

# Que savons-nous vraiment de la toxicité de la nicotine ?

**Jacques Le Houezec**

Conseil en Santé publique, Dépendance tabagique

Amzer Glas, Rennes

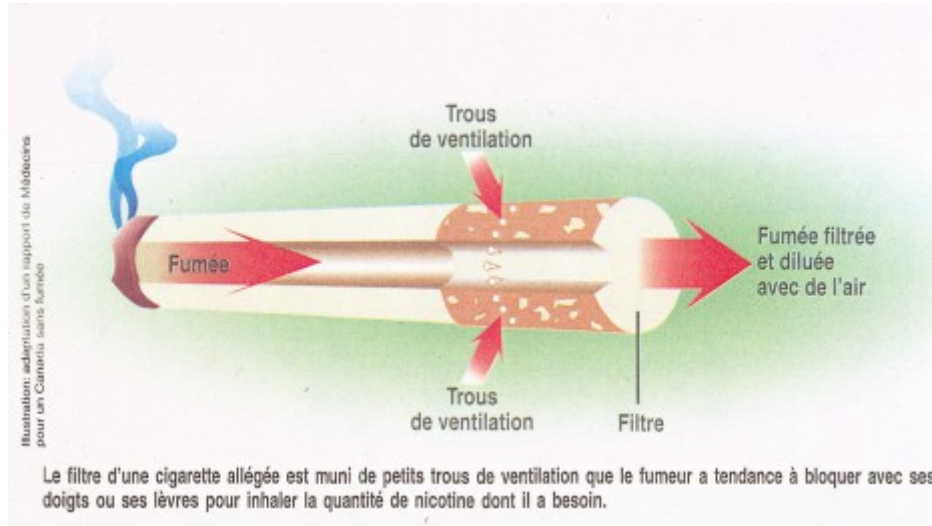
& Honorary lecturer, UK Centre for Tobacco Control Studies,  
University of Nottingham, England

Directeur, [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)

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

<http://jlhamzer.over-blog.com/>

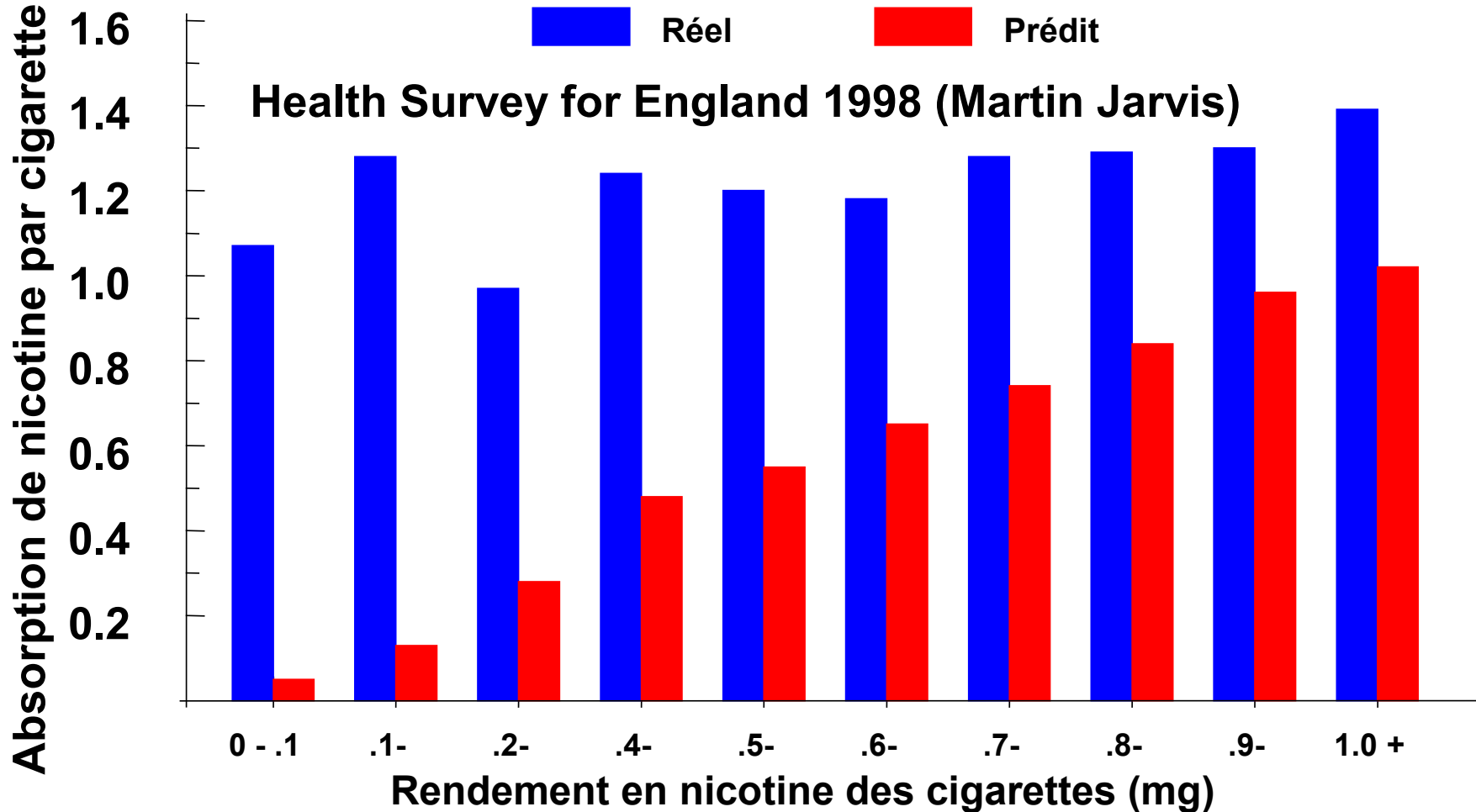
# Composition de la fumée



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

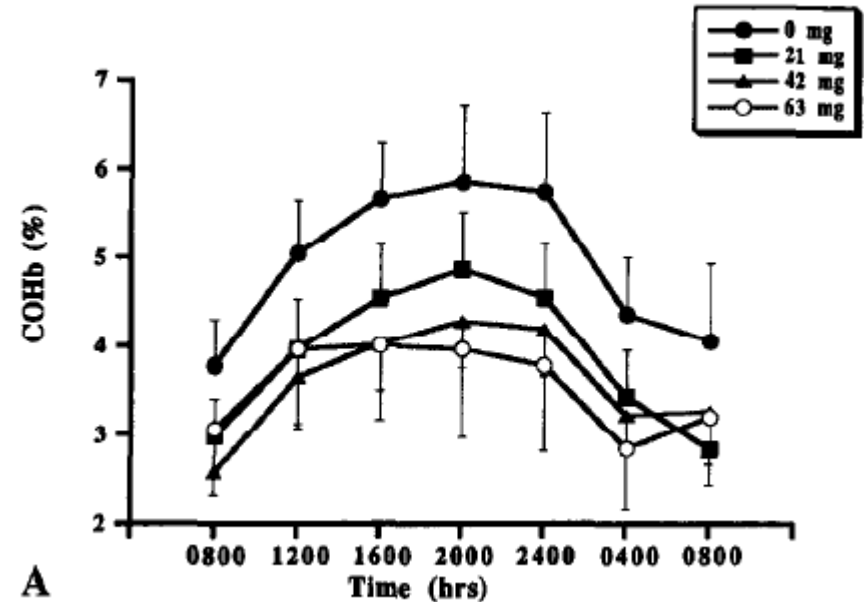
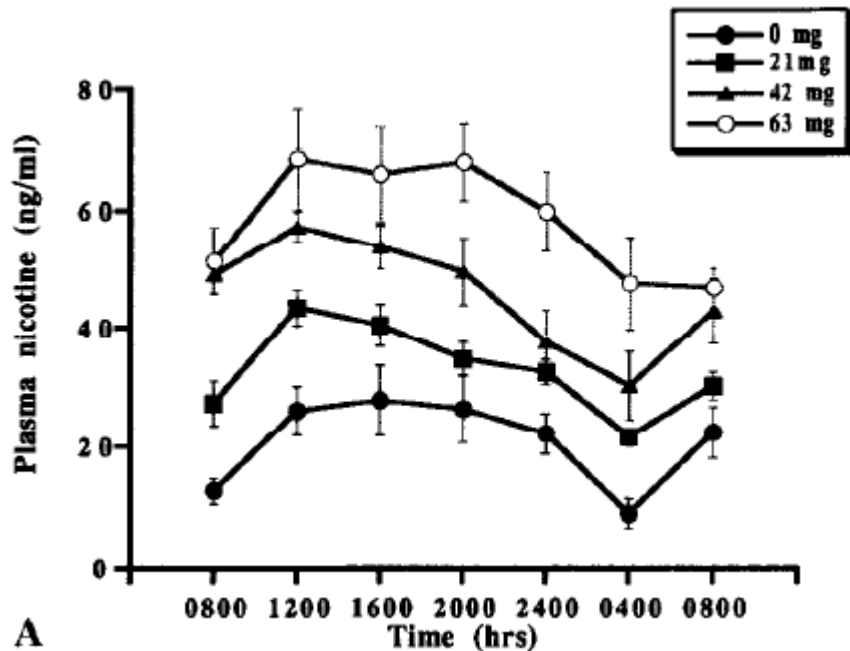
- La fumée de tabac est un mélange complexe qui contient plus de 7000 composés et 69 carcinogènes, dont 11 sont des carcinogènes primaires (la nicotine N'EST PAS carcinogène)
- Les cigarettes "Light" et "Mild" peuvent produire la même quantité de substances toxiques que les cigarettes dites "full flavor"

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



Jarvis MJ, Boreham R, Primates P, Feyerabend C, Bryant A. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jan 17;93(2):134-8.

# Les fumeurs savent titrer la nicotine



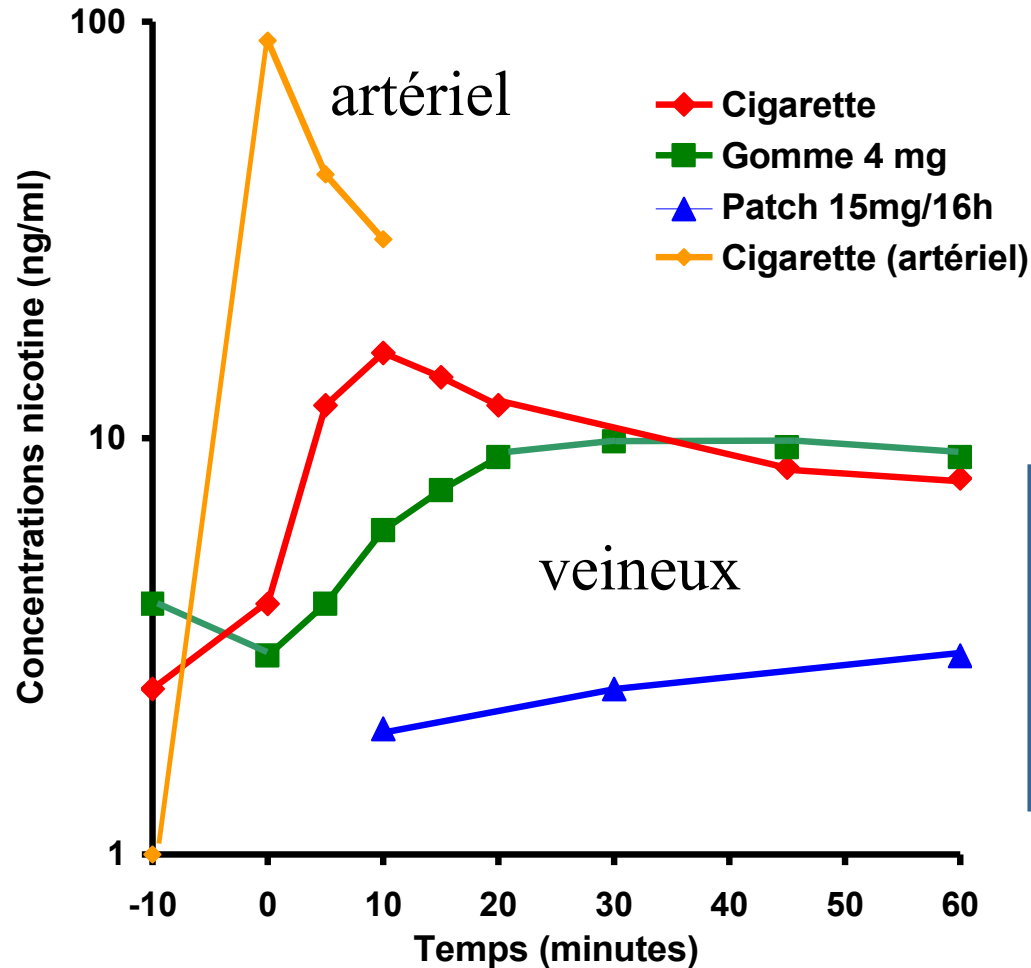
Cigarette smoking, nicotine and carbon monoxide exposure in different nicotine patch dosing conditions

Patch dose	Cigarettes smoked <sup>a</sup>	ΔAUC 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*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.

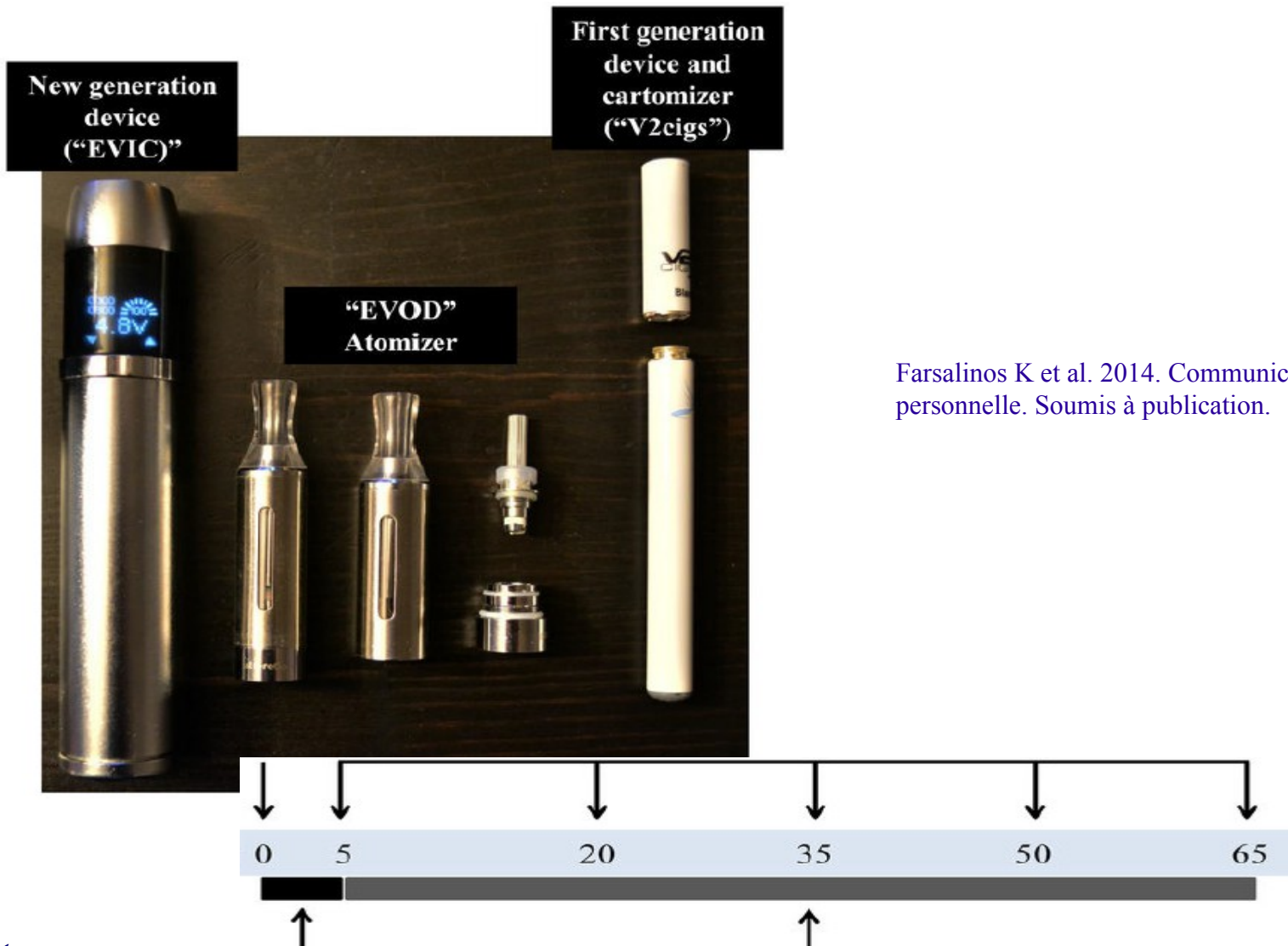
# Potentiel addictif de la nicotine



*Cigarette =  
fortement addictive  
TNS =  
faible potentiel addictif*

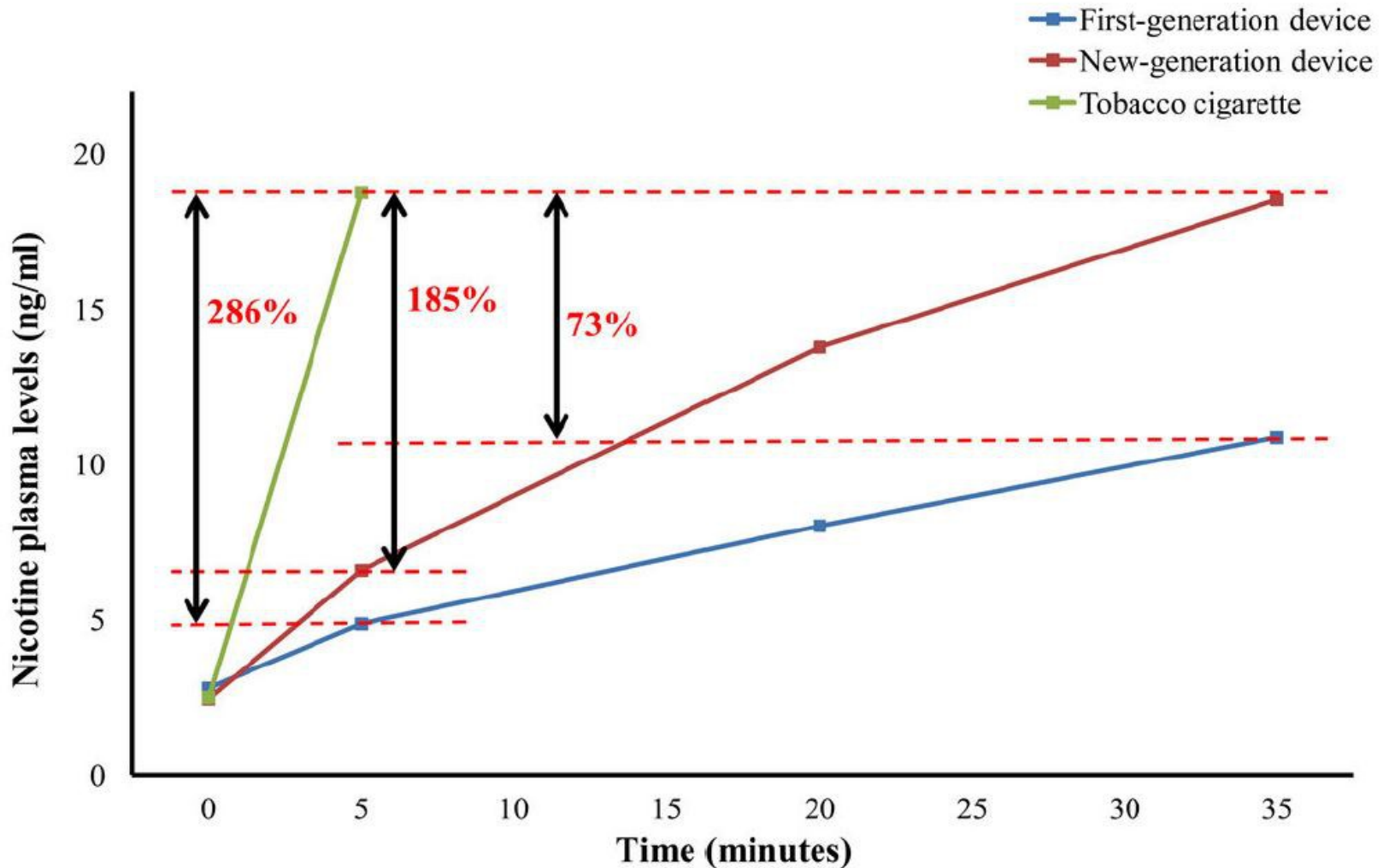
Le Houezec J. Pourquoi devient-on dépendant du tabac? La Revue du Praticien - Médecine générale, 2003;17:869-872.

# Nicotinémie obtenue avec une e-cigarette



Farsalinos K et al. 2014. Communication personnelle. Soumis à publication.

# Nicotinémie obtenue avec une e-cigarette



Farsalinos K et al. 2014. Communication personnelle. Soumis à publication.

# 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



# Une dose létale sous-évaluée

- Une dose létale de 60 mg  $\Rightarrow$  DL<sub>50</sub> orale de 0,8 mg/kg, beaucoup plus faible que la DL<sub>50</sub> chez la Souris (3,3 mg/kg) ou le Rat (50 mg/kg) !
- Plusieurs rapports d'ingestion de nicotine bien supérieure (**1500 mg**) n'ont pas abouti à une issue fatale, suggérant une limite basse (hypothèse conservatrice) pour la dose létale, d'une concentration sanguine d'environ 2 mg/L, ou plasmatique de 4 mg/L.<sup>1,2</sup>
- C'est à dire environ **20 fois plus** que celle provoquée par l'ingestion de 60 mg de nicotine.
- La dose minimale pouvant être létale est donc plutôt de **500 à 1000 mg** (DL<sub>50</sub> orale de 6,5–13 mg/kg, similaire à celle chez le Chien.<sup>3</sup>

1. Christensen LB, van't Veen T, Bang J. Three cases of attempted suicide by ingestion of nicotine liquid used in e-cigarettes, *Clinical Toxicology*. 2013; 51: 290. *Clinical Toxicology* vol. 51 no. 4 2013.

2. Solarino B, Rosenbaum F, Riesselmann B, Buschmann CT, Tsokos M. Death due to ingestion of nicotine-containing solution: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2010 Feb 25;195(1-3):e19-22.

3. Matsushima D, Prevo ME, Gorsline J. Absorption and adverse effects following topical and oral administration of three transdermal nicotine products to dogs. *J Pharm Sci*. 1995;84:365-369.

# Une dose létale sous-évaluée

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

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

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

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

# Effets à long-terme de la nicotine inhalée

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

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

## 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](#)