

L'Opinione

Spazio aperto ad apporti critici e di opinione provenienti dalle più diverse voci della Tabaccologia italiana e internazionale



Il mito della dipendenza da nicotina

The myth of nicotine addiction

Robert Molimard

Ove Ferno, chimico svedese della compagnia LEO, spiegò in una intervista la saga dello sviluppo delle gomme alla nicotina, dal 1967 fino al brevetto del 1978. [1]. Basandosi su un'auto-osservazione, si convinse che la nicotina fosse il fattore determinante della dipendenza da tabacco. Ma il team di Russell a Londra, metteva già in discussione tale teoria [2].

Semplici osservazioni potrebbero bastare per rispondere al quesito di come la nicotina da sola possa indurre la forte dipendenza dal tabacco:

- Generalmente quando un chimico isola da una pianta una molecola attiva che dà dipendenza, le persone affette da dipendenza cercano di procurarsela immediatamente (morfini dall'oppio, cocaina dalle foglie di coca, tetraidrocannabinolo dalla cannabis,...).
- Conosciamo la nicotina da un secolo e mezzo. È stata estratta, sintetizzata, usata come insetticida, ma non possediamo osservazioni sul suo utilizzo come droga.
- Durante le guerre, quando il tabacco era raro e di limitata disponibilità, non avevamo dati sull'aggiunta di nicotina a foglie secche di altre piante come assenzio, noce o altro, utilizzate al posto del tabacco.
- In tali circostanze non ci è mai pervenuto alcun contrabbando o traffico di nicotina.
- La nicotina pura può essere acquistata da compagnie chimiche (Fluka) al prezzo di 440 euro al litro, per cui con un solo euro verrebbero realizzati 143 pacchetti di 20 sigarette ciascuno. Non esiste "droga" disponibile ad un costo più basso di questo.

Ove Ferno, a Swedish chemist at the firm LEO, told in an interview the saga of the development of nicotine gum, from 1967 to the patent in 1978 [1]. Based on self-observation, he was convinced that nicotine was the factor of tobacco dependence. Yet the team of Russell in London was already questioning the theory [2].

In fact, simple observations could suffice to question that nicotine alone explains the powerful tobacco dependence:

- usually, when a chemist isolates an active molecule from an addictive plant, drug addicts get hold of it quickly (morphine from opium, cocaine from coca leaves, tetrahydrocannabinol from cannabis, etc).
- We have known nicotine for a century and a half. It has been extracted, synthesized, used as an insecticide, yet we have no observation of its use for addictive purposes.
- During wars, when tobacco was rare and its availability limited, we had no reports of addition of nicotine to various dried leaves, wormwood, walnut and so on used as tobacco substitutes.
- Under the same conditions, no smuggling or any kind of traffic of nicotine has ever been reported.
- The pure nicotine can be obtained from chemical companies (Fluka) at a price of €440 per liter, which for 1 euro would make up 143 packs of 20 cigarettes. No "drug" is available at such a low price.

Justification of the galenic forms of nicotine

Nicotine is a natural product, described a long time ago, as was its methods of extraction or synthesis. Nothing re-

Robert Molimard (r.molimard@free.fr)

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine Paris-Sud, Fondateur du DIU de Tabacologie Paris11-Paris 12, Ex-Président Fondateur de la Société de Tabacologie, Directeur du Centre de Tabacologie Paul Guiraud - Villejuif, Responsable de la rubrique "Altertabacologie" du site <http://www.formindep.org>

Giustificazione delle forme galeniche di nicotina

La nicotina è una sostanza presente in natura, descritta tanto tempo fa, come anche i suoi metodi di estrazione e sintesi. Non vi è più nulla da brevettare sulla nicotina. Il prezzo in rapporto a una dose tossica è estremamente basso. Perciò le compagnie farmaceutiche interessate a commercializzarla hanno dovuto affrontare il problema del profitto. Formulazioni semplici per l'ingestione di nicotina come in pillole o soluzioni, sarebbero state di basso costo e non protette da brevetti, quindi fortemente esposte alla competizione. Era assolutamente necessario incrementare una "regolamentazione del prezzo". La risposta venne dallo sfruttamento dell'effetto "first-pass epatico". La discussione riguardava il fatto che la nicotina ingerita venisse assorbita dall'intestino.

La circolazione portale l'avrebbe portata al fegato, dove sarebbe stata distrutta prima di raggiungere il sistema circolatorio, divenendo quindi inefficace. Fu quindi necessario immaginare modi di somministrazione per bypassare il fegato. Dato che le mucose orali e nasali, e la pelle, sono ampiamente vascolarizzate, la nicotina, attraverso queste vie, raggiungerebbe direttamente il cuore destro, da cui giungerebbe poi al cervello passando dal circuito polmonare (un inalatore può dunque riuscirci). In tal modo, divennero brevettabili e di buon profitto gomme da masticare, cerotti, inalatori e spray nasali. Un'obiezione rilevante è che la distruzione della nicotina da parte del fegato, non è totale. Si sa da tempo che un terzo della dose ingerita sfugge e passa direttamente al circolo sistemico [3].

Al pH corporeo, un terzo della nicotina non viene ionizzata ed è molto liposolubile. Ne seguirebbe l'assorbimento da parte dei chilomicroni di grasso attraverso il dotto toracico fino alla confluenza di Pirogoff, bypassando il fegato. Perciò l'ingestione di 4 mg di nicotina in un bicchiere di d'acqua ne porterebbe il 30% nel sangue arterioso, pari a 1,2 mg, che è esattamente la stessa proporzione di una gomma alla nicotina da 4 mg. Da notare che occorrono soltanto da 7 a 9 secondi, affinché la nicotina inalata da un singola boccata raggiunga le aree cerebrali. A ogni inalazione corrisponderebbe un picco di nicotina nel sangue, venendosi quasi a creare dei "lanci" di nicotina a ripetizione a livello encefalico. Tali picchi sono considerati critici per l'instaurarsi e il mantenersi della dipendenza, e spiegano in questo modo il successo delle sigarette. Tuttavia, la tomografia ad emissione di positroni

relating to nicotine is patentable anymore. Its price is extremely low for a toxic dose. Pharmaceutical companies wishing to commercialize it were thus faced with a problem of profitability. Simple formulations for nicotine ingestion, such as tablets or solutions, were inexpensive, unprotected by patents, thus exposed to competition. It was absolutely necessary to increase the "price regulation". The answer came from the exploitation of the effect of liver first-pass. The argument is that ingested nicotine is absorbed through the gut. The portal circulation would bring it to the liver, where it would be destroyed before reaching the systemic circulation. It would therefore be ineffective. Thus it was necessary to imagine routes of administration bypassing the liver. As oral, nasal mucous membranes and skin are drained by peripheral veins, nicotine by these routes

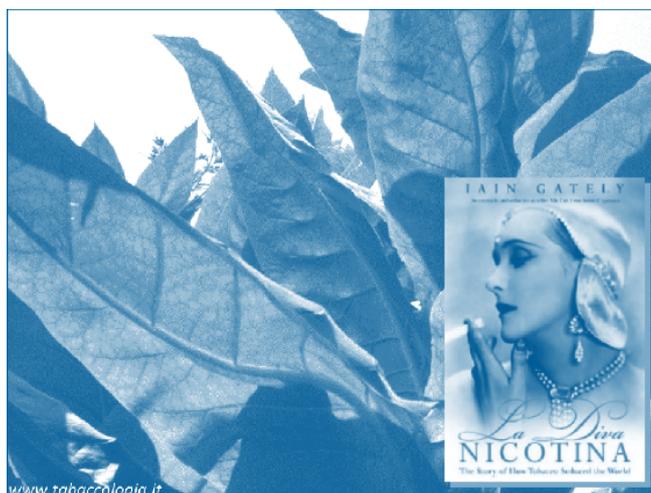
reaches directly the right heart, from which it gets to the brain, after passing the pulmonary circuit (which an inhaler can bypass). Thus patentable and high margins gums, patches, inhalers, nasal sprays were developed. A major objection is that the destruction of ingested nicotine by the liver is not complete. It has long been known that a third of the ingested dose escapes and goes directly to the systemic circulation [3]. At body pH, a third

of the nicotine is not ionized and is very liposoluble. It may follow the absorption of fat chilomicrons through the thoracic duct to the Pirogoff confluent, thus bypass the liver. Thus the ingestion of 4 mg of nicotine in a glass of water would bring 30% of it in the arterial blood, ie 1.2 mg, exactly the amount provided by a 4 mg gum.

It has been pointed out that it takes 7 to 9 seconds only for the nicotine inhaled from a puff to get to the brain. A peak of blood nicotine would be renewed every breath, creating repeated cerebral "shots" of nicotine. These peaks are considered critical to the establishment and maintenance of addiction, and explain the success of cigarette. However, positron tomography showed that these peaks do not exist in the brain. Labelled nicotine accumulates very gradually to reach a maximum in about 5 minutes [4]. More simply, the tobacco chewers or snuffers are extremely dependent, without such peaks.

Commercial development of nicotine

Karl Fagerström, a graduate of psychology in 1975, worked then on his thesis with LEO gum. In 1978, he created a test to evaluate the dependence of smokers, the FTQ (Fagerström Tolerance Questionnaire). The title is neutral and



(PET) ha dimostrato che questi picchi non esistono nel cervello. La nicotina in questione si va accumulando gradualmente fino a raggiungere un livello massimo dopo circa 5 minuti [4]. Molto semplicemente, i masticatori o gli sniffatori di tabacco, ne divengono estremamente dipendenti, pur non avendo tali picchi.



quite incomprehensible, but Fagerström expressed also clearly that the aim was to measure nicotine dependence, which was regarded to explain tobacco dependence [5]. In 1983, he joined the firm, that had become Pharmacia & Upjohn, where he is Director of scientific information on nicotine replacement therapy.

Sviluppo commerciale della nicotina

Karl Fagerström, laureatosi in psicologia nel 1975, lavorò alla sua tesi sulle gomme della LEO. Nel 1978, creò un test per misurare la dipendenza dei fumatori, il questionario FTQ (Fagerström Tolerance Questionnaire). Il titolo è neutro e piuttosto incomprensibile ma Fagerström disse chiaramente che lo scopo sarebbe stato quello di misurare la dipendenza da nicotina, che venne considerata utile per spiegare la dipendenza da tabacco [5]. Nel 1983 fu assunto dalla compagnia che era divenuta "Pharmacia & Upjohn", come direttore dell'informazione scientifica sulla nicotina replacement therapy (NRT).

Il rapporto sulla "dipendenza da nicotina"

Questo rapporto del *Surgeon General* [6], che è alla base dell'intero sviluppo della terapia sostitutiva nicotinic, si basa su un sillogismo:

- Affermazione 1: il tabacco causa forte dipendenza.
- Affermazione 2: il tabacco contiene nicotina, un veleno neurotrofico raro in altre piante.
- Conclusione: la nicotina è responsabile della dipendenza dal tabacco.

Ma si tratta di un puro sofisma. Il tabacco contiene tante altre sostanze che potrebbero agire in sinergia con la nicotina, per cui non è possibile pervenire a una tale conclusione. Inoltre, in questo enorme volume con 3.200 riferimenti bibliografici, cercheremmo invano un singolo articolo che mostri come l'uomo possa essere dipendente esclusivamente dalla nicotina. D'altro canto, il capitolo sul "trattamento", si concentra immediatamente sulla terapia sostitutiva nicotinic. E poi non avevamo ancora valutazioni di efficacia di questo nuovo trattamento, che la FDA aveva già approvato il marketing delle gomme da 2 mg. Ma il caso era ormai lanciato. Il test sulla dipendenza da nicotina sviluppato da Karl Fagerström venne universalmente distribuito e incluso nelle raccomandazioni del 2003 dell'agenzia francese di sicurezza sanitaria sui prodotti per la salute (AFSSAPS) [7]. Egli contribuì a diffondere il concetto che la dipendenza da tabacco fosse causata dalla nicotina. Tutto ciò giustificava il trattamento con una droga che da un lato soddisfaceva il bisogno del fumatore e dall'altro non comportava alcuno dei pericoli del fumo.

Si trattò di un eclatante abuso semantico, perchè nessuno dei sei punti del test di Fagerström si riferisce alla

The "Nicotine Addiction" report

This report [6], which provides the basis of the entire development of the "nicotine replacement therapy", is based on a syllogism:

- *Premise 1: Tobacco causes a powerful addiction;*
- *Premise 2: Tobacco contains nicotine, a poison neurotoxic rare in other plants;*
- *Conclusion: Nicotine is responsible for tobacco dependence.*

But this is in fact pure sophistry. Tobacco contains so many other substances, which may act in synergy, possibly with nicotine, that we can not draw such a conclusion. Moreover, in this huge book with 3,200 references, we would look in vain for a single article showing that Man can be dependent on nicotine only. On the other hand, the "Treatment" chapter focuses immediately on the "Nicotine replacement therapy". But then we did not have any hindsight about the efficiency of this new treatment, because the FDA had just approved the marketing of the 2 mg gum.

But the case was launched. The "Test of Nicotine Dependence" developed by Karl Fagerström was universally distributed, including in the 2003 AFSSAPS recommendations [7].

He contributed to implant the idea that tobacco dependence was caused by nicotine. This justified treating with a drug that, while satisfying the need of the smoker, had none of the dangers of smoking.

Yet it is a manifest semantic abuse, because none of the six items of the Fagerström's test refers to nicotine. One in the first 8 items test, later withdrawn as irrelevant, referred to the nicotine yield of cigarettes. A factorial analysis showed quickly that most of the variance was explained by two orthogonal factors: 1 - the precocity of the first cigarette of the day and 2 - the number of cigarettes smoked daily [8]

So this test is a test of cigarette addiction only. This was finally recognized by Fagerström himself, breaking off from his sponsors, after having for years poisoned minds, asking that the title of his test be changed. [9,10]

Is nicotine addictive?

It is the key question. We can already note that there is no example of any initial use of nicotine alone as a "drug", while addicts are quick to adopt the purified molecules extracted from plants on which they are dependent. The

nicotina. Uno nei precedenti 8 punti del test, poi considerato irrilevante, riguardava l'ammontare di nicotina nelle sigarette. Un'analisi fattoriale mostrò chiaramente che la maggior parte della varianza era spiegata da due fattori ortogonali: 1) la precocità della prima sigaretta della giornata e 2) il numero di sigarette fumate giornalmente [8].

Quindi si tratterebbe di un test esclusivamente improntato sulla dipendenza dalle sigarette. Ciò fu infine riconosciuto dallo stesso Fagerström, che si distaccò dai suoi sponsor, dopo avere per anni influenzato il pensiero scientifico, chiedendo che il titolo fosse cambiato [9,10].

La nicotina crea dipendenza?

Questa sarebbe la domanda principale. Per prima cosa si può osservare che non abbiamo alcun esempio di uso di nicotina da sola come "droga", quando invece i dipendenti da altre sostanze fanno presto ad usare le molecole purificate estratte da piante dalle quali sono dipendenti. Una possibilità potrebbe essere la persistenza di una dipendenza residua alla sola nicotina, indotta in ex-fumatori dal loro precedente uso del tabacco.

Nonostante la nicotina sia stata disponibile da tempo come insetticida, non abbiamo esempi del suo uso come sostitutivo in periodi di carenza di tabacco.

In principio, in ricerche sulla gomma alla nicotina contro l'effetto placebo, la percentuale di soggetti che smetteva di fumare ma che continuava a masticare la gomma rispetto al gruppo placebo era esattamente identico, sia che prendessero una gomma attiva che una al placebo, la differenza è tra il 44% per la prima e il 42% per la seconda [11].

Due fattori sono stati presi in considerazione per spiegare tale alta percentuale in entrambi i gruppi:

- L'abitudine a masticare.
- La paura di riaccendere una sigaretta se avessero smesso di masticare la gomma.

L'uso prolungato di prodotti a base di nicotina tra fumatori molto dipendenti è davvero raro e discutibile. Dopo un anno, solo il 6% usava ancora la gomma [12]. Uno studio del 2007 conferma la bassa percentuale dell'uso prolungato. Su 1.518 pazienti, solo 76 (il 5%) continuavano ad usare nicotina dopo un anno, il 2% per i cerotti, il 7% per le pillole sublinguali, l'8% per le losanghe, l'8% per gli inalatori, il 9% per le gomme e il 13% per gli spray nasali [13].

I fumatori fortemente dipendenti dal tabacco non mostrano una forte dipendenza da nicotina, come evidenziato dalle piccole percentuali di chi usa cerotti a lungo termine. Quando vi si associa la stimolazione sensoriale, la percentuale aumenta ma rimane ben al di sotto di ciò che ci si potrebbe aspettare con la sostituzione di una pianta che crea dipendenza con la sua molecola attiva. Ma in generale la molecola attiva crea maggiore dipendenza rispetto alla pianta d'origine, e spesso ne soppianta l'uso.

Il fenomeno della "titolazione nicotinic" fa sorgere una forte discussione in favore della ricerca da parte del fumatore di una dose di nicotina ottimale. Se gli cambia-



only possibility is the persistence of a residual addiction to nicotine alone, induced in ex-smokers by their prior use of tobacco. Although it has long been available as an insecticide, we have no example of using nicotine as a substitute during periods of tobacco shortage. In early studies on nicotine gum against a placebo, the percentage of subjects who stopped smoking but continue to chew the gum after a year is virtually identical, whether they were taking active gum or gum placebo, ie 44% and 42% [11].

Two factors may be invoked to explain such a high percentage in both groups:

- *A chewing habit.*
- *The fear of lighting a cigarette if they stop chewing the gum.*

The long-term use of nicotine replacement among former smokers previously very addicted is pretty rare and questionable. After a year, only 6% were still using the gum. [12]. A 2007 study confirms the low level of prolonged use. Out of 1,518 patients, 76 (5%) only continued to use nicotine after one year, whose 2% as patches, 7% sublingual tablets, 8% lozenges, 8% inhalers, 9% gums, and 13% nasal sprays [13]. Very addicted tobacco smokers do not show a strong addiction to nicotine, as evidenced by the very small percentage of longtime users of patches. When sensory stimulation is associated, this percentage increases, but remains well below what would have been expected from the substitution of an addictive plant by its purified active molecule. Instead, the active molecule is much more addictive in general than the original plant, and even often supplants its use.

The "Nicotine titration" phenomenon is a strong argument in favor of research by the smoker of a satisfactory optimal dose of nicotine. Thus, if we change his cigarettes, he modifies his smoking parameters to keep constant his nicotine dose [14]. Smokers are able to extract the same amount of nicotine from low and high yield cigarettes [15].

In my laboratory, Caroline Cohen showed that when smoking at the same pace in 30 minutes two different ciga-

mo le sigarette, egli modifica le modalità del fumare in modo da mantenere costante la sua dose di nicotina [14]. I fumatori sono capaci di estrarre lo stesso ammontare di nicotina dalle sigarette sia ad alto che a basso contenuto [15]. Nel mio laboratorio, Caroline Cohen dimostrò che dopo aver fumato ad uno stesso ritmo due sigarette con pari produzione di CO e catrame ogni 30 minuti, sigarette ad alto contenuto di nicotina venivano fumate non completamente rispetto alle sigarette abituali.

Spontaneamente dopo aver fumato queste sigarette, i fumatori accendevano la propria sigaretta con maggiore ritardo e non fumandola del tutto. Non gradivano affatto sigarette ad alto contenuto di nicotina, che avvertivano come sgradevoli. Se ne può dedurre che la nicotina possa portare ad un effetto "di sazietà", non "di ricompensa" [16].

Inoltre, in tutti in miei test sui ratti la nicotina ha prodotto sensazioni sgradevoli con regolarità. È possibile dunque ipotizzare che il fenomeno "titolazione quantitativa", piuttosto che esprimere la ricerca di una minima dose di ricompensa (effetto soglia), esprime piuttosto un "effetto tetto", che ne fa limitare il consumo prima che la dose divenga sgradevole. Nel caso in cui il fumatore poteva regolare la propria assunzione di nicotina, era logico provare a migliorare il successo della terapia sostitutiva nicotinicca regolando la dose in base a quella assorbita spontaneamente dal fumatore, calcolata dalla cotinina salivare. Il risultato fu assolutamente negativo [17].

La nicotina è efficace come terapia?

Una maggioranza di pubblicazioni concorda nel sostenere che la gomma alla nicotina migliora il successo dei tentativi per smettere di fumare. Tuttavia, la percentuale di chi si astiene rimane bassa. Così, una metanalisi di 14 trials randomizzati ha dimostrato che, in un contesto specialistico, il successo delle gomme alla nicotina contro il placebo, erano rispettivamente 27% versus 18% dopo 6 mesi, e 23% versus 13% dopo 12 mesi. Ma le percentuali di successo sono molto meno brillanti nella pratica medica generalista, 17% versus 13% dopo 6 mesi e il 9% versus 5% dopo 12 mesi [18].

Riguardo ai cerotti, una metanalisi di 17 studi (N=5098) è piuttosto favorevole, il 27% contro il 13%, a fine trattamento, e il 22% contro il 9% a distanza di 6 mesi [19].

Una più ampia metanalisi del gruppo Cochrane nel 2008, offre risultati che confermano lo stesso ordine di grandezza. Venne realizzata su 40.000 fumatori in 132 studi, seguiti per almeno 6 mesi. Per tutti, una media RR=1,58 (da 1,50 a 1,66): 1,43 per la gomma, 1,66 per il cerotto, 1,90 per l'inalatore, 2,00 per le pastiglie e 2,02 per lo spray nasale [20]. Ma un'altra metanalisi di 7 studi portò a risultati molto meno brillanti. Quattro riguardavano la gomma, due l'inalatore e uno lasciava la scelta libera. Un numero di 2.767 fumatori vennero trattati per un periodo da 6 a 18 mesi, seguiti poi nell'arco di 12 - 26 mesi. Solo 6,75% furono astinenti a 6 mesi, in rapporto alla metà di quelli che assunsero placebo [21].

rettes yielding equal CO and tar, the high-yield cigarettes were smoked less completely than regular cigarettes, and that smokers spontaneously lighted their own cigarettes later and smoked them less completely. They did not like at all these high-yield cigarettes, which they felt frankly aversive.

Thus nicotine has a satiating, but not a rewarding effect, [16]. Also, in all my tests on rats, nicotine has been shown regularly aversive. We can therefore hypothesize that the titration phenomenon, rather than expressing the research of a reward minimal dose (threshold effect), rather express a "ceiling effect", limiting consumption before the dose becomes aversive.

In the event that the smoker could adjust his absorption of nicotine at a personal best, it was logical to try to improve the success of nicotine replacement therapy by adapting the dose to that absorbed by the smoker spontaneously, calculated from the salivary cotinine. The result is absolutely negative [17].

Is nicotine efficient?

A large majority of publications agree that nicotine gum improves the success of quit attempts. However, the percentage of abstainers remains at a low level. Thus, a meta-analysis of 14 randomized trials found that, in specialized consultations, the success of nicotine gum and placebo were respectively 27% vs 18% at 6 months and 23% vs 13% at 12 months. However, this success rate is much less bright in general practice 17% vs 13% at 6 months, and 9% vs 5% at 12 months [18].

Regarding patches, a meta-analysis of 17 studies (N = 5098) is quite favorable, 27% vs 13% at the end of treatment, 22% vs 9% at 6 months [19].

A very large meta-analysis by the Cochrane group in 2008 gives results that also support the same order of magnitude. It covered 40,000 smokers in 132 studies, followed during at least 6 months. For all RR = 1.58 (1.50 to 1.66), ie 1.43 for gum, 1.66 for patch, 1.90 for inhaler, 2.00 for tablets and 2.02 for the nasal spray [20].

However, another meta-analysis of 7 studies found results much less bright. Four dealt with gum, two with inhaler and one left free choice. The 2,767 smokers were



Comunque, alcune obiezioni attenuano questi risultati di prove in doppio cieco randomizzate, che nonostante siano congruenti, restano tuttavia modeste, per una media di 1,6 volte l'effetto placebo:

1. In teoria, se la prova in doppio cieco fosse rigorosa, i fumatori non sarebbero in grado di riconoscere quale prodotto stessero assumendo in più del 50% dei casi. Quindi si deve chiedere a loro. Essi conoscono bene, come fumatori, gli effetti della nicotina e sono spesso in grado di indovinare bene quale prodotto hanno ricevuto. Infatti, la qualità del doppio cieco non è solitamente verificata. [22].
2. Paragonata a studi indipendenti, i risultati di prove sponsorizzate dalle compagnie produttrici, sono molto spesso significativi, con una ratio maggiore [23]. Soprattutto i risultati tendono ad essere pubblicati su Journals ad impatto più ampio [24].
3. Errori sistematici di pubblicazione sono difficili da essere verificati, così come negli studi in cui non vengono sistematicamente dichiarati. Perciò coordinai uno studio multinazionale sul cerotto alla nicotina, che venne rigorosamente effettuato da una compagnia specializzata in prove cliniche (Besselaar). Siccome i risultati non andarono a supporto del prodotto, la compagnia che finanziò tale studio, non lo pubblicò.

Inoltre, sin da quando la "Nicotine Replacement Therapy (NRT)" cessò di essere rilasciata su esclusiva prescrizione medica e fu venduta liberamente, senza associarvi alcun tipo di supporto psicologico, la loro efficacia non fu più sostenibile dopo 3 mesi [25]. Diverse metanalisi hanno esaminato questo problema. Una di queste si incentrò su quattro studi randomizzati che paragonavano il cerotto alla nicotina al cerotto placebo, con un OR di 2,5 per quello alla nicotina. Nei quattro studi che paragonavano la prescrizione medica con il libero acquisto, incluso due prove randomizzate, i risultati non furono affatto omogenei. Se combinati, la differenza non era significativa (OR = 1,4% CI: 0,6 fino a 3,3). A lungo termine (dopo 6 mesi), i tassi di astinenza divenivano ridicoli, non affatto omogenei attraverso i vari studi (1% fino all'11%) [26].

Una revisione metodologica della letteratura sull'interesse dei sostituti della nicotina venduti fra la popolazione senza prescrizione medica, rivela molti problemi, fra cui la disponibilità di prodotti sostitutivi gratis, mancanza di valutazione sulla qualità del doppio cieco, mancanza di attento monitoraggio, così come anche limiti rilevanti della meta-analisi. Questa revisione concluse che la superiorità dei sostituti della nicotina per smettere di fumare senza ulteriore aiuto non è dimostrata in modo convincente [27].

Un aspetto importante è l'efficienza di gruppi specifici di coorte inseriti negli studi. In un questionario inviato nel 1998 ai partecipanti di un gruppo specifico di studio iniziato nel 1989, i 1.954 che risposero erano fumatori in quell'anno. Il 36% di loro usò sostituti della nicotina, allora disponibili senza prescrizione medica (10% gomma,

treated for 6 to 18 months, followed for 12 to 26 months. Only 6.75% were abstinent at 6 months, as opposed to half for those on placebo [21].

However, some major objections temper these results of randomized double-blind trials. Although supportive, they remain modest however, averaging 1.6 times the placebo effect:

1. *In theory, if the double-blind was strict, smokers should not be able to guess what product they received in more than 50% of cases. So just ask them. They know from smoking the effects of nicotine, and are often able to guess right. In fact, the quality of the double-blind is not verified usually [22].*
2. *Compared with independent studies, the results of trials funded by industry are more often significant, with greater odds ratios [23]. More, the results tend to be published in journals with broader impact [24]*
3. *Publication bias is difficult to calculate, as the trials are not systematically reported. Thus, I personally coordinated a multinational study on a nicotine patch. It was remarkably performed by a company specializing in clinical trials (Besselaar). As the results were not favorable, the company that had financed the study did not publish it.*

Moreover, since the "NRT" ceased to be delivered on prescription only and were freely sold "over the counter" without any psychological support, their efficiency is no longer detectable after 3 months [25].

Several meta-analysis have examined this issue. Thus, one focused on four randomized studies comparing a nicotine patch to a placebo patch, with an OR of 2.5 for nicotine. In four studies comparing prescription to over-the-counter purchase, including two randomized ones, the results are by no means homogeneous. Combined, the difference is not significant (OR = 1.4, 95% CI: 0.6 to 3.3). In the long term (beyond 6 months) abstinence rates are miserable, very inhomogeneous across studies (1% to 11%), overall 7% (95% CI: 4% to 11%) [26].

A methodological review of the literature on the interest of nicotine substitutes sold without prescription in the actual population reveals many flaws, including the provision of free substitutes, no assessment of the quality of the double-blind, lack of careful monitoring, as well as important limitations of meta-analysis. This review concluded that the superiority of over-the-counter nicotine substitutes to stop smoking without help is not convincingly demonstrated [27].

An important aspect is the efficiency in cohort studies. In a questionnaire sent in 1998 to the participants of a cohort established in 1989, 1,954 responders were smokers in 1989. 36% had used nicotine substitutes, then available without a prescription (10% gum, 16% patch, and 10% both). Their success rate was 30%, against 39% among non-users ($p < 0.01$). The authors conclude that this prob-

16% cerotto, e un 10% di entrambi). Il loro tasso di successo fu del 30% contro il 39% di chi non ne usava ($p < 0.01$). Gli autori conclusero che questo probabilmente riflette una tendenza da parte di fumatori fortemente dipendenti, che non riescono ad interrompere l'uso di nicotina [28]. Un altro studio prospettico, della Harvard School of Medicine fu realizzato reclutando per telefono, in modo random, fumatori che avevano smesso negli ultimi due anni. Furono intervistati tra gennaio 2001 e giugno 2002, poi, successivamente tra gennaio 2003 e giugno 2004 e, infine, fra gennaio 2005 e giugno 2006, i loro tassi di astinenza furono valutati sulla base del fatto che avessero fatto uso di sostituti di nicotina e avessero avuto eventualmente contatti con figure professionali, in combinazione o meno. La conclusione è scoraggiante. Non fu osservato alcun effetto sul mantenimento dell'astinenza, indipendentemente dal tipo di trattamento usato [29].

I teenager costituiscono una popolazione in cui l'efficacia di un trattamento è di particolare importanza. Una metanalisi incluse sei prove randomizzate controllate che coinvolgevano 816 fumatori fra i 12 e i 20 anni di età. Non si osservò alcun aumento significativo dell'astinenza a breve termine (12 settimane) e nemmeno dopo un follow-up di 26 settimane [30].

Il problema finanziario

Rimborsabilità

Inizialmente le gomme alla nicotina dovevano potersi acquistare solo su prescrizione medica. Fu una enorme barriera alla loro diffusione e ancor più quando la National Health Insurance non accettò di rimborsarle. Tale tendenza era logica. La nicotina in sé non è un trattamento del cancro al polmone, di patologie cardiache o di malattie polmonari cronico ostruttive (PCO). Lo sarebbe ma in modo molto indiretto, forse e senza certezze, e nel lungo termine potrebbe contribuire alla prevenzione. Ma l'assicurazione ha sempre rifiutato di assumersi responsabilità in ambito di prevenzione, perché avrebbe a che fare con una popolazione molto ampia, e quindi particolarmente onerosa. Sostiene che la prevenzione rientra nelle responsabilità delle regolamentazioni della salute pubblica.

Per l'impossibilità di ottenere rimborsi, le compagnie farmaceutiche hanno fatto lobby affinché i prodotti a base di nicotina fossero venduti senza prescrizione medica, obiettando su quanto fosse illogico il permesso di acquisto di tabacco senza controllo o limite. Avendo avuto successo, fu loro permesso di pubblicizzare questi prodotti attraverso i media, altrimenti vietato in caso di prodotti su prescrizione medica. Ma nonostante le intense campagne televisive, mentre nessun dipendente da eroina aveva bisogno di pubblicità televisiva o sugli autobus, per scoprire che la codeina era in grado di portare sollievo ai sintomi di astinenza, i fumatori non furono convinti, le vendite di nicotina non presero il volo e non aumentò l'efficacia generale dell'astensione dal fumo.

La lobby farmaceutica esercitò successivamente una for-

ably reflects a tendency of highly dependent smokers, who can not stop themselves, to use nicotine [28].

Another prospective study from the Harvard School of Medicine was to recruit by phone, randomly, smokers who quit in the last two years. Interviewed between January 2001 and June 2002, then in a second wave between January 2003 and June 2004, and finally between January 2005 and June 2006, their rate of abstinence was evaluated according to whether they had used nicotine substitutes and possibly advice by professionals, both or alone. The conclusion is disappointing. No effect was observed on the maintenance of abstinence, regardless of the treatment used [29].

Teenagers are a population in which the efficiency of a treatment is of particular importance. A meta-analysis included six randomized controlled trials involving 816 smokers aged 12 to 20 years. No significant abstinence increase was observed, nor short-term (12 weeks) nor after a 26 weeks follow-up [30].

Financial issue

Reimbursement

Initially, nicotine gums should be delivered on prescription. It was a major barrier to their diffusion, all the more so since the National health insurance did not accept reimburse them. This attitude was logical. Nicotine is not a treatment for lung cancer, myocardial or COPD. It is therefore very indirectly, uncertainly and on the long run that it could possibly prevent them. But the insurance has always refused to take responsibility for preventing, because it deals with large populations, and is therefore particularly expensive. It considers that it is the responsibility of public health policies.

Unable to obtain a refund, pharmaceutical companies have lobbied for nicotine to be obtained without prescription, arguing that it was illogical to be allowed to buy it as tobacco without control or limit. Having succeeded, they were therefore allowed to advertise in the media for these products, which is prohibited for prescription drugs. But despite intense television campaigns, while no heroin addict ever needed publicity on television or on buses to discover that codeine was able to somehow relieve his withdrawal symptoms, smokers were not convinced, nicotine sales did not soar, and the overall efficiency on quitting was not increased.

Lobbying then made strong pressure on the government to circumvent the prohibition against reimbursement. Drugs for smoking cessation were then presented as necessities, so that in February 2007, the government decided to grant a subsidy of €50 per year per smoker to allow the purchase of nicotine replacement therapy, reaching €150 for pregnant women. Just arrived on the market, varenicline immediately benefited from this provision, to be removed from it in June 2011 due to the increase in accidents attributed to this product. Obviously, it is health insurance that has to pay. But despite this disguised reimbursement, firms

te pressione sullo stato per eludere la proibizione contro i rimborsi. I prodotti per smettere di fumare furono quindi presentati come necessità, cosicché nel febbraio 2007 lo Stato decise di offrire un sussidio di € 50 l'anno per le fumatrici in gravidanza. Subito arrivò sul mercato la Vareniclina che beneficiò immediatamente di tale sostegno, ma fu poi rimosso nel giugno del 2011 per un aumento di effetti indesiderati attribuiti a tale prodotto. Ovviamente è l'assicurazione alla salute che deve pagare. Ma nonostante questo dissimulato rimborso, le compagnie continuarono a disseminare pubblicità, a volte in modo indiretto, come per la Vareniclina. "Ho fermato il fumo col mio medico!" era una campagna Pfizer con la partnership di varie società mediche.

Dispensazione gratuita

Un passo più vicino ad ottenere un supporto all'acquisto per tali prodotti fu che i fumatori potevano ottenerle gratuitamente, ovviamente a spese della sanità pubblica. Pochissime pubblicazioni hanno valutato l'impatto della gratuità della terapia sostitutiva nicotinicica sul successo a smettere. La prima riguardava appena 375 fumatori e si poteva leggerne solo il riassunto. Non specificava la distribuzione dei gruppi. Il datore di lavoro forniva il prodotto. Dopo un anno, il successo fu del 38% contro un 27% in favore della nicotina gratis [31].

Un ampio studio francese venne condotto nei Centri di sanità pubblica. Furono formati due gruppi. Nei 22 centri del gruppo intervento, furono 1.585 i fumatori (38% dei possibili partecipanti) che accettarono di partecipare allo studio. Ricevettero un documento di idoneità a ricevere un trattamento gratuito da parte di un farmacista, per tre mesi, sia in gomme che in cerotti, a loro scelta. Nei 25 centri del gruppo di controllo, 2.597 fumatori (45.9% dei possibili partecipanti) ricevettero solamente dei consigli generici. Dopo 6 mesi fu inviato loro un questionario per valutare l'evoluzione della dipendenza dal fumo, e ritornarono appena il 26% dei questionari dai due gruppi. Il 29,9% del gruppo di intervento dichiarò di avere smesso di fumare contro il 10,3% del gruppo di controllo [32].

Si trattava di un open study sull'effetto dei prodotti a base di nicotina paragonati a un gruppo di controllo che riceveva solo consigli. I successi erano quasi paragonabili ad altri studi simili e ad alcune valutazioni *versus placebo*, ma questo studio non analizzava in alcun modo gli effetti dei prodotti a base di nicotina offerti gratuitamente, perciò non poteva considerarsi specificamente a favore della gratuità. Costruire un protocollo sperimentale che non comporti simili critiche su questo argomento è quasi impossibile. Comunque venne eseguita una modalità diversa. La premessa era di offrire cerotti gratuitamente per trattamenti di varia durata: 2, 4, 6 e 8 settimane su fumatori abbastanza motivati e che avevano già chiamato una linea telefonica di aiuto per smettere di fumare. I risultati furono raccolti via telefono dopo 12 mesi e non si osservò alcuna relazione fra la dose inviata e la percentuale di suc-



De Prade, *Histoire du tabac*, Paris, 1677.

kept on to disseminate advertising, sometimes indirectly as for varenicline. "Tobacco, I stopped with my doctor!" was a Pfizer campaign launched with the partnership of various medical societies.

Free providing

A step closer to get support of these medications by the community is that smokers can get them for free, obviously at the expense of health insurance. Very few publications have evaluated the impact of free nicotine replacement therapy on quit success. The oldest one covers only 375 smokers. I could read the abstract only. It does not specify the distribution of groups. The employer provided the product. After a year, the success was 38% vs 27%, in favor of free nicotine [31]. Large French study was conducted in the Health Insurance Centers. Two groups were formed. In the 22 centers of the group "intervention", 1,585 smokers (38% of the eligible ones) agreed to enter the study. They received a document enabling them to get from a pharmacist a free treatment for 3 months, with gum or patch as they prefer. In the 25 control centers, 2,597 smokers (45.9% of the eligible ones) received the minimum advice only. A questionnaire was sent home after 6 months to assess the evolution of smoking. 26% of questionnaires were returned in the 2 groups. 29.9% in the intervention group declared having stopped smoking vs 10.3% in the control group [32].

This is an open study of the effect of nicotine drugs compared to a control group receiving only an advice. Successes are quite comparable to similar studies, even to some trials against placebo. This study does not analyze in any way the effect of free nicotine drugs, and can not plead in their favor. To build an experimental protocol that does not lend itself to such criticism is impossible on such an issue.

cesso. Gli autori appresero che non vi erano conclusioni certe e che sarebbero stati necessari ulteriori studi [33].

Effetti della nicotina

Sembra chiaro che la nicotina non è il solo fattore responsabile della dipendenza da tabacco, ma non è una molecola inerte. Alcuni fumatori possono beneficiare dei suoi effetti farmacologici poiché, sebbene non determini la dipendenza, è comunque uno dei fattori in grado di mantenerla.

Glicemia

La nicotina aumenta rapidamente il glucosio nel sangue attraverso la mobilizzazione del glicogeno epatico per azione adrenergica. Attraverso la via umorale, rilascia adrenalina per azione diretta sulle vie midollari adrenergiche. Per via nervosa stimola il neurone post gangliare simpatico che invia gli stimoli glucosecretori al fegato. Così la prima sigaretta del mattino aumenta il livello di glucosio nel sangue molto più velocemente di quanto non faccia la colazione. Ciò è confermato da uno studio non pubblicato sul cerotto a cui ho già fatto riferimento. Ai soggetti venne fatto un checkup su un digiuno biologico al mattino prima di applicare il primo cerotto e un controllo dopo 6 settimane di trattamento. Il glucosio nel sangue nei 76 soggetti che avevano smesso non era cambiato dal valore iniziale, mentre nei 218 di quelli che erano ritornati alle loro sigarette, era aumentato del 4,7% ($p < 0.001$). Questo dimostra l'effetto iperglicemico della nicotina. E se consideriamo solo i soggetti che ricevettero il cerotto placebo, il glucosio iniziale nel sangue nei 25 che smisero, fu di 5mOs/l, mentre quello dei 101 che non smisero era più basso, cioè di 4.6 mOs/l. Come se alcuni fumatori lievemente ipoglicemici non riuscissero a resistere alla privazione delle loro sigarette. Quindi cominciano a desiderare cibo. Mangiare diventa l'unico modo per gestire la situazione, con un conseguente aumento di peso corporeo, il quale porta a riaccendere la sigaretta [34,35].

Questo può spiegare alcuni successi terapeutici della nicotina, generalmente limitati alle prime settimane di astinenza, prima i fumatori equilibravano la loro glicemia fumandosi una sigaretta.

Stimolazione

Molti fumatori dicono che fumare li stimola, li mantiene svegli, li aiuta a lavorare, fisicamente ed intellettualmente. Si tratta di un'azione stimolante della nicotina sul *locus coeruleus* [36].

Quando smettono di fumare, alcuni fumatori sperimentano un decremento nell'efficienza, e trovano sollievo nella nicotina farmaceutica. Inoltre, le pastiglie di glucosio hanno un effetto favorevole sul desiderio di fumare [37,38].

Pertanto l'ipoglicemia non può considerarsi un fattore che induce alla dipendenza da tabacco, nonostante la sua correzione del glucosio aiuti ad alleviare i sintomi dell'astinenza.

However, a different approach was performed. The premise was to supply free patches for treatments ranging from 2, 4, 6 and 8 weeks to smokers motivated enough to have already called a cessation helping line. Results were judged by telephone contact after 12 months. No relationship between the dose and the success was observed. The authors acknowledge that no firm conclusions can be drawn and further studies are needed [33].

Nicotine effects

It seems clear that nicotine is not the only factor of tobacco dependence. But it is not an inert molecule. Some smokers can take advantage of its pharmacological effects, although it does not create any dependence, while being one of the factors capable of maintaining it.

Glycaemia

Nicotine rapidly increases blood glucose by mobilizing hepatic glycogen by adrenergic actions. By humoral way, it releases adrenaline by direct action on the adrenal medulla. By nervous way, it stimulates the post ganglionic sympathetic neuron that sends the glucosecretory nerves to the liver. Thus, the first cigarette of the day increases blood sugar more quickly than breakfast. This is confirmed by the unpublished study on a patch to which I have referred. Subjects had a biological fasting checkup in the morning before laying their first patch, and a control after 6 weeks of treatment. Blood glucose in the 76 success had not changed since the initial value, while in the 218 who had returned to their cigarettes, it had increased by 4.7% ($p < 0.001$). This demonstrates the hyperglycaemic effect of nicotine. However, considering only the subjects who received the placebo patch, initial blood glucose in the 25 who succeeded was 5 mOs/L, while that of the 101 failures was lower, at 4.6 mOs/L. Everything happens as if some slightly hypoglycemic smokers had not supported the deprivation of their cigarettes. Hence they endure food craving. Eating is then the only way to cope with it, with body weight gain as a consequence, which in turn pushes to light a cigarette [34, 35].

This may explain some therapeutic success of nicotine, generally limited to the first weeks of abstinence, before smokers equilibrate again their glycaemia by having a cigarette.

Stimulation

Many smokers say that smoking stimulates them, keeps them awake, helps them working, physically and intellectually. This is clearly a stimulant action of nicotine on the locus coeruleus [38]. As they stop smoking, some smokers may experience a decrease in efficiency, and find an improvement by the pharmaceutical nicotine. Besides, glucose tablets have a favorable effect on the desire to smoke [37]. However, a randomized study has shown no effect on abstinence [38].

This shows that hypoglycemia is not a factor in tobacco

Rilassamento

Una maggioranza di fumatori afferma che fumare li rilassa. Sembra paradossale, perché in contrasto con l'effetto della stimolazione centrale adrenergica, come osservato per lo stress che, come suggerisce il termine, aumenta invece la tensione muscolare stimolando il tratto reticolo-spinale facilitatorio. Il fenomeno è noto come "paradosso di Nesbitt" e ha ricevuto varie interpretazioni, ma nessuna pienamente soddisfacente [39].

Una risposta a questo problema era già stata data prima della pubblicazione di Nesbitt da parte di Domino [40]. La nicotina, infatti, stimola direttamente l'interneurone di Renshaw nel corno anteriore del midollo spinale. Questo avviene nella inibizione dei motoneuroni α , che rispondono normalmente con un aumento del tono muscolare e della contrazione delle fibre muscolari indotti dalla stimolazione reticolare per la nicotina. Questo comporta un calo del tono muscolare, che viene percepito come vero rilassamento da parte del fumatore. Questo rilassamento ha origine nel midollo spinale, in contrasto con la stimolazione cerebrale. Tale effetto, particolarmente in individui stressati, potrebbe essere percepito dal fumatore come un beneficio, e spiegherebbe anche gli effetti iniziali positivi della nicotina nell'astinenza iniziale. Tuttavia, per la sua azione cerebrale, la nicotina mantiene ansietà e stress, ma tendono a mitigare dopo avere smesso [41].

Il sistema della ricompensa nicotina-cervello

L'esistenza di un sistema "della ricompensa" ha fatto produrre molti lavori sulle relazioni tra prodotti che generano dipendenza, specialmente sul *nucleus accumbens* [42]. Infatti quasi tutte le droghe più conosciute stimolano tali strutture cerebrali, spesso intensamente. La dipendenza da tabacco fu spiegata allo stesso modo per il fatto che, come per altre droghe, la nicotina stimola tali aree, e furono pubblicati molti diagrammi illustrativi dalla stampa popolare. Tuttavia, la stimolazione da nicotina è molto bassa se paragonata a quella dell'amfetamina e della cocaina. È molto difficile ottenere un'auto-somministrazione da parte dei ratti. Ci abbiamo provato per anni senza successo, quando invece era molto semplice con la cocaina. Possiamo farlo solo per sotterfugi, con il rimpiazzo di nicotina come rinforzo dopo avere già indotto una dipendenza, e solo in specie di ratti selezionate. Per estendere il discorso al fumare umano, un modello animale dove la secrezione dopaminica nel *nucleus accumbens* possa variare, dipenderebbe dalla specie e dalla razza ma non sembra sufficientemente giustificato [43]. Nell'uomo infatti, studi sul rilascio di dopamina nello striato sotto l'influenza della nicotina, non portano a chiari risultati. Non c'era quasi differenza sulla concentrazione di dopamina in ciascuna area dello striato esplorata sotto l'influenza della nicotina. Tuttavia, cambiamenti individuali sulla concentrazione di dopamina furono correlati a sentimenti di piacere soggettivi (gioia, entusiasmo), suggerendo che la dopamina possa co-

addiction, although its correction by glucose is beneficial to alleviate the withdrawal effects.

Relaxation

A majority of smokers say that smoking relaxes them, which seems paradoxical as it contrasts with the effect of adrenergic central stimulation, as seen in the stress which, as this term suggests, increases on the contrary the muscle tension by stimulating the facilitatory reticulo-spinal tract. This phenomenon is known as the "Nesbitt paradox", which has received numerous interpretations, but no fully satisfactory either [39]. In fact, the answer was already been given before the Nesbitt's publication [40]. Nicotine directly stimulates the Renshaw's interneuron in the anterior horn of the spinal cord. This results in an inhibition of α motor neurons, which would normally respond by an increase of muscular tone to the contraction of muscle spindles induced by the reticular stimulation by nicotine. This results in a drop in muscle tone, a real relaxation perceived by the smoker. This relaxation originates from the spinal cord, contrasting with the brain stimulation. This effect, particularly in stressed individuals, can be felt by the smoker as a benefit, and also explain the initial positive effects of nicotine in the early abstinence. However, by its brain action, nicotine maintains anxiety and stress, but they tend to mitigate off after quitting [41]

Nicotine and brain reward system

The existence of a reward system has triggered a lot of work on the relations between products that generate dependency, especially the nucleus accumbens [42].

In fact, almost all known drugs stimulate these brain structures, often intensively. Of course tobacco dependence was thus explained by the fact that, like other drugs, nicotine stimulates these areas, and many explanatory diagrams were published in the popular press.

However, stimulation by nicotine is very low compared to amphetamine and cocaine. It is very difficult to obtain self-administration by rats. I have been trying for years unsuccessfully, while I was getting it easily with cocaine. We can do it by subterfuges only, nicotine replacing a reinforcer having already led to addiction, and in selected strains of rats. To extend to human smoking an animal model where dopamine secretion in the nucleus accumbens varies, depending on the species and strain, may not be sufficiently justified [43]. In Man indeed, studies of dopamine release in the striatum under the influence of nicotine do not yield such clear-cut results. There was no overall difference in the concentration of dopamine in any explored striatum areas under the influence of nicotine. However, individual changes in dopamine concentration were correlated with subjective pleasant feelings (joy, fun), suggesting that dopamine may however play a role in the effects of nicotine [44].

On the opposite, a more interesting path seems to be the effects of nicotine on the structures involved in the response

munque giocare un ruolo negli effetti della nicotina [44].

D'altro canto, un sentiero molto interessante sembra essere costituito dagli effetti della nicotina sulle strutture coinvolte nella risposta agli stimoli a fumare, l'amigdala, la corteccia cingolata [45] e le strutture della memorizzazione come l'ippocampo [46].

Così potrebbero interpretarsi i risultati sorprendenti della mia studentessa PhD Caroline Cohen. Dopo aver portato dei ratti ad auto-somministrarsi nicotina intravenosa, vi associò uno stimolo audiovisivo attraverso il premere su una leva, ma la metà dei ratti, smetteva di ricevere nicotina. Mentre ricevevano solo una soluzione salina, questo gruppo smetteva velocemente di premere la leva, dimostrando che lo stimolo visivo da solo non era sufficiente a mantenere il comportamento di auto-somministrazione. Dopo un po' di tempo tolse la nicotina nel primo gruppo. Pur non ricevendo più nicotina, i ratti continuavano a premere la leva, incrementando la frequenza, per un periodo di oltre tre mesi, quando l'esperimento terminò [47].

Venne dimostrato in tal modo che la nicotina è necessaria per l'apprendimento di un comportamento, che persiste in sua assenza, come se la nicotina avesse inciso nella memoria lo stimolo associato. Ciò permette di accendere ulteriori osservazioni sul fatto che fumatori astinenti preferiscano sigarette senza nicotina alle gomme con nicotina [48], e forse spiega perché alcuni ex-fumatori sarebbero appagati con sigarette elettroniche senza nicotina.

Conclusioni

Sfortunatamente non abbiamo alcuna medicina sufficientemente efficace da essere raccomandata, sia che si tratti di nicotina nelle forme più svariate, di bupropione (Zyban) e di vareniclina (Champix). Il livello di evidenza della loro efficacia è molto basso e soggetto a critiche. I medici vengono formati e quasi obbligati a prescrivere tali prodotti a motivo di una parziale letteratura scientifica e per *opinion leader* legati da conflitti di interesse e per una domanda da parte di una popolazione condizionata da riviste e pubblicità a larga audience. Il ruolo delle autorità sulla salute è quello di fornire una informazione scientifica oggettiva su tali prodotti, la cui efficacia è appena superiore all'effetto placebo, ma con conseguenze finanziarie che in modo non necessario pesano sui budget familiari e sulle assicurazioni sulla salute. Una seria analisi sembra incapace di concludere altrimenti dal dire che l'effetto costo/beneficio e il *risk ratio* sono entrambi molto bassi.

Questa è la ragione per cui auspichiamo che i Centri di Ricerca facciano particolare attenzione alla composizione delle equipe, tenendo presente che è sempre difficile trovare esperti indipendenti nel settore del fumo, che non siano collusi e con le industrie del tabacco e con le compagnie farmaceutiche. ■

Traduzione: Dott.ssa Lidia Mangiaracina, certified counsellor, Walla Walla, USA.

Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.

to stimuli to smoke, amygdala and cingulate cortex [45] and on the structures of memorization of such as the hippocampus [46]. Thus could be interpreted the remarkable results of my former PhD student Caroline Cohen. Having obtained that rats self-administer nicotine intravenously, she associated an audiovisual stimulus to pressure of the active lever, but half of the rats no longer received nicotine. While receiving saline only, this group quickly stopped pressing the lever, showing that the visual stimulus was not sufficient to maintain the self-administration behavior. After a while, she suppressed the nicotine in the first group. No longer receiving nicotine, rats kept on pressing the lever, with increasing frequency, for a period exceeding three months, where she stopped the experiment [47].

So nicotine has been shown necessary for taking up the behavior, but it persisted in its absence, as if nicotine had engraved in the memory the associated stimulus. This allows to lighten observations, in which abstinent smokers prefer cigarettes without nicotine to nicotine gums [48], and probably why some ex-smokers are happy with electronic cigarettes that do not contain nicotine.

Conclusion

Unfortunately we do not have any medication efficient enough to be recommended, whether the nicotine in all its forms, bupropion (Zyban) or varenicline (Champix). The level of evidence of their effectiveness is very low and subject to criticism. Doctors are formatted and almost obliged to prescribe these products because of biased scientific literature and opinion leaders bound by conflicts of interest, and by the demand of a population conditioned by large audience magazines and advertising. The role of health authorities is to provide objective information on these products, whose efficiency is hardly more than a placebo effect, but with financial consequences which unnecessarily burden family budgets and Health Insurance. A serious analysis seems unable to conclude otherwise than that the benefit/cost or risk ratio is very low.

This is the reason why we hope that the Research Centers do particular attention to the composition of the teams, keeping in mind that it is always difficult to find independent experts in the field of smoking, and they are not colluding with the tobacco industry and the pharmaceutical companies. ■

Robert Molimard

Disclosure: In accordance with Article L4113-13 CSP, I declare to be free of links of interest with companies and establishments producing or operating health care products or counseling agencies working on these products. I declare that I had before 1998 some links with the pharmaceutical and tobacco industries, that ended since that time.

Acknowledgements: I am very grateful to Mr. Christophe HUETTE for very careful revision of my translation.

BIBLIOGRAFIA

1. Conversation with Ove Fernö. *Addiction* (1994) 89; 10: 1215-26.
2. Kumar R, Cooke EC, Lader MH, Russell MAH. Is nicotine important in tobacco smoking? *Clin Pharmacol Ther* (1977), 21: 520-529].
3. Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polyacrylex gum. *Clin. Pharmacol. Therap.* (1987)41: 467-73].
4. Rose JE, Mukhin AG, Lokitz SJ, Turkington TJ, Herskovic J, Behmb FM, GargCS, Gargc PK Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PET and cigarettes containing 11C-nicotine. *PNAS*, (2010). 107, 5190-5.
5. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* (1989) Apr;12(2):159-82.].
6. Surgeon General. The health consequences of smoking. *Nicotine Addiction. A report of the Surgeon General* (1988). 1 vol. 639p
7. http://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/24.AfSSAPS_reco_de_bone_pratique.pdf
8. Heatherton T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., & Rickert, W. (1989). Measuring the Heaviness of Smoking: Using Self-Reported Time to First Cigarette of the Day and Number of Cigarettes Smoked per Day, *British Journal of Addiction*, 84, 791-799.
9. Fagerström KO. Tobacco or nicotine dependence. *Tabaccologia* 2003;1: 6. [Http://www.tabaccologia.it/PDF/1_2003/3_1_2003.pdf](http://www.tabaccologia.it/PDF/1_2003/3_1_2003.pdf)
10. Fagerström KO. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research Advance Access published October 24, 2011*
11. Jarvis MJ, Raw M, Russell MA, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *BMJ (Clin Res Ed)* (1982) 285 (6341): 537-40.
12. Shiffman S, Hughes JR, Di Marino ME, Sweeney CT. Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking. *Addiction* (2003) 98, 1747.
13. Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: Effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Preventive Medicine* 2007; 44: 230-234.
14. Russell MAH, Sutton SR, Feyerabend C, Saloojee Y. Smokers response to shortened cigarettes. Dose reduction without dilution of tobacco smoke. *Clin. Pharm. Therap.* (1980) 27 (2): 210-8.
15. Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Jacob P III, Jones RT, Osman AL: Smokers of low yield cigarettes do not consume less nicotine. *New Eng. J. Med.* 1983; 139-42.
16. Cohen C: Facteurs pharmacologiques de la dépendance à l'égard du tabac. Thèse Doctorat Sciences. PARIS XI-ORSAY. (1989); 214p
17. Berlin I, Jacob N, Coudert M, Perriot J, Schultz L, Rodon N. Adjustment of Nicotine Replacement Therapies According to Saliva Cotinine Concentration: the ADONIS trial: A Randomised Study in Smokers with Medical Comorbidities. *Addiction* 2011; 106(4): 833-43.
18. Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987; 2(8549):27-30.
19. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271(24):1940-7.
20. Stead LF, Perera R, BullenC, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
21. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P: Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis *BMJ* (2009); 338:b1024.
22. Mooney M, White T, Hatsukami D The Blind Spot in the Nicotine Replacement Therapy Literature: Assessment of the Double-blind in Clinical Trials. *Addictive Behaviors* (2004) 29: 673-684.
23. Etter JF, Burri M, Stapleton J The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* (2007) 102(5):815-22.
24. Etter JF, Stapleton J : Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high-impact-factor journals. *J Clin Epidemiol* (2009)62(8):831-7.
25. Pierce JP, Gilpin EA : Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002; 288, n°10: 1260-4.
26. Hughes JR, Shiffman S, Callas P, Zhang J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob. Control* (2003) 12(1):21-7].
27. Walsh RA Over-the-counter nicotine replacement therapy: a methodological review of the evidence supporting its effectiveness. *Drug and Alcohol Review* 2008; 27: 529 – 547.
28. Alberg AJ, Patnaik JL, May JW, Hoffman SC, Gitchelle J, Comstock GW, Helzlsouer KJ: Nicotine replacement therapy use among a cohort of smokers. *J Addict Dis* 2005; 24(1):101-13.
29. Alpert HR, Connolly GN, Biener L A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation . *Tob Control* (2013) Jan;22(1):32-7.
30. Kim Y, Myung SK, Jean YJ, Lee EH, Park CH, Seo HG, Huth BY: Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68(3): 219-26.
31. Cox JL, McKenna JP. Nicotine gum: does providing it free in a smoking cessation program alter success rates? *J.Fam Pract* Sep 1990; 31(3):278-80.
32. Kuntz C, Spycykerelle Y, Giordanella JP, Baudier F. Evaluation de la prise en charge gratuite des substituts nicotiques dans l'aide à l'arrêt du tabagisme proposée à des populations en situation de précarité dans les centres d'examen de santé. *BEH* 2001; 22-23 : 107-9.
33. Cummings KM, Fix BV, Celestino P, Hyland A, Mahoney M, Ossip DJ, Bauer U. Does the number of free nicotine patches given to smokers calling a quitline influence quit rates: results from a quasiexperimental study *Public Health* 2010; 10: 181.
34. Molimard R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* 1996; 18: 171-4.
35. Molimard R. Il glucosio nella cura della dipendenza tabagica/Role of glucose in the treatment of tobacco Dependence. *Tabaccologia* 2004; 1: 24-27.
36. Svenson TH, Engberg C . Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta physiol Scand Suppl* 1980; 479: 31-4.
37. West R, Courts S, Beharry S, May S, Hajek P Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Dec;147(3):319-21.
38. West R, May S, McEwen A, McRobbie H, Hajek P, Vangeli E. A randomised trial of glucose tablets to aid smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 207(4): 631-5.
39. Nesbitt PD Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J. of Personality and Social Psychol* 1973; 25: 137-44.
40. Domino EF, Von Baumgarten AM : Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol Ther* 1969; 10 : 72-9.
41. West R, Hajek P. What happens to anxiety levels on giving up smoking. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1589-92.
42. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp Physiol Psychol*, 1954; 47 : 419-427.
43. Domino EF. Conflicting evidence for the dopamine release theory of nicotine/tobacco dependence. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, oct 2002; 22(5):181-4.
44. Montgomery AJ, Lingford-Hughes AR, Egerton A, Nutt DJ, Grasby PM. The Effect of Nicotine on Striatal Dopamine Release in Man: A [11C] raclopride PET Study. *Synapse*, 2007; 61: 637-645.
45. Zhang X, Chen X, Yu Y, Sun D, Ma N, He S, Hu X, Zhang D. Masked smoking-related images modulate brain activity in smokers. *Hum Brain Mapp*, 2009; 30(3): 896-907.
46. Kenneth JW, Gould TJ Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*, 2008; 38(1): 101-21.
47. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in Rats several weeks after nicotine withdrawal: Reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, Rimonabant (SR141716) *Neuropsychopharmacology*, 2005; (1): 145-55.
48. Johnson MW, Bickel WK, Kirshenbaum AP. Substitutes for tobacco smoking: a behavioral economic analysis of nicotine gum, denicotinized cigarettes, and nicotine-containing cigarettes. *Drug Alcohol Depend*, Jun 11 2004; 74(3): 253-64.