

En savoir plus - Les substituts nicotiques

Les substituts nicotiques (par ex. Nicorette®), disponibles sous forme de patchs, gommes à mâcher, comprimés sublinguaux, inhalateurs ou spray buccal, agissent en réduisant le **craving** et les symptômes de sevrage. Cette approche augmente la probabilité d'arrêt de la cigarette de 50% à 70% en comparaison à aucune intervention (1).

La cinétique de libération de la nicotine dépendra de la forme d'administration, qui est rapide avec une administration nasale et lente avec le patch (voir figure 1) (2). Excepté pour la forme inhalée, la nicotine est absorbée par voie veineuse (par ex. formulation patch ou gomme à mâcher) et non artérielle, ce qui aura pour conséquence un effet pic moins important et plus lent en comparaison avec la fumée de cigarette ou la substitution inhalée (1). Le choix de la formulation dépendra des préférences du patient et de ses habitudes. Par exemple, les inhalateurs peuvent être assimilés à un moyen d'administration proche de la cigarette, la gomme à mâcher peut contribuer à diminuer l'état anxieux.

La nicotine est métabolisée au niveau hépatique par le CYP450A6 et, dans une moindre mesure, par les 2B6 et 2E1, et rapidement éliminée au vu de sa demi-vie de 2 heures. La cotinine, métabolite le plus abondant, possède une demi-vie d'environ 16 heures et est ensuite métabolisée en hydroxycotinine (3, 4). Bien que passant par des CYP450, le potentiel d'interactions pharmacocinétiques est faiblement documenté. La sélégiline (encore commercialisée en France sous le nom de Déprényl®) pourrait théoriquement ralentir le métabolisme de la nicotine par l'inhibition du CYP2A6. Inversement, des données *in vitro* démontrent que l'activité du CYP2A6 est accélérée par la carbamazépine (Tégréto®), le phénobarbital (Aphénylbarbite®) ou la rifampicine (par ex. Rimactan®) (5). À noter que les œstrogènes augmentent l'expression du gène CYP2A6, par conséquent, une activité augmentée du CYP2A6 chez les femmes peut être observée. L'effet du sexe sur le métabolisme de la nicotine est observé *in vivo*, avec une demi-vie d'élimination plus courte chez les femmes (113 minutes; 96 minutes chez les femmes prenant des agents contraceptifs hormonaux) comparé aux hommes (132 minutes) (6, 7).

Le profil d'effets indésirables de la nicotine est similaire à la nicotine fumée, par conséquent, la substitution nicotinique ne confère pas un risque supplémentaire particulier. Les effets indésirables, tels que palpitations cardiaques, troubles gastro-intestinaux, insomnie, sont aussi décrits pour les substitutions nicotiques. L'administration orale confère un risque plus élevé de maux de gorge, d'ulcères buccaux et de hoquet, tandis que la forme transdermique est associée à un risque plus élevé d'ulcères de la peau (8).

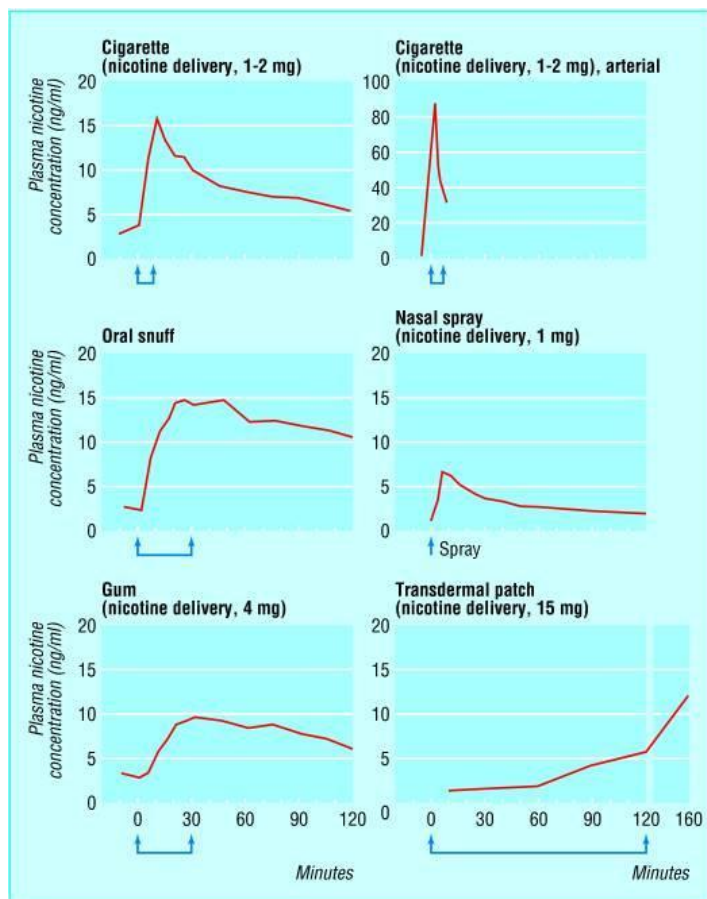


Figure 1 : Cinétique de libération de la nicotine selon la forme d'administration (9).

Références

1. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD000146.
2. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49(1):57-71.
3. Dempsey D, Tutka P, Jacob P 3rd, Allen F, Schoedel K, Tyndale RF, et al. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(1):64-72.
4. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79-115.
5. Di YM, Chow VD, Yang LP, Zhou SF. Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6. *Curr Drug Metab*. 2009;10(7):754-80.
6. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T, et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(10):1935-41.
7. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):480-8.
8. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis*. 2010;8(1):8.
9. Molyneux A. Nicotine replacement therapy. *BMJ*. 2004;328(7437):454-6).