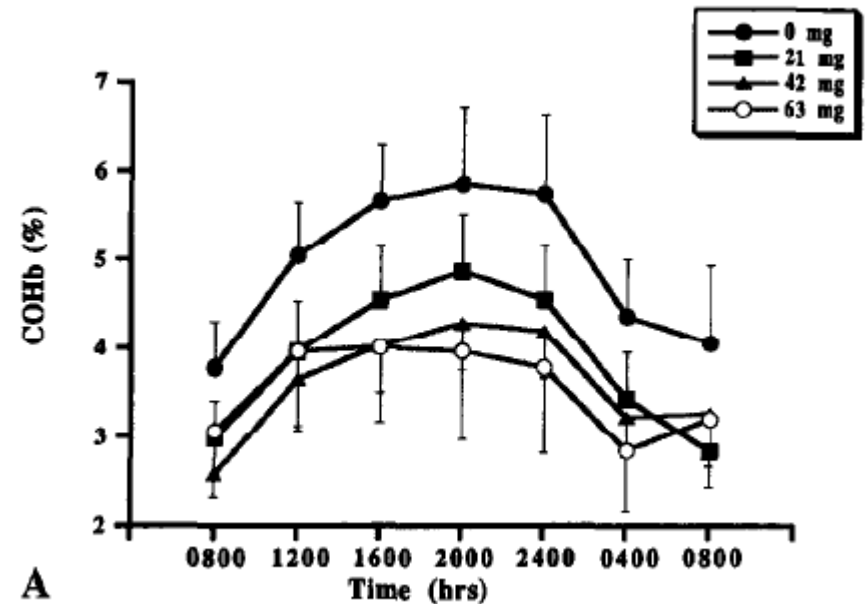
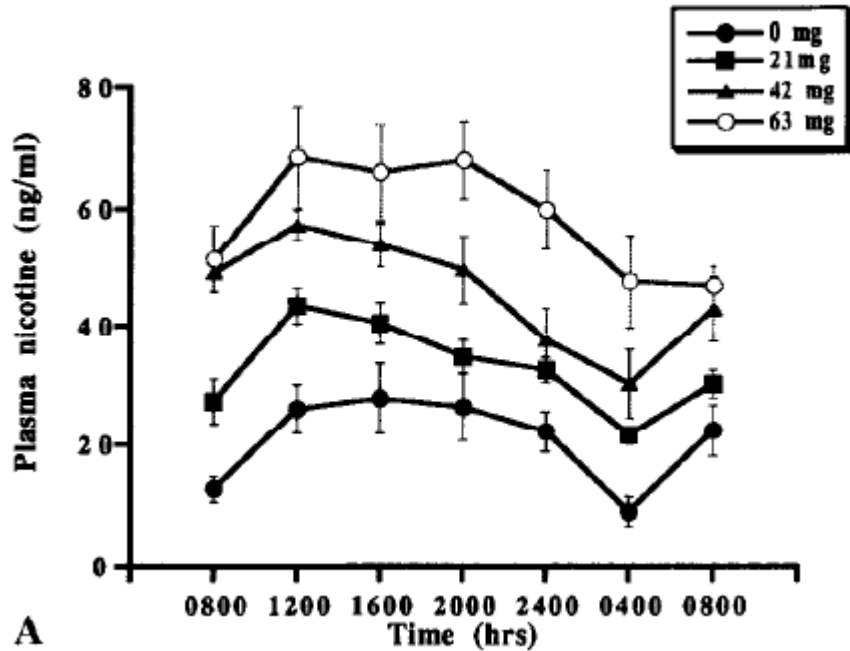
# Prédiction de l'absorption de nicotine par cigarette en fonction du rendement nominal



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

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.



# Le vaporisateur personnel



 **Obi's Dampier Sofa**

## SX350

50 Watt Mod

von **BC**  
Modz

Chipset: SX350  
Power: 5 - 50 Watt  
Voltage: 1,0 - 9,5 V  
Battery: 1x 26650  
Resistance: 0,2 - 3 Ohm



# 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

$C_{\max}$

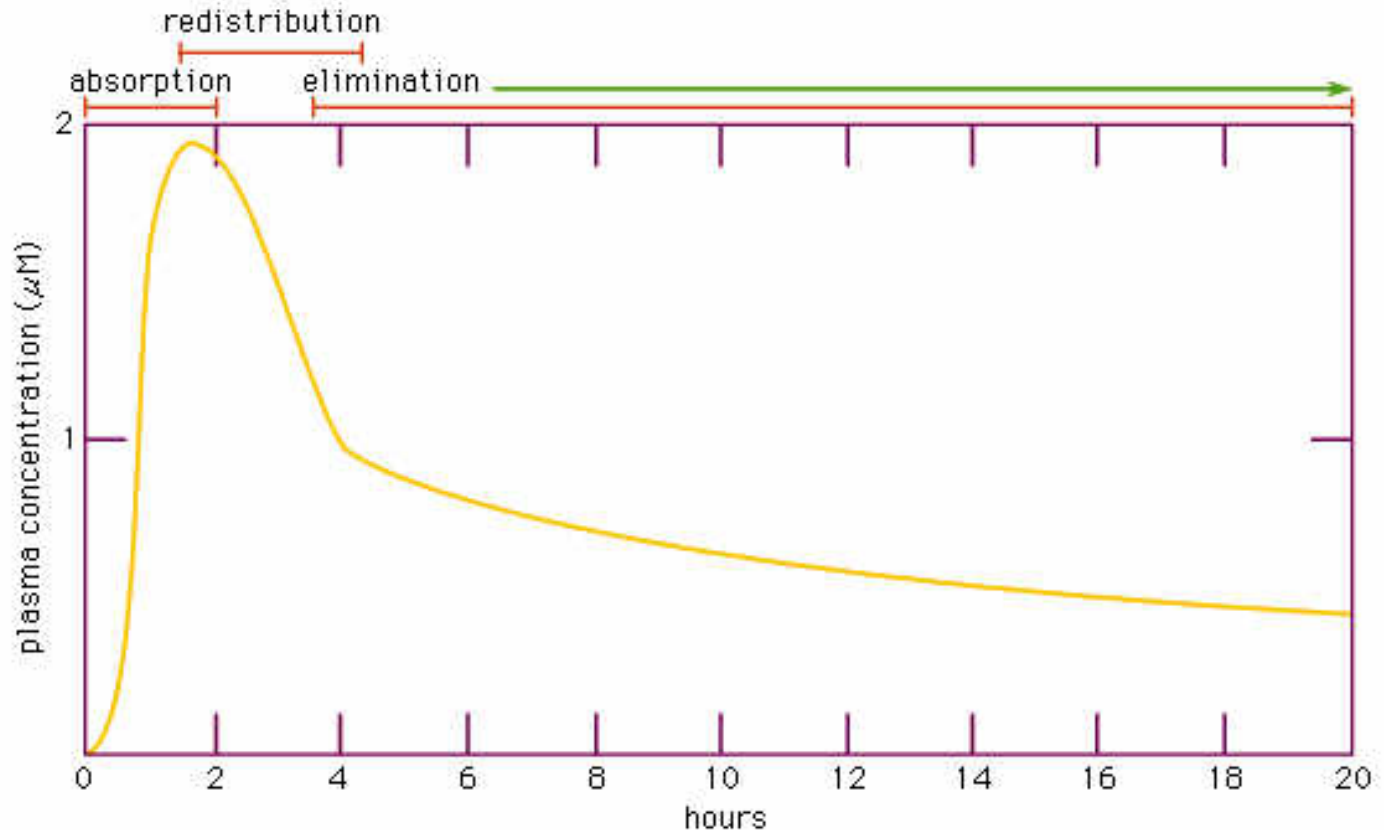
$t_{\max}$

$AUC_{\infty}$

$T_{1/2}$

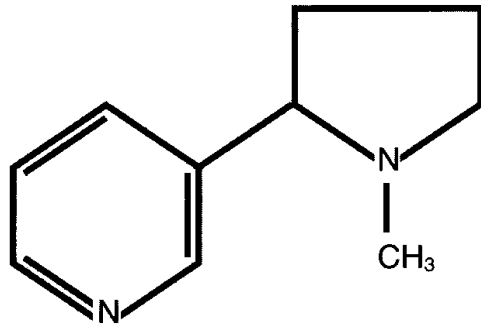
CL

V



*Approximation d'après les concentrations sanguines*

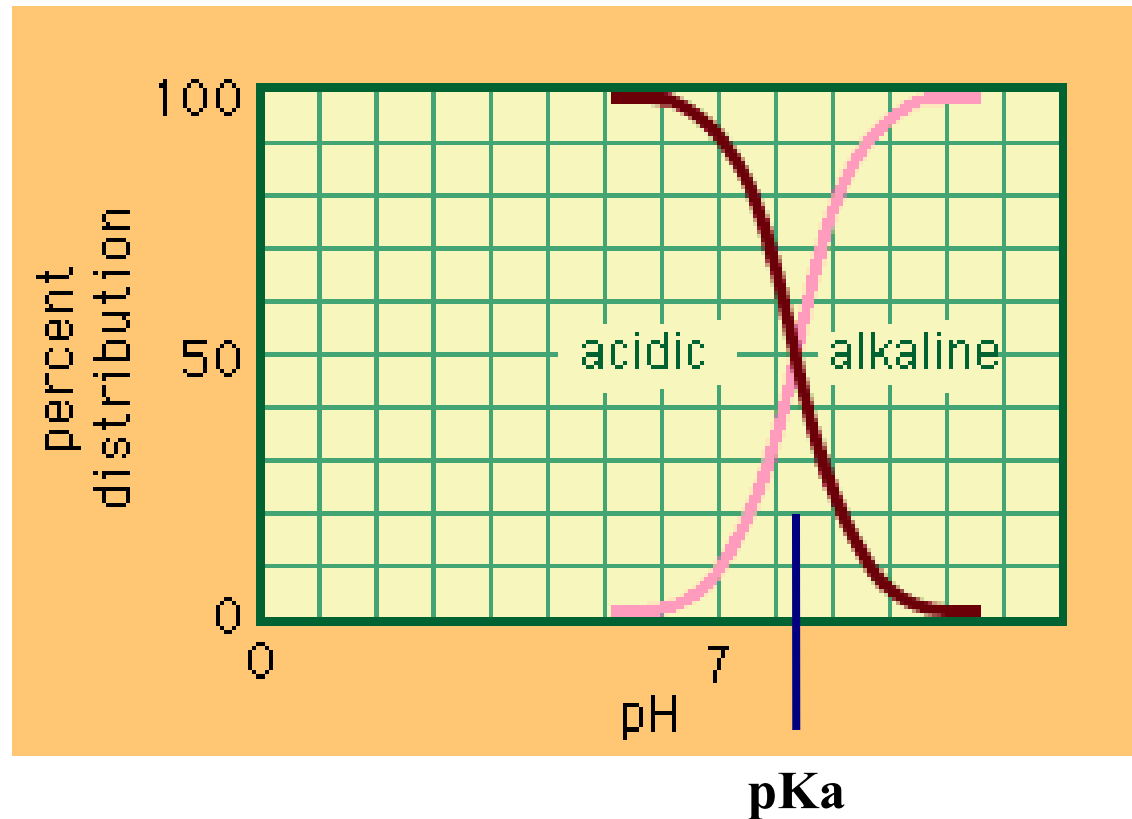
# L'absorption de la nicotine est pH dépendante



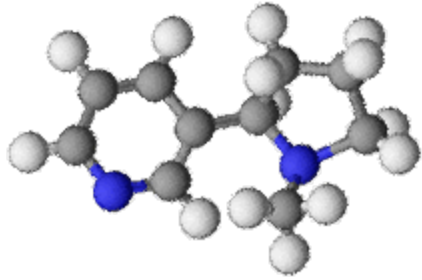
**pKa = 7.9**

*si pH > 7.9* ⇒  
alcaline, passe facilement  
les membranes

*si pH < 7.9* ⇒  
acide, passe difficilement  
les membranes

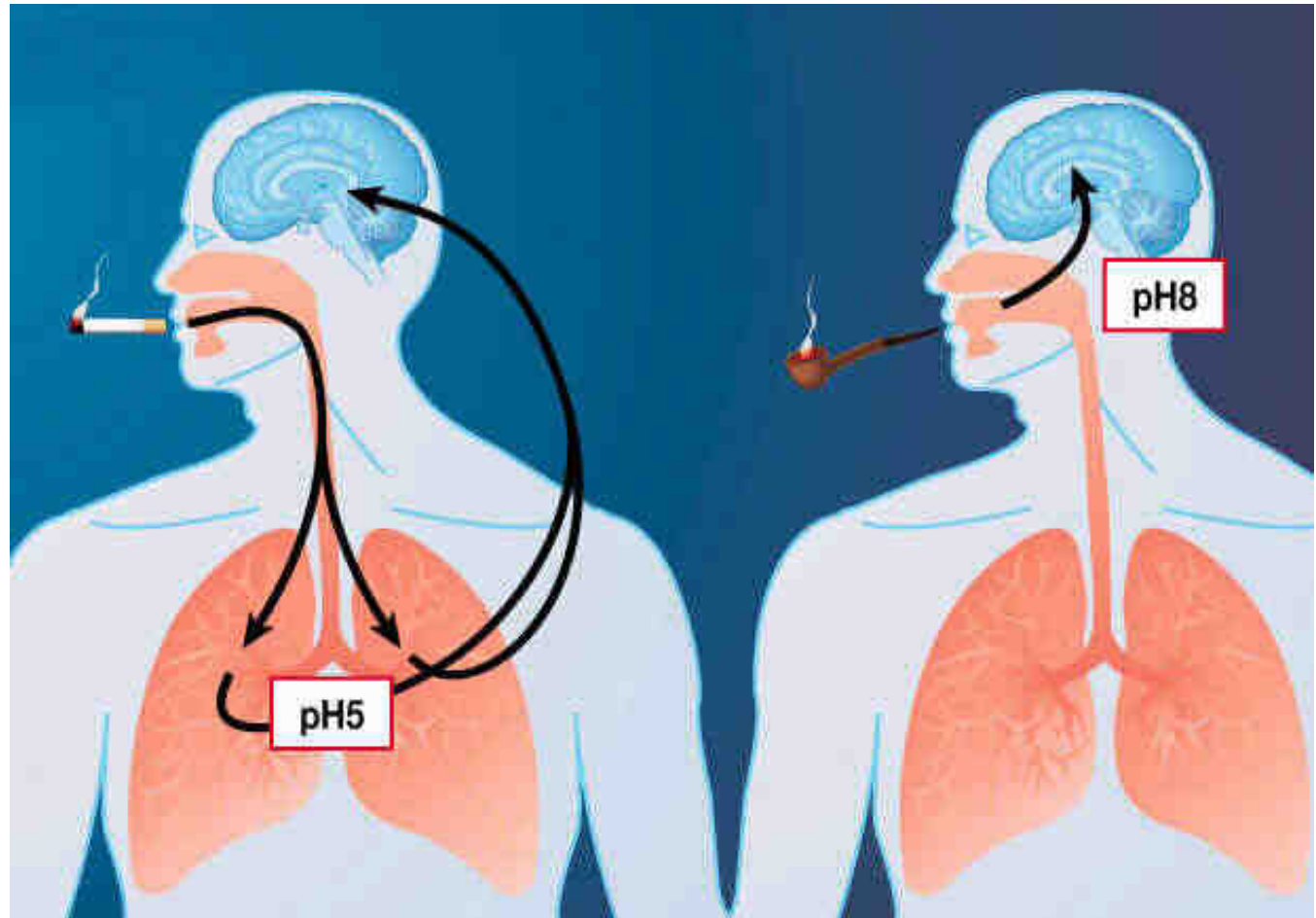


# L'absorption de la nicotine est pH dépendante

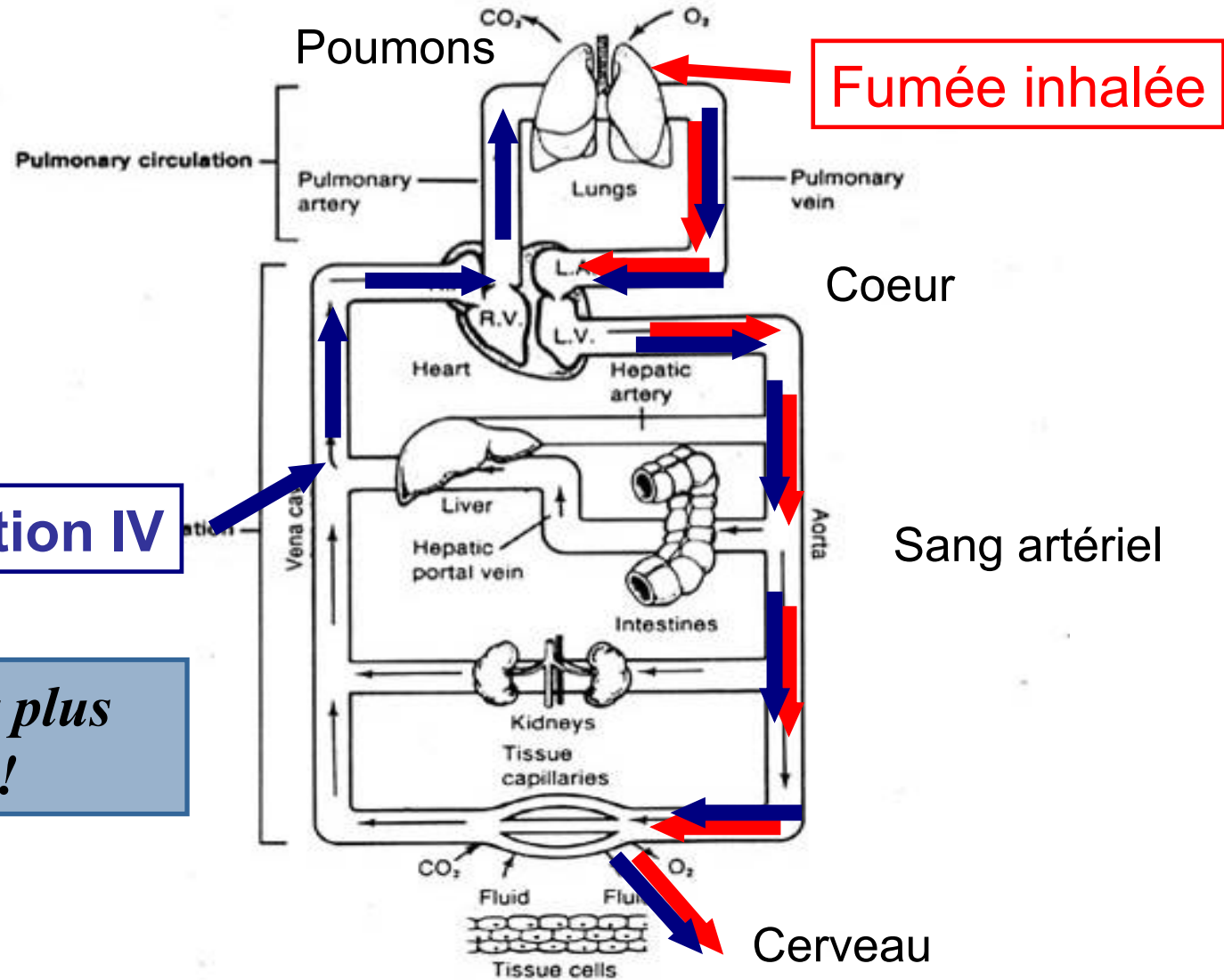


*L'inhalation  
est la voie la  
plus rapide*

*Le Houezec.  
AIM N°25, 1995*



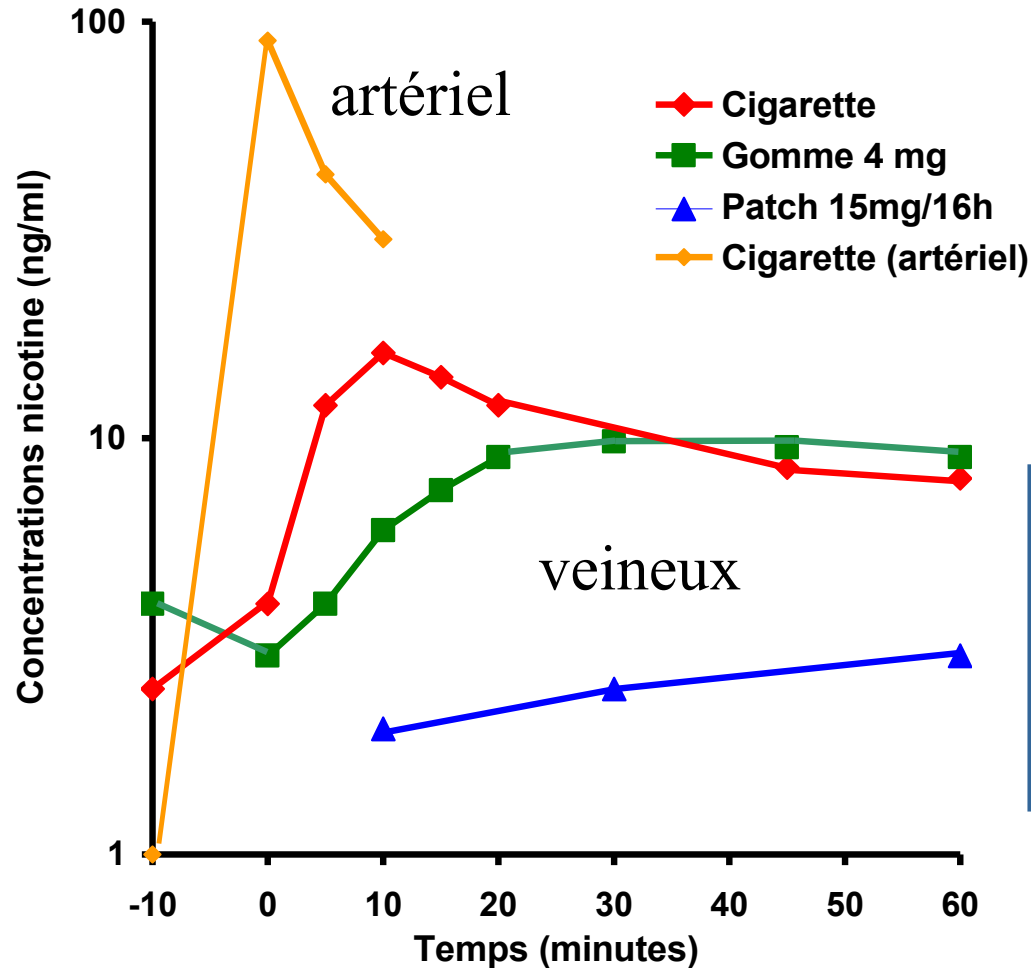
# La nicotine atteint rapidement le cerveau



**Injection IV**

*L'inhalation est plus rapide que l'IV !*

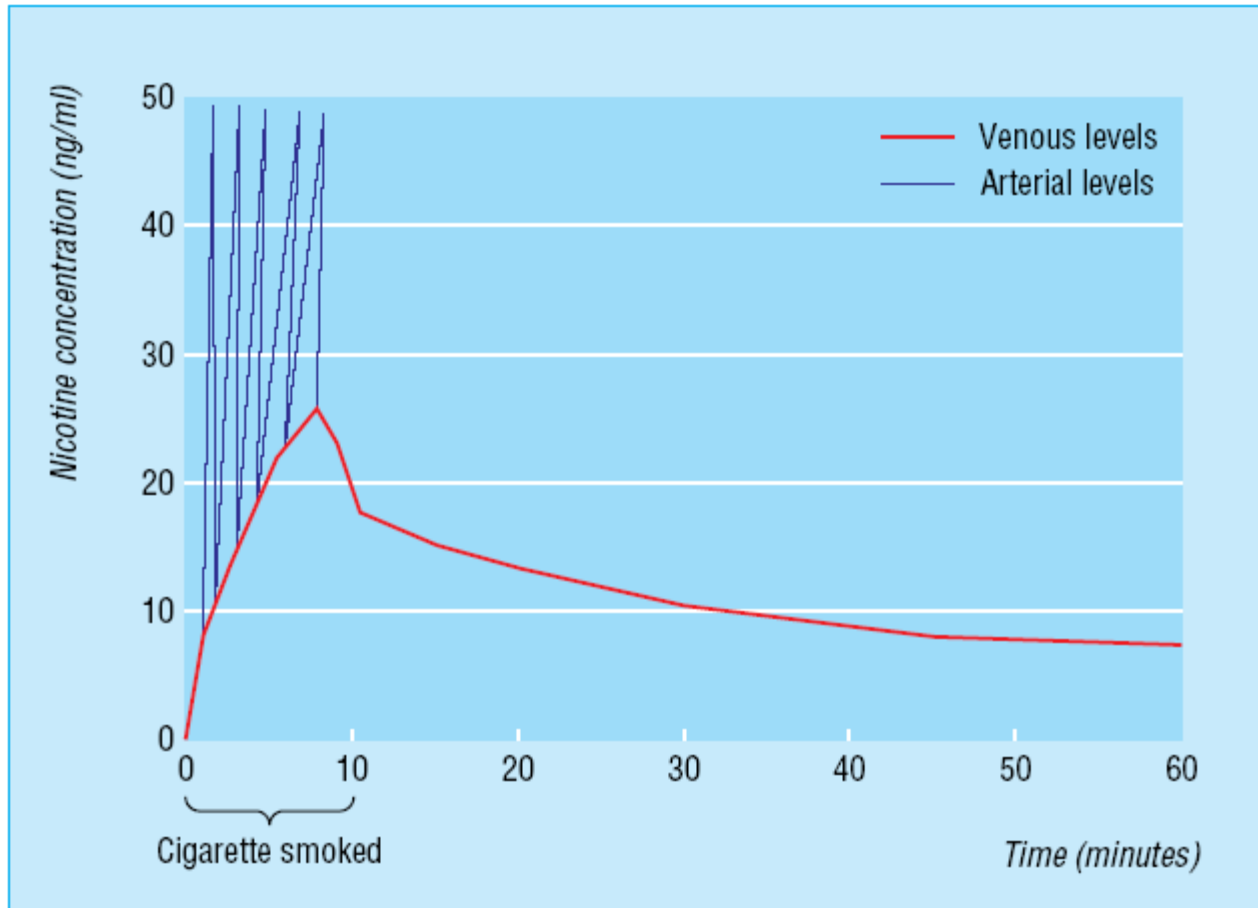
# Potentiel addictif de la nicotine



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

*Cigarette =  
fortement addictive  
TNS =  
faible potentiel addictif*

# La vitesse d'absorption est critique

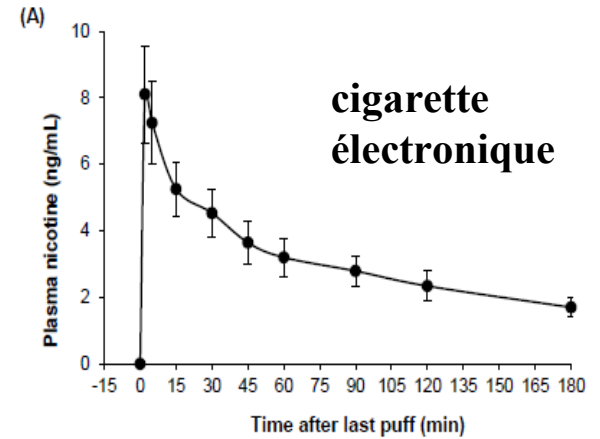
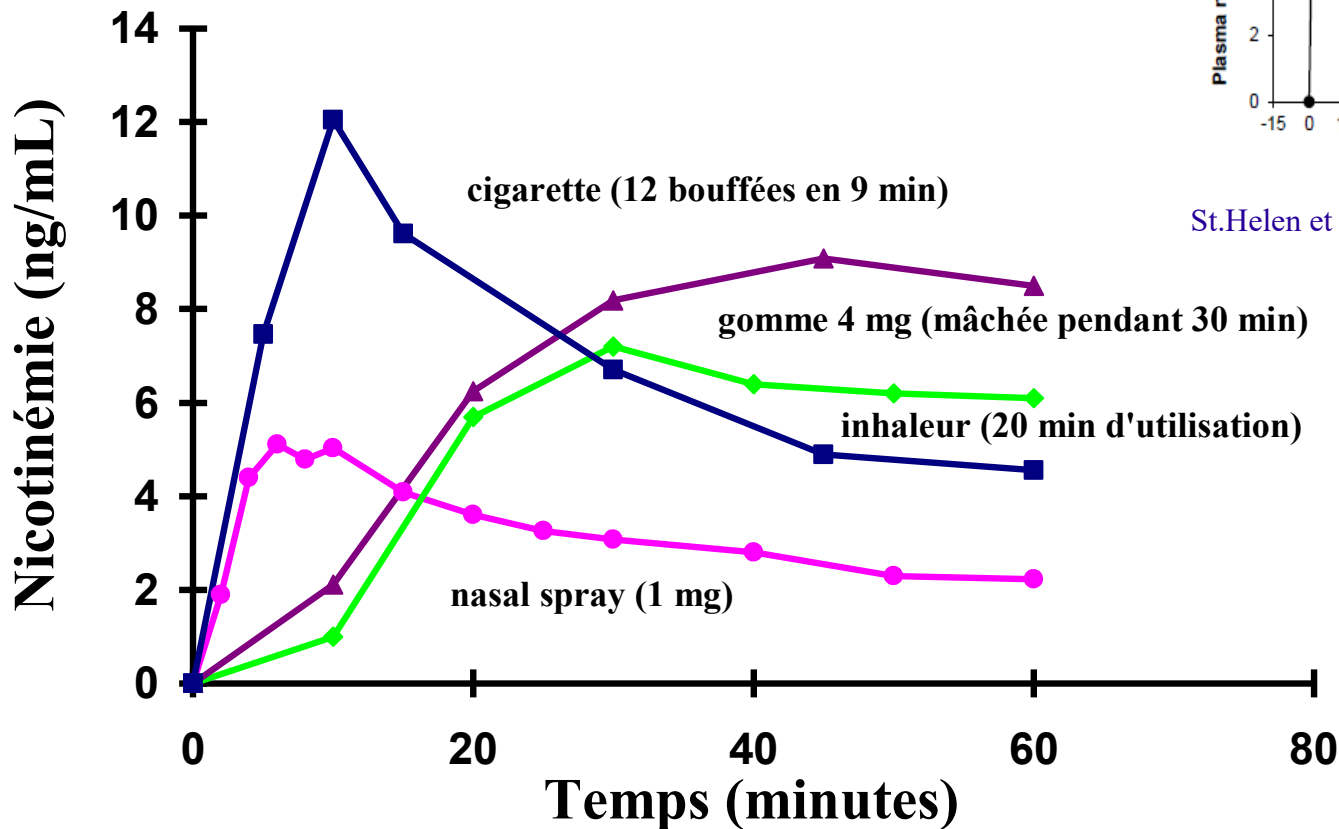


*Jarvis. BMJ. 2004; 328 : 277-279.*

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

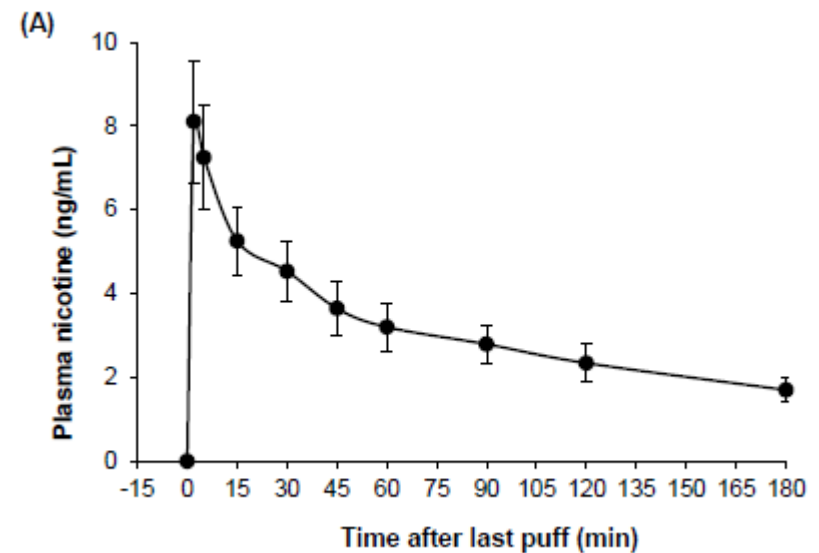
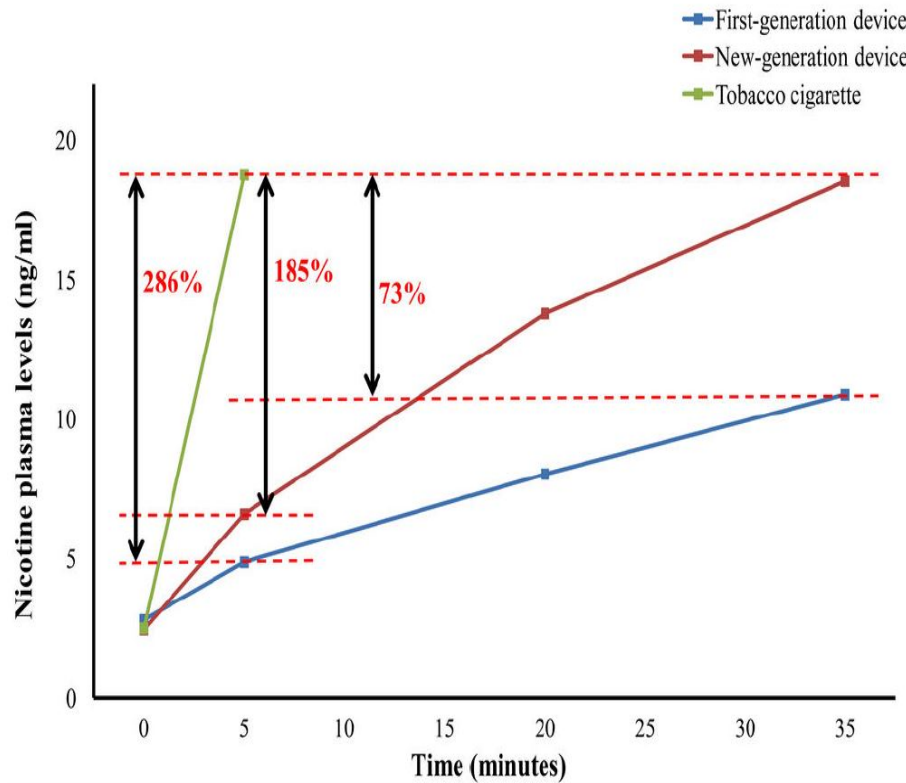


# Différentes voies = différents paramètres PK



St.Helen et al. Addiction, 2015, sous presse

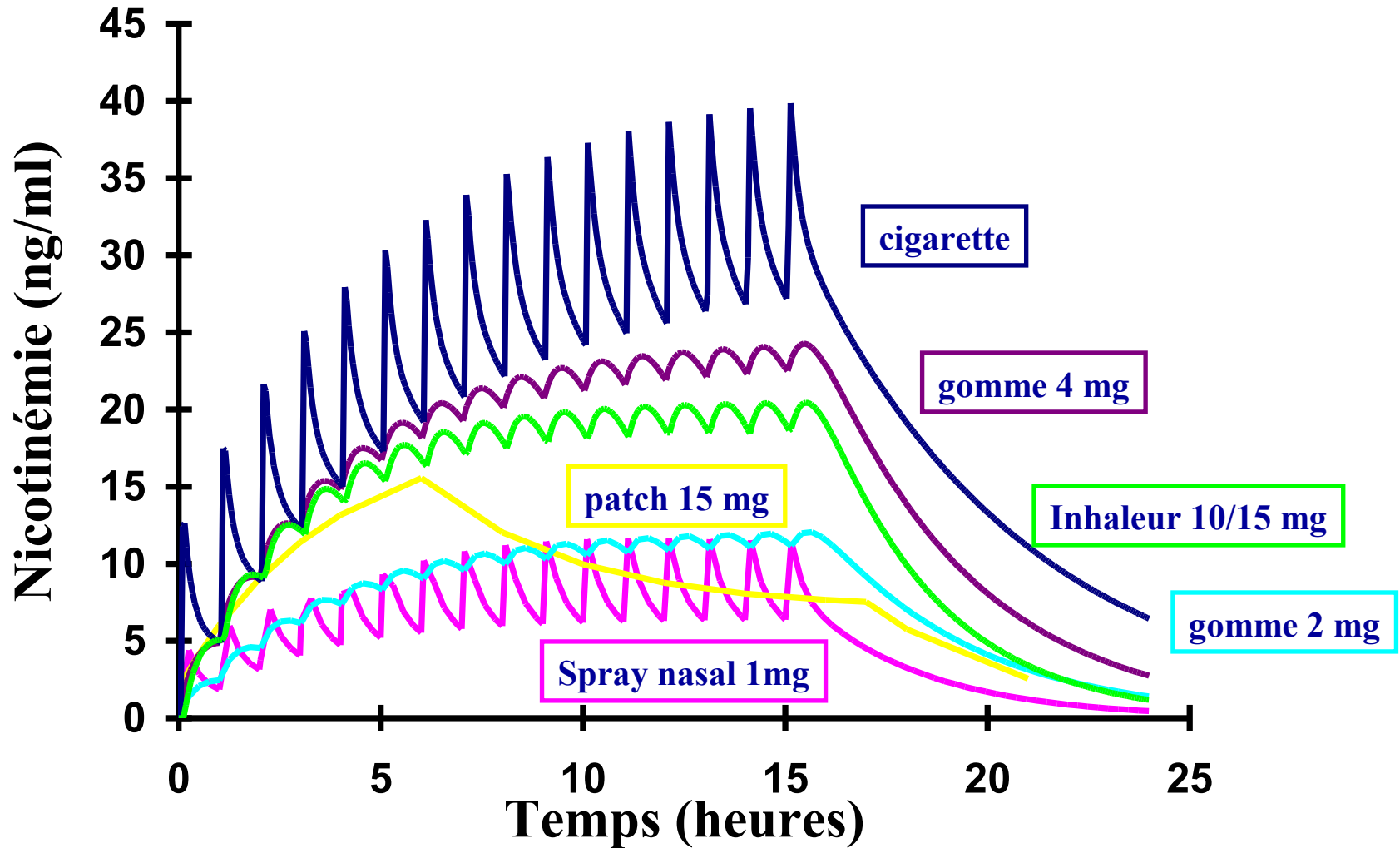
# Nicotinémie obtenue avec un vaporisateur personnel



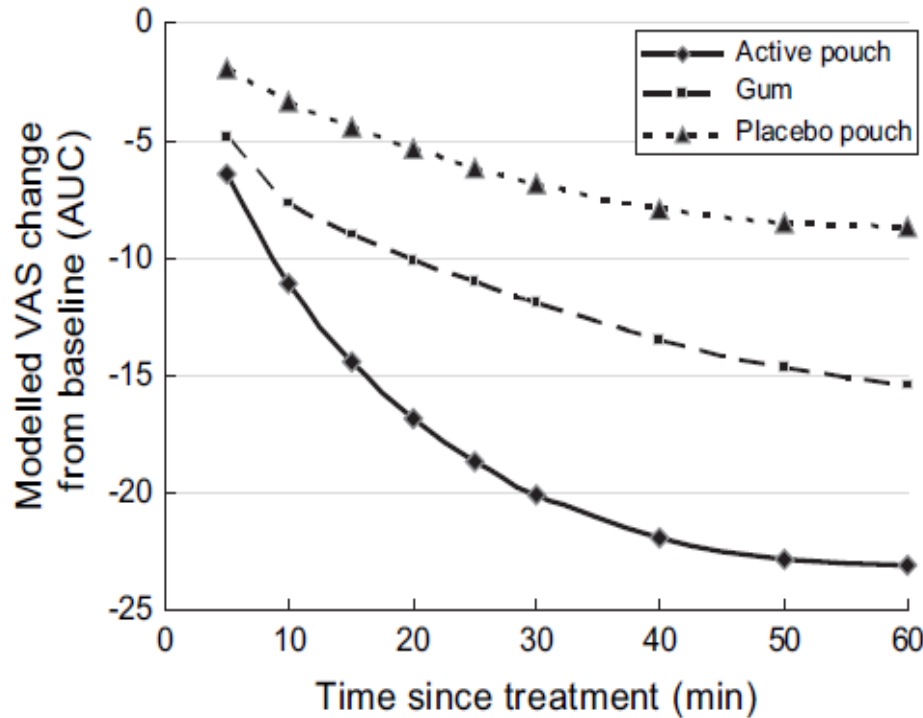
Farsalinos K et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep.* 2014 Feb 26;4:4133.

St.Helen et al. *Addiction*, 2015, sous presse

# 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

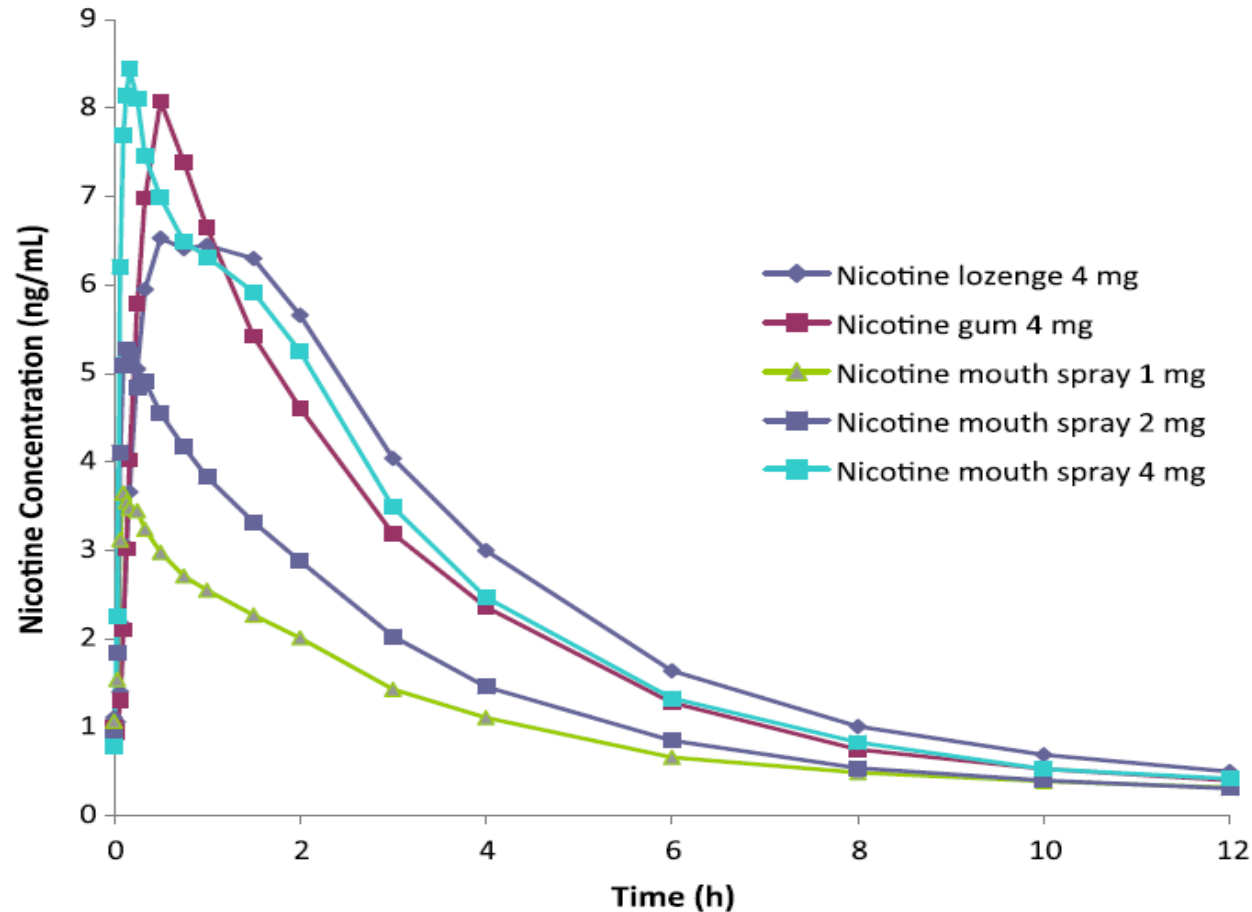


Kraiczi H et al. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(12):1176-1182.

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

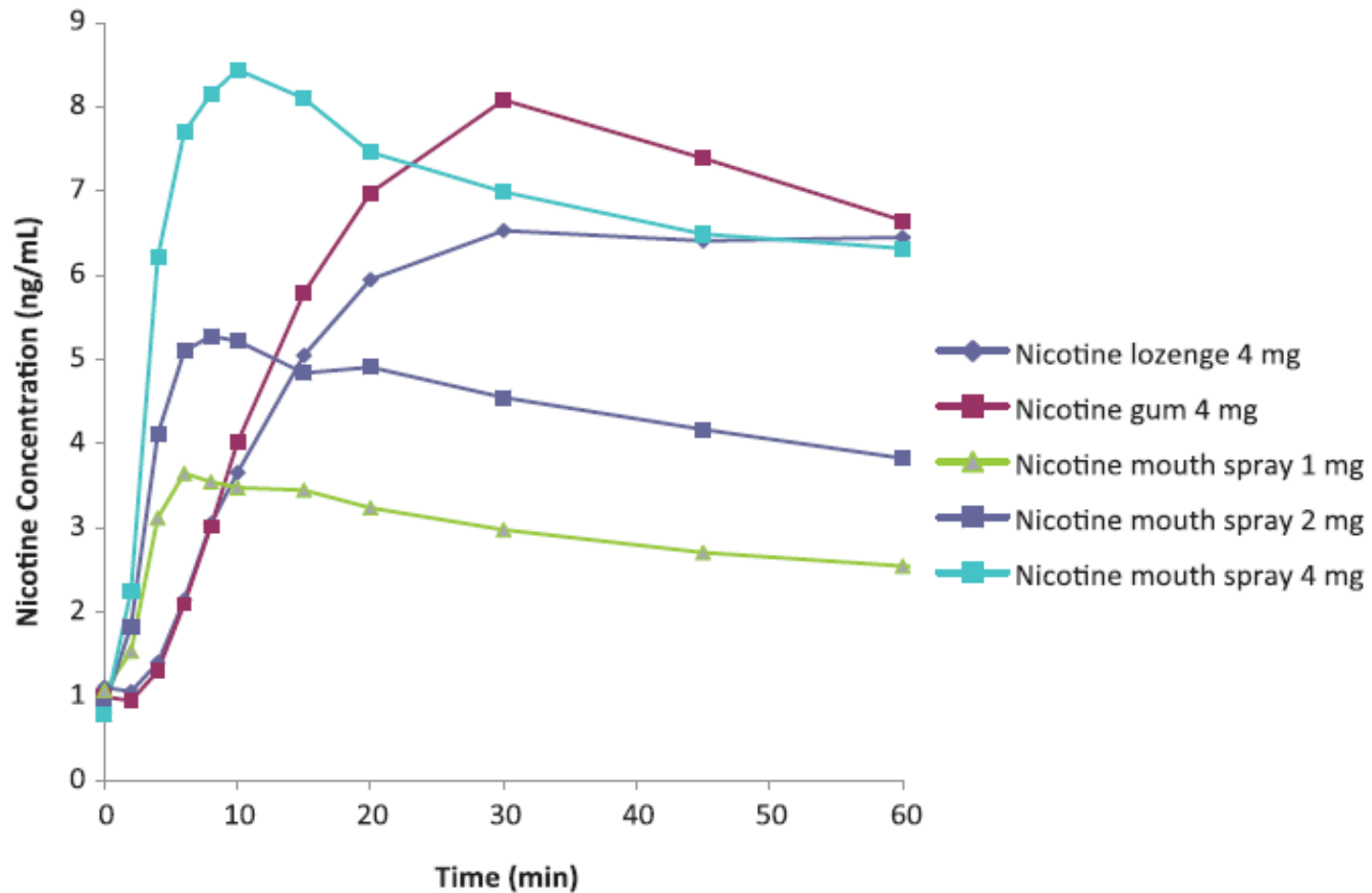
Tønnesen P. et al. *Eur Respir J.* 2012;40:548-554.

# Pharmacocinétique du spray buccal



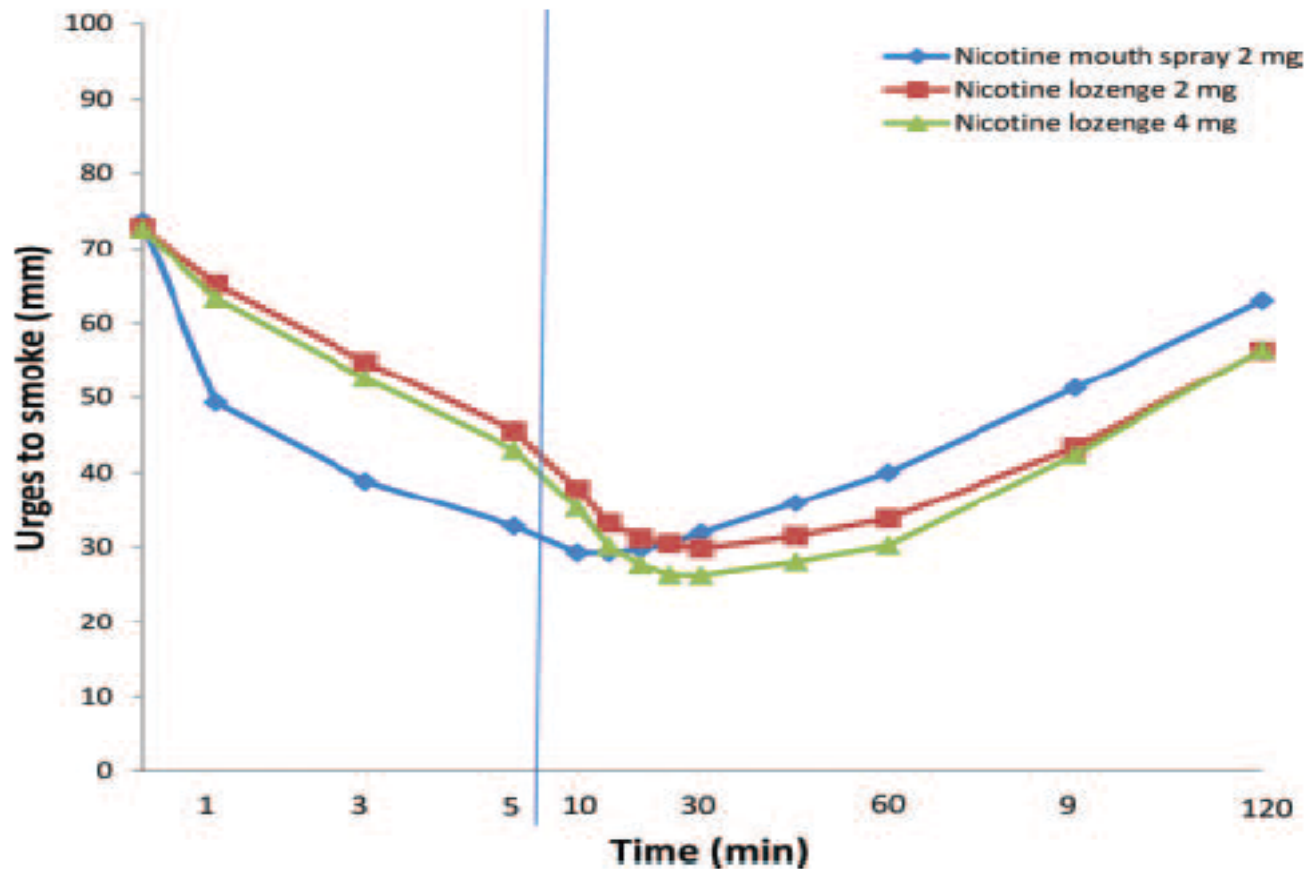
Kraiczi H et al. Nicotine Tob Res. 2011;13(12):1176-1182.

# Pharmacocinétique du spray buccal



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

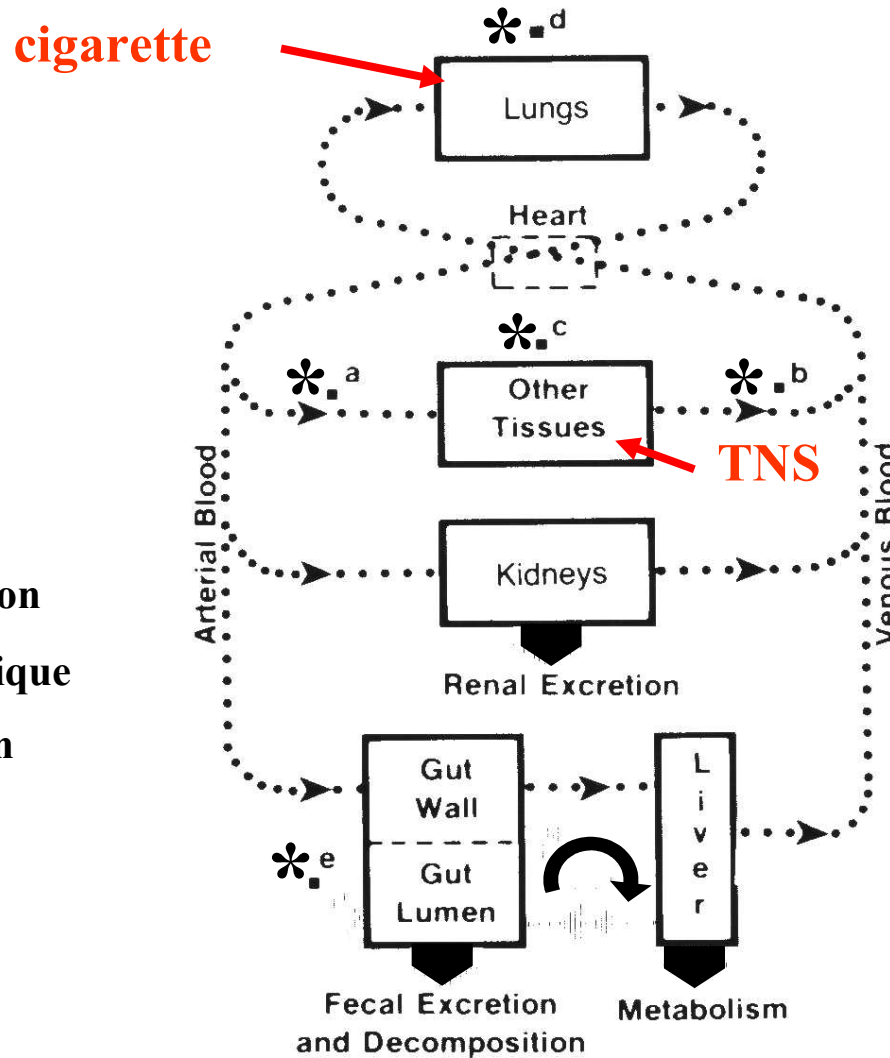
# Spray buccal : effet sur l'envie irrésistible de fumer



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

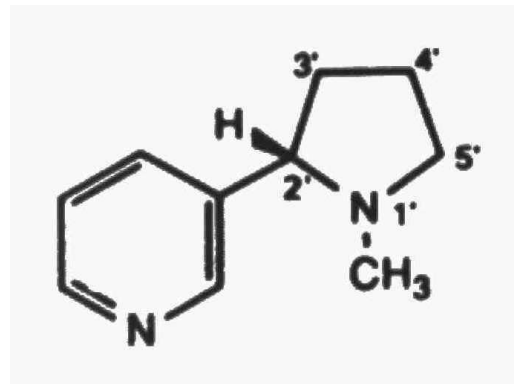


# Distribution

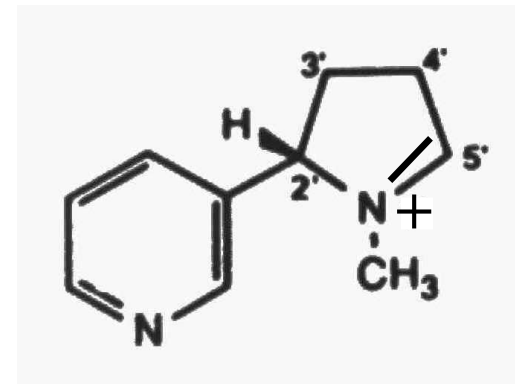


- \* site d'administration
- ↻ Cycle entérohépatique
- ⬇ Voie d'élimination

# Métabolisme de la nicotine



Nicotine

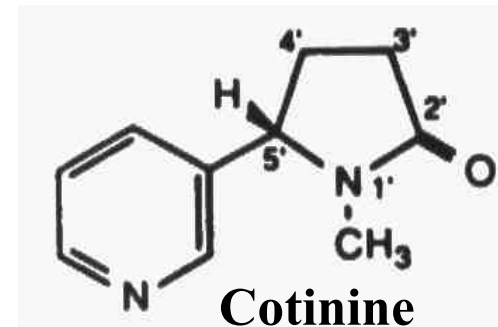


Nicotine -Δ - 1 '(5 ') iminium ion

*Aldehyde  
oxidase*



A thick black arrow pointing downwards from the nicotine-Δ-1'(5') iminium ion structure to the cotinine structure.



Cotinine

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

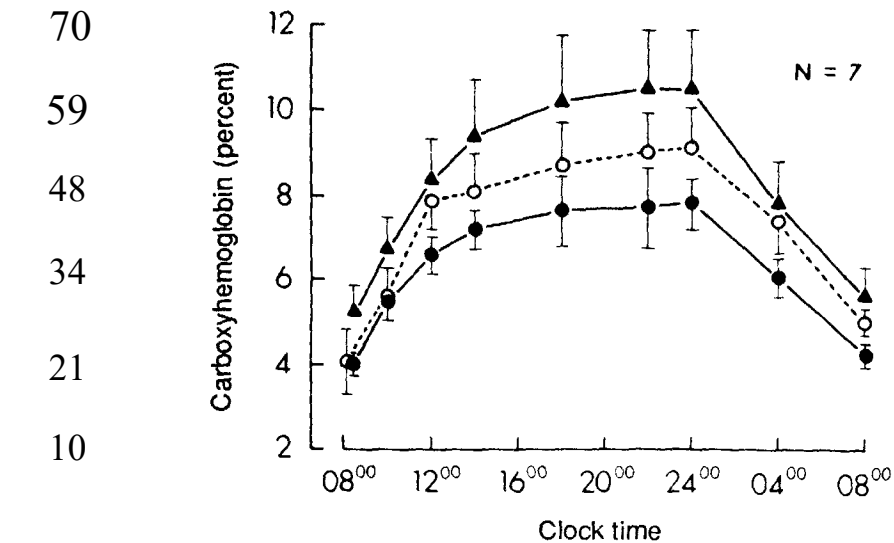
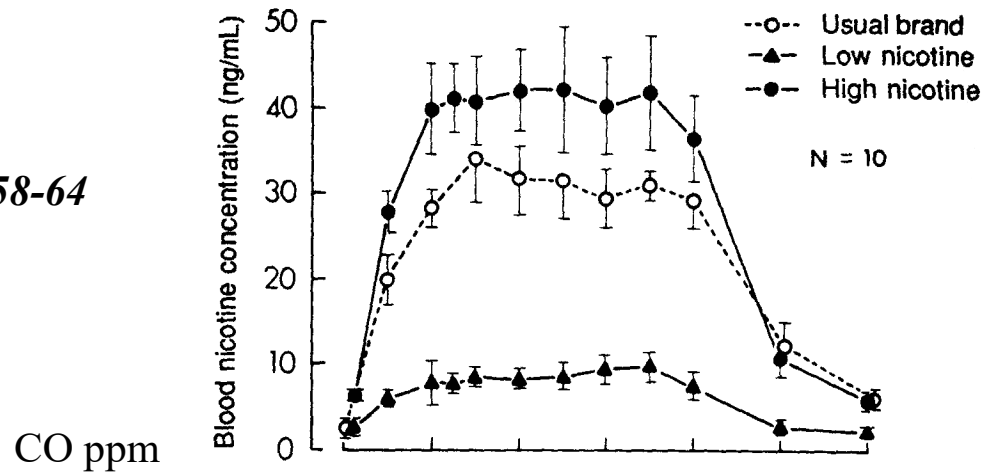
*La cotinine est le principal métabolite*

# 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*



# 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 pp

70

59

48

34

21

10

08<sup>00</sup> 12<sup>00</sup> 16<sup>00</sup> 20<sup>00</sup> 24<sup>00</sup> 04<sup>00</sup> 08<sup>00</sup>

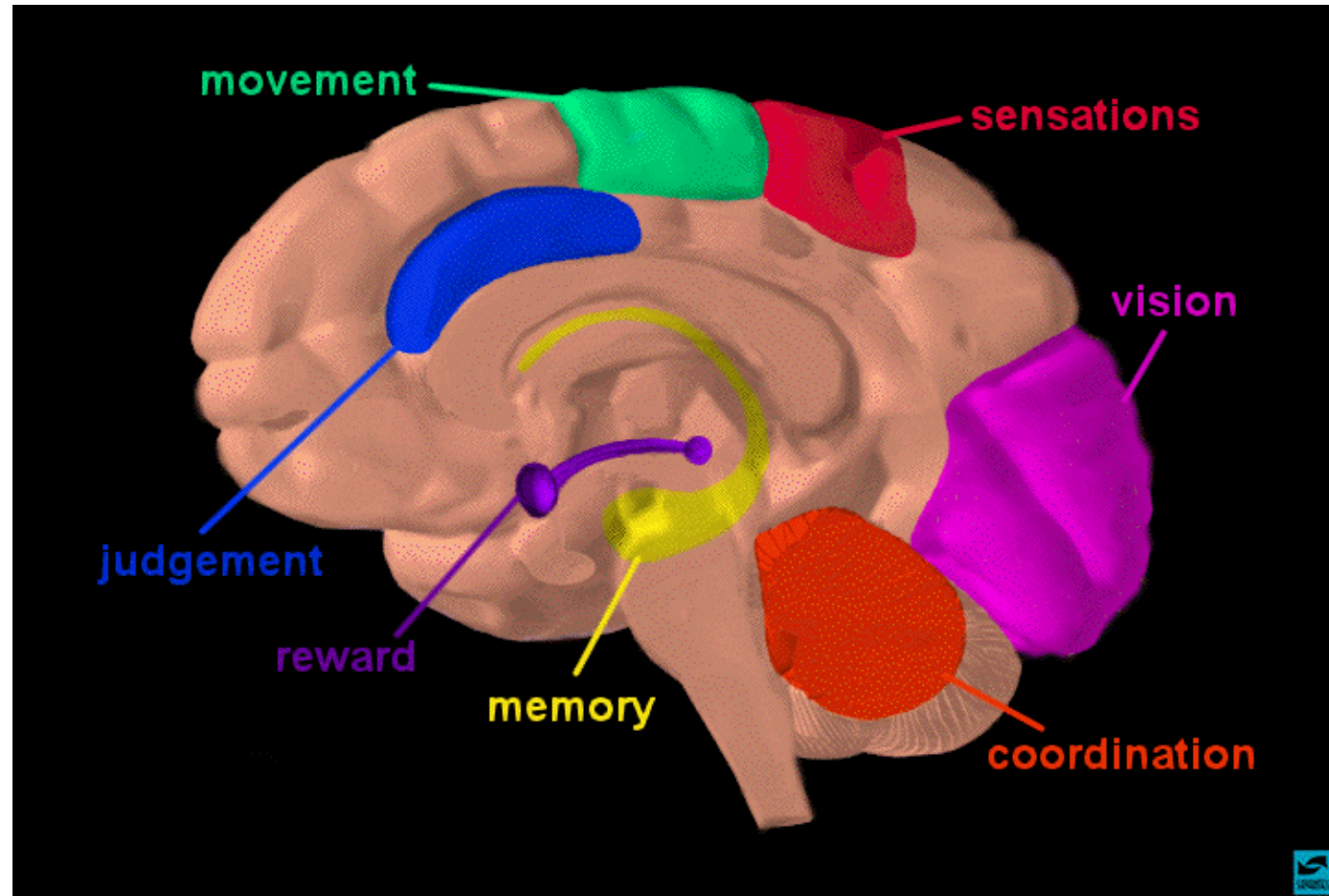
Clock time



OFT

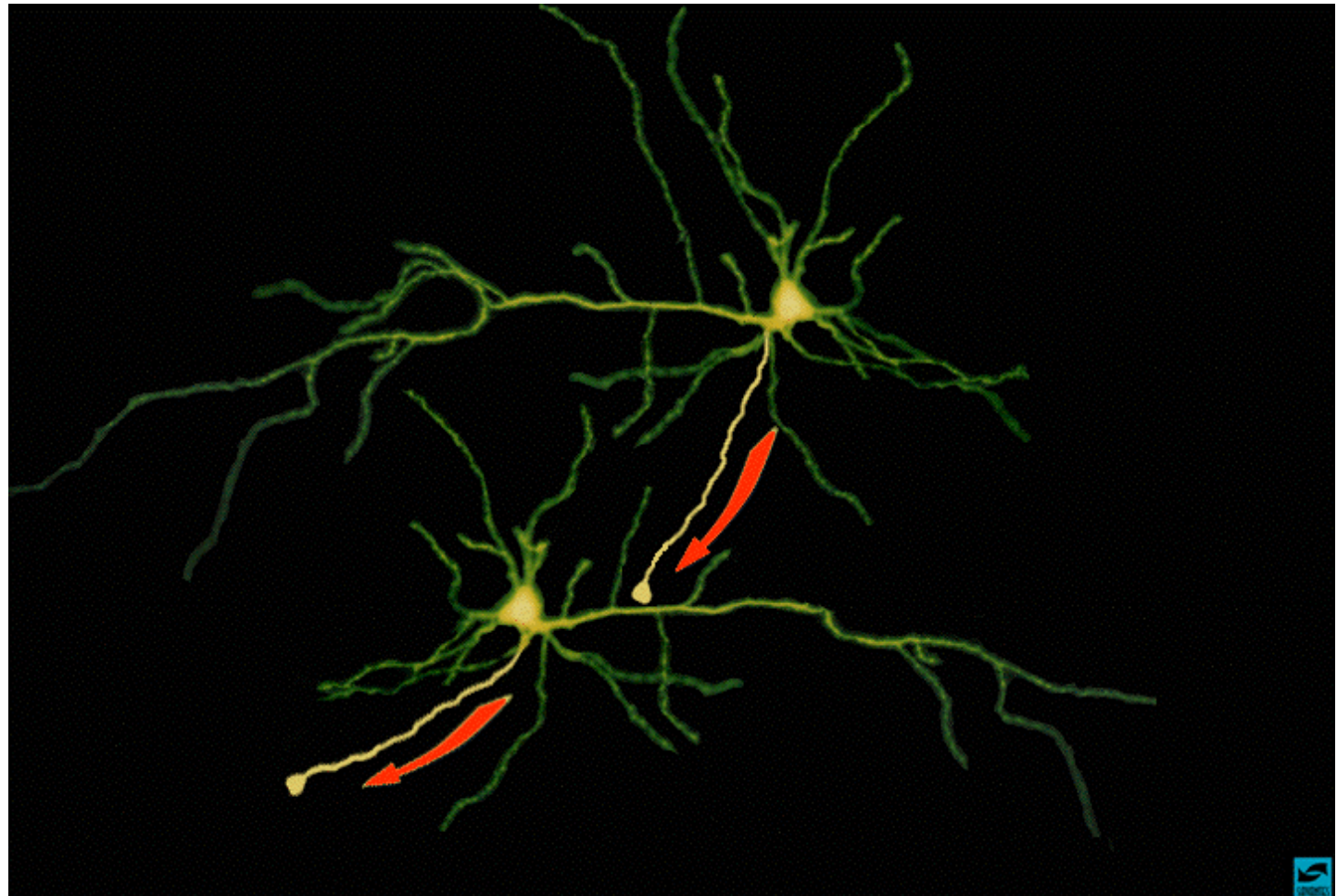
# La nicotine est une substance psychoactive

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



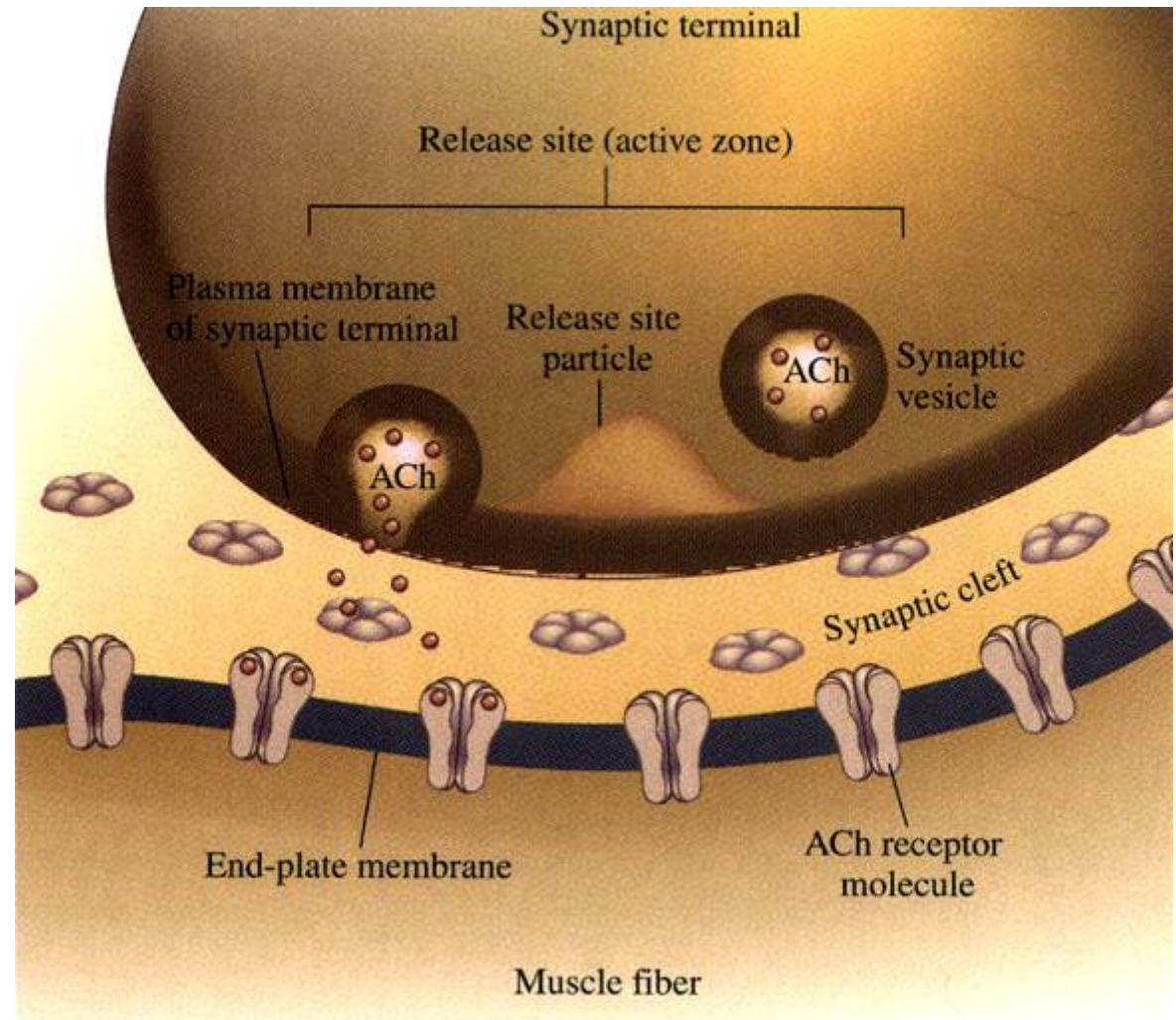
# La nicotine agit sur les neurones cholinergiques

*Quelques  
rappels  
sur les  
neurones*



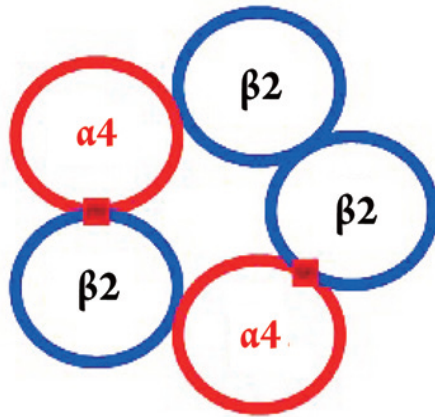
# Le principe de la neurotransmission

*Neuro-transmetteurs  
et récepteurs*

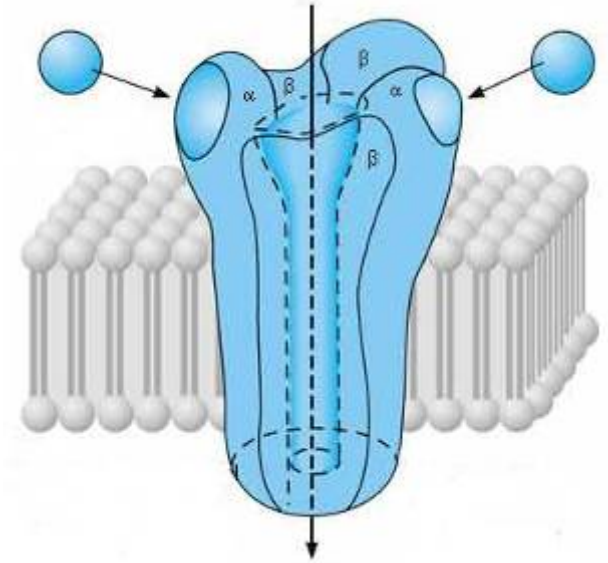
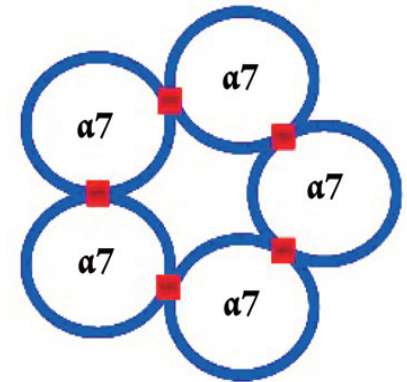


# Les récepteurs nicotiniques

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



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



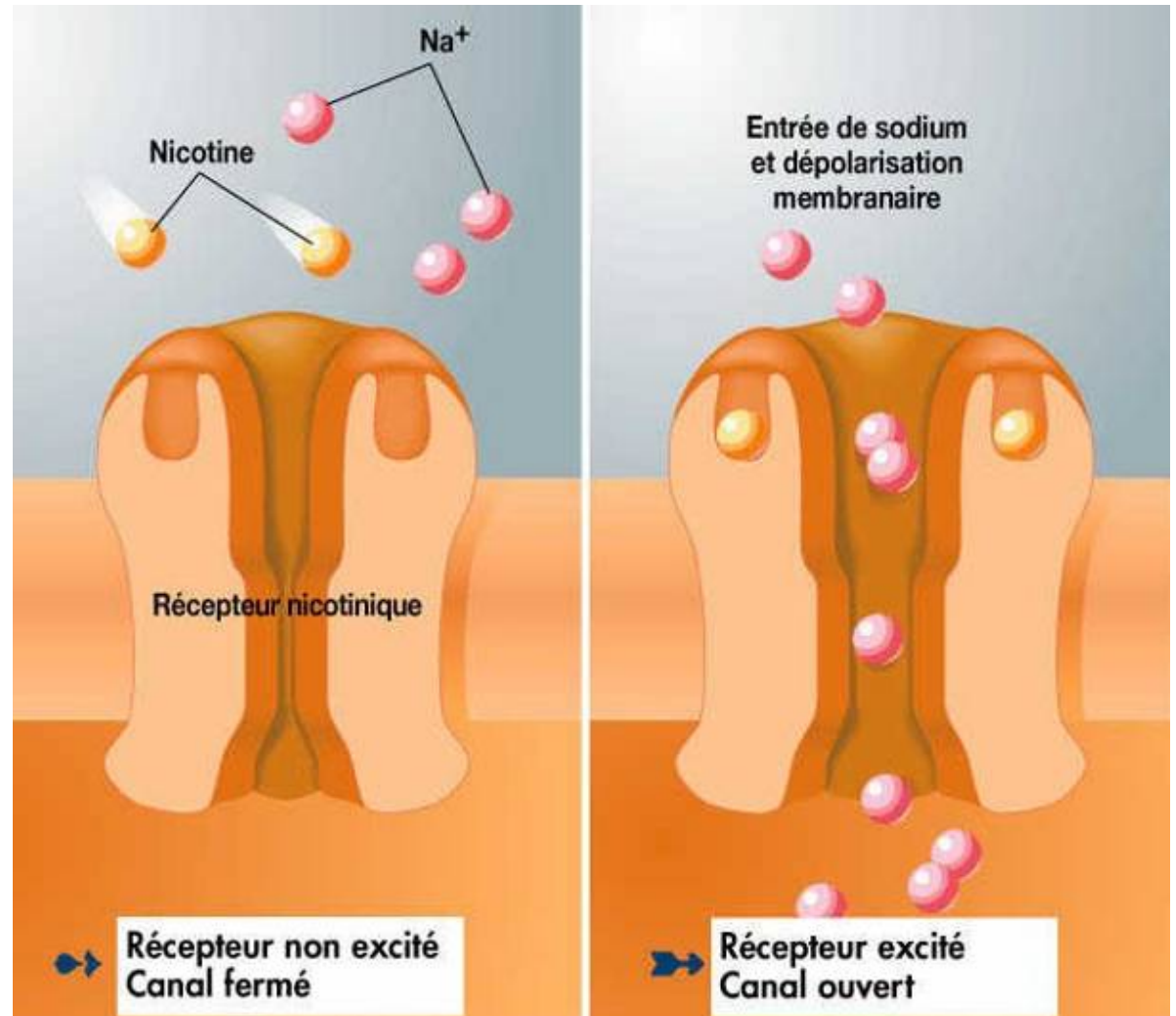
*Leonard & Bertrand Nic Tob Res, 2001; 3:203-223*



# Les récepteurs nicotiques

*Le Houezec.*  
*AIM N°25, 1995*

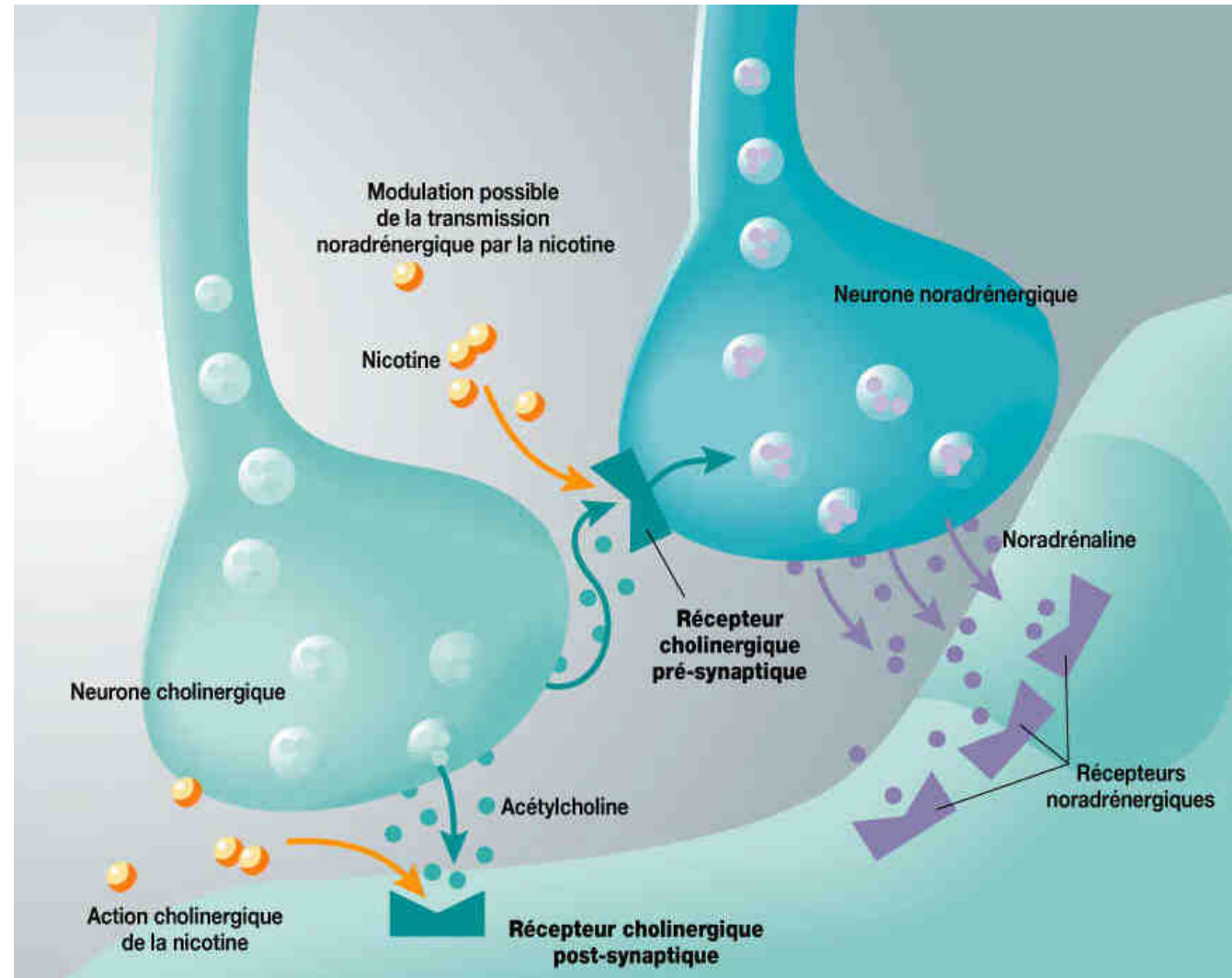
*Les récepteurs  
cholinergiques  
nicotiques  
(nAChR)*



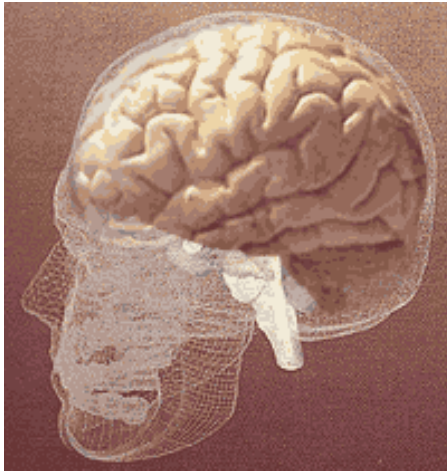
# La nicotine est un neuromodulateur

*Le Houezec*  
*AIM N°25, 1995*

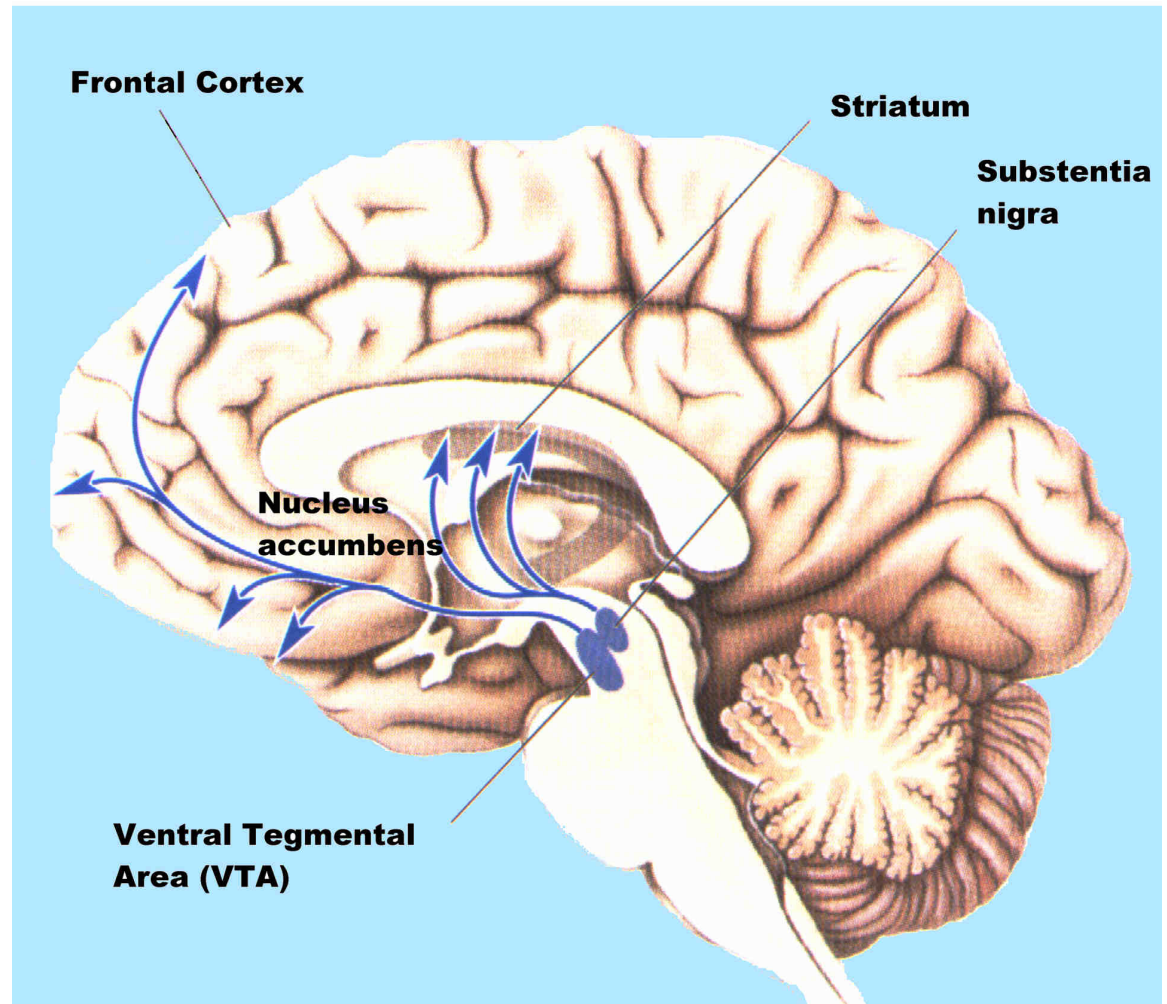
*La nicotine agit  
sur de nombreux  
neuro-  
transmetteurs*



# Le système dopaminergique mésolimbique

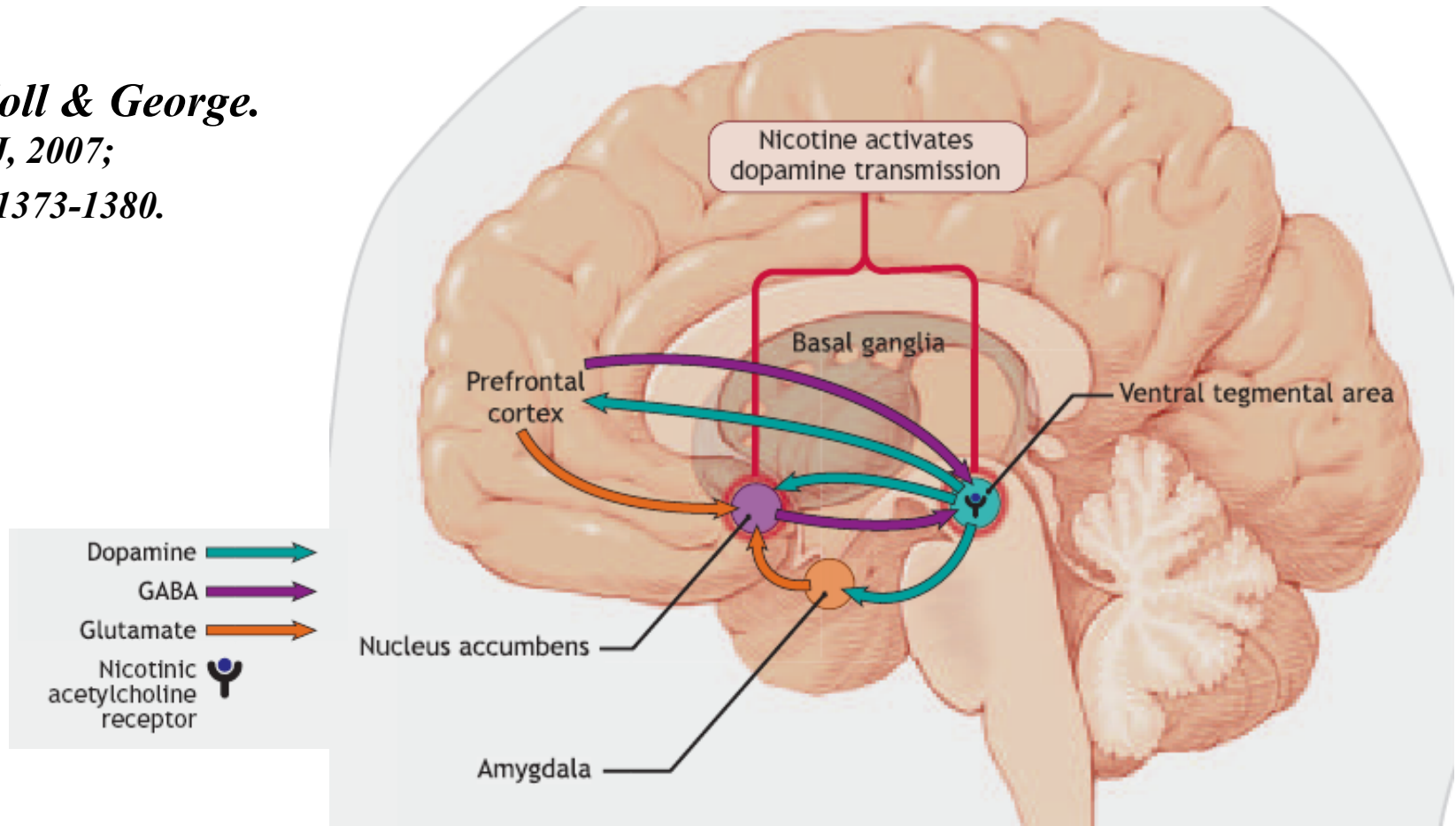


*La nicotine agit  
sur les systèmes  
dopami-  
nergiques*



# Le système dopaminergique mésolimbique

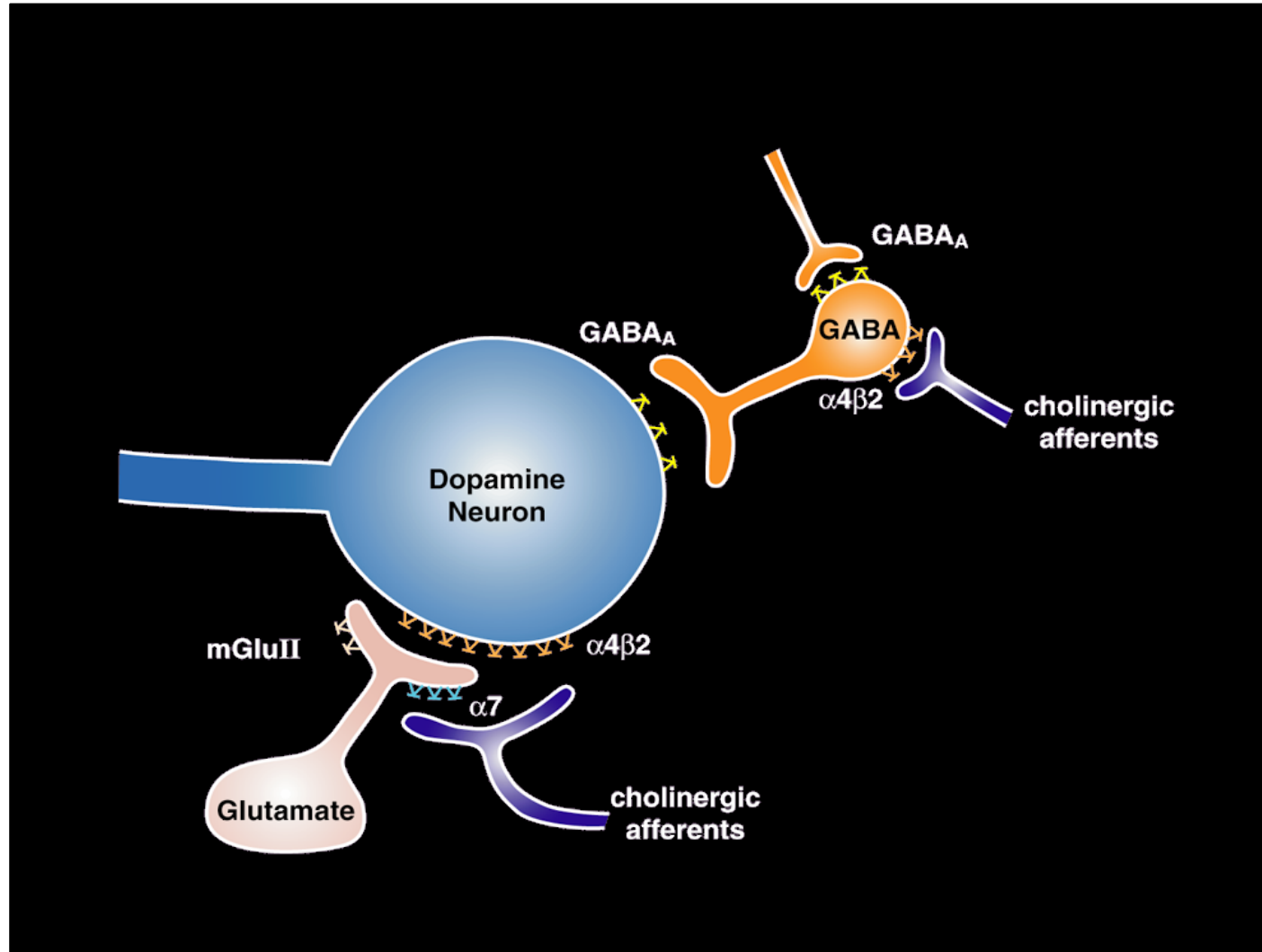
*Le Foll & George.  
CMAJ, 2007;  
177 : 1373-1380.*



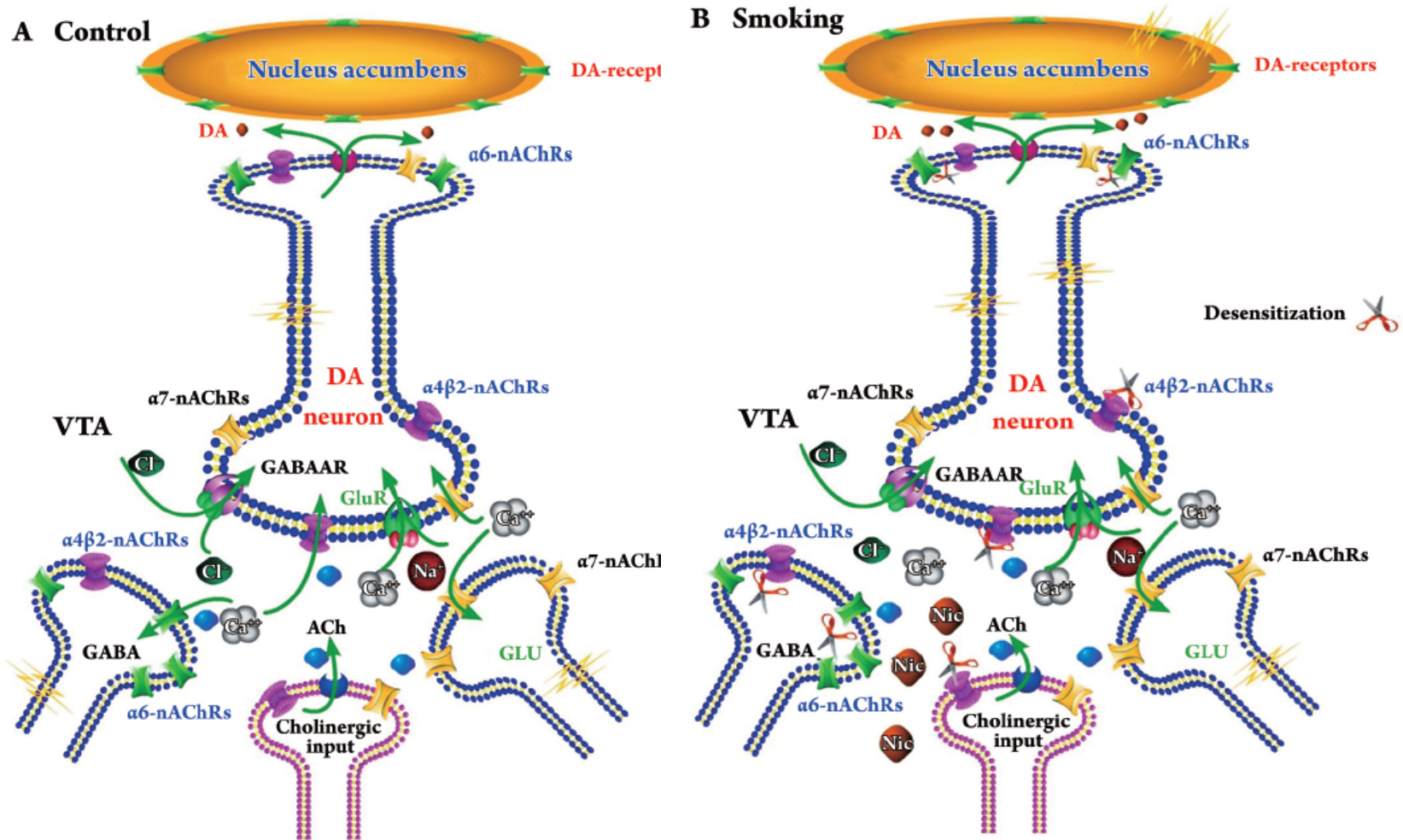
# Aire Tégmentale Ventrale

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

*Mais pas  
seulement la  
dopamine*

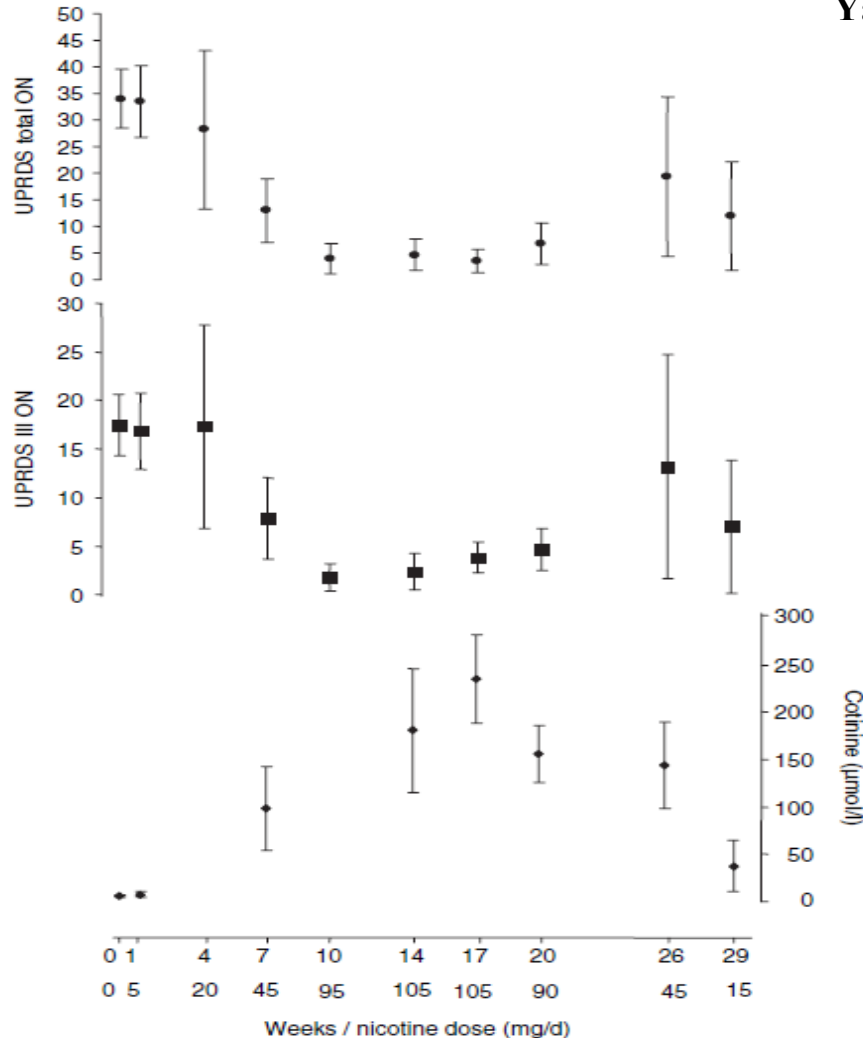


# Il existe aussi des récepteurs $\alpha 6^*$



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

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



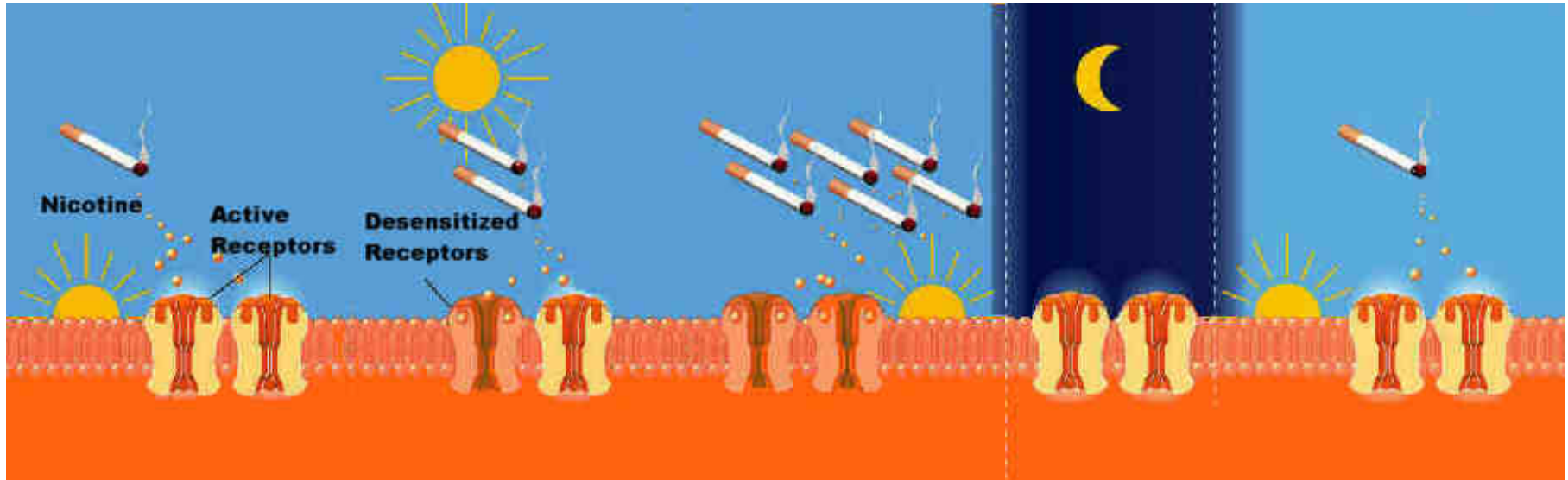
Yang et al., Acta Pharmacol Sin 2009 Jun; 30(6): 740-751

Nicotine may act through  $\alpha 6^*$ -nAChRs mainly expressed on DAergic terminals and stimulate DA release from striatal synaptosomes<sup>[38]</sup>. 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<sup>[116]</sup>, 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<sup>[116]</sup>. 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<sup>[111]</sup>. 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*

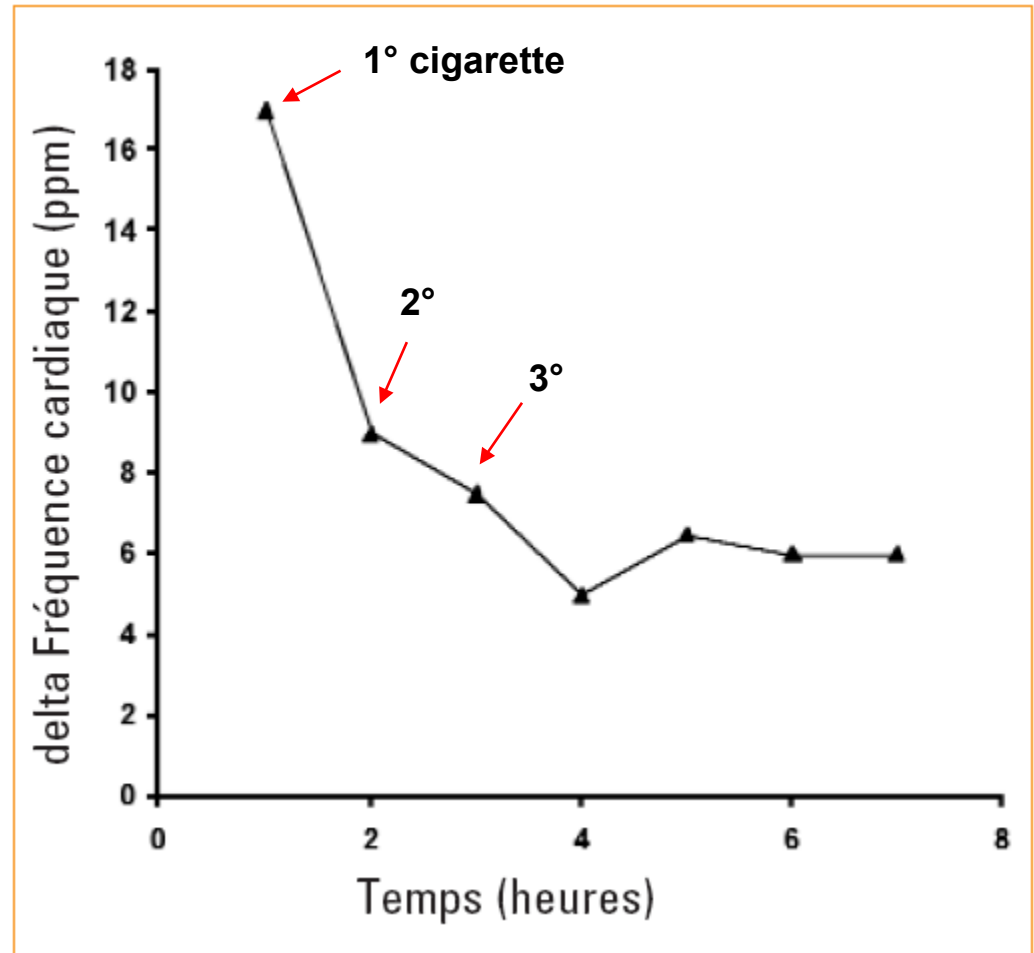


# Effets de la tolérance sur la FC

Effet de la 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>...  
cigarette de la journée sur la  
fréquence cardiaque =  
Tolérance aiguë

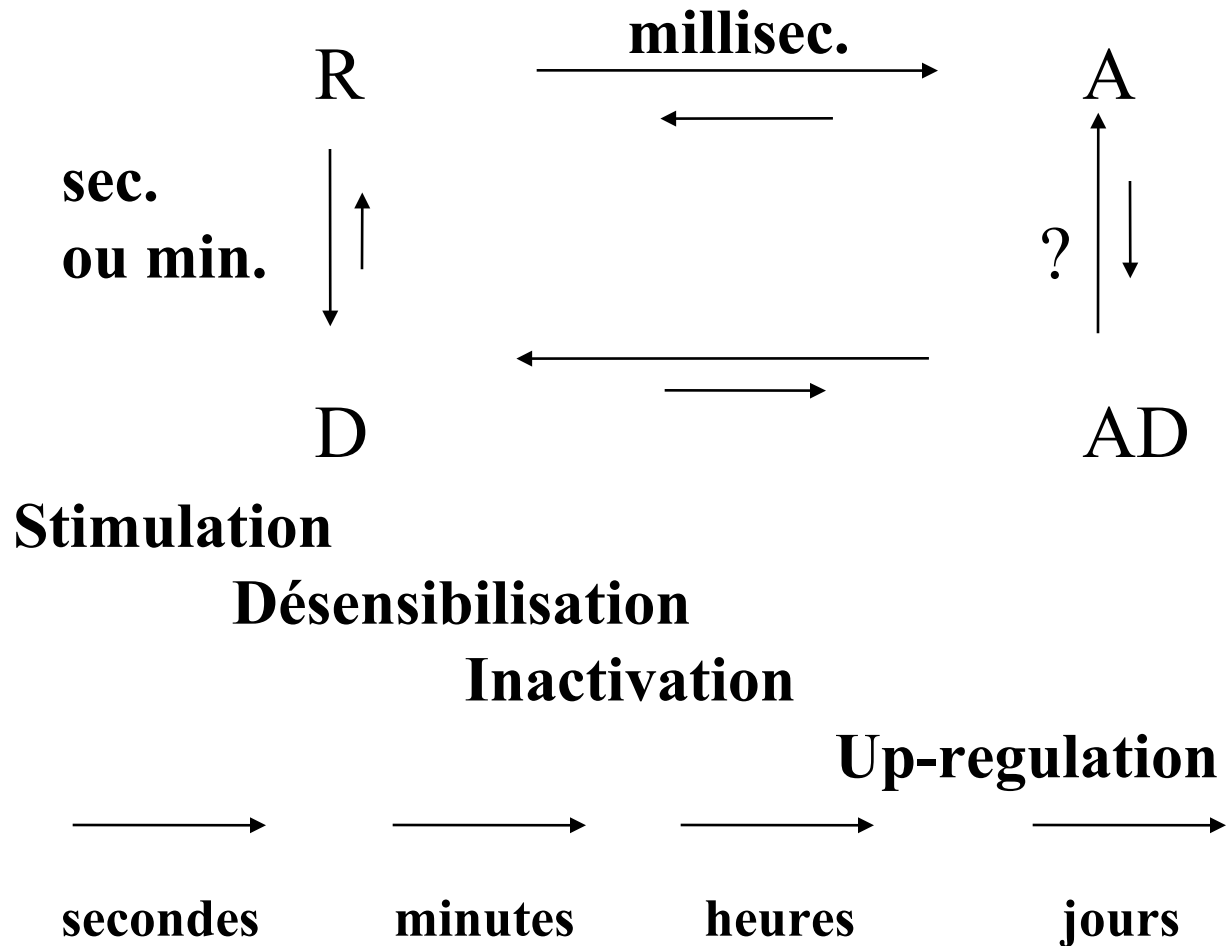
(L. Molander,  
communication personnelle).

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

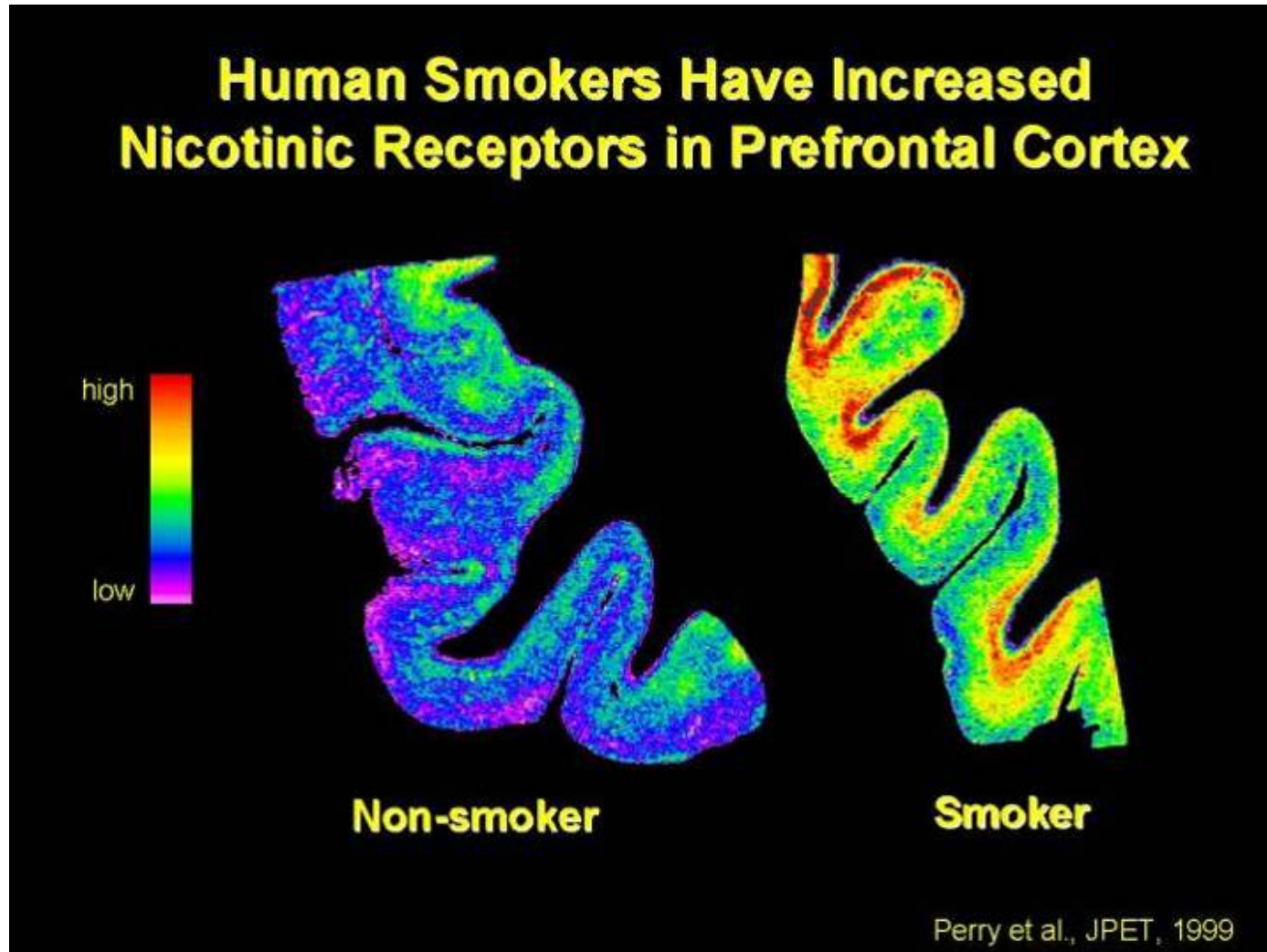


# Quel est le rôle de la désensibilisation ?

*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 Mayer<sup>1</sup> -

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

# Dose létale de nicotine

- La dose létale chez l'adulte est présentée à 60 mg ou moins (30–60 mg).
- Cela correspondrait à une DL50 orale d'environ **0,8 mg/kg**, beaucoup plus faible que pour les animaux de laboratoire: Souris 3,3 mg/kg, Rat >50 mg/kg
- Avec une biodisponibilité orale de 20%, et une cinétique linéaire, une dose orale de 60 mg devrait donner une nicotémie d'environ **180 ng/ml**. Les rapports d'intoxications volontaires, suggèrent que la limite basse létale de nicotémie est d'environ **4000 ng/ml**, une concentration **20 fois plus élevée**. Selon son analyse, B Mayer suggère que la dose létale minimum est de **500 à 1000 mg de nicotine absorbée (et non pas ingérée)**, correspondant à une DL50 de **6,5 à 13 mg/kg**. Il convient de protéger les enfants, mais pas plus qu'avec les produits ménagers (lessive, eau de javel) ou les médicaments (où sont les protections enfants ?).

Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. Arch Toxicol. 2014 Jan;88(1):5-7.

# 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,<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>
- 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).<sup>2</sup>
- 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 CO<sub>2</sub> comme dans la BPCO, et la désensibilisation des récepteurs par la nicotine pourrait supprimer cette croissance.<sup>2</sup>

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.

# La nicotine est la solution au tabagisme, pas le problème

- Les gens fument pour la nicotine +/- d'autres composés (IMAOs, acétaldéhyde...), mais meurent des produits de **combustion**.
- C'est la fumée, pas la nicotine, qui est responsable de la grande majorité des maladies dues au tabagisme.
- La fumée de tabac contient plus de 7000 substances chimiques. Nombreuses sont toxiques, et plus de 69 – incluant les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les nitrosamines spécifiques du tabac – sont cancérigènes.
- La nicotine n'est pas cancérigène.
- La nicotine n'est pas un risque cardiovasculaire significatif, l'effet-dose cardiovasculaire présente un effet plateau, qui empêche un effet accru avec l'augmentation des doses de nicotine.
- La dose létale de nicotine (par contact ou ingestion) est beaucoup plus élevée que l'on pensait (Mayer 2014).

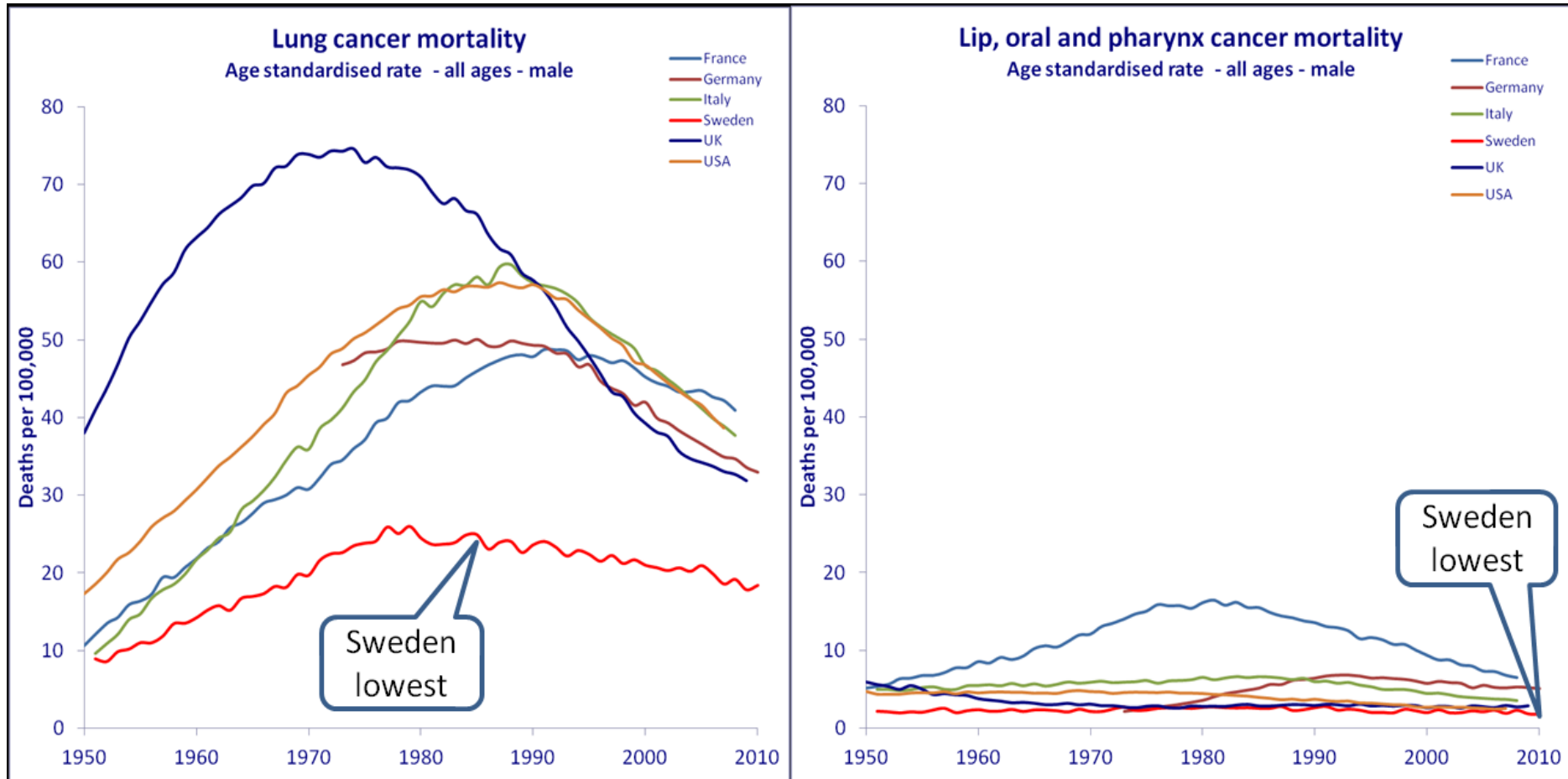
Treatobacco.net. Section Tolérance, [http://www.treatobacco.net/fr/page\\_171.php](http://www.treatobacco.net/fr/page_171.php)

Treatobacco.net. Section Epidémiologie, [http://www.treatobacco.net/fr/page\\_87.php](http://www.treatobacco.net/fr/page_87.php)

Mayer B. Arch Toxicol 2013;88: 5–7.



# 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).<sup>1</sup>

Table 4 Comparison of toxins levels between conventional and electronic cigarettes

Toxic compound	Conventional cigarette ( $\mu\text{g}$ in mainstream smoke) <sup>35</sup>	Electronic cigarette ( $\mu\text{g}$ 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

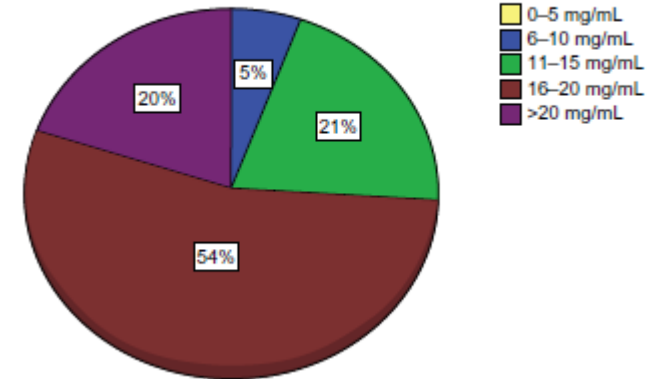
NNK, N'-nitrosornicotine (NNN) and 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NNN, N'-nitrosornicotine.

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]

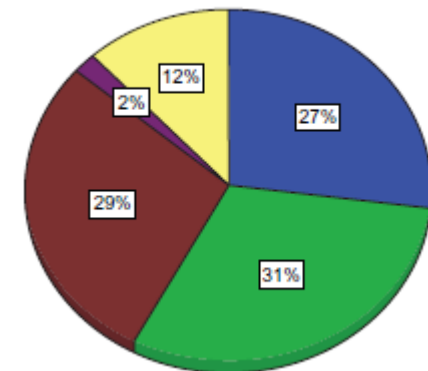
# La nicotine pure est-elle moins addictive ?

- 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 ( $P < 0,001$ ).<sup>1</sup>
- 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.<sup>2</sup>

Nicotine use in EC at initiation of use



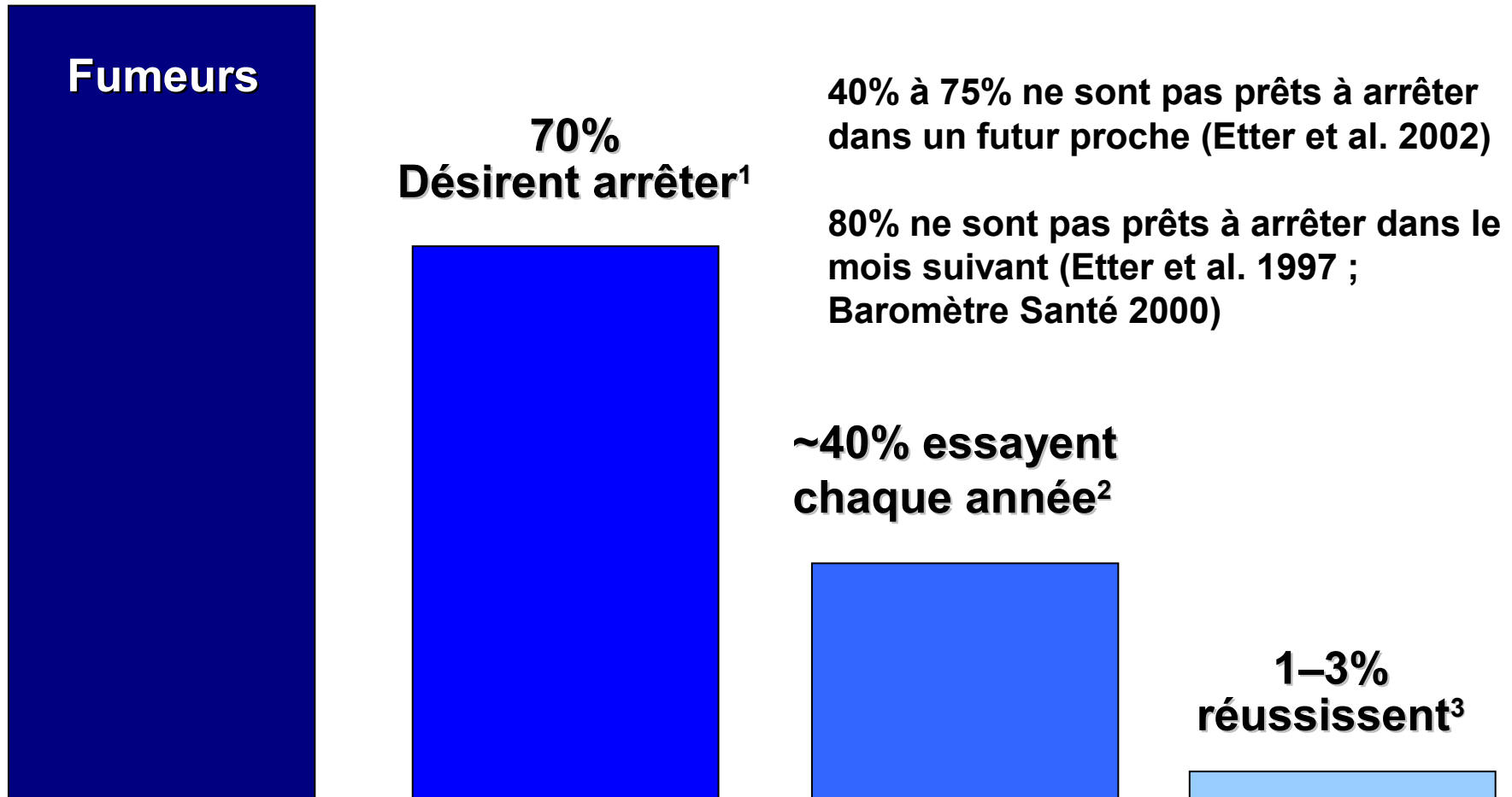
Nicotine use in EC at interview time



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

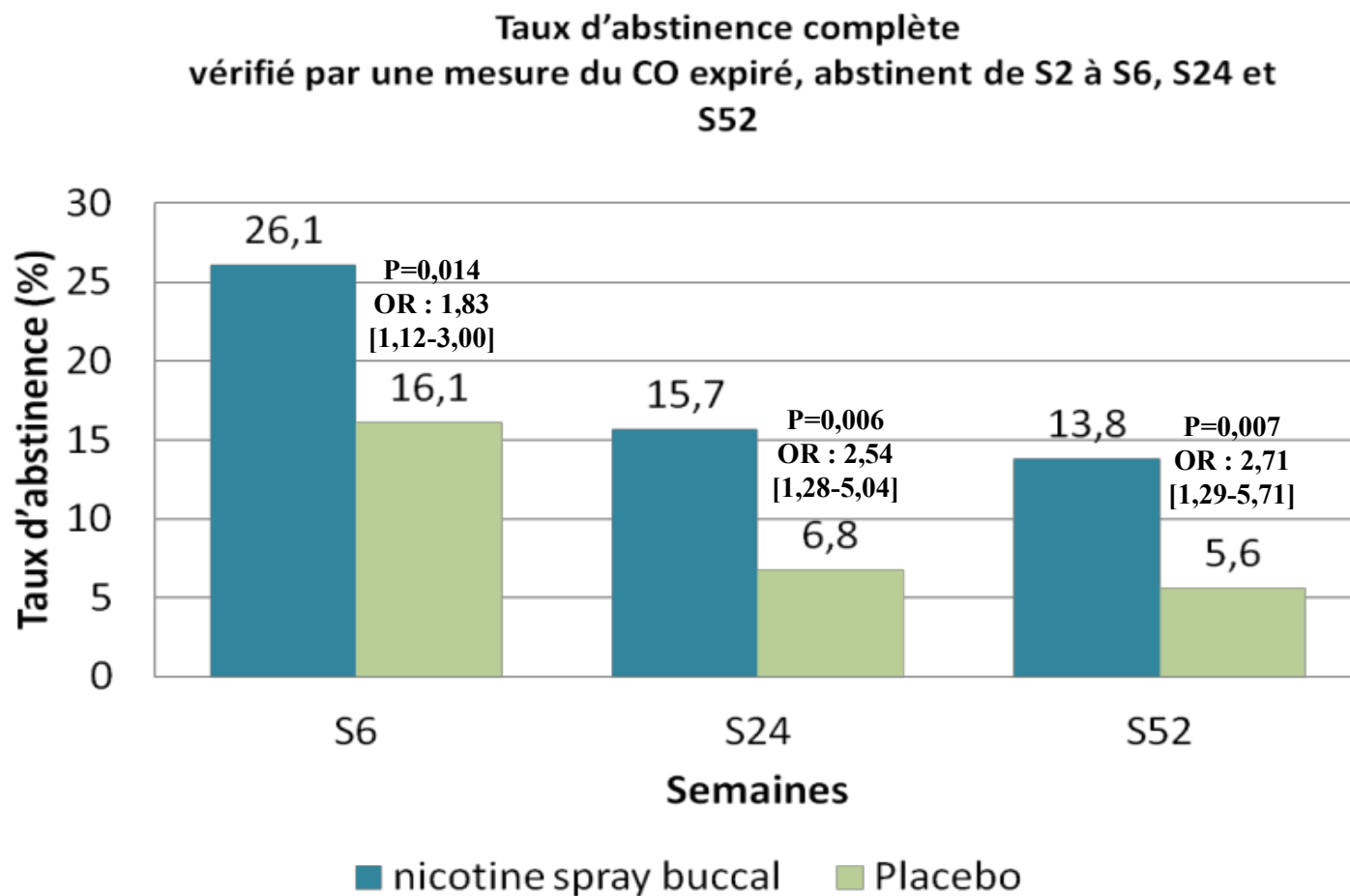
**TABLE 3** Baseline demographic characteristics and smoking history

	Nicotine mouth spray	Placebo
<b>Subjects n</b>	318	161
<b>Age yrs</b>	47.0 ± 10.9	46.2 ± 11.3
<b>Sex female</b>	137 (43.1)	73 (45.3)
<b>Smoking history</b>		
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 <sup>-1</sup>	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)
<b>FTND score</b>	5.3 ± 2.3	5.4 ± 2.2
<b>Time to first cigarette</b>		
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)
<b>Blood pressure mmHg</b>	133 ± 18/85 ± 12 (n=313)	132 ± 18/84 ± 11 (n=158)
<b>Body mass index kg·m<sup>-2</sup></b>	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

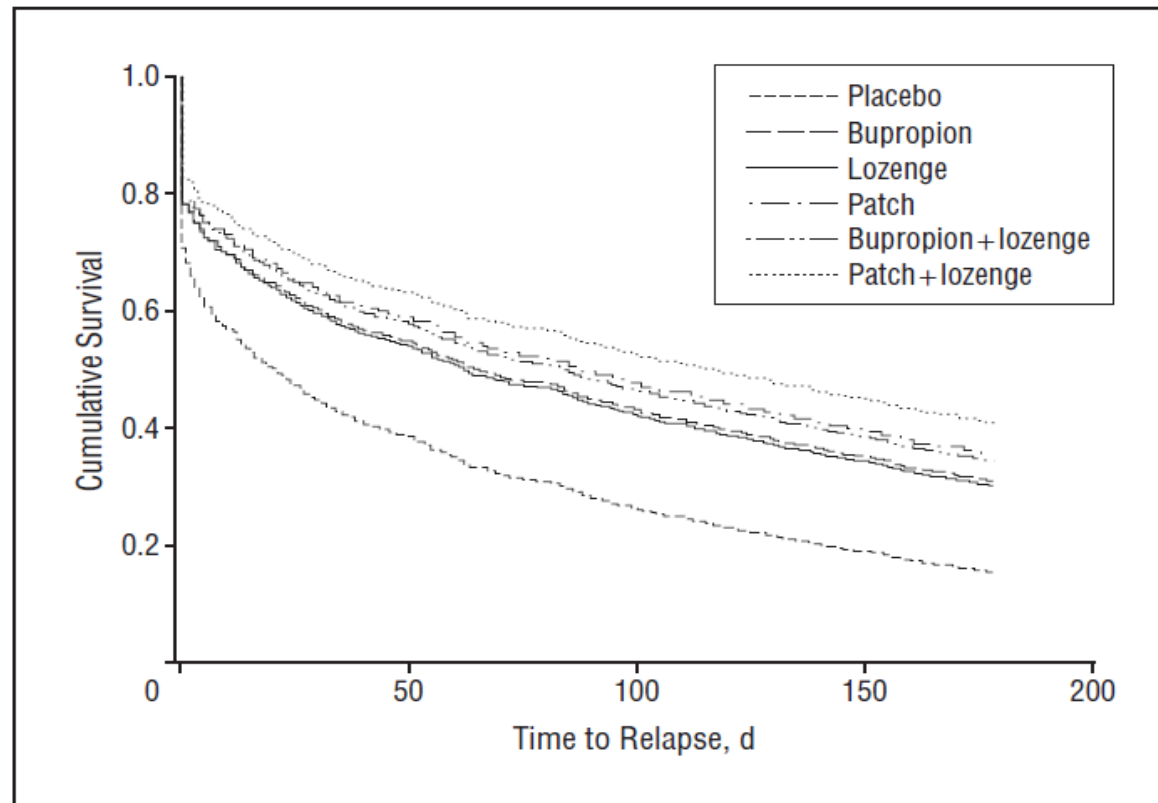
Time point	Nicotine mouth spray <sup>#</sup>	Placebo <sup>†</sup>	p-value <sup>‡</sup>	Risk ratio (95% CI) <sup>§</sup>	Odds ratio (95% CI) <sup>§</sup>
Week 4	101 (31.8)	35 (21.7)	0.022	1.46 (1.05–2.04)	1.68 (1.08–2.61)
Week 6	83 (26.1)	26 (16.1)	0.014	1.62 (1.09–2.41)	1.83 (1.13–2.99)
Week 8	78 (24.5)	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. <sup>#</sup>: n=318; <sup>†</sup>: n=161; <sup>‡</sup>: p-values were calculated using the Chi-squared test; <sup>§</sup>: 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 <sup>a</sup>	1.87 (1.26-2.77)	7.70	.006	1.83 (1.20-2.81)
Bupropion + lozengé	18.10	<.001 <sup>a</sup>	2.35 (1.59-3.49)	6.42	.01	1.74 (1.13-2.67)
<b>Patch + lozengé</b>	<b>24.02</b>	<b>&lt;.001<sup>a</sup></b>	<b>2.67 (1.80-3.96)</b>	<b>15.65</b>	<b>&lt;.001<sup>a</sup></b>	<b>2.34 (1.54-3.57)</b>
Relative to monotherapies						
Bupropion + lozengé	5.95	.02	1.42 (1.07-1.88)	0.00	>.99	1.00 (0.74-1.35)
<b>Patch + lozengé</b>	<b>11.19</b>	<b>.001<sup>a</sup></b>	<b>1.61 (1.22-2.13)</b>	<b>4.12</b>	<b>.04</b>	<b>1.35 (1.01-1.79)</b>
Monotherapies relative to each other <sup>b</sup>						
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**



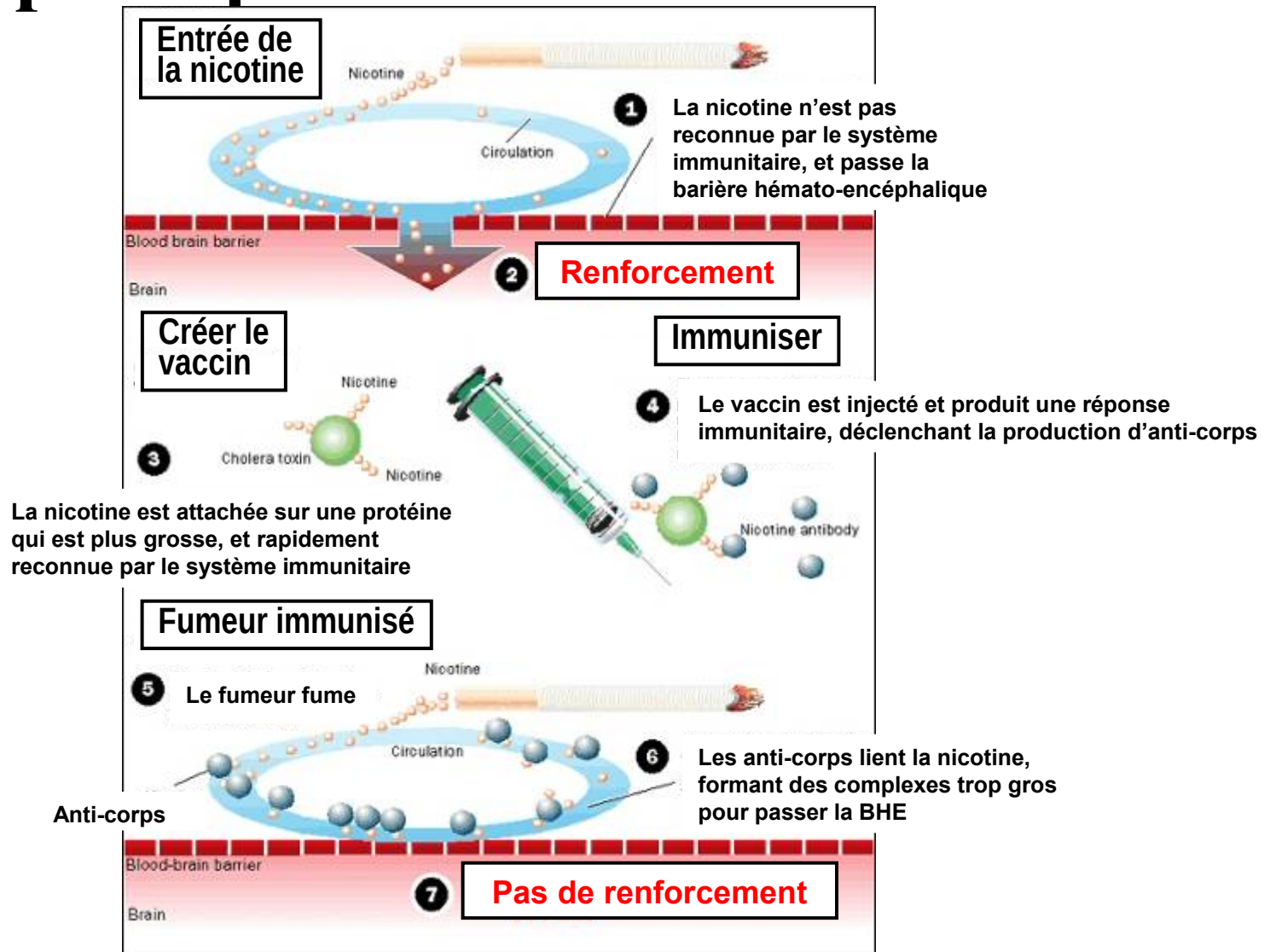
Study Failed to Meet Primary Endpoint

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.

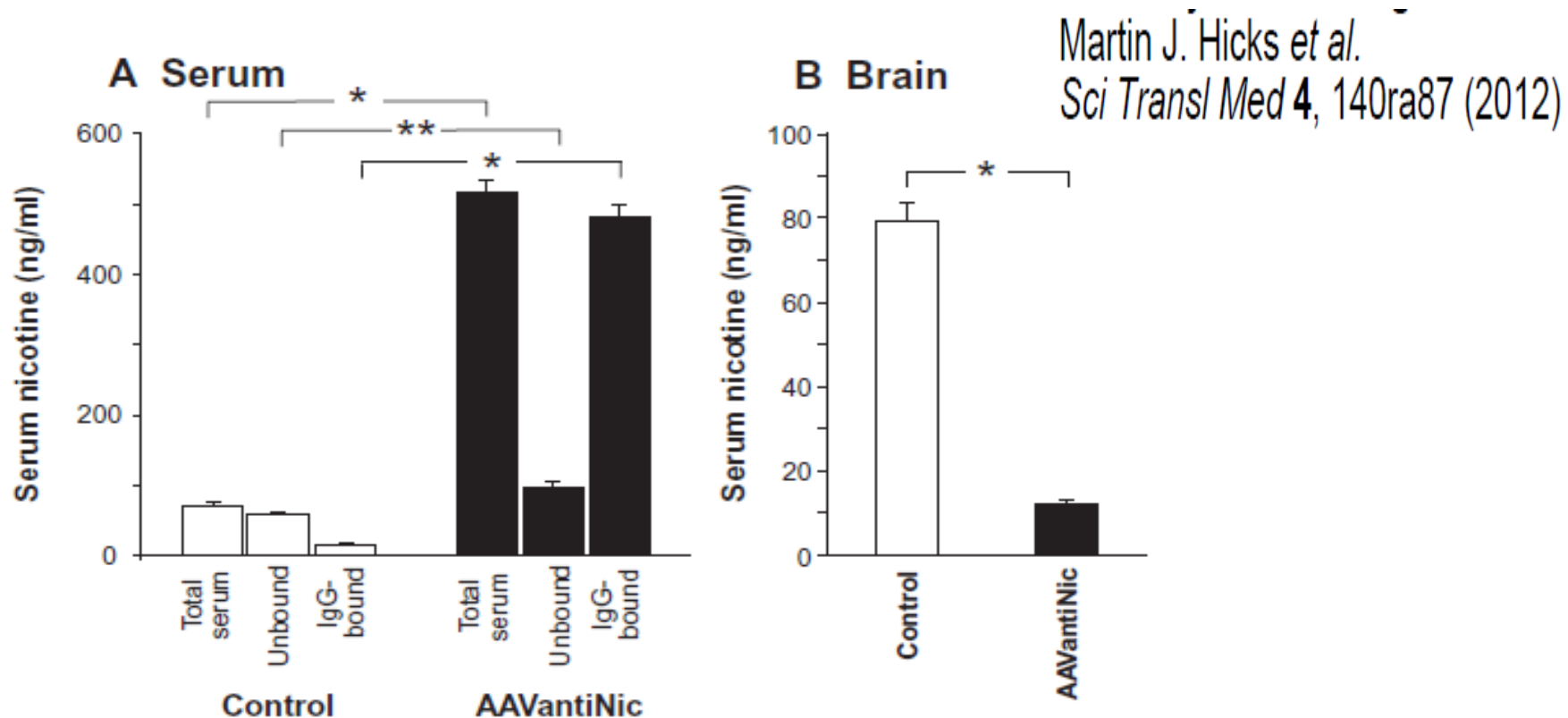
The study which included 558 subjects in the Netherlands was a double-blinded, placebo-controlled trial with one arm treated with NicVAX plus varenicline and the other arm treated with placebo plus varenicline. The primary endpoint of the study was the abstinence rate at 12 months as measured from week 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



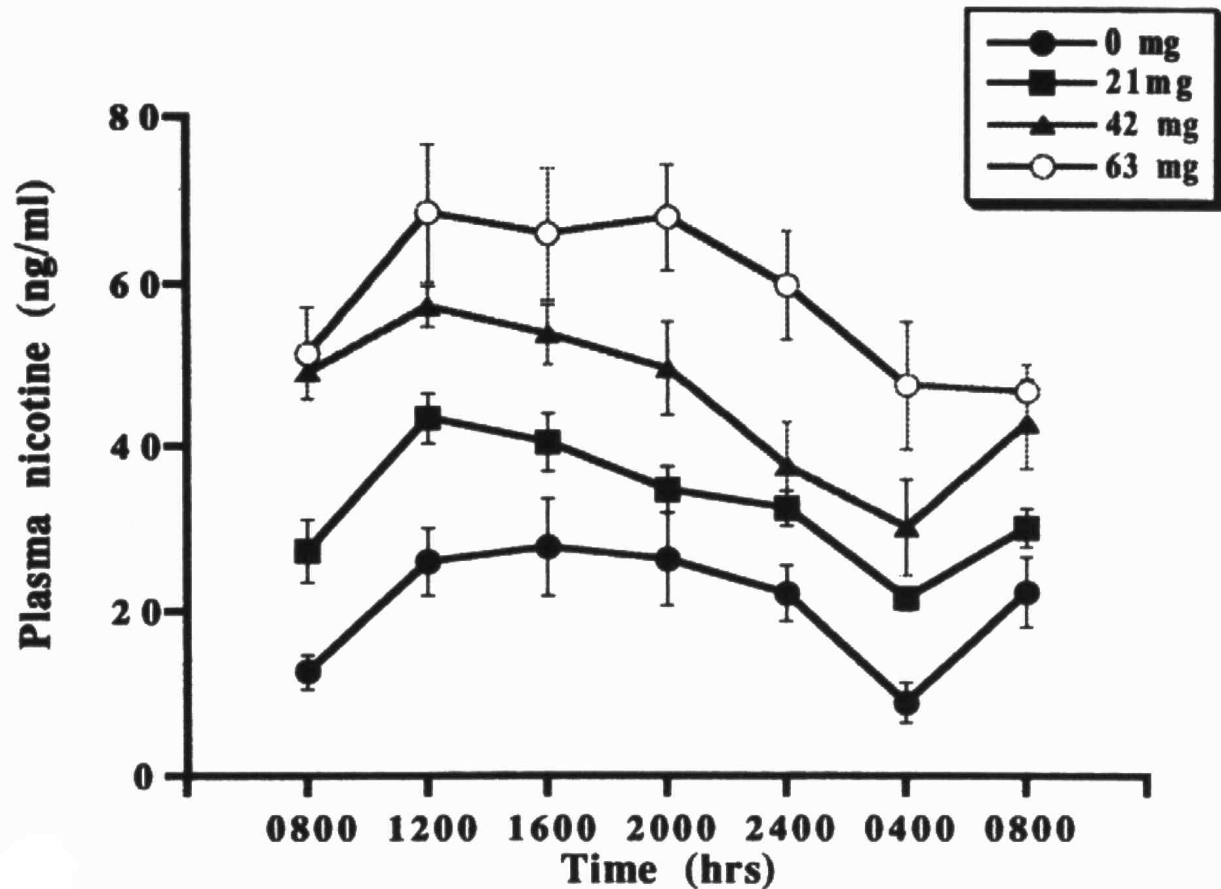
# Un nouveau vaccin anti-nicotine : fera-t-il mieux que les précédents ?

- 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* »

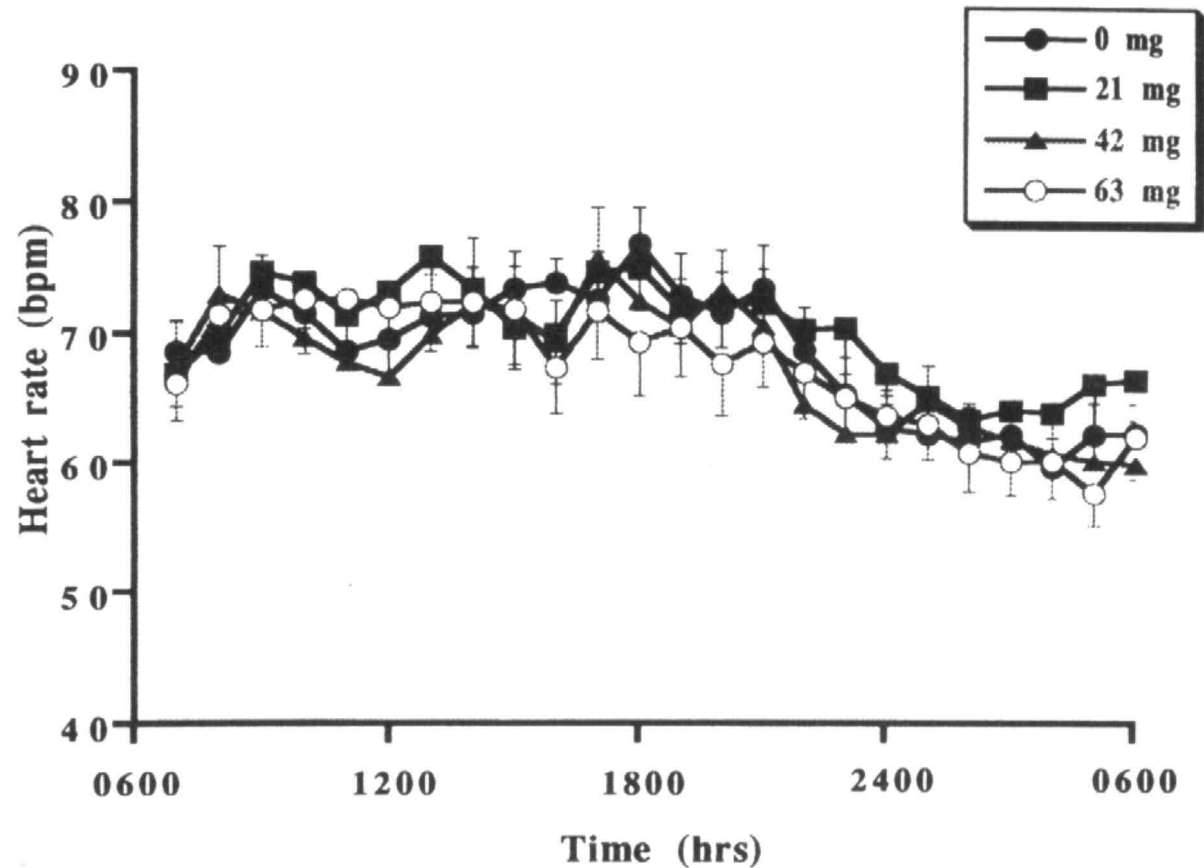


*Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95*



# Tolérance: TNS + cigarettes

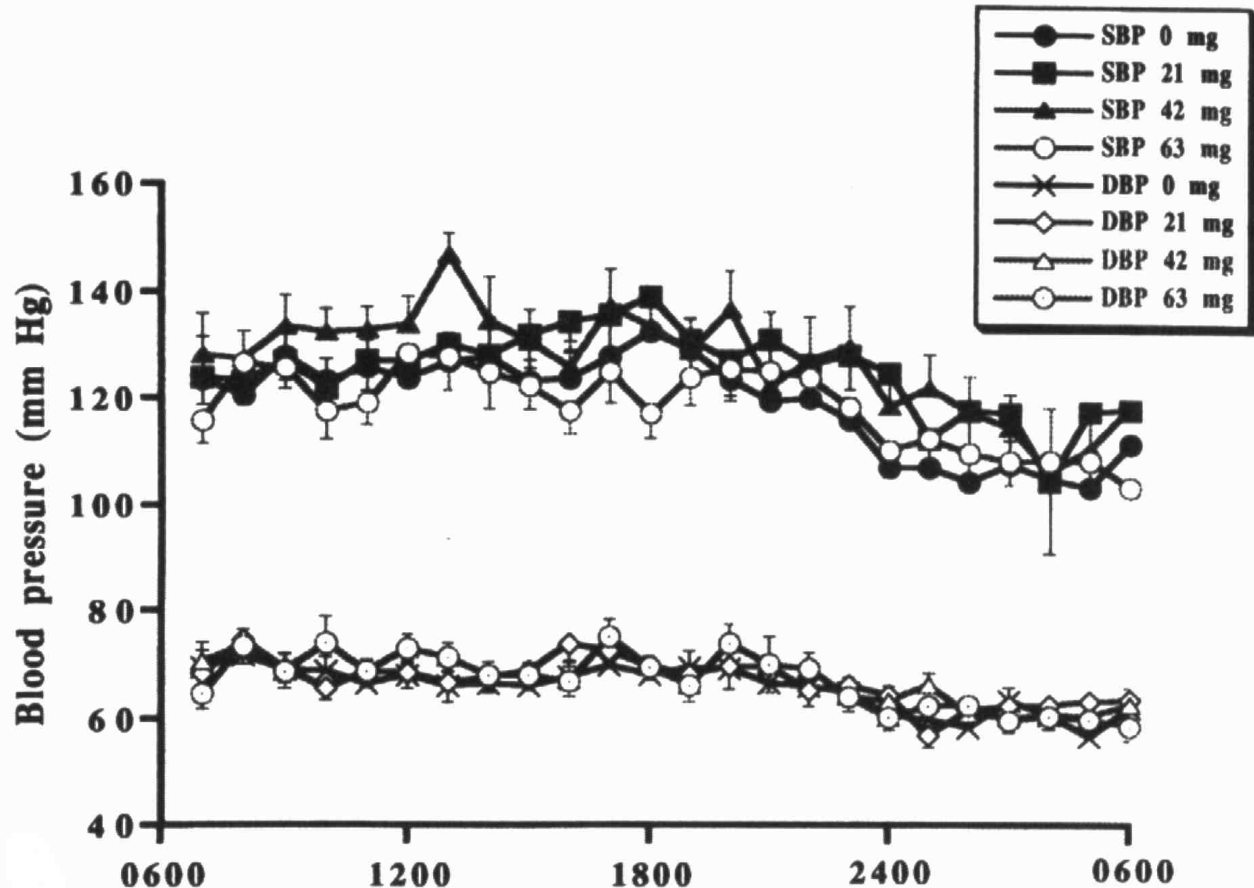
« Because of rapid delivery of high doses of nicotine, smoking results in more intense CV effects than same dose from NRT »



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

# Tolérance: TNS + cigarettes

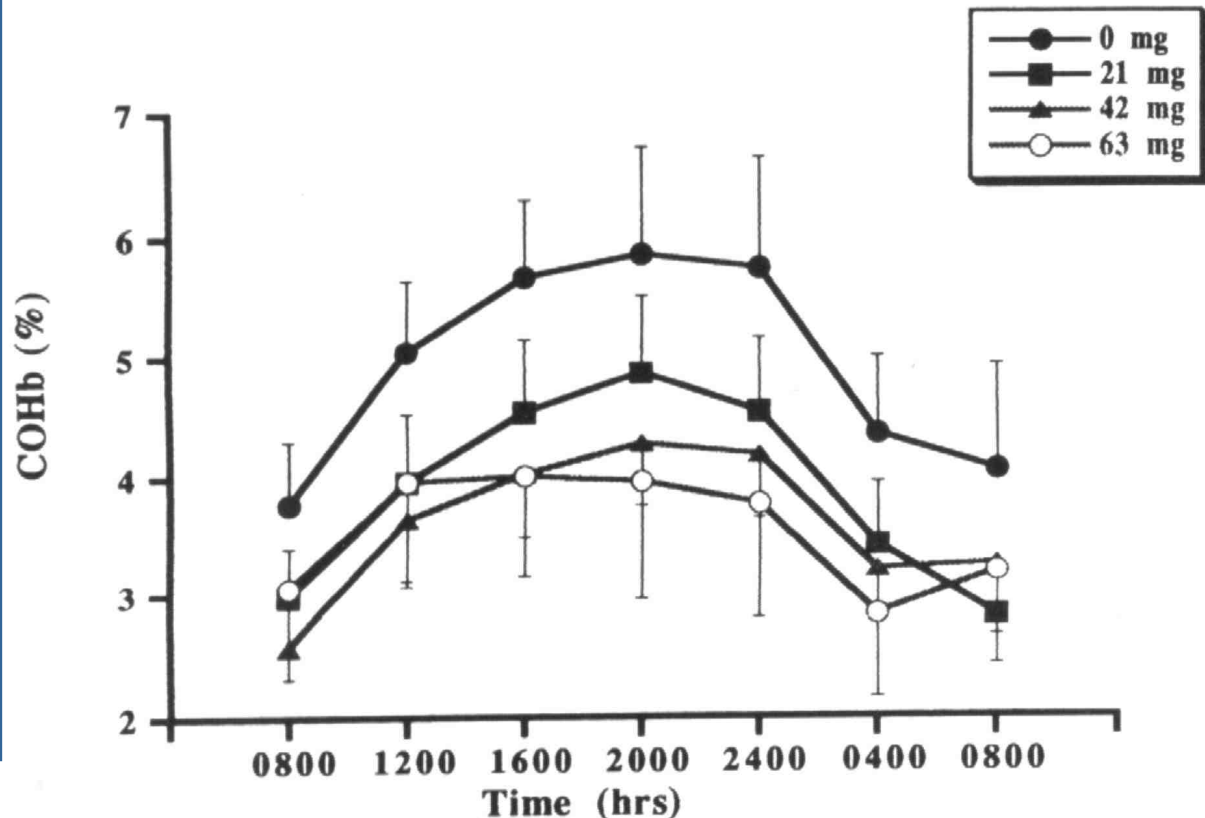
« The CV dose-response for nicotine is relatively flat. If blood nicotine increases, this produce little extra effect »



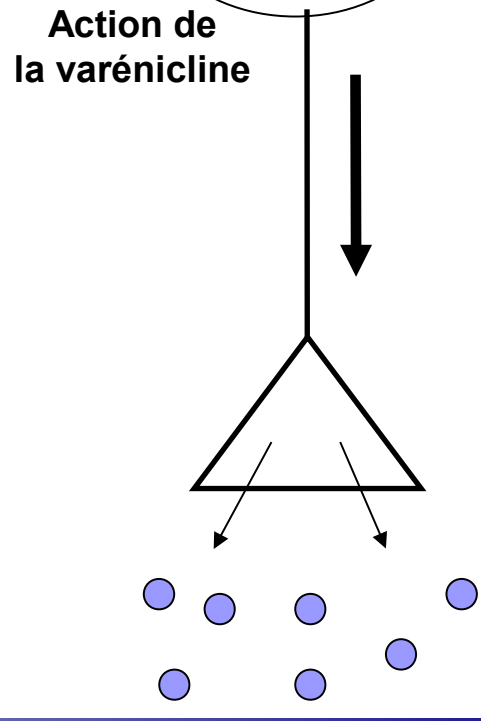
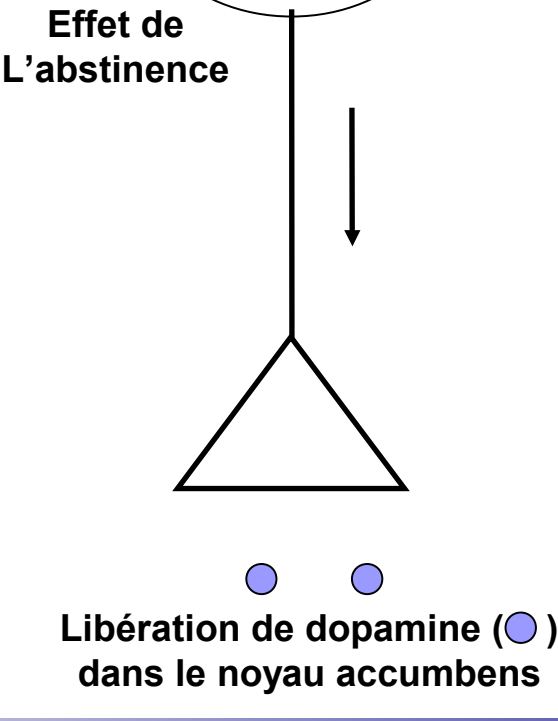
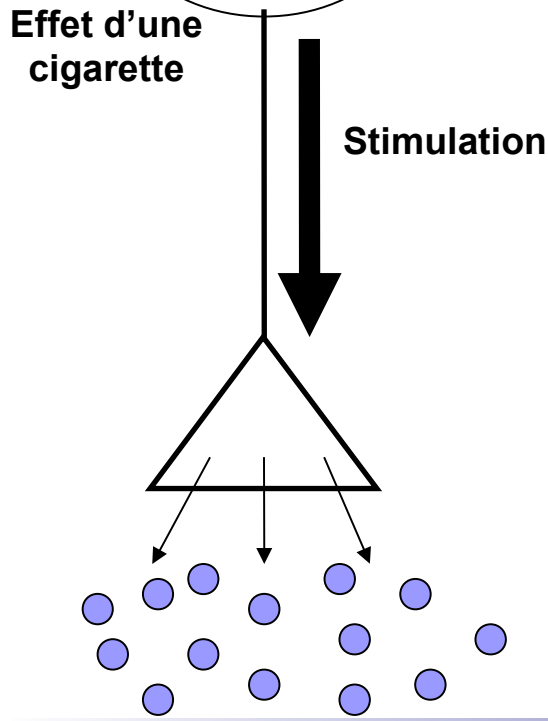
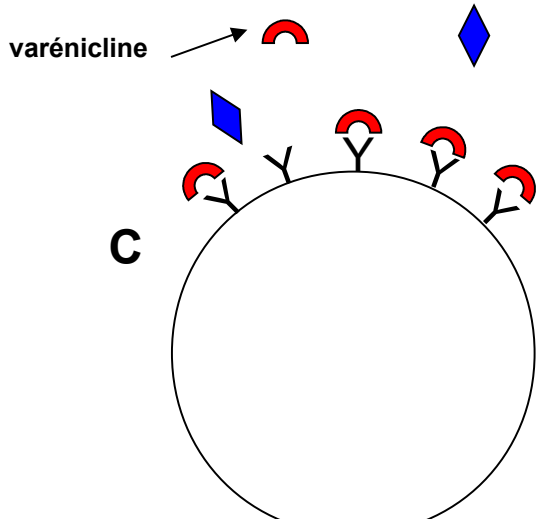
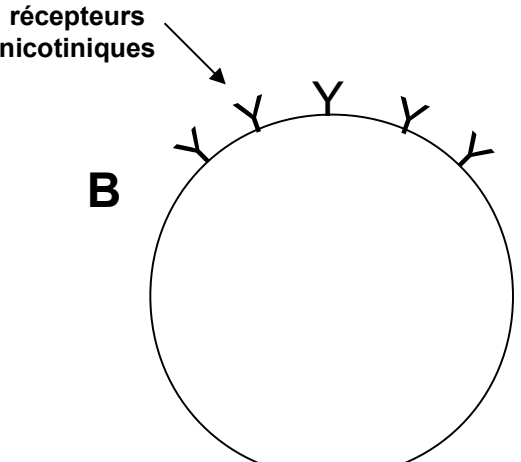
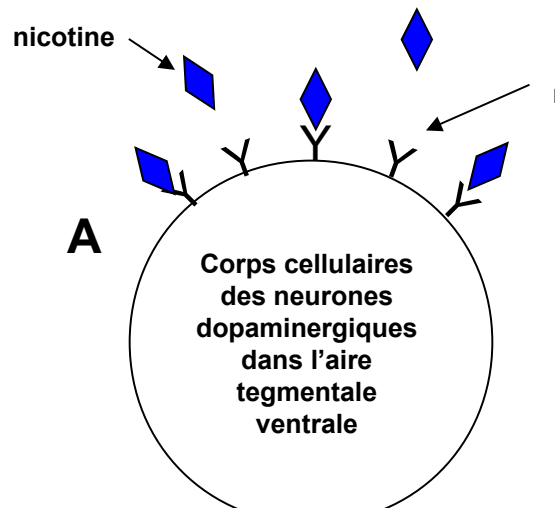
*Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95*

# Tolérance: TNS + cigarettes

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

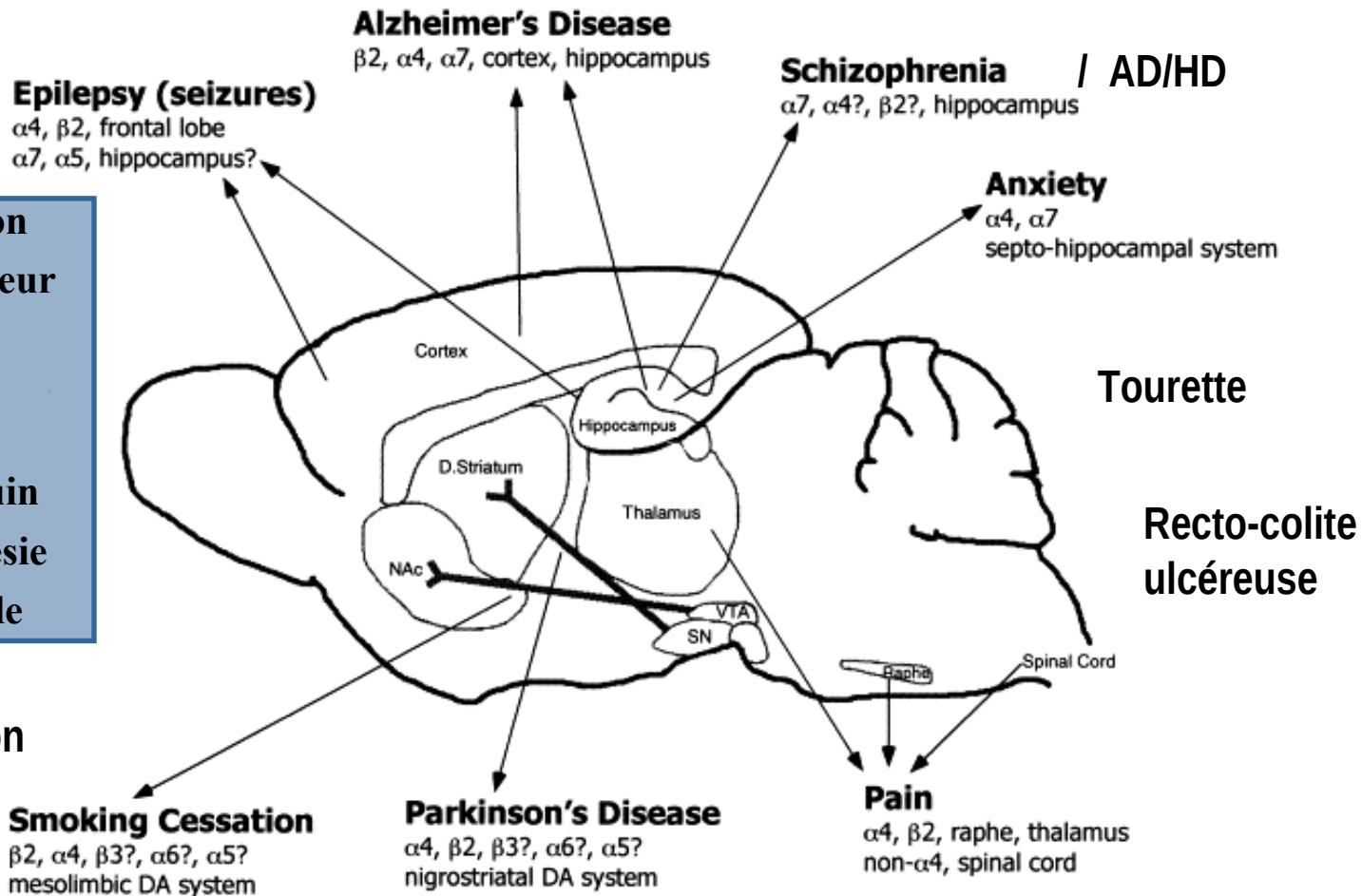


*Zevin et al., Clin Pharmacol Ther, 1998; 64:87-95*



# 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  
after Modern man uses  
stone, brick, wood, iron  
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.