



HAL
open science

Point sur les normes législatives en vigueur et sur la sécurité des cigarettes électroniques à ce jour

Alexia Montaufray

► **To cite this version:**

Alexia Montaufray. Point sur les normes législatives en vigueur et sur la sécurité des cigarettes électroniques à ce jour. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01140718

HAL Id: dumas-01140718

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01140718>

Submitted on 9 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mars

Par Alexia MONTAUFRAY

Née le 5 Juin 1989 à Montivilliers

***POINT SUR LES NORMES LEGISLATIVES EN VIGUEUR ET SUR LA
SECURITE DES CIGARETTES ELECTRONIQUES A CE JOUR***

Présidente du jury : *Mme Monteil Christelle, professeur*

Membres du jury : *Mr Michel Guerbet, professeur*

Mr Guillaume Pernel, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Mme Monteil, pour avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Merci pour vos précieux conseils.

Aux membres du jury, merci d'être présents et d'avoir pris le temps de me lire et de m'écouter. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

A mes professeurs, pour toutes ces années passées à nous enseigner les notions et les valeurs de notre métier.

A la Pharmacie des Halles et son équipe, pour m'avoir accueilli et formé tout au long de mon parcours.

A toi Jérôme, qui a fait en sorte que je donne le meilleur de moi-même pour ce travail.

A ma famille et à mes amis, pour m'avoir soutenu en toutes circonstances.

A mes camarades de fac, et tout particulièrement Isabelle, Fanny et Allison, avec qui j'ai partagé ces nombreuses heures de cours.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
Liste des annexes	17
Liste des abréviations	18
1. Introduction	19
2. Le tabac	19
2.1. La composition chimique d'une cigarette de tabac	19
2.1.1. La nicotine	20
2.1.1.1. Structure chimique de la nicotine	20
2.1.1.2. Pharmacocinétique de la nicotine	21
2.1.1.3. Pharmacologie de la nicotine	22
2.1.1.4. Effet physiologique de la nicotine	23
2.1.1.5. Nicotine et dépendance	23
2.1.2. Le propylène glycol (PG).....	25
2.1.3. Les nitrosamines.....	26
2.1.4. Le monoxyde de carbone	27
2.1.5. Harmane et norharmane.....	28
2.1.6. Autres composants	28
2.2. Effets du tabagisme sur la santé	29
2.2.1. Les cancers	29
2.2.2. Les maladies cardiovasculaires.....	29
2.2.3. Les maladies respiratoires	29
2.2.4. Grossesse et tabac	30
2.2.5. Effets liés au tabagisme passif	30
2.3. Le sevrage tabagique	31
2.3.1. Evaluation de la dépendance tabagique	31
2.3.1.1. Tests de dépendance.....	31
2.3.1.2. Mesure du CO expiré	31
2.3.1.3. Dosage de la cotinine	32
2.3.2. Les mesures législatives	33
2.3.3. Les traitements de substitution à la nicotine	34
2.3.3.1. Les dispositifs transdermiques (timbres ou patches)	34
2.3.3.2. Les gommes à mâcher	36
2.3.3.3. Les pastilles ou comprimés à sucer	36
2.3.3.4. Les comprimés sublinguaux	37
2.3.3.5. L'inhalateur	37
2.3.4. Les traitements médicamenteux	38

3. La cigarette électronique	39
3.1. Définition et composition.....	39
3.1.1. Anatomie et fonctionnement d'une cigarette électronique	39
3.1.2. Composition d'un e-liquide.....	41
3.1.2.1. Le propylène glycol et/ou glycérol.....	41
3.1.2.2. Les arômes alimentaire	42
3.1.2.3. Eau et alcool.....	43
3.1.2.4. La nicotine	43
3.1.2.5. Autres	43
3.2. Statut législatif de la cigarette électronique	43
3.2.1. Législation en vigueur relative à la teneur en nicotine	43
3.2.2. Les normes de fabrication	47
3.2.2.1. Nicotine.....	50
3.2.2.2. Arômes.....	54
3.2.2.3. Propylène glycol et glycérine végétale.....	54
3.2.3. Conditions de commercialisation.....	55
3.2.4. Interdiction dans les lieux publics et publicité.....	56
3.3. Profils de consommation.....	56
3.3.1. Prévalence	56
3.3.2. Motivations du consommateur	57
3.3.3. Caractéristiques d'utilisation des cigarettes électroniques.....	58
3.3.3.1. Le choix des arômes	58
3.3.3.2. Caractéristiques d'inhalation	58
3.3.3.3. Profil de délivrance de la nicotine par le dispositif.....	61
3.3.3.4. Profil de délivrance de la nicotine dans les voies respiratoires.....	62
3.3.3.5. Profil de délivrance de la nicotine dans la circulation sanguine.....	63
3.3.4. Effets indésirables des cigarettes électroniques	64
3.3.5. Intérêt de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique	65
3.3.6. La cigarette électronique chez les adolescents	68
3.4. Evaluation de la toxicité potentielle de la cigarette électronique.....	70
3.4.1. Etude toxicologique des composants	70
3.4.1.1. Le propylène glycol et le glycérol.....	70
3.4.1.2. Nitrosamines spécifiques du tabac (NST).....	75
3.4.1.3. Les arômes.....	76
3.4.1.4. Les alcaloïdes du tabac.....	78
3.4.1.5. Les métaux.....	79
3.4.2. Conséquences physiopathologiques	83
3.4.3. Le vapotage passif.....	84
3.4.3.1. Composition de l'aérosol ambiant	84
3.4.3.2. Densité particulaire dans l'air ambiant	85
4. Conclusions.....	87
Références bibliographiques	89
Annexes	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Composition chimique de la fumée principale de cigarette	20
Tableau 2 – Comparatif des dispositifs transdermiques disponibles sur le marché	34
Tableau 3 – Protocole de sevrage avec les dispositifs diffusant la nicotine sur 24H	35
Tableau 4 – Protocole de sevrage avec les dispositifs diffusant la nicotine sur 16H	35
Tableau 5 – Pourcentage d’impuretés liées à la nicotine par rapport au taux de nicotine mesuré sur sept échantillons d’e-liquide de la marque CIXI ®	52
Tableau 6 – Récapitulatif des résultats obtenus dans les études relatives à l’intérêt de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique	66
Tableau 7 – Analyse de l’usage des cigarettes électroniques sur l’abstinence tabagique	69
Tableau 8 – Moyennes des concentrations en composés carbonylés présents dans l’aérosol de cigarettes électroniques	72
Tableau 9 – CI 50 et NOAEL des 20 extraits d’aérosol de cigarettes électroniques et de l’extrait de fumée de cigarette	77
Tableau 10 – Teneurs en éléments présents dans l’aérosol des cigarettes électroniques et dans la fumée de tabac ainsi que leurs effets respectifs sur la santé.	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Structures chimiques des principaux alcaloïdes du tabac	21
Figure 2 - Le circuit de la récompense.....	24
Figure 3 – Structures chimiques des nitrosamines spécifiques du tabac.....	27
Figure 4 – (A) Cigarette électronique de première génération (B) Cigarette électronique de seconde génération (C) Structure d’un clearomiseur	40
Figure 5 – Histogrammes présentant les résultats de l’analyse des 11 solutions de recharge (A) et des 18 cartouches (B)	45
Figure 6 – Graphique représentant le pourcentage (%) de corrélation entre la concentration en nicotine indiquée par le fabricant et celle mesurée dans chaque e-liquide pour chacune des études.....	46
Figure 7 – (A) Exemple d’étiquetage d’un flacon de recharge pour cigarette électronique, avec et sans nicotine, (B) Ancienne et nouvelle étiquette conforme à la législation d’un distributeur d’e-liquide.....	50
Figure 8 – Graphique représentant la teneur en nicotine (en ng/mg d’e-liquide) mesurée dans les 41 échantillons selon la méthode HILIC et la méthode RPLC	53
Figure 9 – Profil des consommateurs de cigarettes électroniques en France.....	57
Figure 10 – Graphiques représentant le vide nécessaire pour produire la fumée ou l’aérosols sur un intervalle de 10 bouffées (A) et les variations de densité de l’aérosol sur un nombre plus conséquent de bouffées (B)	59
Figure 11 – Graphique de l’évolution du point de rosée selon la température et l’humidité relative de l’air	61
Figure 12 – Délivrance de la nicotine dans l’aérosol de 16 cigarettes électroniques testées après 150 et 300 bouffées.....	62
Figure 13 – Représentation graphique de la concentration plasmatique de nicotine (ng/ml) en fonction du temps d’utilisation des cigarettes électroniques, de première et de nouvelle générations, et des cigarettes de tabac.....	64
Figure 14 - Voies métaboliques in vivo du propylène glycol et du glycérol	71
Figure 15 - Graphiques représentants l’impact de la tension de batterie et de la composition du solvant sur la production de composés carbonylés.....	74
Figure 16 – Chromatogramme de l’aérosol exhalé au cours d’une bouffée avec un e-liquide aromatisé à la pomme et contenant 18 mg/ml de nicotine.....	85
Figure 17 – Distribution du diamètre particulaire d’un aérosol à base de propylène glycol (A et C) et de glycérol (B et D) en fonction du temps après une bouffée (A et B) et à l’état d’équilibre (C et D).....	86

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Test de Fagerström, Mini-test de Fagerström et Test de Horn.....	97
Annexe 2 : Exemple de fiche de données de sécurité d'un e-liquide.....	99
Annexe 3 : Monographie du propylène glycol	107
Annexe 4 : Monographie du glycérol	108
Annexe 5 : Monographie de la nicotine	111
Annexe 6 : Photo détaillée de la composition d'une cigarette électronique de 1 ^{ère} génération	114

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADH : Hormone antidiurétique

AFSSAPS ou ANSM : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou Agence National de Sécurité du Médicament

ATV : Aire tegmentale ventrale

AVC : Accident vasculaire cerebral

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CI 50 : Concentration inhibitrice 50

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLHP: Chromatographie liquide à haute performance

CO : Monoxyde de carbone

CV : Capacité vitale

FDA : Food and Drugs Administration

FeNO : Fraction exhale de monoxyde d'azote

GV : Glycérine végétale

HbCO : Carboxyhémoglobine

LOQ : Limite de quantification

NAB : N-Nitrosoanabasine

NAT : N-Nitrosoanatabine

NNK : 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ou Nicotine – derived Nitrosamine Ketone

NNN: N-Nitrosornicotine

NOAEL: No observed advers effect levels

NST : Nitrosamines spécifiques du tabac

OFDT : Office Français des drogues et Toxicomanies

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PCN : Produits contenant de la nicotine

PEG : Polyéthylène glycol

PG : Propylene Glycol

REACH : Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals

RoHS : Restriction of Hazardous Substances

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

VME : Valeur moyenne d'exposition

1. INTRODUCTION

On ne compte pas moins de 15 millions de fumeurs en France, parmi lesquels il y a de plus en plus de femmes et d'adolescents. Le tabagisme est un fléau qui tue 60 000 personnes par an dans notre pays. Le marché du tabac est en position de monopole depuis des décennies. Malgré de nombreuses tentatives de l'Etat pour réduire le tabagisme et ses conséquences sanitaires (taxation, informations et images sur les paquets, interdiction de fumer dans les lieux publics), la cigarette reste fortement consommée. Mais c'était sans compter sur l'arrivée de la cigarette électronique pour lui faire de l'ombre. Plus économique, moins nocif, sans fumée, sans odeur et utilisable partout, ce dispositif de délivrance de la nicotine connaît une explosion des ventes depuis 2013. Le tabagisme est la première cause mondiale de mortalité évitable. C'est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, les cancers et les pathologies respiratoires chroniques, qui pousse certains fumeurs à vouloir s'en détacher. Malgré de nombreuses tentatives, à l'aide ou non de substituts nicotiques ou d'autres produits d'aide au sevrage, le taux de réussite reste maigre. La cigarette électronique, ou e-cigarette, s'est ainsi naturellement imposée comme une nouvelle alternative.

Cependant elle est encore peu connue et des interrogations demeurent sur sa composition et sa dangerosité. La polémique autour de ce sujet enfle et influence les politiques publiques quant aux mesures à adopter. L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances concernant la cigarette électronique après avoir rappelé les principes généraux du tabagisme.

2. LE TABAC

2.1. La composition chimique d'une cigarette de tabac

Une cigarette de tabac est constituée d'un grand nombre de substances chimiques, 4000 environ. Certaines sont naturellement présentes, d'autres sont ajoutées par les industriels du tabac. Toutes ces substances potentiellement toxiques voire mortelles, sont retrouvées dans le filtre, le papier, les cendres et la fumée de cigarette.

La fumée de cigarette peut être définie comme un aérosol constitué d'une phase gazeuse et d'une phase particulaire (INSERM, 2004). Au cours de la consommation d'une cigarette, 3 courants de fumées sont produits (Dautzenberg, 2010) :

- Le courant primaire ou principal qui correspond à la fumée inhalée par le fumeur ;
- Le courant secondaire qui correspond à la fumée émise par l'extrémité de la cigarette en combustion ;
- Le courant tertiaire qui correspond à la fumée exhalée par le fumeur à la suite de l'inhalation de la fumée principale ;
- Le courant quaternaire est quant à lui un mélange du courant secondaire et tertiaire.

La fumée de cigarette comporte des éléments constants à des teneurs variables en fonction du type de cigarette comme présenté dans le Tableau 1 (Dautzenberg, 2010).

Tableau 1 - Composition chimique de la fumée principale de cigarette

Phase vapeur	Phase particulaire
<ul style="list-style-type: none"> - Azote (62%) - Dioxyde de carbone (14%) - Oxygène (13%) - Monoxyde de carbone (4%) - Eau (1%) - Autre : mercure, ammoniac, acétaldéhyde, formaldéhyde, acroléine, harmane et norharmane, méthanol, acide cyanhydrique, toluène ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicotine - Nitrite - Nitrosamine - Goudrons : benzopyrène - Naphtalènes - Métaux lourds (cadmium, plomb, polonium, arsenic) - Dioxine

Les additifs ajoutés au tabac sont :

- Les humectants. Ils peuvent représenter environ 5% du poids de la cigarette (propylène glycol, glycérol...)
- Les aromatisants (ammoniac, menthol...)
- Les agents de combustion (nitrates)

2.1.1. La nicotine

2.1.1.1. Structure chimique de la nicotine

La nicotine, est le principal alcaloïde présent dans la feuille de tabac séchée (90 à 95% des alcaloïdes totaux). La combustion du tabac conduit à la production de fumée dont la phase particulaire contient des particules de goudrons sur lesquelles la nicotine s'adsorbe

(Lebargy, 2010). Elle est composée d'un cycle pyridinique relié à un cycle pyrrolidinique N-méthylé. Il existe deux stéréo-isomères, cependant la L-nicotine, qui est majoritairement présente dans le tabac, est pharmacologiquement 5 à 100 fois plus active que la D-nicotine. Les métabolites principaux de la nicotine sont la cotinine, produite par oxydation, et la nornicotine. Dans une moindre mesure, il y a aussi l'anabasine, l'anatabine et la myosmine. Ces métabolites sont présents en faibles quantités et ne représentent que 8 à 12 % des alcaloïdes totaux. La Figure 1 recense les principaux alcaloïdes présents dans le tabac.

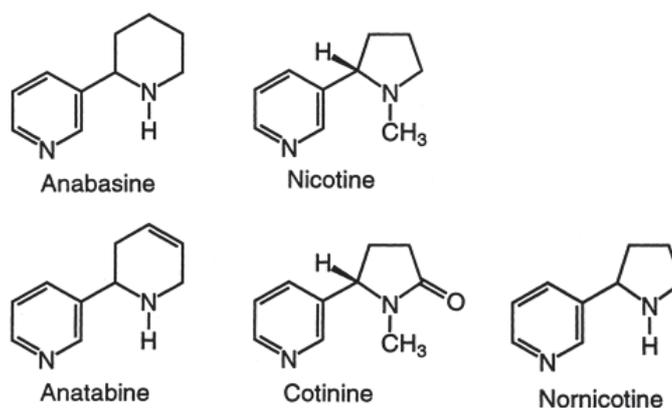


Figure 1 - Structures chimiques des principaux alcaloïdes du tabac

Source : *e-cigarette forum.com*

2.1.1.2. Pharmacocinétique de la nicotine

Absorption : L'absorption de la nicotine qui est une base faible est fonction du pH. Le tabac blond composant la majorité des cigarettes produites actuellement, possède un pH acide contrairement au tabac brun retrouvé dans les cigares, les pipes, le tabac à chiquer ou le tabac à priser, qui eux ont un pH alcalin. A pH alcalin, la pénétration à travers l'épithélium buccal ou nasal est facilitée. A pH acide la nicotine est ionisée et passe mal les membranes cellulaires. La fumée de tabac blond nécessite donc d'être inhalée pour permettre un passage rapide de la nicotine au travers de l'épithélium alvéolaire. La vitesse d'absorption est liée à l'importante surface pulmonaire.

Distribution : Ainsi à chaque bouffée, la nicotine rejoint la circulation sanguine pour atteindre rapidement, en 10 à 20 secondes, le cerveau et exercer son action. Le volume de distribution est de 180 L (Dautzenberg, 2010). Celui-ci s'explique par le fait que la nicotine quitte rapidement le compartiment plasmatique en raison d'une forte affinité pour ses récepteurs.

Métabolisme : La nicotine est métabolisée par les cytochromes P450 au niveau du foie donnant alors la cotinine qui est le métabolite majeur (80%). Celle-ci peut alors être transformée majoritairement en trans-3'-hydroxycotinine ainsi qu'en nornicotinine. Environ 10% de la nicotine reste sous forme inchangée.

Par ailleurs la nicotine est un inducteur enzymatique qui peut modifier le métabolisme des médicaments

Élimination : Elle se fait par voie urinaire sous forme active, ou par voie hépatique sous forme inactive. La demi-vie d'élimination est de 2h.

2.1.1.3. Pharmacologie de la nicotine

La nicotine est un agoniste qui agit sur les récepteurs nicotiques retrouvés au niveau des jonctions neuromusculaires du système nerveux central et des ganglions du système nerveux autonome. Ces récepteurs, au même titre que les récepteurs muscariniques, sont la cible d'un neurotransmetteur important, l'acétylcholine. Leur masse moléculaire est de 290 kDa. Ils sont ionotropiques et organisés en pentamère à l'aide de 17 types de sous-unités différentes : $\alpha 1$ à $\alpha 10$, $\beta 1$ à $\beta 4$, γ , δ et ϵ . La composition du pentamère varie en fonction de la localisation du récepteur (INSERM, 2014) :

- Au niveau musculaire, il est composé de 2 sous-unités α , 1 sous-unité β , 1 sous-unité γ et 1 sous-unité δ ;
- Au niveau neuronal, il peut être composé de 5 sous-unités α ou de 2 sous-unités α et de 3 sous-unités β .

Chaque sous-unité, d'origine protéique, est constituée d'un domaine transmembranaire comportant 4 hélices, appelées M1 à M4. Les hélices M2 constituent l'intimité du canal. Le site de liaison de la nicotine ainsi que de l'acétylcholine se trouve sur le domaine extracellulaire de chaque sous-unité α . La fixation de l'agoniste sur toutes les sous-unités α du récepteur nicotinique est nécessaire à l'ouverture du canal. Cette dernière permet le passage intracellulaire d'ions sodium et calcium. La proportion d'ions qui pénètrent dans la cellule est fonction de la localisation du récepteur. L'apport intracellulaire de ces cations conduit à la dépolarisation membranaire entraînant ainsi la contraction musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire ou la libération de neuromédiateurs post-synaptiques tels que la dopamine ou la noradrénaline au niveau neuronal.

2.1.1.4. Effet physiologique de la nicotine

La nicotine à faible dose a une action stimulatrice tandis qu'à forte dose une désensibilisation des récepteurs s'installe, entraînant un effet inhibiteur qui empêche l'acétylcholine d'agir. Cependant aux doses de nicotine reçues par un fumeur c'est l'effet stimulant qui prédomine.

Au niveau périphérique, la nicotine agit de diverses manières. Sur le plan cardiovasculaire, elle stimule le système nerveux sympathique conduisant à la libération de noradrénaline. Par conséquent il en résulte une tachycardie ainsi qu'une vasoconstriction amenant à une augmentation de la pression artérielle. Au niveau respiratoire elle entraîne un spasme bronchique et augmente le rythme respiratoire par stimulation des chémorécepteurs du sinus carotidien. Concernant le tractus digestif, elle peut entraîner par effet cholino-mimétique une augmentation de la motilité intestinale et des vomissements, ces derniers sont notamment dus à la présence de récepteurs nicotiques et dopaminergiques au niveau de l'*area postrema*. La nicotine peut aussi augmenter la glycémie. Sur le plan endocrinien, elle est responsable de la libération d'ADH (hormone antidiurétique) par la posthypophyse qui exerce sur le rein un effet antidiurétique (INSERM, 2014).

Au niveau central, la nicotine a un effet éveillant et anxiolytique. Elle améliorerait les fonctions cognitives telles que la mémoire et l'apprentissage par le biais de la stimulation glutamatergique, GABAergique, cholinergique et béta-endorphinique. Cependant, il faut être prudent concernant l'amélioration potentielle des fonctions cognitives car les études réalisées chez l'homme sont controversées. Aussi, en stimulant la libération de neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine, la nicotine a un effet anorexigène, parfois recherché par certains fumeurs ou fumeuses (Benowitz, 2008).

2.1.1.5. Nicotine et dépendance

Une substance addictive est définie comme une substance possédant des capacités psycho-stimulatrices poussant à en répéter son administration en dépit de la motivation du sujet à s'y opposer, car l'arrêt de la consommation de cette substance provoque des symptômes de manques (Lebargy, 2010). La dépendance, ou addiction, est liée à l'attachement de l'individu pour cette substance. De même qu'une substance active, une activité peut aussi être source de dépendance.

La nicotine fait partie de ces substances dites addictives. L'inhalation de la fumée de cigarette provoque une pénétration rapide de la nicotine dans l'organisme réalisant alors un pic de nicotémie. Ainsi, elle agit en quelques secondes sur les récepteurs nicotiques centraux et exerce très précocement son effet. Chaque bouffée peut alors être assimilée à un « shoot de nicotine » qui est responsable de la dépendance physique et psychique (Lagrue, 1999). Hormis la nicotine, d'autres substances présentes dans le tabac telles que les alcaloïdes secondaires et les aromatisants, contribueraient à cette dépendance tabagique.

Intervient aussi dans l'addiction au tabac, une dépendance dite comportementale. Elle est liée aux habitudes de consommation du fumeur, telles que la cigarette après les repas; et aux situations favorisantes telles que le stress, l'attente ou l'environnement social.

L'installation d'une dépendance est liée à l'activation du « circuit de récompense » représenté à la Figure 2.

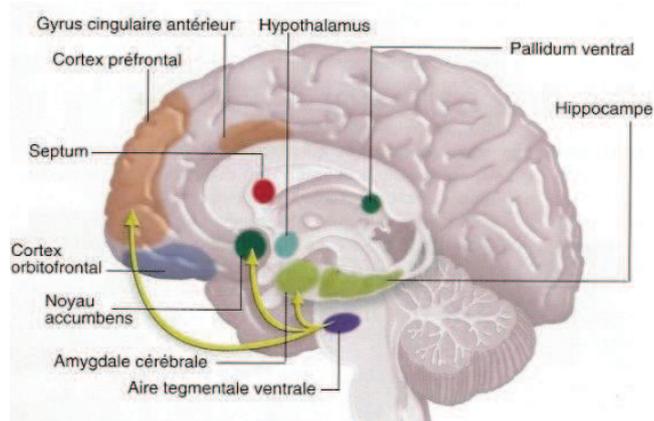


Figure 2 - Le circuit de la récompense

Source : Cowblog.fr

Ce circuit est impliqué dans l'installation d'une addiction aux drogues quelles qu'elles soient, comme les substances psychoactives, mais aussi toutes les autres substances et activités sources de plaisirs et de bien-être telles que les jeux d'argent, les jeux vidéos ou l'activité sexuelle. Il fait intervenir des voies dopaminergiques qui relient différentes structures cérébrales :

- La voie méso-limbique : le corps cellulaire des neurones dopaminergiques se trouve dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et les axones projettent dans le noyau accumbens qui fait partie du système limbique ;
- La voie méso-corticale : le corps cellulaire des neurones dopaminergiques se trouve dans l'ATV et les axones projettent dans le cortex préfrontal.

Les récepteurs nicotiques sont présents sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques de l'ATV. L'activation par la nicotine de ces récepteurs entraîne la libération de dopamine au niveau du bouton terminal qui stimule des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3 dans le noyau accumbens ce qui provoque une sensation de plaisir (Lebargy, 2010). De même, le cortex préfrontal stimulé par la dopamine joue un rôle dans la cognition.

D'autres structures du circuit de récompense sont innervées par des neurones dopaminergiques partant de l'ATV. Il s'agit de l'hippocampe, impliqué dans la mémoire et qui permet de conserver le souvenir agréable lié à la consommation de nicotine, et de l'amygdale impliquée dans la perception, agréable ou non, des émotions.

Tout ce système entraîne alors un plaisir qui pousse l'homme, en éternel hédonique, à réitérer l'auto-administration de nicotine.

Lors d'une consommation chronique de tabac, les apports nicotiques sont devenus répétés et le circuit de la récompense se renforce. Le fumeur est de plus en plus demandeur en nicotine. Ceci s'explique par une stimulation excessive des récepteurs nicotiques qui a pour conséquence leur désensibilisation. La libération de dopamine étant réduite, la sensation de plaisir n'est plus perceptible. Pour rétablir un niveau suffisant de dopamine, il y a de manière réactionnelle une multiplication du nombre de récepteurs. Une nicotémie plus élevée est donc nécessaire pour déclencher le signal et permettre la libération de dopamine et activer le circuit de récompense (Lebargy, 2010).

Lors d'une baisse de la nicotémie, les nombreux récepteurs se resensibilisent laissant vacant de nombreux sites de liaison à la nicotine. Le sujet voit alors son envie de fumer s'intensifier afin de combler les sensations de manques, ces dernières étant variables selon les sujets et selon la durée du sevrage (envie de fumer, irritabilité, agitation, anxiété, insomnie, perte de concentration, faim, etc.).

2.1.2. Le propylène glycol (PG)

Il est ajouté dans les cigarettes de tabac comme agent humectant pour éviter le séchage rapide des feuilles de tabac pendant et après la fabrication des cigarettes (Gaworski et al. 2010). Chaque cigarette peut contenir du propylène glycol, dans le filtre ou dans le tabac, et représenter jusqu'à 2,4% du poids total du tabac.

On le retrouve aussi dans de nombreux domaines en tant qu'additif alimentaire (E 1520), antigel, intermédiaire de synthèse ou pour créer de la brume artificielle dans les discothèques. On l'utilise aussi dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

Le propylène glycol, ou propan-1,2-diol, est un liquide incolore, inodore, légèrement visqueux. Son point d'ébullition est de 188°C, son point éclair est de 99 à 103°C et il possède une température d'auto-inflammation de 371°C (INRS, 2010).

La cigarette se consumant à une température d'environ 850°C, il s'enflamme et passe alors dans la fumée principale. Sa combustion engendre la formation d'oxyde de propylène, qui augmente le risque de tumeurs nasales chez le rat exposé. C'est pourquoi l'oxyde de propylène est classé comme cancérigène probable pour l'homme par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) (catégorie 2B). De plus, la quantité d'oxyde de propylène présente dans la fumée de tabac augmenterait de manière linéaire avec la température à laquelle le propylène glycol est chauffé, d'où un fort potentiel de toxicité connaissant la température de combustion d'une cigarette de tabac. Cependant, la quantité d'oxyde de propylène retrouvée dans la fumée de cigarette serait faible même lorsque d'importantes quantités de propylène glycol sont ajoutées au tabac (Gaworski et al. 2010). Le chauffage du PG entraîne également la formation d'autres molécules cancérigènes (formaldéhyde, acétaldéhyde).

Il pourrait aussi entraîner par inhalation et à forte concentration une irritation des voies respiratoires et des yeux ainsi qu'une diminution du rapport vitesse expiratoire maximale par seconde sur capacité vitale (VEMS/CV) (INRS, 2010).

2.1.3. Les nitrosamines

Les nitrosamines spécifiques du tabac (NST) contenues dans le tabac et la fumée de tabac sont au nombre de huit. Les principales sont :

- 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)
- N-nitrosornicotine (NNN)
- N-nitrosoanatabine (NAT)
- N-nitrosoanabasine (NAB)

Ces molécules sont obtenues par une réaction de nitrosation des principaux alcaloïdes lors du séchage des feuilles de tabac. Des nitrates sont naturellement présents dans le tabac frais. Lors du séchage, des bactéries prolifèrent et transforment les nitrates en nitrites grâce à leur activité nitrate réductase. Les nitrites sont ensuite transformés par la nitrite-réductase en oxyde d'azote qui réagit avec les fonctions amines secondaire ou tertiaire. Il en résulte la formation de N-nitrosamine (Biaudet et Debry, 1997). Ainsi le NNK est formé à partir de la nicotine, le NNN à partir de la nicotine et de la nornicotine, le NAT à partir de l'anatabasine et le NAB à partir de l'anabasine.

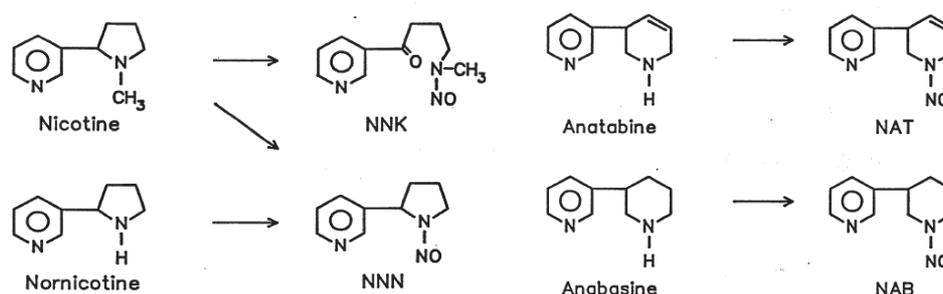


Figure 3 – Structures chimiques des nitrosamines spécifiques du tabac

Source : *Tobaccodocuments.org*

Le NNK et le NNN sont des cancérigènes certains pour l'homme selon le CIRC (catégorie 1) tandis que le NAT et le NAB sont considérés comme des agents inclassables quant à leur cancérigénicité (catégorie 3). Ces molécules sont principalement responsables de l'effet cancérigène des tabacs non fumés.

2.1.4. Le monoxyde de carbone

La combustion de la cigarette est à l'origine de la production du monoxyde de carbone (CO). A l'extrémité de la cigarette en ignition, la quantité en oxygène est suffisante pour permettre une combustion complète. Puis à mesure que l'on s'éloigne de cette zone, la quantité en oxygène s'amointrit, la combustion est alors incomplète et aboutit à la formation de CO (Laguer, 1999). La réaction chimique est $C + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow CO$. Après inhalation, il est rapidement absorbé au niveau des alvéoles pulmonaires du fait de son faible poids moléculaire. Il rejoint la circulation sanguine où il va se lier de façon réversible à l'hémoglobine en lieu et place de l'oxygène en raison d'une affinité 220 fois plus importante pour l'hémoglobine que l'oxygène. Ainsi la réaction chimique $HbO_2 + CO \rightarrow HbCO + O_2$ donne naissance à la carboxyhémoglobine (HbCO).

Chaque cigarette consommée délivre en moyenne 50 mg de CO et le taux sanguin moyen d'HbCO chez le fumeur est de 4%, tandis qu'il est de 1% chez un sujet non-fumeur. Le pourcentage d'HbCO dans le sang augmentant, l'hypoxémie est croissante et des effets visibles tels que des céphalées et des vertiges, des palpitations et une asthénie, peuvent apparaître dès 5% d'HbCO (APPA). La dose létale est de 60% d'HbCO. Cette dernière n'est atteinte qu'en cas d'intoxication aiguë dans des zones confinées avec une forte production de CO (appareil de chauffage, incendie).

Le monoxyde de carbone, en se fixant à la place de l'oxygène sur l'hémoglobine et la myoglobine, diminue l'oxygénation des tissus. Cela impacte les capacités physiques avec un essoufflement à l'effort. L'organisme compense avec un effet inotrope et chronotrope positif. Au long terme cela favorise le développement de maladies cardiovasculaires.

2.1.5. Harmane et norharmane

L'acétaldéhyde et le formaldéhyde sont constamment retrouvés dans la fumée de cigarette et réagissent in vivo avec le tryptophane ou la tryptamine, selon la réaction de Pictet – Spengler pour donner naissance respectivement à l'harmane et au norharmane, des alcaloïdes tricycliques de la famille des bêta-carbolines. Ces molécules ont une activité inhibitrice de monoamine-oxydase qui s'exerce principalement sur la MAO-A, mais aussi sur la MAO-B, et qui a pour conséquence de réduire la dégradation de la dopamine et de booster le système de récompense. Cet effet serait donc impliqué dans le renforcement de l'addiction au tabac (INSERM, 2004).

2.1.6. Autres composants

- L'ammoniac, qui se forme lors de la fermentation et de la combustion du tabac, apporte au tabac, par la réaction de Maillard, un effet aromatisant. L'ammoniac est irritant et toxique pour les voies respiratoires (INSERM, 2004). D'autres aromatisants peuvent aussi être retrouvés dans une cigarette de tabac ;
- Les goudrons, qui résultent de la combustion du tabac sont très cancérigènes à l'image du benzopyrène classé dans la catégorie 1 par le CIRC ;
- Les dioxines sont retrouvées en faibles quantités dans la fumée de cigarette et sont toxiques pour l'organisme ;
- L'acroléine est un irritant majeur de la peau et des muqueuses (INRS, 1999).

2.2. Effets du tabagisme sur la santé

2.2.1. Les cancers

Le tabac est la principale cause de décès par cancer en France. Les plus fréquemment rencontrés sont ceux dont la fumée du tabac entre directement au contact avec l'organisme, le cancer du poumon étant largement majoritaire (90% de ces cancers sont liés au tabac), suivi respectivement des cancers ORL, du cancer de la vessie et du cancer de l'œsophage (Dautzenberg, 2010).

Le cancer pulmonaire a un taux de mortalité important (survie à 5 ans d'environ 10%). Consommer une à quatre cigarettes par jour augmente le risque de développer un cancer du poumon de 2,79 % chez les femmes et de 5,03 % chez l'homme. Il augmente avec l'âge et l'ancienneté du tabagisme (Wirth et al. 2009).

2.2.2. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité imputable au tabagisme (Dautzenberg, 2010). Les composants incriminés sont la nicotine, hypertensive et tachycarde, qui lors de pics de concentration sanguine induit des spasmes vasculaires, mais aussi le monoxyde de carbone qui est un facteur d'hypoxie tissulaire.

Ainsi, le tabac est un puissant agent thrombogène qui en fait indéniablement un facteur de risque d'athérosclérose, au même titre que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Il est alors responsable d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'anévrisme de l'aorte et d'artériopathie des membres inférieurs.

2.2.3. Les maladies respiratoires

Les maladies respiratoires non cancéreuses liées au tabac sont :

- La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), est caractérisée par une diminution non réversible du débit respiratoire et par la baisse du rapport VEMS/CV et de la VEMS. L'importance de cette baisse conditionne la sévérité de la maladie. La baisse annuelle de la VEMS est double chez le fumeur comparativement au non-fumeur. Le tabagisme est la principale cause de survenue de BPCO, suivi par les expositions professionnelles et la pollution atmosphérique (Dautzenberg, 2010) ;

- L'asthme, bien que l'aggravation par le tabac d'une pathologie asthmatique sous-jacente est indéniable, il n'a pas été démontré que le tabac pourrait faire naître une maladie asthmatique (Wirth et al. 2009) ;
- L'histiocytose, qui est une maladie orpheline liée à la prolifération de cellules de Langherans principalement au niveau pulmonaire, est presque exclusivement rencontrée chez les fumeurs intensifs ;
- Les infections respiratoires, par altération du mécanisme muco-ciliaire de l'appareil respiratoire et de la réponse immunitaire cellulaire et tumorale (Wirth et al. 2009). Ce sont notamment les pneumonies à pneumocoques, la légionellose et la tuberculose.

2.2.4. Grossesse et tabac

Le tabac a de nombreux effets néfastes sur la grossesse. Il augmente nettement le délai de conception et le risque de stérilité. Selon une méta-analyse, le risque d'avoir un délai de conception de plus d'un an est augmenté de 40% chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses. Le risque d'infertilité est quant à lui augmenté de 60%. De plus, le tabagisme augmente le risque de grossesse extra-utérine, le risque de fausse couche ainsi que le risque d'accouchement prématuré.

Chez la femme enceinte, le tabagisme fœtal est responsable d'un retard de croissance intra-utérin de l'enfant entraînant une diminution du poids de naissance par altération de l'oxygénation fœtale (Delcroix et Gomez, 2005). Le tabagisme maternel serait aussi un facteur de risque dans la survenue de mort subite du nourrisson.

2.2.5. Effets liés au tabagisme passif

On parle de tabagisme passif dès lors qu'un non-fumeur est exposé à la fumée environnementale journalière produite par 3 cigarettes dans une atmosphère confinée. Cette fumée est composée de 85% de courant secondaire et de 15% de courant tertiaire (Wirth et al. 2009). Par ailleurs, le tabagisme fœtal est une autre forme de tabagisme passif.

Le tabagisme passif exposerait à une augmentation non négligeable de 30% du risque cardiovasculaire, ce risque étant augmenté de 80% chez les fumeurs actifs (Drouet, 2012). L'incidence chez les fumeurs passifs des maladies respiratoires, notamment des infections respiratoires et de l'aggravation de l'asthme, est augmentée comparativement aux individus non exposés à la fumée environnementale.

Les marqueurs biologiques utilisés pour évaluer le tabagisme passif sont la mesure du CO expiré, le dosage de l'HbCO et le dosage de la cotinine urinaire, cette dernière étant plus spécifique.

2.3. Le sevrage tabagique

2.3.1. Evaluation de la dépendance tabagique

2.3.1.1. Tests de dépendance

Plusieurs questionnaires permettent d'évaluer la dépendance du fumeur :

- **Test de Fagerström** : composé de 6 questions pour lesquelles chaque réponse est associée à un nombre de points. Le score total permet d'évaluer la dépendance physique à la nicotine (annexe 1) ;
- **Mini-test de Fagerström** : composé des 2 questions principales du test de Fagerström afin d'avoir une évaluation rapide de la dépendance physique à la nicotine (annexe 1) ;
- **Test de Horn** : composé de 6 axes, il évalue la dépendance psychique (annexe 1) ;
- **Test d'évaluation des dépendances psychiques et comportementales** : le fumeur donne une notation de 0 (inexistante) à 10 (extrême) à chaque proposition (Mautrait, 2013).

2.3.1.2. Mesure du CO expiré

La carboxyhémoglobinémie est très bien corrélée au dosage du CO dans l'air expiré par une méthode électrochimique utilisée par les appareils de mesure portatifs appelés CO-testeurs ou CO-analyseurs. Le CO dans l'air expiré est alors utilisé comme marqueur biologique pour évaluer l'importance du tabagisme chez un individu. Cependant la demi-vie du CO est courte (2 à 5 heures) et sa mesure dans l'air expiré reflète la consommation récente de cigarette. Pour avoir une valeur fiable reflétant le tabagisme, actif ou passif, il faut attendre une demi - heure après avoir fumé la dernière cigarette pour réaliser le test. Il faut tenir compte de ce délai pour l'interprétation du résultat (Larramendy et al. 2003).

Les valeurs seuils du CO expiré sont :

- Taux CO > 10 ppm : fumeur
- Taux CO < 5 ppm : non-fumeur
- 5 ppm < Taux CO < 10 ppm : interprétation selon le contexte individuel (tabagisme passif, fumeur peu dépendant)

L'évolution du taux de CO dans l'air expiré peut alors permettre de suivre les étapes d'un sevrage tabagique.

2.3.1.3. Dosage de la cotinine

La nicotine a une demi-vie d'élimination relativement rapide donc son dosage sanguin est peu représentatif de l'imprégnation tabagique. De plus étant une base faible, la concentration en nicotine au niveau urinaire et salivaire dépend beaucoup des variations du pH, ce qui a pour conséquence un dosage peu fiable et peu représentatif. Par ailleurs, son métabolite, la cotinine, a une demi-vie d'élimination de 10 à 37 heures. Elle est donc éliminée lentement de la circulation sanguine ce qui constitue un marqueur intéressant de l'intoxication tabagique des deux derniers jours (Larramendy et al. 2003). On peut alors doser la cotinine sérique mais aussi la cotinine urinaire ou salivaire compte tenu du fait que la cotinine est une base bien plus faible que la nicotine et que son taux dépend moins des variations de pH. Le dosage de la cotinine urinaire est la méthode privilégiée car d'une part il est moins invasif que le dosage de la cotininémie, et d'autre part, les taux urinaires sont plus importants que les taux sanguins ou salivaires (Galanti, 2008).

Les valeurs seuils de la cotinine urinaire sont :

- < 6 µg/l : non-fumeur non exposé à la fumée du tabac
- 6 à 50 µg/l : non-fumeur exposé passivement à la fumée du tabac
- 50 à 150 µg/l : petit fumeur
- 150 à 600 µg/l : fumeur
- 600 µg/l : gros fumeur

La cotinine est donc un marqueur qui reflète la quantité de nicotine inhalée :

$\begin{aligned} \text{Nicotine inhalée (mg/24H)} &= \text{cotinine urinaire} \times 0,013 \\ &= \text{cotininémie} \times 0,08 \\ &= \text{cotinine salivaire} \times 0,10 \end{aligned}$
--

Le taux de nicotine inhalée par jour permet ainsi de déterminer la posologie initiale pour la substitution nicotinique. Le dosage de la cotinine peut aussi être utilisé pour évaluer l'évolution d'un sevrage tabagique.

2.3.2. Les mesures législatives

Pour réduire le tabagisme et ses conséquences dévastatrices, une des préoccupations majeures en terme de santé publique, les gouvernements européens et a fortiori le gouvernement français, ont mis en place de nombreuses mesures afin d'informer le public et de limiter la consommation tabagique.

La loi Veil (loi 76-616 du 9 Juillet 1976), première loi relative à la lutte antitabac, interdit la publicité en faveur des produits du tabac. Elle est suivie par la loi Evin (loi 91-32 du 10 Janvier 1991) qui renforce les restrictions publicitaires, interdit la consommation de tabac dans certains lieux publics (enseignement public) et définit des espaces réservés aux fumeurs. Elle impose également l'adjonction de mentions obligatoires sur les paquets de cigarettes (teneur en nicotine et en goudrons ainsi que des avertissements sanitaires tels que « fumer nuit gravement à votre santé et à celle de votre entourage »). L'interdiction de fumer dans les lieux publics est renforcée par le Décret n° 2006-1386 du 15 novembre 2006 qui interdit l'usage du tabac dans les lieux de travail, les moyens de transports et les lieux publics fermés et couverts. De plus, depuis l'arrêté du 15 avril 2010 du Ministère de la Santé, des photos dissuasives doivent être imprimées sur les paquets.

Des campagnes publicitaires de prévention et d'information relatives à la lutte contre le tabagisme ont aussi été mises en place, ainsi qu'une hausse progressive et importante des tarifs afin de dissuader les consommateurs.

Pour accroître le taux de succès du sevrage tabagique, l'accès aux traitements de substitution nicotinique a été facilité par le délistage de ces produits en 1999, les rendant alors disponibles sans ordonnance, ce qui a permis une augmentation des ventes de 94% (Lebargy et al. 2005). Aussi, la sécurité sociale s'engage à rembourser sur prescription médicale l'usage des substituts nicotiniques à hauteur de 50 €/an/personne. Ce montant est porté à 150 € chez la femme enceinte depuis septembre 2011, et chez les jeunes de 20 à 25 ans depuis septembre 2014 (AMELI).

2.3.3. Les traitements de substitution à la nicotine

Outre les thérapies cognitivo-comportementales, qui agissent sur le versant psychologique de la dépendance, les traitements médicamenteux et nicotiques agissent sur la dépendance physique. Les substituts nicotiques ont pour objectifs de délivrer de la nicotine afin de limiter l'apparition des symptômes de sevrage liés au manque de nicotine et donc de mieux contrôler l'arrêt et de prévenir les rechutes. Différentes formes galéniques existent : les dispositifs transdermiques, les gommes, les pastilles ou comprimés à sucer, les comprimés sublinguaux, les sprays buccaux et les inhalateurs.

2.3.3.1. Les dispositifs transdermiques (timbres ou patches)

Ils libèrent lentement de la nicotine en continu par voie transcutanée. Il en résulte une concentration sanguine de base en nicotine qui réduit les pulsions d'envie de fumer. Ils diffusent, selon le type, différents dosages de nicotine sur une durée de 16H ou de 24H. Leur délai d'action est de 1 à 2 heures. Il est important de noter que selon les marques le taux de nicotine totale contenu dans chaque dispositif transdermique varie, ainsi que la superficie du timbre (Tableau 2). En tenir compte lors d'un changement de marque car cela risque de modifier le résultat.

Tableau 2 - Comparatif des dispositifs transdermiques disponibles sur le marché

Nom de marque	Dosage	Surface (cm ²)	Quantité totale de nicotine par patch (mg)	Quantité de nicotine selon la surface (mg /cm ²)	Cmax plasmatique (ng/ml)
NIQUITIN®	21 mg/24h	22	114	5,18	23
	14 mg/24h	15	78	5,20	17
	7 mg/24h	7	36	5,14	8
NICOPATCH® NICOTINELL TTS®	21 mg/24h	30	52,5	1,75	17
	14 mg/24h	20	32	1,6	12
	7 mg/24h	10	17,5	1,75	6
NICORETTESKIN®	25mg/16h	22,5	39,37	1,75	26,5
	15mg/16h	13,5	23,62	1,75	15,5
	10 mg/16h	9	15,75	1,75	10

Source : Mautrait C. 2013

Les patchs 24H sont maintenus en place toute la nuit afin de maintenir une nicotémie suffisante durant tout le nycthémère. Cette forme est adaptée aux personnes fumant leur première cigarette rapidement après le réveil afin de réduire l’envie matinale de fumer. Les patchs 16H sont, quant à eux, mis en place le matin et retirés le soir. Ils conviennent alors davantage aux personnes pour qui la première cigarette de la journée est tardive, permettant ainsi de réduire le risque d’insomnie lié à la nicotine. La durée de traitement ne doit pas excéder 6 mois. Les protocoles de sevrage sont présentés au Tableau 3 et 4.

Tableau 3 – Protocole de sevrage avec les dispositifs diffusant la nicotine sur 24H

Score de Fagerström ou nombre de cigarettes fumées/jour	Phase initiale : 3 à 4 semaines	Suivi de traitement : 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique : 3 à 4 semaines
Score \geq 5 ou fumeurs de 20 cigarettes ou plus/jour	21 mg/24h	14 mg/24h ou 21 mg/24h	7 mg/24h ou 14 puis de 7 mg/24h
Score < 5 ou fumeurs de moins de 20 cigarettes/jour	14 mg/24h ou 21 mg/24h	14 mg/24h ou 7 mg/24h	7 mg/24h ou arrêt du traitement

Source : RCP Nicopacth®

Tableau 4 – Protocole de sevrage avec les dispositifs diffusant la nicotine sur 16H

Fumeurs fortement dépendants (test de Fagerström \geq 7)		Fumeurs moyennement dépendants (test de Fagerström 5-6)			Fumeurs faiblement dépendants (test de Fagerström 3-4)			
E T A P E 1	25 mg/16h	8 premières semaines						
E T A P E 2	15 mg/16h	2 semaines suivantes	E T A P E 2	15 mg/16h	8 premières semaines si le tabagisme persiste ou s'il y a une forte consommation de formes orales, se reporter dès la première semaine sur l'étape 1 du schéma « fumeur fortement dépendant »	E T A P E 2	15 mg/16h	8 premières semaines
E T A P E 3	10 mg/16h	2 dernières semaines	E T A P E 3	10 mg/16h	4 semaines suivantes	E T A P E 3	10 mg/16h	4 semaines suivantes

Source : RCP Nicoretteskin®

Mode d'emploi : Appliquer un patch par jour au niveau des régions deltoïde, abdominale ou pectorale, sur une peau glabre, sèche et non grasse. Changer de site chaque jour afin de limiter le risque d'irritation cutanée (Mautrait, 2013).

2.3.3.2. Les gommes à mâcher

Elles libèrent la nicotine lors de la mastication et l'absorption se fait au niveau de la muqueuse buccale. Ces gommes sont dosées à 2 et à 4 mg (NICORETTE® gomme, NICOTINELL® gomme). Il existe de nombreuses saveurs (fruits rouges, menthe, neutre...). Leur utilisation permet de pallier aux pulsions du fumeur.

Il est important de ne pas mastiquer vigoureusement et en continu la gomme tel un chewing-gum car la nicotine est alors avalée avec la salive ce qui l'empêche d'agir et cela peut aussi entraîner des troubles dyspeptiques. Il faut réaliser une mastication puis laisser la gomme entre la gencive et la muqueuse jugale entre les phases de mastication pour favoriser l'absorption transmuqueuse. La gomme peut ainsi être utilisée pendant 30 minutes environ.

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases. Première phase : Mâcher une gomme chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Le nombre de gommes à mâcher est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 par jour pour les gommes dosées à 2 mg ou 15 par jour pour celles dosées à 4 mg. Deuxième phase : Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de gommes mâchées par jour. Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 ou 2 gommes par jour. La durée de traitement ne doit pas excéder 12 mois. L'utilisation des gommes à mâcher dosées à 2 mg peut venir en complément des dispositifs transdermiques lorsque ces derniers ne sont pas suffisants. Dans ce cas un maximum de 24 gommes par jour ne devra pas être dépassé (Thériaque).

2.3.3.3. Les pastilles ou comprimés à sucer

Dosées à 1,5 ou à 2,5mg (NICOPASS®) ou dosées à 1 ou 2 mg (NICOTINELL® comprimé à sucer), les pastilles sont sucées lentement, et non croquées, ce qui permet une diffusion lente de la nicotine au travers de la muqueuse buccale. La dissolution complète de la pastille dans la cavité buccale est généralement atteinte en 30 minutes.

Le traitement de la dépendance à la nicotine se fait habituellement en 2 phases. Première phase : Sucrer une pastille chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Le nombre de pastilles est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 pastilles (dosées à 1 ou 1,5 mg) ou 15 pastilles (dosées à 2 ou 2,5 mg) par jour. Deuxième phase : Quand l'envie de fumer est complètement surmontée, réduire progressivement le nombre de pastilles sucées par jour. Le traitement sera arrêté lorsque la consommation est réduite à 1 ou 2 pastilles par jour. L'utilisation des pastilles à sucrer dosées à 1 ou 1,5 mg peut venir en complément des dispositifs transdermiques lorsque ces derniers ne sont pas suffisants. Dans ce cas un maximum de 24 pastilles par jour ne devra pas être dépassé. La durée de traitement ne doit pas excéder 12 mois (Thériaque).

2.3.3.4. Les comprimés sublinguaux

Dosés à 2 mg (NICORETTE MICROTAB®), ils sont à laisser fondre sous la langue permettant ainsi une dissolution complète en 30 minutes et un passage de la nicotine par voie sublinguale. Laisser fondre un comprimé chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Le nombre de comprimés est généralement de 8 à 12 par jour et ne doit en aucun cas dépasser 30 par jour. Le traitement sera arrêté quand la posologie est réduite à 1 ou 2 comprimés par jour. La durée de traitement ne doit pas excéder 6 mois (Thériaque).

2.3.3.5. Le spray buccal

Le spray buccal dosé à 1mg/dose (NICORETTE SPRAY®), est une solution pour pulvérisation buccale. La dose délivrée ne doit pas être inhalée. Il est possible de réaliser 1 à 2 pulvérisation(s) par administration. Un intervalle de 30 minutes à 1 heure entre chaque administration doit être respecté ainsi qu'un nombre maximal de 64 pulvérisations par jour. La durée de traitement ne doit pas excéder 6 mois (Thériaque).

2.3.3.6. L'inhalateur

Il est dosé à 10 mg (NICORETTE INHALATEUR®). Lors de chaque inhalation, il y a une faible libération de nicotine qui est absorbée au niveau buccal. L'intérêt de l'inhalateur est la conservation de la gestuelle tabagique. L'utilisation de l'inhalateur peut venir en complément des dispositifs transdermiques lorsque ces derniers ne sont pas suffisants. Dans tous les cas, un maximum de 12 cartouches par jour ne devra pas être dépassé. La durée de traitement ne doit pas excéder 12 mois (Thériaque).

2.3.4. Les traitements médicamenteux

La varénicline – CHAMPIX® (liste I, sur prescription médicale) est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$. La dopamine qui est libérée partiellement réduit les symptômes de manque et de besoin impérieux de fumer, tout en réduisant les effets de récompense et le renforcement positif. De plus la prise de poids liée au sevrage tabagique est diminuée. Le traitement par varénicline n'est efficace qu'au bout de 2 semaines, c'est pourquoi le patient doit continuer à fumer au début du traitement et fixer une date d'arrêt 1 à 2 semaines après celui-ci. Le schéma d'administration comprend une phase préalable d'augmentation posologique d'une semaine :

- J1 à J3 : 0,5 mg 1 fois par jour ;
- J4 à J7 : 0,5 mg 2 fois par jour ;
- J8 à la fin du traitement : 1 mg 2 fois jour.

La durée de traitement est de 12 semaines, cependant une cure supplémentaire de 12 semaines peut être envisagée chez les patients ayant réussi à arrêter de fumer (Thériaque).

Le bupropion – ZYBAN LP® (liste I, sur prescription médicale) est un dérivé amphétaminique inhibant sélectivement la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Le traitement par bupropion a une action sur le sevrage et permet de réduire la prise de poids. Le schéma d'administration comprend une phase d'augmentation posologique d'une semaine :

- J1 à J6 : 150 mg 1 fois par jour ;
- J7 à la fin du traitement : 150 mg 2 fois par jour, espacer les prises d'au moins 8H.

L'insomnie est un effet indésirable fréquent qui peut être réduit en évitant la prise à l'heure du coucher. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines (Thériaque).

Nous venons de détailler les éléments principaux du sevrage tabagique qui sont actuellement recommandés. Cependant, il est depuis peu apparu un nouvel élément, la cigarette électronique. Son utilité principale est, selon les utilisateurs, de limiter ou de stopper la consommation de tabac. A l'heure actuelle, elle n'est pas officiellement recommandée comme méthode de sevrage. Alors, est - elle efficace ? Et surtout, est - elle sûre d'utilisation ?

3. LA CIGARETTE ELECTRONIQUE

3.1. Définition et composition

Le principe de la cigarette électronique a été inventé en 1963 par Herbert A. Gilbert aux Etats-Unis mais n'a jamais été commercialisé. Ce principe a été repris en 2004 par un pharmacien chinois dénommé Hon Lik, qui a développé et commercialisé le premier modèle de la cigarette électronique, exploité par la société « Golden Dragon Holding » qui a ensuite été renommée « Ruyan ». En 2006, elle fait son apparition en Europe et aux Etats-Unis. Elle a connu un véritable essor en France en 2013, à tel point qu'aujourd'hui on dénombrerait 10 millions de français l'ayant déjà essayé, soit un français sur cinq (Lermenier et Palle, 2014).

3.1.1. Structure et fonctionnement d'une cigarette électronique

La cigarette électronique, aussi appelé e-cigarette ou ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems), est un dispositif qui permet de vaporiser un liquide, appelé e-liquide. Le fin brouillard obtenu est ainsi inhalé par l'utilisateur. Elle comporte différentes parties représentées dans la Figure 4 :

- La batterie : source d'énergie ;
- L'atomiseur : contient une résistance et un filament ;
- La cartouche : en plastique rigide, elle conditionne l'e-liquide qui, capté par le filament grâce au phénomène de capillarité, entre en contact avec la résistance ;
- L'embout buccal ou « drip-tip » : permet l'aspiration du fin brouillard ;
- La diode : elle s'allume à l'activation du processus. Elle est présente ou non selon les modèles.

L'atomiseur et la cartouche peuvent être regroupés en une seule unité appelée cartomiseur ou clearomiseur, ce dernier étant transparent pour visualiser la quantité d'e-liquide restant.



(A)



(B)



(C)

Figure 4 – (A) Cigarette électronique de première génération (B) Cigarette électronique de seconde génération (C) Structure d'un clearomiseur

Source: IFDP.fr (A) e-liquide-shop.com (B) mydragon.fr (C)

La batterie permet d'alimenter l'atomiseur qui contient une résistance. Cette dernière chauffe et monte rapidement à une température moyenne de 50°C à 60°C et pouvant atteindre jusqu'à 250°C, ce qui permet au liquide en contact avec la résistance de passer de l'état liquide à l'état gazeux. L'utilisateur inhale cette vapeur qui retombe progressivement en température se condensant alors en fines gouttelettes (Molimard, 2014). Selon les modèles, le déclenchement de ce mécanisme se fait soit manuellement, en appuyant sur un contacteur qui enclenche l'alimentation de l'atomiseur par la batterie ; soit automatiquement lors de l'inspiration, grâce à un capteur de pression qui envoie l'information au microprocesseur responsable de l'activation de la batterie. Un délai de latence de 0,5 à 1 seconde est nécessaire pour la formation de la vapeur avec le système à déclenchement automatique, tandis que celui-ci est inexistant avec le système à déclenchement manuel (OFT, 2014).

On distingue différents modèles :

- Les cigarettes électroniques jetables, d'aspect semblable aux cigarettes classiques, ont une durée de vie variable et correspondent en moyenne à la consommation d'un paquet de cigarettes classiques ;
- Les cigarettes électroniques minis, dont la taille ainsi que la capacité de la batterie et de la cartouche sont réduites. Elles permettent une soixantaine de bouffées par cartouche ce qui équivaut à 5 ou 6 cigarettes classiques ;
- Les cigarettes électroniques pens, sont sous forme de stylos et donc plus discrètes. Leur cartouche produit une centaine de bouffées soit 7 à 10 cigarettes classiques ;
- Les « eGo » possèdent différents modules interchangeables permettant de faire varier la capacité de la batterie ou de la cartouche ;
- Les « Mods » : de taille plus importante, elles sont dotées d'une batterie et d'une cartouche plus performantes. Une cartouche correspond alors à environ 15 cigarettes classiques ;
- Les « e-cigares » et les « e-pipes » font depuis peu leur apparition sur le marché français.

Les modèles rechargeables disposent d'une cartouche que l'on peut remplir avec des solutions de remplissage.

3.1.2. Composition d'un e-liquide

Les e-liquides ont tous une composition qualitative similaire. Ils contiennent du propylène glycol et/ou du glycérol, des arômes, de l'eau, de l'alcool, et certains contiennent aussi de la nicotine. Néanmoins la composition quantitative est très variable selon les fabricants.

3.1.2.1. Le propylène glycol et/ou glycérol

Le propylène glycol, ou propane-1,2-diol, est un liquide incolore, inodore et légèrement visqueux utilisé pour la production de vapeur. Il est également un exhausteur d'arôme. Son point d'ébullition est de 188°C, mais il s'évapore dès 50°C. Le propylène glycol est inerte avec la plupart des métaux usuels et des matières plastiques. Le stockage de l'e-liquide se fait donc généralement dans des cartouches en plastique rigide (INRS, 2010).

Le glycérol, ou glycérine végétale (GV), est un liquide incolore, inodore et plus visqueux permettant alors de produire plus de vapeur que le propylène glycol. Son point d'éclair est de 199°C et son point d'ébullition est de 290°C. Or à cette température il se décompose en acroléine, molécule retrouvée dans la fumée de tabac (CSST).

Ils sont les constituants majoritaires des e-liquides (plus de 85%) et sont principalement utilisés en mélange avec un rapport PG/GV de 80/20 ou 70/30, permettant ainsi d'avoir une vapeur plus dense et de renforcer les arômes (OFT, 2014).

3.1.2.2. Les arômes alimentaires

Présents à hauteur de 2% du mélange total, les arômes sont des substances ajoutées aux denrées alimentaires afin de leur donner du goût, de le modifier ou de le réhausser (Codex alimentarius). Il existe différentes catégories d'arômes :

- Les substances aromatisantes naturelles, obtenues par des procédés appropriés à partir d'une matière d'origine animale ou végétale ;
- Les substances aromatisantes identiques aux naturelles, obtenues par synthèse chimique ;
- Les substances aromatisantes artificielles, obtenues par synthèse chimique ;
- Les préparations aromatisantes, qui sont des produits autres que les substances aromatisantes naturelles, obtenues par des procédés appropriés à partir d'une matière d'origine animale ou végétale ;
- Les arômes de transformation, obtenus par la réaction de Maillard en chauffant deux ingrédients dont l'un est un acide aminé et l'autre un sucre réducteur ;
- Les arômes de fumées, sous forme d'extrait liquide de fumée, sont quant à eux utilisés dans les processus de fumaison des denrées alimentaires (Directive 88/388/CE).

Les arômes composant les e-liquides sont très diversifiés. On peut trouver sur le marché des e-liquides avec un goût de tabac (tabac blond, tabac de virginie, tabac menthe, tabac californien), de fruits (fraise, pomme, cerise, banane, poire, ananas, pêche, myrtille), ou avec des goûts divers (caramel, café, menthe).

3.1.2.3. Eau et alcool

Présents en faibles quantités (environ 3% d'eau et 2% d'alcool contenus dans le mélange total), ils permettent de fluidifier le mélange, le propylène glycol et le glycérol étant miscible à l'eau et à l'alcool, mais également de solubiliser certains arômes.

3.1.2.4. La nicotine

Les e-liquides peuvent contenir différentes concentrations de nicotine, cependant certains en sont totalement dépourvus. En France, le taux de nicotine contenu dans les cartouches d'e-liquide varie donc de 0 à 19,9 mg/ml, soit 0 à 2% du mélange total.

3.1.2.5. Autres

Aux début de la commercialisation de la cigarette électronique, des médicaments tel que le rimonabant (Accomplia®) ou le tadalafil (Cialis®) ont été ajoutés dans les e-liquides par certains fabricants. Aujourd'hui en France, cette pratique est totalement interdite. Plus récemment, ce nouveau dispositif de délivrance de la nicotine a été détourné de son utilisation première en l'utilisant comme un dispositif de délivrance du cannabis avec un e-liquide préparé artisanalement par les utilisateurs eux-mêmes. Une tentative de commercialisation d'un « e-joint » sans $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC) serait actuellement en cours, non sans difficultés.

3.2. Statut législatif de la cigarette électronique

3.2.1. Législation en vigueur relative à la teneur en nicotine

Selon la directive 2001/37/CE du Parlement et du Conseil Européen sur les produits du tabac, on entend par produits du tabac « les produits destinés à être fumés, prisés, sucés ou mâchés, dès lors qu'ils sont, même partiellement, constitués de tabac génétiquement modifié ou non ». Les cigarettes électroniques sont des dispositifs générateurs de vapeur pouvant contenir de la nicotine mais ne contenant pas de tabac. En conséquence, elles ne sauraient être considérées comme tabacs manufacturés et ne répondent pas à la législation relative aux produits du tabac, mais sont définies comme des produits contenant de la nicotine (PCN) (Europa, 2012). Selon la proposition de révision de la directive sur les produits du tabac par la Commission Européenne (Europa, 2012) : « Les PCN présentant un niveau de nicotine supérieur à 2 mg ou une concentration de nicotine supérieure à 4 mg/ml,

ou dont l'utilisation aux fins prévues entraîne une concentration plasmatique maximale moyenne supérieure à 4 ng/ml, ne peuvent être mis sur le marché que s'ils ont été autorisés comme médicaments sur la base de leur qualité, de leur sûreté et de leur efficacité, et si leurs bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Les PCN présentant des niveaux de nicotine inférieurs à ces seuils pourront être vendus en tant que produits de consommation ». Plus récemment, le communiqué de presse de l'AFSSAPS du 30 mai 2011 évalue le statut des cigarettes électroniques selon le taux de nicotine. En effet, pour qu'elles soit considérées comme un médicament il faut qu'elles répondent à au moins l'un des 3 critères suivants (AFSSAPS, 2011):

- elles revendiquent un but thérapeutique tel que l'aide au sevrage tabagique ;
- la quantité de nicotine contenue dans la cartouche est au minimum de 10 mg ;
- la solution de recharge a une concentration minimale en nicotine de 20 mg/ml.

Si elles ne répondent à aucun de ces critères, les cigarettes électroniques sont considérées comme des produits de consommation courante et non comme des produits du tabac.

La directive européenne 2014/40/UE qui abrogera la directive 2001/37/CE, précise dorénavant à l'article 20 relatif aux cigarettes électroniques que « le liquide contenant de la nicotine ne soit mis sur le marché que dans des flacons de recharge dédiés d'un volume maximal de 10 millilitres; dans des cigarettes électroniques jetables ou dans des cartouches à usage unique, les cartouches ou les réservoirs ne doivent pas excéder 2 millilitres ». Elle indique aussi que « le liquide contenant de la nicotine ne contienne pas de nicotine au delà de 20 milligrammes par millilitre ».

Diverses études ont permis d'évaluer la quantité réelle de nicotine présente dans les cartouches. L'AFSSAPS a effectué en Juin 2011 (AFSSAPS, 2011) une enquête relative à la teneur en nicotine de 11 solutions de remplissage et de 18 cartouches de cigarettes électroniques provenant de 5 fournisseurs différents, afin de vérifier leur conformité législative. Aucune étiquette n'affichait clairement une teneur en nicotine mais indiquait une catégorie de dosage : None (sans nicotine), Low (légère), Medium (médium) et High (forte). La teneur en nicotine a été mesurée par chromatographie en phase liquide. Il en résulte qu'aucune des 11 solutions de recharge n'excèdent 20 mg/ml de nicotine qui, par conséquent, respectent la réglementation des produits de consommation courante et non celle du médicament. De même pour les 18 cartouches qui ne contiennent pas plus de 10 mg de nicotine. Aussi, il est important de remarquer une incohérence entre la teneur mesurée et

la catégorie de dosage invoquée par certains fabricants comme présenté dans la Figure 5.

En effet, la solution de remplissage n°1 de catégorie Low est surdosée en nicotine comparativement aux solutions de catégorie Medium. A l'inverse, la solution de remplissage n° 2 de catégorie High ne contient quasiment pas de nicotine alors qu'elle est censée être fortement dosée. En ce qui concerne les cartouches, les catégories de dosages indiquées par les fabricants sont globalement respectées. Toutefois, l'étude ne permet pas de conclure sur une teneur en nicotine conforme à l'étiquetage des solutions et des cartouches, ces dernières étant dépourvues de toute indication de teneur.

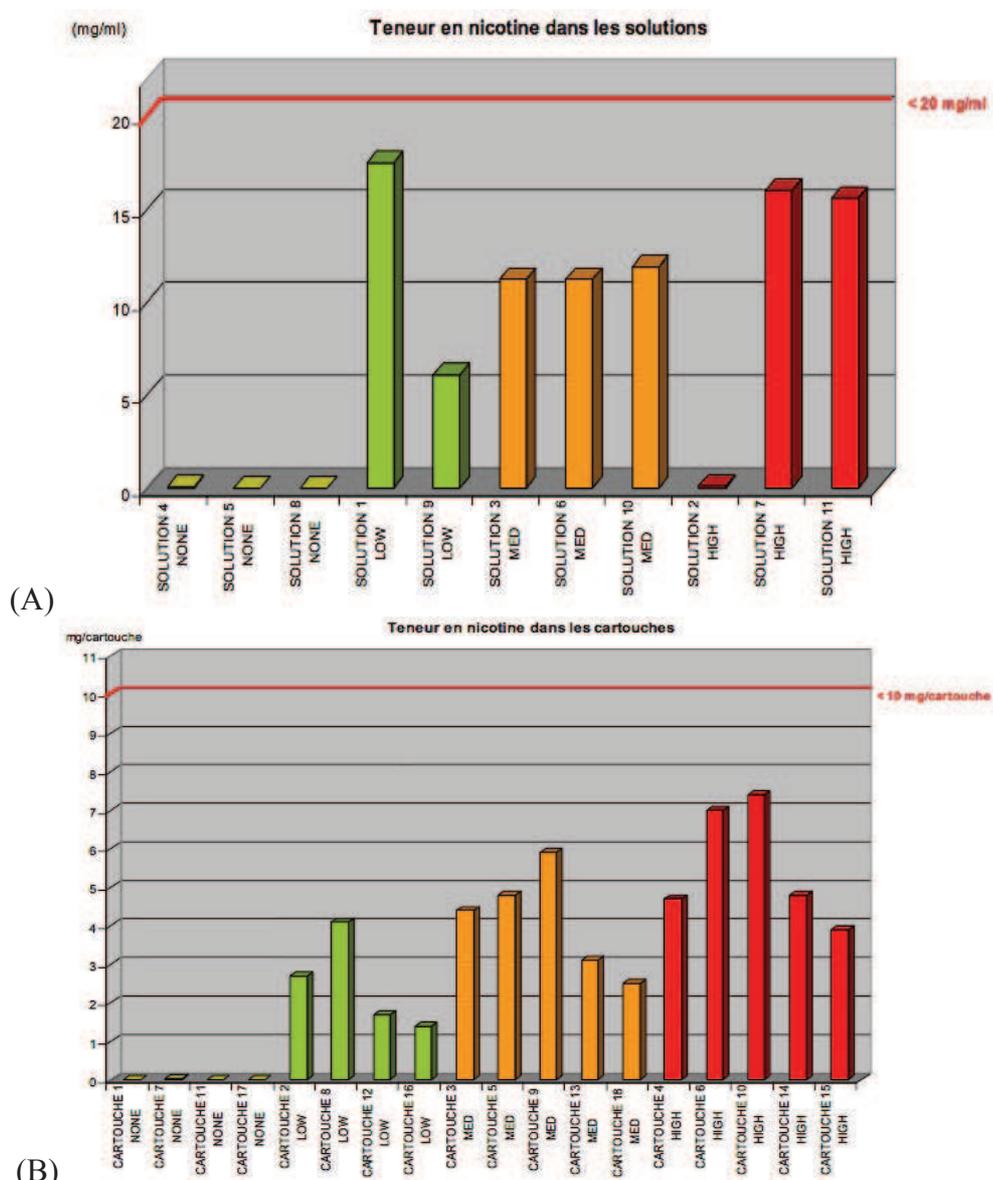


Figure 5 – Histogrammes présentant les résultats de l’analyse des 11 solutions de recharge (A) et des 18 cartouches (B)

Source : ANSM

Une autre étude (Trehy et al. 2011) a analysé le taux de nicotine des cartouches de 3 revendeurs américains (Smoking Everywhere®, NJOY® et CIXI®) et les solutions de recharge de 2 revendeurs américains (CIXI® et Jonhson Creek®). Elle a relevé de fortes disparités entre les taux indiqués et ceux mesurés, notamment pour les modèles de la marque CIXI®. Pour certaines cartouches et solutions de recharge présentées comme ne contenant pas de nicotine, il a été relevé des taux de nicotine parfois supérieurs à 20mg/ml. A l'inverse, pour des taux de nicotine affichés à 24 ou 16 mg/ml, il n'y avait en réalité aucune trace de nicotine. Une étude plus récente, réalisée en janvier 2013, a permis d'évaluer le contenu en nicotine des solutions et cartouches et la capacité des cigarettes électroniques à délivrer cette nicotine (Goniewicz et al. 2013). Les cigarettes électroniques, les cartouches et les solutions de remplissage provenaient de Pologne, du Royaume Unis ou des Etats-Unis. Il en résulte que 9 cartouches sur 20 analysées et que 3 solutions de recharge sur 15 analysées, présentent un écart de plus 20% entre la teneur mesurée et celle indiquée par le fabricant. Contrairement à cette étude, l'analyse des solutions de remplissage pour cigarette électronique réalisée en septembre 2013 (Etter et al. 2013), révèle une corrélation plus importante entre les taux mesurés et les taux indiqués par les fabricants. Cette évolution est explicitée par la Figure 6, qui met en exergue une certaine stabilisation fin 2013 du taux de nicotine réellement mesuré aux alentours de 100% du taux de nicotine affiché. Ceci peut s'expliquer par une amélioration des techniques de fabrication aux cours de ces dernières années.

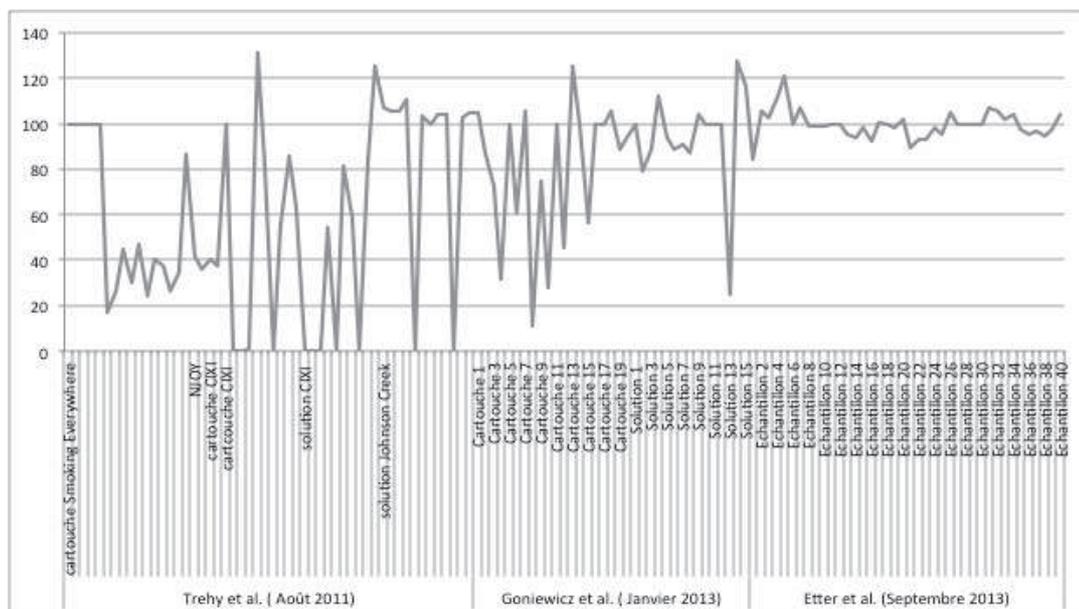


Figure 6 – Graphique représentant le pourcentage (%) de corrélation entre la concentration en nicotine indiquée par le fabricant et celle mesurée dans chaque e-liquide pour chacune des études.

3.2.2. Les normes de fabrication

Il existe de nombreux fabricants, principalement en Chine, mais aussi en Europe et aux États-Unis. Il est intéressant de savoir si les produits proposés aux utilisateurs respectent des normes de fabrication.

La directive européenne 2014/40/UE détaille les futures conditions auxquelles les fabricants de cigarettes électroniques et de solutions de recharge devront se conformer. Ils devront soumettre une notification six mois avant la date prévue de mise sur le marché aux autorités compétentes des Etats membres. La notification devra contenir, « selon qu'elle concerne une cigarette électronique ou un flacon de recharge, les informations suivantes:

- le nom et les coordonnées du fabricant, d'une personne physique ou morale responsable au sein de l'Union et, le cas échéant, de l'importateur dans l'Union ;
- une liste de tous les ingrédients contenus dans le produit et des émissions résultant de l'utilisation de ce produit, par marque et par type, avec leurs quantités ;
- les données toxicologiques relatives aux ingrédients et aux émissions du produit, y compris lorsqu'ils sont chauffés, en ce qui concerne en particulier leurs effets sur la santé des consommateurs lorsqu'ils sont inhalés et compte tenu, entre autres, de tout effet de dépendance engendré;
- les informations sur le dosage et l'inhalation de nicotine dans des conditions de consommation normales ou raisonnablement prévisibles;
- une description des composants du produit, y compris, le cas échéant, du mécanisme d'ouverture et de recharge de la cigarette électronique ou du flacon de recharge;
- une description du processus de production, en indiquant notamment s'il implique une production en série, et une déclaration selon laquelle le processus de production garantit la conformité aux exigences du présent article;
- une déclaration selon laquelle le fabricant et l'importateur assument l'entière responsabilité de la qualité et de la sécurité du produit lors de sa mise sur le marché et dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles. »

Aussi, elle précise que les cigarettes électroniques et les solutions de recharge doivent répondre à la norme ISO 8317 relative aux emballages à l'épreuve des enfants, autrement dit, il faut appuyer et tourner pour ouvrir le bouchon des flacons de recharge. Par ailleurs, un dispositif contre les fuites au remplissage doit être mis en place.

Le marquage CE indique que le produit fabriqué correspond à des normes techniques selon les directives européennes en vigueur. Cette marque est apposée par le fabricant lui-même après avoir réalisé des essais et contrôles validant la conformité du produit. La norme RoHS (Restriction of Hazardous Substances) invoquée dans la directive européenne 2011/65/UE, quant à elle, vise à limiter l'utilisation de six substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques. Ces substances sont le plomb, le cadmium, le mercure, le chrome hexavalent, les polybromobiphényles et les polybromodiphényléthers. (Article 4, paragraphe 1 de la directive). Les cigarettes électroniques devraient toutes répondre à ces normes afin de garantir leur qualité de fabrication.

Concernant l'étiquetage, les flacons d'e-liquide doivent mentionner d'après le règlement (CE) 1272/2008, qui abroge les directives 67/548/CE et 1999/45/CE :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant
- La quantité nominale de la substance ou du mélange
- L'identification des produits

Le règlement (CE) n°1272/2008 impose aussi aux produits contenant de la nicotine (N° index : 614-001-00-4 ; N°CAS : 54-11-5) de porter sur leur conditionnement le pictogramme GHS06 « toxique » (ancien pictogramme T+) et le pictogramme GHS09 « dangereux pour l'environnement » (ancien pictogramme N), ainsi que les mentions de danger (phrases H ou anciennes phrases R) suivantes :

- H301 : « Toxique en cas d'ingestion »
- H310 : « Mortel par contact cutané »
- H411 : « Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme »

Les conseils de prudence (phrases P ou anciennes phrases S) doivent également y figurer :

- S(1/2) : « Conserver sous clé et hors de la portée des enfants »
- S45 : « En cas d'accident ou de malaise consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette »
- S36/37 : « Porter un vêtement de protection et des gants appropriés »
- S61 : « Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité »

Ainsi, les flacons d'e-liquide contenant de la nicotine doivent obligatoirement répondre à ces règles d'étiquetage dès qu'ils contiennent 1 mg/ml, c'est la dose à partir de

laquelle la nicotine doit répondre à la législation des substances vénéneuses. En plus, un triangle indicateur de danger tactile doit être présent pour les personnes malvoyantes (Règlement (CE) n°1272/2008). En revanche les flacons ne contenant pas de nicotine ne comportent pas de message d'avertissement ni de triangle de danger tactile comme présenté à la Figure 7A. Or il arrive fréquemment que l'étiquetage soit incomplet.

Pour les e-liquides aromatisés, l'étiquette doit signaler la présence d'arômes soit sous le terme « arôme », soit sous une dénomination plus spécifique ou une description de l'arôme (Directive 88/388/CE du Conseil Européen). En ce qui concerne les substances aromatisantes naturelles et les préparations aromatisantes, le terme « naturel », ou toute autre expression équivalente, peut être utilisé et indiqué sur l'étiquette. La directive 79/112/CE relative à l'étiquetage et à la présentation des denrées alimentaires impose la quantification de l'ingrédient lorsque celui est mis en avant sur l'étiquetage, mais cela ne s'applique pas aux arômes car ils sont utilisés en faibles quantités. Cependant, à l'heure actuelle il n'y a pas de réglementation relative aux arômes utilisés en inhalation. Pour ce qui est de la représentation graphique de l'arôme, le règlement (CE) n°1272/2008 indique que « les emballages contenant une substance ou un mélange dangereux fournis au grand public n'ont pas une forme ou une esthétique susceptible d'attirer ou d'encourager la curiosité active des enfants ou d'induire les consommateurs en erreur, ni une présentation ou une esthétique similaire à celles qui sont utilisées pour les denrées alimentaires, les aliments pour animaux ou les produits médicaux ou cosmétiques, qui tromperait les consommateurs ». En l'occurrence il ne devrait pas y avoir de dessin ou de photo de l'arôme utilisé sur l'étiquetage des e-liquides aromatisés.

Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, octobre 2014) prévoit l'apposition de mises en garde sanitaires : risque d'addiction nicotinique, avertissement pour les femmes enceintes, risque d'effet irritants pour les voies respiratoires. Certains de ces avertissements sont déjà apposés par certains fabricants sur l'étiquetage de leurs e-liquides.





(B)

Figure 7 – (A) Exemple d’étiquetage d’un flacon de recharge pour cigarette électronique, avec et sans nicotine, (B) Ancienne et nouvelle étiquette conforme à la législation d’un distributeur d’e-liquide

Source : Koolsh.com (A), Teciel.free.fr (B)

Concernant la qualité des matières premières composant les e-liquides, les fabricants sont tenus de présenter une fiche de données de sécurité conformément au règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals). Celui-ci est invoqué dans le règlement européen n°1907/2006 qui a pour objectif de recenser et d’enregistrer les substances chimiques fabriquées ou importées en Europe à plus d’une 1 tonne/an, afin de garantir la sécurité sanitaire et environnementale notamment lors de la manipulation de ces substances. Tout fabricant ou utilisateur en aval d’une substance chimique seule ou en mélange, doit pouvoir présenter une fiche de données de sécurité de la substance ou du mélange, dont le format et le contenu sont imposés. Elle détaille les mesures de précaution lors de la manipulation, les valeurs limites d’exposition professionnelle, la classification de la substance ou du mélange ainsi que son étiquetage. La plupart des fabricants d’e-liquide doivent être capables de fournir cette fiche, dont un exemple est présenté à l’Annexe 2.

3.2.2.1. Nicotine

La nicotine utilisée par les fabricants peut être obtenue par extraction à partir du tabac ou par synthèse chimique. La nicotine doit être de qualité pharmaceutique, et répondre aux normes de la Pharmacopée européenne. En tant que matière première, elle peut contenir jusqu’à 0,3% de chacune des impuretés spécifiées de la nicotine (anatabine, bêta-nicotyrine, cotinine, myosmine, nicotine-N oxyde, nornicotine et anabasine) et pas plus de 0,1% de

chacune des impuretés non spécifiées pour un total de moins de 0,8% (Annexe 5). Ces impuretés sont liées à la dégradation de la nicotine.

Afin de vérifier la qualité de la nicotine employée par les fabricants, l'étude précitée relative à la teneur en nicotine (Etter et al. 2013), a également évalué les teneurs en impuretés liées à la nicotine dans les e-liquides par chromatographie liquide à ultra-haute performance. Il en résulte une teneur globale en impuretés variant de 0 à 4,36 % de la surface du pic de nicotine sur le chromatogramme, mais pour la plupart des échantillons la teneur moyenne était de 1 à 2%. La moyenne globale était de 1,24%. De nombreux fabricants n'utilisaient pas de nicotine de qualité pharmaceutique, la limite totale autorisée par la Pharmacopée Européenne étant de 0,8%. Il y avait 9 échantillons sur les 20 testés qui proposaient des taux en impuretés totales inférieurs à 0,8%. Parmi ces 9 échantillons, il y en a un qui contenait plus de Trans N-Oxyde que la limite autorisée soit plus de 0,3%. Seuls 8 échantillons comportaient donc tous les critères requis. Cependant sur ces 8 échantillons, il y en a deux qui ne contenaient pas de nicotine. Au final, seulement 6 échantillons sur 18 sont composés de nicotine de qualité pharmaceutique.

Une étude plus ancienne (Trehy et al. 2011) a également mesuré les teneurs en impuretés liées à la nicotine. Or, les résultats sont moins facilement interprétables pour trois raisons. Premièrement, la technique utilisée n'est pas assez précise que pour l'étude d'Etter et al. de 2013, ce qui engendre une limite de quantification plus haute, quel que soit le produit de dégradation mesuré. De fait, des résultats inférieurs à la limite de quantification ne peuvent entrer dans le calcul du pourcentage d'impuretés liées à la nicotine par rapport au taux de nicotine. Deuxièmement, toutes les impuretés liées à la nicotine n'y ne sont pas mesurées, de même pour les impuretés non identifiées, rendant le calcul du pourcentage incomplet. Troisièmement, l'expérience a été réalisée sur les cartouches de la marque CIXI[®], qui comme indiqué précédemment, présentent une mauvaise corrélation entre le taux de nicotine mesuré et celui indiqué par le fabricant. Les cartouches présentées comme contenant 16 ou 24 mg de nicotine par ml d'e-liquide, ne contiennent en réalité que des traces infimes de nicotine, rendant impossible la détermination de la qualité de la nicotine utilisée. Finalement, seuls 7 échantillons sont exploitables. Les pourcentages en impuretés liées à la nicotine sont malgré tout calculés et regroupés dans le Tableau 5.

Tableau 5 - Pourcentage d'impuretés liées à la nicotine par rapport au taux de nicotine mesuré, sur sept échantillons d'e-liquide de la marque CIXI®

Echantillon	Cotinine	Myosmine	Anatabine	Anabasine	β-Nicotyrine	Nicotine	Totalité des impuretés
Saveur, mg de nicotine/cartouche	%	%	%	%	%	mg/cartouche	%
E-cialis , 24 mg	ND	0,38	3,7	< LOQ	ND	13,24	4,08
E-cialis , 0 mg	ND	0,38	3,79	< LOQ	ND	12,92	4,17
E-rimonabant , 0mg	ND	0,36	3,76	< LOQ	ND	21,82	4,12
E-rimonabant , 24 mg	ND	0,39	3,74	< LOQ	ND	20,57	4,13
E-rimonabant , 16 mg	ND	0,38	3,75	< LOQ	ND	21,04	4,13
E-cialis, 16 mg	ND	0,38	3,84	< LOQ	ND	13,01	4,22
Marlboro Taste, 24 mg	ND	0,53	3,77	< LOQ	ND	15,11	4,3

ND: Non détecté, LOQ : Limite de quantification

Il en ressort qu'aucun des échantillons ne contient de la nicotine pharmaceutique, car toutes les quantités d'impuretés liées à la nicotine sont très supérieures aux limites autorisées par la Pharmacopée Européenne ou Américaine.

Aujourd'hui la réglementation française n'impose pas au fabricant d'utiliser de la nicotine répondant aux normes de la Pharmacopée Européenne. Cependant, afin de garantir la qualité des produits mis sur le marché, les cartouches et flacons de recharge devraient tous répondre à cette norme de fabrication ainsi qu'aux bonnes pratiques de fabrication. Certains fabricants d'e-liquide, notamment français, utilisent déjà de la nicotine de qualité pharmaceutique. La présence de quantités importantes d'impuretés liées à la nicotine suggèrent une instabilité de la nicotine utilisée, mais peut aussi résulter de mauvaises conditions de fabrication et/ou de stockage du produit final.

L'étude de Kubica et al. réalisée en 2013, évalue la teneur en nicotine des e-liquides présentés comme n'en contenant pas. 41 échantillons provenant de 7 producteurs implantés sur le marché polonais sont testés. La plupart des échantillons sont étiquetés « sans nicotine », ou, ne comporte aucune information relative au taux de nicotine. Un seul producteur évoque la possible présence de traces de nicotine. Pour détecter ces traces, la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) est couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les deux techniques de mesures utilisées : HILIC (Chromatographie liquide à interaction hydrophile) et RPLC (Chromatographie à polarité de phase inversée). Le résultat obtenu est présenté à la Figure 8.

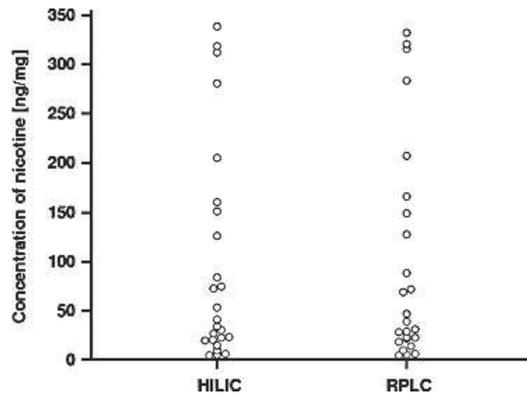


Figure 8 – Graphique représentant la teneur en nicotine (en ng/mg d’e-liquide) mesurée dans les 41 échantillons selon la méthode HILIC et la méthode RPLC

Source : Kubica et al., 2013

Le graphique révèle que des traces de nicotine sont retrouvées dans 25 échantillons. N’ayant détecté aucune trace dans les autres échantillons, ceux-ci n’apparaissent pas dans le graphique. Parmi les 25 échantillons positifs, 8 d’entre eux présentent des taux de nicotine supérieurs à 100 ng/mg, pouvant atteindre jusqu’à 350 ng/mg. Ce résultat étant peu concret, il serait utile de connaître précisément les échantillons étudiés. Or dans cette étude, les informations concernant le nom des fabricants, la contenance des flacons ou la densité des e-liquides sont occultés, ce qui empêche toute comparaison avec des flacons de recharge contenant de la nicotine.

Afin d’objectiver l’importance de ces taux de nicotine retrouvés, on peut appliquer ces concentrations aux caractéristiques fréquentes des e-liquides :

- les flacons de recharge contiennent le plus souvent 10 ml d’e-liquide,
- l’e-liquide est composé de plus de 70% de PG et de moins 30% de GV,
- La densité de l’e-liquide est en moyenne de 1,10 g/cm³ (annexe 2)

On peut alors estimer le poids du e-liquide contenu dans un flacon à 11g. Ainsi, ces 8 échantillons pourraient contenir entre 1,1 et 3,9 mg de nicotine par flacon, soit une concentration en nicotine de 0,11 à 0,39 mg/ml. Ces échantillons respectent donc la réglementation en vigueur sur les produits de consommation courante qui fixe la limite du taux de nicotine à 1 mg/ml. Au-delà, l’étiquetage des flacons de recharge devrait comporter les pictogrammes et les avertissements liés aux substances vénéneuses comme décrit précédemment.

Hormis la qualité de la nicotine employée par les fabricants, la valeur limite d'exposition professionnelle à la nicotine doit être respectée lors de la fabrication. La valeur moyenne d'exposition (VME) de la nicotine est de 0,5 mg/m³. Autrement dit, la limite d'exposition à la nicotine sur une durée moyenne de 8 heures est limitée à 0,5 mg/m³ afin de protéger les travailleurs des effets à terme. Une exposition à court terme au-delà de cette valeur est tolérée (INRS, 2012).

3.2.2.2. Arômes

Les arômes entrant dans la composition des e-liquides sont des arômes de qualité alimentaire. Or ceux-ci ne sont pas ingérés mais inhalés, et aucune réglementation à l'heure actuelle ne concerne leur inhalation. Les arômes utilisés doivent donc répondre à la directive 88/388/CEE du Conseil européen relative aux arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires, ainsi qu'à la réglementation REACH.

Certains arômes sont utilisés comme solvant et exhausteur de goût dans les e-liquides (OFT, 2013):

- L'acétine (monoacétate de glycéryl) N° CAS 26446-35-5
- La diacétine (diacétate de glycéryl) N°CAS 25395-31-7
- Le diacétyle (butane-2,3-dione) N°CAS 431-03-8
- L'ambrox (molécule synthétique remplaçant l'ambre gris naturel)

Cependant ils sont présentés comme potentiellement toxiques et de nombreux fabricants revendiquent sur leurs étiquetages ne pas en contenir, ainsi que certains additifs tels que les parabènes.

3.2.2.3. Propylène glycol et glycérine végétale

Le PG est un diol souvent confondu avec l'éthylène glycol qui est toxique en cas d'ingestion. Ce dernier est utilisé comme antigel ou liquide de refroidissement mais aussi comme agent de synthèse dans l'industrie pétrochimique (INRS, 2006). La GV peut présenter des impuretés telles que le diéthylène glycol, l'éthylène glycol ou le propylène glycol. Pour être de qualité pharmaceutique, la GV doit présenter moins de 0,1% de diéthylène glycol et moins de 0,1% pour toutes autres impuretés, identifiées ou non. Le total des impuretés ne doit pas dépasser 0,5% (annexe 4). Le diéthylène glycol est, au même titre que l'éthylène glycol, toxique en cas d'ingestion et utilisé dans la fabrication des antigels.

D'après l'étude d'Etter et al. de 2013, il n'a pas été retrouvé d'éthylène glycol ou de diéthylène glycol dans les solutions analysés. Dans un e-liquide, la glycérine et le propylène glycol devraient idéalement répondre aux critères de pureté spécifiés dans les Pharmacopées Européennes et Américaine. (Annexe 3 et 4)

Aucune valeur limite d'exposition professionnelle au propylène glycol n'a été fixée en France dans l'air des locaux de travail (INRS, 2010). Cependant pour les aérosols de glycérine une VME de 10 mg/m³ est à respecter lors de la fabrication des e-liquides (INRS, 2012)

3.2.3. Conditions de commercialisation

Etant des produits de consommation courante, les cigarettes électroniques peuvent être commercialisées par les buralistes et les boutiques spécialisées ou sur internet, mais ne peuvent être vendues en officine car elles ne figurent pas sur la liste des produits dont la délivrance y est autorisée (AFFASPS, communiqué de 2011). A ce jour, seul le laboratoire Visiomed® a tenté de vendre légalement en pharmacie ses cigarettes électroniques sous le nom de TagReplay®, en les présentant comme des dispositifs médicaux indiqués dans le sevrage de la gestuelle tabagique. Or jugés non conforme à la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, l'ANSM a finalement interdit leur commercialisation en pharmacie.

N'étant pas un produit du tabac, la cigarette électronique est taxée comme tous les produits de consommation courante avec une TVA de 20%.

Le rapport récent de l'OMS d'octobre 2014 vise à interdire la consommation des cigarettes électroniques aux mineurs. En France cette interdiction est d'ores et déjà en place grâce à la Loi n°2014-344 du 17 mars 2014 - Article 36, du Code de la Consommation : « il est interdit de vendre ou d'offrir gratuitement, dans les débits de tabac et tous commerces ou lieux publics, à des mineurs de moins de dix-huit ans (...) des cigarettes électroniques ou toute autre forme d'inhalateur électromécanique ou électronique simulant l'acte de fumer ; ou des liquides, contenant ou non de la nicotine, ayant pour objet d'être consommés avec une cigarette électronique ou avec toute autre forme d'inhalateur électromécanique ou électronique simulant l'acte de fumer. »

3.2.4. Interdiction dans les lieux publics et publicité

La loi Evin interdit l'usage du tabac dans les lieux publics tels que les écoles, les transports en commun, les lieux fermés et couverts qui accueillent du public, ou encore les lieux de travail. Néanmoins, elle ne permet pas de statuer sur l'utilisation de la cigarette électronique dans les lieux publics. En effet, n'étant pas un produit du tabac elle échappe à cette législation, ce qui a conduit à voir croître le nombre d'utilisateurs, dans les bars, les restaurants ou les transports en commun par exemple. A ce jour, aucune loi n'interdit la cigarette électronique dans les lieux publics mais d'ores et déjà certains commerçants et employeurs ainsi que certaines sociétés, telles que la SNCF, ont eux-mêmes pris la décision de l'interdire aux seins de leurs locaux. L'OMS (octobre 2014) préconise l'interdiction de vapoter dans les lieux publics tant que la lumière ne sera pas faite sur les conséquences probables du vapotage passif.

Concernant la publicité, l'article L3511-3 du Code de la Santé Publique interdit toute publicité en faveur des produits du tabac. Pour la cigarette électronique, il n'y a pas encore de loi établie, or la directive 2014/40/UE prévoit d'en restreindre la publicité auprès du public. De plus le rapport de l'OMS d'octobre 2014 va aussi dans cette direction et suggère que les cigarettes électroniques ne soient pas montrées comme des produits attrayants pour les mineurs et les non-fumeurs et que leur publicité ne favorise pas la consommation des produits du tabac. Il propose également d'interdire toute allégation à visée sanitaire encourageant l'aide au sevrage tabagique ainsi que l'apposition d'un service d'aide par téléphone.

3.3. Profils de consommation

3.3.1. Prévalence

Depuis l'essor de la cigarette électronique, sa notoriété ne cesse de croître. En novembre 2013 près de neuf français sur dix déclarent connaître ce produit, ne serait-ce que par son nom, d'après l'enquête ETINCEL réalisée par l'Office Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) sur la base d'un questionnaire téléphonique (Lermenier et Palle, 2014). Elle révèle également que 18% des participants déclarent l'avoir déjà essayé et que la majorité des consommateurs sont des hommes : 22% d'hommes contre 15 % de femmes. Le profil des consommateurs en fonction de l'âge présenté à la Figure 9 montre que les

15-24 ans sont les plus attirés par la cigarette électronique et que le pourcentage d'usager quotidien est globalement le même quel que soit l'âge. Le statut tabagique influe sur l'usage de la cigarette électronique puisque 75% des personnes l'ayant déjà testé sont des fumeurs, 16 % sont des ex-fumeurs et 9% sont des non-fumeurs. De nombreux usagers réguliers (66%) consomment en parallèle des cigarettes manufacturées.

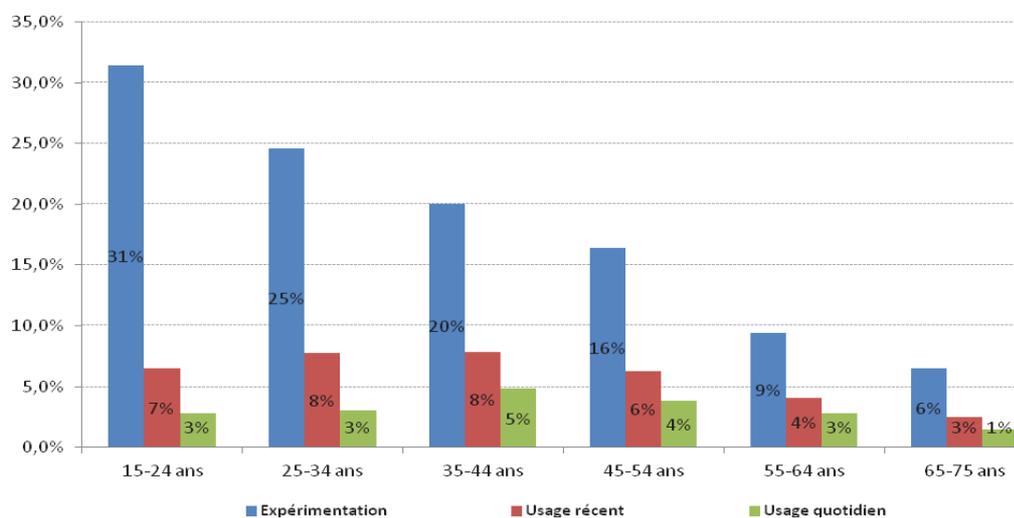


Figure 9 – Profil des consommateurs de cigarettes électroniques en France

Source : Lermenier et Palle, 2014

Les ventes de cigarettes électroniques se font majoritairement en boutiques spécialisées, loin devant les buralistes et internet. Selon les indicateurs tabac mensuels de l'OFDT (novembre 2014) on observe un recul des ventes de cigarettes manufacturées. Ceci peut s'expliquer bien évidemment par la hausse importante des taxes imposées aux produits du tabac engendrant une inflation du prix de vente, mais aussi par l'apparition des cigarettes électroniques sur le marché français. Fait marquant, une diminution des ventes des traitements d'aide au sevrage tabagique et des consultations en tabacologie se distingue nettement depuis septembre 2013 et s'effectue parallèlement à la recrudescence des ventes de cigarettes électroniques.

3.3.2. Motivations du consommateur

La motivation première à l'usage de l'e-cigarette est le sevrage total du tabac pour 51% des fumeurs (Lermenier et Palle, 2014). Vient ensuite la réduction de la consommation tabagique sans arrêt complet pour 11,5% des fumeurs et le remplacement du tabac par la cigarette électronique pour 8,2% des fumeurs.

Les autres arguments avancés par les utilisateurs sont :

- L'intérêt pour la santé ;
- Le prix ;
- Le fait de pouvoir vapoter partout ;
- Un moindre impact du vapotage passif ;
- De moindres effets indésirables que le tabac ;
- L'absence d'odeur désagréable ou de mauvaise haleine.

Parmi les effets bénéfiques sur la santé reconnus par les utilisateurs, on retrouve une amélioration de la respiration, moins de toux et d'expectorations, moins de maux de gorge et une meilleure condition physique globale. Ces effets sont probablement associés à la réduction ou à l'arrêt du tabac (Etter, 2010).

3.3.3. Caractéristiques d'utilisation des cigarettes électroniques

3.3.3.1. Le choix des arômes

La diversité des saveurs disponibles sur le marché mondial offre aux consommateurs un large choix. Mais quelle(s) saveur(s) les consommateurs choisissent-ils ? Au début de la consommation d'e-liquides, les arômes de tabac sont les plus utilisés. Il semblerait que les personnes encore fumeuses utilisant parallèlement la cigarette électronique, consomment davantage des arômes de tabac, tandis que les anciens fumeurs préfèrent les arômes fruités et sucrés (Farsalinos et al. décembre 2013). Les sujets interrogés dans l'étude estiment que la diversité des saveurs proposées joue un rôle important dans leur quête de sevrage tabagique et contribue au plaisir de l'utilisation de la cigarette électronique. La majorité d'entre eux (68,5%) déclarent aussi changer de saveur tous les jours ou même plusieurs fois par jour. Ils utilisent régulièrement 3 arômes différents en alternance. Les anciens fumeurs les alternent plus souvent que les fumeurs. Les hommes utiliseraient davantage les arômes de tabac et les femmes les arômes fruités ou sucrés (Dawkins et al. 2013).

3.3.3.2. Caractéristiques d'inhalation

Le profil d'inhalation d'une cigarette électronique est différent d'une cigarette classique. En effet, l'étude de Farsalinos et al. de juin 2013 montre que la durée d'une bouffée prise avec une cigarette électronique est de 4,2 secondes soit 2 fois plus longue qu'avec une cigarette classique. Ceci est dû au fait qu'au cours d'une inhalation il faut un délai entre l'activation du mécanisme et le début de production de la vapeur. Le temps

d'inhalation, c'est à dire le temps entre le moment où la cigarette électronique est retirée de la bouche et le moment juste avant que la vapeur soit exhalée, est plus faible qu'avec les cigarettes classiques. L'étude explique que si les consommateurs retenaient plus longtemps leur respiration aucune vapeur visible ne serait exhalée. Le temps d'inhalation est donc plus bas afin de reproduire un des rituels du tabagisme qui est l'expiration de la fumée.

L'étude de Trtchounian et al. de 2010 compare le vide nécessaire produit par une machine à fumer sur 10 bouffées entre une cigarette classique et une cigarette électronique à l'aide d'un manomètre à eau verticale en forme de U (Figure 10).

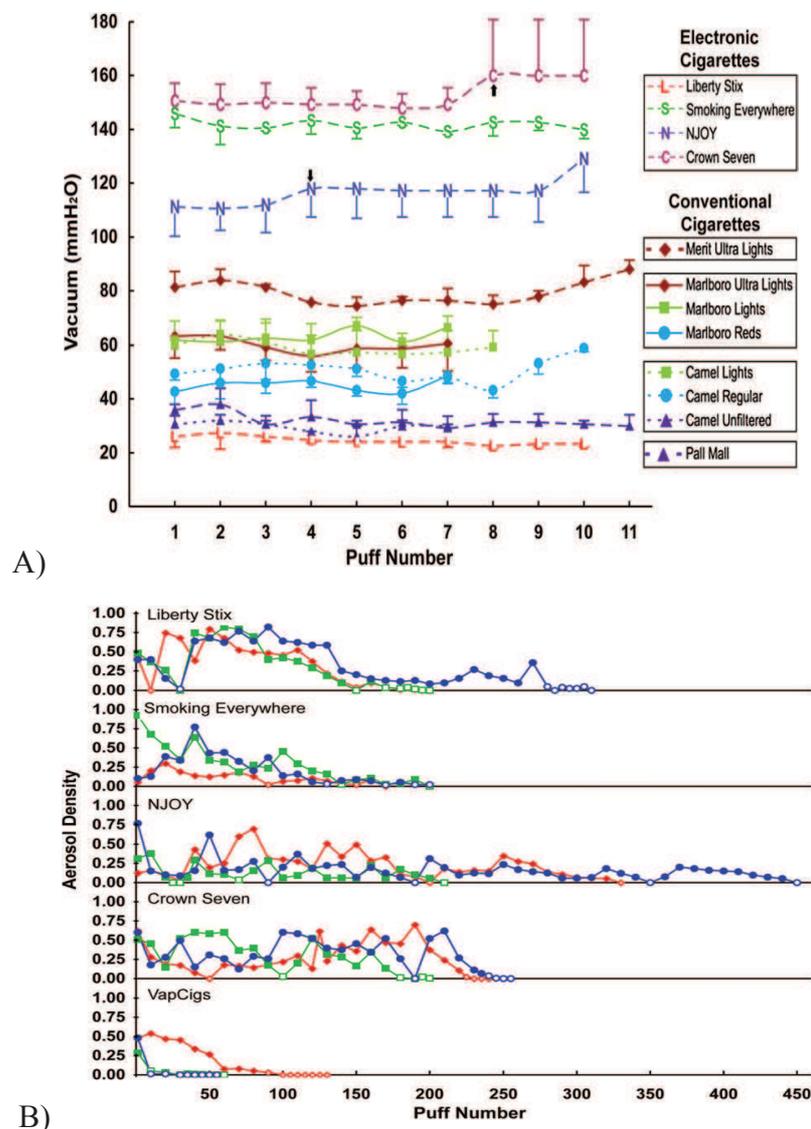


Figure 10 – Graphiques représentant le vide nécessaire pour produire la fumée ou l'aérosol sur un intervalle de 10 bouffées (A) et les variations de densité de l'aérosol sur un nombre plus conséquent de bouffées (B)

Source Trtchounian et al., 2012

Pour les cigarettes classiques avec filtre il faut créer un vide moyen de 40 à 80 mm H₂O, tandis que pour les cigarettes classiques sans filtre le vide nécessaire pour créer la fumée était moindre ; de l'ordre de 30 mm H₂O. Ceci s'explique par l'absence de filtre, opposant une moindre résistance au flux d'air. Hormis la marque Liberty Six qui nécessitait une force d'aspiration très faible (25 mm H₂O), les 3 autres marques de cigarettes électroniques testées doivent quant à elles produire un vide bien supérieur à celui des cigarettes classiques, allant de 117 à 151 mm H₂O. Fait intéressant, la vitesse de la pompe péristaltique nécessaire pour créer le vide était croissante avec le nombre de bouffées pour les cigarettes électroniques, tandis qu'elle était constante pour les cigarettes classiques. L'étude évalue également la densité de l'aérosol produit par les cigarettes électroniques. Il en résulte qu'elle est variable entre chaque marque et au sein d'une même marque. Néanmoins une tendance globale s'observe, la densité de l'aérosol diminue avec l'augmentation du nombre de bouffées. De fait, le profil de la délivrance de la nicotine est certainement variable selon les marques et selon le niveau de consommation de la cartouche. L'accélération de la vitesse de la pompe péristaltique a permis de densifier l'aérosol quand sa densité n'était plus détectée par l'appareil de mesure, jusqu'à ce que cela ne puisse plus l'augmenter, traduisant le fait que la cartouche était épuisée. On observe donc que certaines cartouches ont une autonomie plus grande.

Toutes ces données suggèrent que la force d'inhalation nécessaire pour produire l'aérosol est plus importante pour consommer une cigarette électronique qu'une cigarette classique.

Lors de l'expiration, l'aérosol se dissipe plus ou moins rapidement selon la qualité de l'air ambiant (Molimard, 2014). En effet, le liquide qui est chauffé en moyenne à 60°C par la résistance se transforme en un aérosol de gouttelettes qui arrive dans les poumons où il commence déjà à se vaporiser. L'aérosol ensuite exhalé entre en contact avec l'air ambiant. Son évaporation dépend alors du point de rosée qui lui-même dépend de la température et de l'humidité relative de l'air. Le point de rosée est la température au-dessus de laquelle l'eau s'évapore. Ainsi, plus la température de l'air augmente et l'humidité relative baisse, plus le point de rosée baisse et plus l'aérosol s'évapore comme le montre la Figure 11. Autrement dit, plus le temps est chaud et sec moins le nuage de « fumée » est perceptible et plus il fait froid et humide plus la « fumée » est visible.

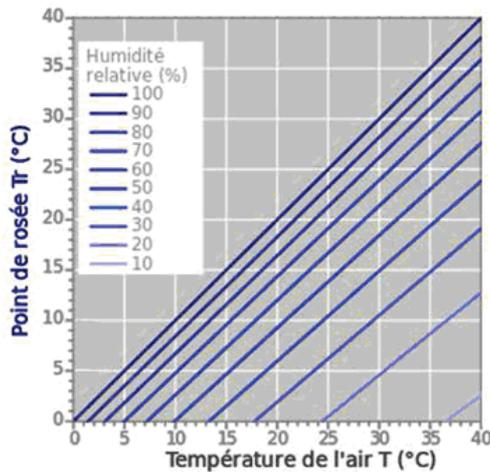


Figure 11 – Graphique de l'évolution du point de rosée selon la température et l'humidité relative de l'air

Source : Molimard, 2014

3.3.3.3. Profil de délivrance de la nicotine par le dispositif

Le taux de nicotine le plus consommé par les utilisateurs, toutes catégories confondues, est d'environ 18 mg/ml (Dawkins et al. 2013, Etter et Bullen, 2011). L'étude de Farsalinos et al. (juin 2013) explique qu'un e-liquide contenant de la nicotine à hauteur de 20 mg/ml livrerait au bout de 5 min une quantité de nicotine équivalente à celle retrouvée dans la fumée d'une cigarette de tabac.

Une étude préalablement citée (Goniewicz et al. 2013), analyse la quantité cumulée de nicotine délivrée dans l'aérosol de 16 cigarettes électroniques après 300 bouffées. Chaque mesure est effectuée toutes les 15 bouffées et réalisée trois fois sur chaque dispositif. Les moyennes de ces trois mesures ont été consignées dans un graphique révélant le profil de délivrance de la nicotine pour chacune des cigarettes électroniques testées. Il s'avère qu'une différence s'observe entre la concentration en nicotine présente dans l'e-liquide et celle retrouvée dans l'aérosol. En effet, la totalité de la nicotine présente dans chaque cartouche d'e-liquide n'est pas totalement vaporisée au bout de 300 bouffées comme le montre la Figure 12. En moyenne, 51% de la nicotine est relarguée dans l'aérosol, cependant certains modèles semblent plus efficaces que d'autres. Deux modèles ont délivré plus de 70% de la nicotine présente dans l'e-liquide au terme des 300 bouffées. Notons qu'en moyenne, 76% de la nicotine totale délivrée après 300 bouffées est délivrée pendant les 150 premières bouffées. Ensuite la libération de la nicotine se tarie. Le profil de délivrance de la nicotine n'est donc pas linéaire. Il conviendrait alors de remplacer la cartouche au bout de 150

bouffées afin d’avoir une délivrance efficace. Cinq modèles ont un faible écart type qui caractérise une délivrance uniforme de la nicotine à chacune des trois séries de test (donnée non présentée). Il en résulte que le processus de délivrance de la nicotine varie d’un dispositif à l’autre, et même très souvent, au sein d’un même dispositif, ne garantissant aucune uniformité dans la quantité de nicotine livrée aux voies respiratoires. Encore une fois, l’amélioration et l’uniformisation des processus de fabrication est indispensable.

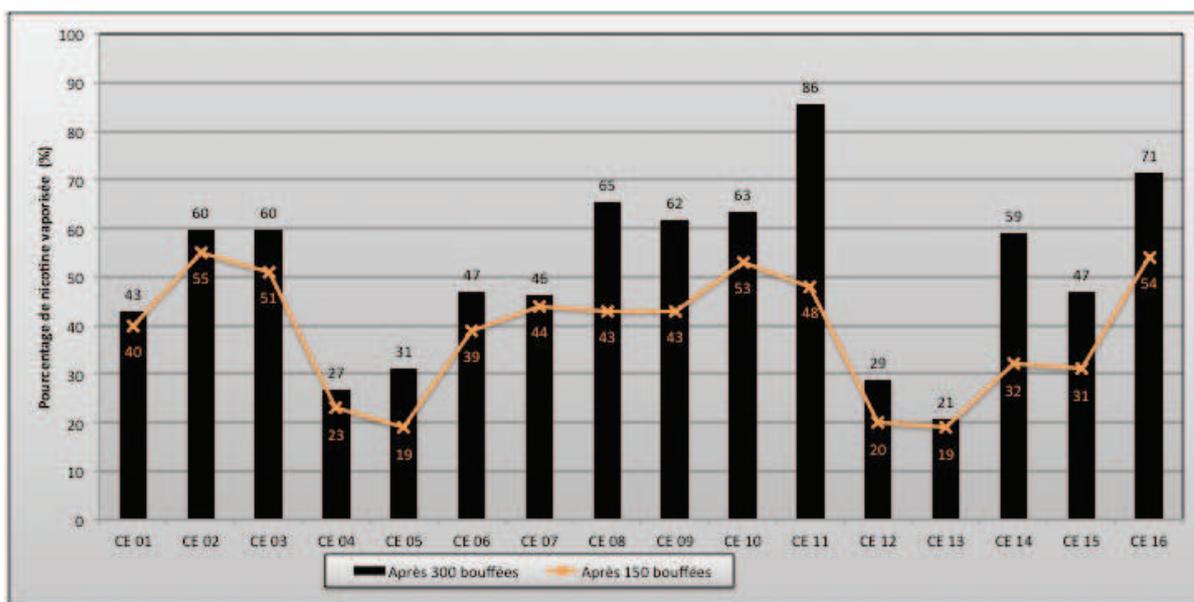


Figure 12 – Délivrance de la nicotine dans l’aérosol de 16 cigarettes électroniques testées après 150 et 300 bouffées

3.3.3.4. Profil de délivrance de la nicotine dans les voies respiratoires

La nicotine ainsi vaporisée est retrouvée dans l’aérosol. Sa diffusion dans l’arbre respiratoire dépend alors des caractéristiques physiques de l’aérosol.

L’étude qui compare l’aérosol de la cigarette électronique à celui des cigarettes classiques et de la chicha (Bertholon et al. 2013), évalue la décroissance particulière du courant tertiaire pour les cigarettes électroniques contenant seulement du PG et la décroissance particulière du courant quaternaire pour les cigarettes classiques et la chicha. La demi-vie dans l’air de l’aérosol des cigarettes électroniques est de 11 secondes contre 18 minutes pour les cigarettes gauloises et 19 minutes pour la chicha, ce qui indique que l’aérosol se dissipe très rapidement dans l’air. Les gouttelettes dans le courant primaire, autrement dit celles inhalées par le consommateurs, ont un diamètre (0,60 μm) deux fois plus grand que celui des cigarettes et de la chicha (0,27 μm). Sachant que toutes les

particules inférieures à 2 µm peuvent pénétrer dans la partie la plus profonde du poumon, la nicotine est ainsi livrée aux voies respiratoires jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Le dépôt particulaire dans les voies respiratoires serait approximativement le même que pour les cigarettes classiques et la chicha soit 20% des particules inhalées. Le reste est exhalé dans l'air ambiant. Les gouttelettes du courant tertiaire ont quant à elles un diamètre (0,29 à 0,34 µm) équivalent à celui des cigarettes classiques et de la chicha (respectivement 0,30 et 0,25 µm). Ce diamètre est inférieur à celui des gouttelettes inhalées du fait de la dissipation rapide de l'aérosol sous forme gazeuse.

Cependant, lorsque l'e-liquide est composé de glycérol, les gouttelettes sont plus grosses et ont une demi-vie plus longue. De fait l'aérosol est plus dense et se dissipe moins rapidement ce qui permet aux particules de sédimenter davantage dans les voies respiratoires (Zhang et al. 2013).

3.3.3.5. Profil de délivrance de la nicotine dans la circulation sanguine

La nicotine est absorbée au niveau des alvéoles pulmonaires et se retrouve alors dans la circulation sanguine. C'est sa vitesse de passage dans le sang qui lui permet d'atteindre rapidement le cerveau et d'exercer son effet sur le circuit de la récompense. Les cigarettes électroniques ne fournissent pas un pic de nicotémie aussi rapide que les cigarettes de tabac. C'est la conclusion à laquelle aboutissent Farsalinos et al. (Février 2014) qui ont comparé l'influence des dispositifs de première et de nouvelle génération sur la nicotémie comparativement aux cigarettes de tabac. Des utilisateurs expérimentés ont été invités à utiliser le même liquide dosé à 18 mg/ml avec des modèles de première génération mais aussi de nouvelle génération qui comportent une batterie et un atomiseur de plus grandes capacités. La nicotémie a été mesurée à 5 minutes puis toutes les 15 min pendant 1 heure d'utilisation *ad libitum* de la cigarette électronique. Le profil de délivrance de la nicotine par une cigarette de tabac a été fourni par une autre étude. Les résultats obtenus sont transposés dans la Figure 13.

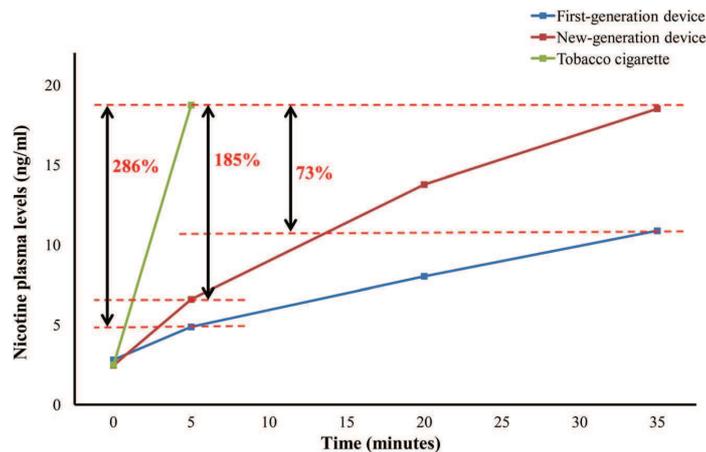


Figure 13 – Représentation graphique de la concentration plasmatique de nicotine (ng/ml) en fonction du temps d'utilisation des cigarettes électroniques, de première et de nouvelle générations, et des cigarettes de tabac.

Source : Farsalinos et al., Février 2014

Il y a une différence de performance notable entre les cigarettes électroniques et le tabac. Le fait de fumer une cigarette manufacturée pendant 5 min (soit 10 bouffées ou 1 cigarette) augmente la concentration en nicotine de 16,7 ng/ml livrant ainsi un « shoot de nicotine ». Un modèle de dernière génération l'augmente de 4,13 ng/ml tandis qu'un modèle de première génération ne l'augmente que de 2,07 ng/ml. L'augmentation de la nicotémie est donc 4 à 8 fois plus faible qu'avec une cigarette de tabac. Il faudrait utiliser un dispositif de dernière génération pendant 35 min afin d'obtenir la même concentration en nicotine que fournirait la consommation d'une cigarette de tabac. Avec des liquides limités législativement à des concentrations de 20 mg/ml, les cigarettes électroniques ne peuvent en aucun cas être aussi addictives que le tabac lui-même en raison de l'absence du shoot de nicotine à l'origine de la dépendance. Cependant dans le cadre d'un sevrage tabagique, cette libération progressive de la nicotine pourrait ne pas être suffisante pour combler rapidement les symptômes de manque et ainsi être source d'échec du sevrage. Une évaluation de l'efficacité de ces dispositifs dans le sevrage tabagique est présentée ultérieurement dans ce document.

3.3.4. Effets indésirables des cigarettes électroniques

Plusieurs enquêtes auprès des utilisateurs aboutissent à des conclusions similaires. En globalité, très peu d'effets néfastes sont rapportés (Etter et Bullen 2011, Etter 2010, Dawkins et al. 2013, Polosa et al. 2011, Caponnetto et al. 2013). Ils mentionnent le plus souvent une irritation de la gorge et de la bouche, parfois même à type de brûlure dont la

nicotine peut en être à l'origine (CSST). Une sécheresse buccale et une toux sèche sont aussi souvent rapportées, probablement liées à l'effet irritant du PG. Les autres effets néfastes sont l'apparition d'aphtes buccaux, de nausées, de vertiges et de céphalées.

Les conséquences, moins attendues, liées au risque de fuite ou de mésusage du dispositif exposent à un risque accidentel d'ingestion ou de contact cutanéomuqueux avec l'e-liquide. Le PG est un irritant sévère pour les yeux et son ingestion massive conduit à la formation de métabolites tels que l'acide lactique et l'acide pyruvique pouvant entraîner une acidose métabolique (INRS, 2010). Les flacons de recharge peuvent contenir des quantités importantes de nicotine qui, si elles sont ingérées, peuvent entraîner une intoxication à la nicotine avec nausées et vomissements, diarrhées, hypersalivation, tachycardie, tremblements voire convulsions et perte de conscience avec décès. La DL50 de la nicotine est de 3,34 mg/kg chez la souris et de 52,5 mg/kg chez le rat. (CSST). Chez l'homme, la DL50 serait de l'ordre de 0,8 mg/kg soit 30 à 60 mg de nicotine ingérée. Les symptômes d'intoxication à la nicotine apparaîtraient dès 0,1 mg/kg chez l'enfant. Cependant, ces données sont contredites. Selon Bernd Mayer, cette dose létale est logiquement incompatible avec celle retrouvée chez le rat ou la souris. Il démontre alors que la DL50 chez l'adulte se situerait aux alentours de 6,7 à 13,3 mg/kg soit 500 mg à 1000 mg de nicotine absorbée (Mayer, 2014). Concrètement, les flacons de recharge commercialisés en France ont une contenance maximale de 10 ml et ne contiennent pas plus de 20 mg/ml de nicotine selon la réglementation imposée. Ainsi, chaque flacon contient au maximum 200 mg de nicotine. Il conviendrait alors qu'un adulte ingère deux à cinq flacons pour que cela soit potentiellement mortel. Chez un enfant de 15 kg, un seul flacon suffirait.

Un nombre croissant de cas d'ingestions accidentelles de solutions contenant de la nicotine sont rapportés notamment chez les enfants mais aussi dans le cadre de comportements suicidaires (Ordonez et al. 2015). De même, des cas de fuites ou d'accidents lors du remplissage de la cartouche et des explosions de batteries ont également été rapportés.

3.3.5. Intérêt de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique

Comme dit précédemment, ce qui motive l'usage de la cigarette électronique est en premier lieu la volonté de cesser de fumer. De nombreuses études évaluent l'impact de son utilisation sur la consommation tabagique. Leurs résultats sont consignés dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Récapitulatif des résultats obtenus dans les études relatives à l'intérêt de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique

		Durée de l'étude	Réduction tabagique de plus de 50 %	Réduction tabagique de plus de 80 % *	Abstinence tabagique totale
		Sujets concernés (%)			
Polosa et al.		6 mois	32,5	12,5	22,5
Caponeto et al.	Groupe A + B	3 mois	23	4,5	14
		1 an	14,5	1	11
	Groupe C	3 mois	21	2	4
		1 an	12	2	4
Bullen et al.	Groupe A	6 mois	-	-	7,3
	Groupe B		-	-	5,8
	Groupe C		-	-	4,1

* Parmi les réducteurs de tabac de plus de 50%

Une étude (Polosa et al. 2011) a observé pendant 6 mois l'utilisation d'une cigarette électronique chez une quarantaine d'individus éligibles ayant pour but de réduire ou de cesser totalement de fumer. Des visites de contrôle ont été organisées au début de l'expérimentation puis à la 4^e, 8^e, 12^e et 24^e semaines. Le nombre de cigarettes fumées par jour, le nombre de cartouches utilisées par jour et le niveau de CO exhalé ont été recensés à chaque visite. Les résultats démontrent que 32,5% des participants ont réduit leur consommation de tabac de plus de 50% au terme de l'étude, et parmi eux 12,5% l'ont réduit de plus de 80%. 22,5% des sujets ont quant à eux totalement cessé de fumer. Les taux de CO exhalé ont eux aussi significativement diminué tout au long de l'étude parallèlement au taux de réduction tabagique de chaque groupe, corroborant alors leurs dires. Pour y parvenir, une moyenne de 2 cartouches d'e-liquide par jour était nécessaire. Toutefois, malgré des résultats prometteurs, cette étude a été réalisée sur une courte période et comportait un nombre limité de participants.

L'étude ECLAT (Caponeto et al. 2013) a quant à elle été réalisée sur une période de 12 mois, et a évalué l'influence du taux de nicotine sur le sevrage tabagique. Pour cela, 300 fumeurs ont été inclus dans l'étude et répartis en 3 groupes équivalents :

- Le groupe A a utilisé des cartouches dosées à 7,2 mg de nicotine pendant 12 semaines ;
- Le groupe B a utilisé des cartouches à 7,2 mg de nicotine pendant 6 semaines puis des cartouches dosées à 5,4 mg pendant 6 semaines ;
- Le groupe C a utilisé des cartouches sans nicotine pendant 12 semaines ;
- Les 3 groupes ont ensuite été suivis jusqu'à la 52^e semaine. Au terme des 12 premières semaines les sujets n'ont reçu aucune consigne d'utilisation.

De la même façon que l'étude précédente, une visite au début de l'expérimentation suivie de huit autres (2^e, 4^e, 6^e, 8^e, 10^e, 12^e et 24 et 52^e semaines) ont été organisées afin de relever le nombre de cigarettes consommées par jour et le taux de CO exhalé. Il en résulte une réduction de la consommation tabagique journalière de plus de 50% chez 23% des sujets des groupes A et B et chez 21% des sujets du groupe C à la 12^e semaine. Au terme des 12 mois ils ne sont plus que 14,5% et 12% respectivement. Dans une moindre proportion, 4,5% des sujets des groupes A et B et 2% des sujets du groupe C ont réduit leur consommation tabagique journalière de plus de 80% à la 12^e semaines. Au terme des 12 mois ils ne sont plus que 1% et 2% respectivement. Les sujets ayant totalement cessé de fumer sont plus nombreux dans les groupes A et B à la 12^e (14%) et à la 52^e semaine (11%) que dans le groupe C (4% à la 12^e et à la 52^e semaine). Le taux de CO exhalé est couplé à la réduction du nombre de cigarettes consommées par jour. En conclusion, on observe une réduction de la consommation de tabac dans les 3 groupes, même si celle-ci est plus importante dans les groupes A et B, cela témoigne que la nicotine n'est pas le seul facteur influençant la dépendance tabagique. Aussi, les valeurs obtenues dans les groupes A et B n'étaient pas significativement différentes, prouvant que la modification du taux de nicotine n'avait pas d'influence sur la réduction ou l'arrêt tabagique. Les résultats de cette étude correspondent à ceux de l'étude précédente même si les taux de réduction et d'arrêt sont plus faibles.

Une autre étude (Bullen et al. 2013) a évalué l'efficacité des cigarettes électroniques dans l'aide au sevrage tabagique comparativement aux traitements substitutifs nicotiniques. Les 657 participants ont été répartis en trois groupes :

- groupe A : 289 sujets ont utilisé une cigarette électronique avec des cartouches de nicotine dosées à 16 mg /ml ;
- groupe B : 295 sujets ont utilisé des patchs de nicotine dosés à 21 mg/24h ;
- groupe C : 73 sujets ont utilisé des cigarettes électroniques avec des cartouches sans nicotine.

Les sujets ont utilisé leur dispositif d'aide au sevrage tabagique une semaine avant le jour d'arrêt du tabac et l'ont poursuivi 12 semaines après. L'abstinence tabagique continue a été évaluée à 6 mois après le premier jour d'arrêt du tabac, et confirmée par la mesure du taux de CO exhalé. Il en résulte que l'abstinence tabagique était plus importante dans le groupe A (7,3% des sujets) que dans le groupe B (5,8% des sujets). Cependant ces différences n'ont pas été jugées suffisamment significatives pour affirmer que les cigarettes électroniques sont

plus efficaces que les méthodes traditionnelles, mais leur potentiel reste bien réel. Il est aussi intéressant de noter que les cigarettes électroniques dépourvues de nicotine ont aussi permis, dans une moindre mesure, le sevrage tabagique de 4,1% des sujets du groupe C. Ceci traduit encore une fois l'importance de la gestuelle tabagique dans la dépendance et donc dans le sevrage.

En conclusion, la cigarette électronique est un dispositif permettant de délivrer de la nicotine et donc de contrôler les symptômes de sevrage, mais pas seulement. Elle permet aussi une imitation fidèle du rituel tabagique ce qui est un réel avantage comparativement aux thérapies classiques de remplacement de la nicotine. Néanmoins, la cigarette électronique est souvent perçue comme un objet « plaisir » de part la diversité des arômes et des modèles. Cela conduit les utilisateurs à vouloir persister dans son utilisation au-delà de la phase de sevrage ne constituant finalement qu'une alternative, totale ou partielle, aux cigarettes de tabac.

3.3.6. La cigarette électronique chez les adolescents

Ce côté attirant de la cigarette électronique a été pointé du doigt car il pourrait promouvoir l'utilisation de ce dispositif chez les adolescents. Pour étayer cette hypothèse, une enquête réalisée en 2012 (Dautzenberg, 2013), effectuée sur 3409 adolescents parisiens âgés de 12 à 19 ans, évalue les taux d'expérimentation de l'e-cigarette selon l'âge et le statut tabagique. Il s'avère que 8,1 % des répondants, tout statut tabagique confondu, ont déjà expérimenté la cigarette électronique. Le taux d'expérimentation est plus important chez les 15 – 18 ans, avec un pic à 17 ans. La moyenne d'âge des sujets interrogés est de 15,3 ans. En Pologne, ils sont 20,9% (Goniewicz et Zielinska-Danch, 2014). C'est plus que l'étude parisienne car la tranche d'âge étudiée (15 à 24 ans) est supérieure à celle de l'étude française ainsi que la moyenne d'âge des sujets interrogés (17,9 ans). On est donc plus proche du pic d'expérimentation de 17 ans retrouvé chez les adolescents français. On peut donc imaginer que dans l'étude française si l'âge moyen des sujets interrogés était plus élevé, le taux d'expérimentation de la cigarette électronique serait plus important.

Les adolescents polonais ayant déjà expérimenté le tabac sont plus nombreux à avoir expérimenté l'e-cigarette (38,2%) que ceux n'ayant jamais fumé (8,8%) (Goniewicz et Zielinska-Danch, 2014). Une autre enquête (Cho et al. 2011), sur les jeunes américains cette fois ci, dit que 16% des jeunes ayant déjà expérimenté le tabac ont essayé l'e-cigarette contre 5% chez les non-fumeurs. Une étude similaire réalisée sur 2011 et 2012 (Dutra et

Glantz, 2014) chez les adolescents américains montre aussi que l'expérimentation et l'usage régulier de la cigarette électronique sont plus fréquents chez les fumeurs (30,8% et 10,3% respectivement en 2011 et 57,1 % et 23,5% respectivement en 2012) que chez les non-fumeurs (1,5% et 0,5 % respectivement en 2011 et 4,1% et 1% respectivement en 2012) que). Elle montre aussi que les taux d'expérimentation et d'usage courant sont en augmentation entre 2011 et 2012 quel que soit le statut tabagique des adolescents.

Fait intéressant, il existe une relation quasi-inverse entre la volonté d'arrêter de fumer et l'expérimentation de la cigarette électronique. Les sujets français ne voulant pas arrêter de fumer dans les 6 mois ou plus, sont plus nombreux à l'avoir utilisé que les adolescents désireux de cesser de fumer (Dautzenberg, 2013). Idem chez les adolescents américains, l'utilisation régulière de la cigarette électronique serait davantage une source d'échec du sevrage que l'usage occasionnel (Dutra et Glantz, 2014). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 7 ainsi que les taux de sujets utilisant conjointement des cigarettes classiques et électroniques. Ceci indique que la cigarette électronique renforce l'usage du tabac et ne favorise en aucun cas son arrêt dans la population adolescente comparativement aux adultes.

Aussi, les adolescents ayant déjà utilisé la chicha, consommé du cannabis ou de l'alcool seraient plus enclin à essayer l'e-cigarette. Le tabagisme et la polyconsommation de drogues favoriseraient donc l'usage de la cigarette électronique (Dautzenberg, 2013). Partant de ce constat, elle serait davantage utilisée dans un but récréatif que dans le but de cesser de fumer.

Tableau 7 – Analyse de l'usage des cigarettes électroniques sur l'abstinence tabagique

Source : Dutra et Glantz, 2014

Dependent Variable	Cigarette smoking status		Abstinence from cigarettes		
	Ever Smoking (≥100 cigs)	Current Smoking (≥100 cigs, ≥1 cig past 30 days)	30-day abstinence ^{d,e}	6-month abstinence ^{c,g}	1-year abstinence ^{c,h}
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Cigarette experimenters (≥1 puff of a cigarette, n=10,850)					
Ever e-cig use ^a	6.31 (5.39-7.39)	5.96 (5.67-6.27)	0.24 (0.21-0.28)	0.24 (0.21-0.28)	0.25 (0.21-0.30)
Current e-cig use ^b	7.42 (5.63-9.79)	7.88 (6.01-10.32)	0.11 (0.08-0.15)	0.11 (0.08-0.15)	0.12 (0.07-0.18)
Ever cigarette smokers (≥100 cigs, n=1,832)					
Ever e-cig use ^a	-	-	0.61 (0.42-0.89)	0.53 (0.33-0.83)	0.32 (0.18-0.56)
Current e-cig use ^b	-	-	0.35 (0.18-0.69)	0.30 (0.13-0.68)	0.34 (0.13-0.87)

^a Having ever tried an e-cigarette

^b Used an e-cigarette in the past 30 days.

^c Excludes respondents with missing values for e-cigarette use, cigarette smoking, and covariates

^d Based on answers to "When was the last time you smoked a cigarette, even one or two puffs?"

^e responded "not during the past 30 days but sometime during the past 6 months" to abstinence question

^g responded: "not during the past 6 months but sometime during the past year" to the abstinence question

^h responded "1 to 4 years ago" or "5 or more years ago" to abstinence question

Ces dernières enquêtes convergent alors vers la même conclusion, disant que les jeunes adolescents n'ayant jamais fumé sont bien moins intéressés par l'e-cigarette. Cependant, il est à l'heure actuelle impossible de conclure, en l'absence d'étude, sur le fait que les cigarettes électroniques favoriseraient l'entrée dans le tabagisme. Il est important de noter que le nombre d'expérimentations ne cesse d'augmenter d'année en année. Plus inquiétant, les fumeurs réguliers ou occasionnels consommant des cigarettes électroniques sont moins tentés d'arrêter de fumer. A ce titre, on peut penser que la cigarette électronique est une façon de maintenir les adolescents dans le tabagisme. C'est pourquoi l'interdiction de vente aux mineurs a été mise en place en France.

3.4. Evaluation de la toxicité potentielle de la cigarette électronique

3.4.1. Etude toxicologique des composants

3.4.1.1. Le propylène glycol et le glycérol

Le PG se révèle peu toxique pour l'homme. Il n'est ni mutagène ni cancérigène et n'a pas d'effet sur la reproduction. L'inhalation par des rats de PG dosé à 2,2 mg/l/j pendant 13 semaines n'a engendré aucun effet systémique mais une possible irritation nasale (INRS, 2010). Cependant l'effet sur l'organisme de son inhalation répétée reste peu étudié.

Une fois inhalé, il se retrouve dans la circulation sanguine. Il ne se fixe pas aux protéines plasmatiques. La Figure 14 montre qu'il est métabolisé par oxydation en acide lactique, puis en acide pyruvique, qui est utilisé par plusieurs voies métaboliques telles que la glycolyse, la néoglucogenèse ou encore le cycle de Krebs. Une partie du PG est cependant éliminée par voie rénale sous forme inchangée (INRS, 2010). Le glycérol est quant à lui métabolisé en 3-phosphoglyceraldéhyde qui donne par le biais de la glycolyse de l'acide pyruvique qui rejoint encore une fois les voies métaboliques énergétiques. Ces métabolites étant peu toxiques, ils présenteraient peu de risques.

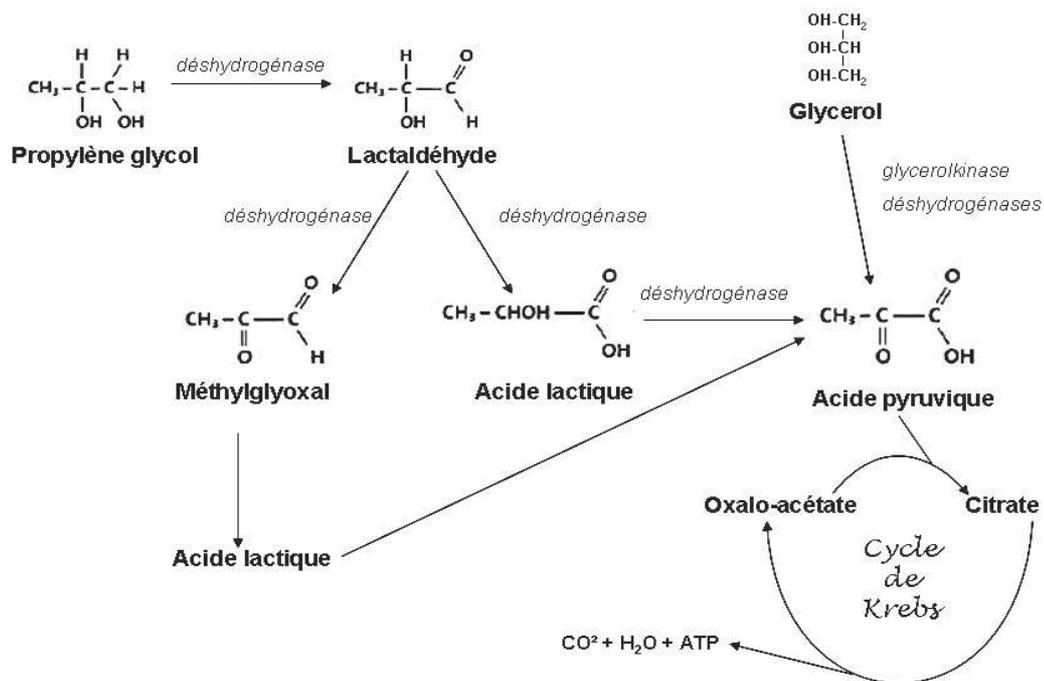


Figure 14 - Voies métaboliques in vivo du propylène glycol et du glycérol

Source : Molimard, 2014

Néanmoins, à forte température, la dégradation du PG et du glycérol entraînerait la formation de composés carbonylés toxiques. Ainsi on retrouve dans la fumée du tabac :

- Le formaldéhyde qui est un cancérigène avéré (catégorie 1) ;
- L'acétaldéhyde qui est possiblement cancérigène (catégorie 2B) mais aussi un irritant respiratoire et oculaire (INRS, 2004) ;
- L'acroléine issue de la dégradation du glycérol, qui est une molécule très irritante pour les yeux, les voies respiratoires, la peau et les muqueuses (INRS, 1999).

Comme énoncé dans notre première partie, le fait de chauffer fortement le PG dans les cigarettes de tabac engendre aussi la formation d'oxyde de propylène qui lui est un composé potentiellement carcinogène (catégorie 2B selon le CIRC).

Qu'en est-il pour les cigarettes électroniques ? La température au sein d'une cigarette électronique est bien moindre que dans une cigarette classique. Elle atteindrait en moyenne 50 à 60 °C avec des températures maximales de l'ordre de 240 à 350°C. Mais des études plus précises sont nécessaires afin de déterminer réellement l'évolution de la température au cours du vapotage et son impact sur la formation de molécules toxiques. A l'heure actuelle, la présence de ces produits de dégradation dans les cigarettes électroniques a largement été évaluée et quantifiée.

Selon l'étude de Uchiyama et al. (2013) l'e-liquide au contact du filament de nichrome engendrerait une dégradation thermique oxydative du PG et du glycérol en composés carbonylés divers. Le PG étant oxydé en formaldéhyde, acétaldéhyde et méthylglyoxal et le glycérol en formaldéhyde, acroléine, glyoxal et méthylglyoxal. Cependant une première étude (Lim et Shin, 2013) a quantifié la présence de composés carbonylés au sein de 225 flacons de recharge achetés entre juillet 2011 et juin 2012 sur le marché coréen. Elle a détecté la présence de formaldéhyde et d'acétaldéhyde dans la quasi-totalité des échantillons. La concentration moyenne en formaldéhyde étant de 2,16 mg/l et celle de l'acétaldéhyde étant de 4,98 mg/L. Aucune trace d'acroléine n'a été détectée. Donc à froid, certains e-liquides sont déjà contaminés, mais ceci ne prédit pas la présence de ces composés au sein de l'aérosol. Les taux de formaldéhyde, d'acétaldéhyde et d'acroléine ont alors été mesurés dans l'aérosol produit par les cigarettes électroniques par plusieurs groupes d'études dont les résultats sont présentés ci-dessous et résumés dans le Tableau 8. Toutes les concentrations de composés carbonylés ont été rapportées sur 15 bouffées afin de faciliter la comparaison avec la consommation d'une cigarette de tabac qui correspond à 15 bouffées.

Tableau 8 – Moyennes des concentrations en composés carbonylés présents dans l'aérosol de cigarettes électroniques

		Formaldéhyde	Acétaldéhyde	Acroléine
		<i>(µg/15 bouffées)</i>		
Bekki et al.	Groupe Low (n = 216)	1,50	0,58	1,01
	Groupe High (n = 70)	24,98	13,02	12,62
Goniewicz et al.	e-cigarettes	3,28	0,74	1,25
	inhalateur	0,20	0,11	ND
	cigarette classique	1,60 à 52	52 à 140	2,40 à 62
Kosmider et al.	PG	0,06	0,05	ND
	GV	0,05	0,02	ND
	PG/GV	0,05	0,11	ND
Kosmider et al.	tension = 3,2 V	0,23	0,34	
	tension = 4,8V	14,91	2,40	

n : nombre d'échantillons. ND: Non détecté. Les résultats de chaque étude ont été ramenés à une unité commune en µg/15 bouffées. Seuls les échantillons pour lesquels des composés carbonylés sont détectés ont été pris en compte afin de ne pas fausser les moyennes.

Bekki et al. (2014) ont comparé 13 marques de cigarettes électroniques japonaises parmi lesquelles plusieurs échantillons ont été testés. Des taux variables ont été retrouvés selon les échantillons. Pour 4 marques, rien n'a été détecté. La majorité des échantillons des 9 autres modèles n'a abouti qu'à la formation de faibles taux de composés carbonylés, soit 216 échantillons sur les 286 au total, toutes marques confondues. Les 70 autres ont engendré une dégradation plus importante. Les concentrations maximales retrouvées en formaldéhyde,

acétaldéhyde et acroléine vont jusqu'à 140, 120 et 40 $\mu\text{g}/10$ bouffées respectivement, soit 210, 180 et 60 $\mu\text{g}/15$ bouffées.

Goniewicz et al. (2014) ont comparé la présence de ces composés carbonylés dans l'aérosol produit par 12 marques différentes de cigarettes électroniques vendues sur le marché polonais. Les taux obtenus ont ensuite été comparés avec ceux présents dans la fumée de cigarette classique et un inhalateur de nicotine pharmaceutique. Toutes ont révélé la présence de composés carbonylés sauf une pour laquelle il n'a pas été détecté d'acroléine. Comparativement à un inhalateur pharmaceutique de nicotine et aux cigarettes de tabac, il y a plus de composés carbonylés retrouvés dans les cigarettes électroniques que dans un inhalateur mais cela reste nettement inférieur aux taux retrouvés dans une cigarette classique. Il y aurait environ 9 fois moins de formaldéhyde, 450 fois d'acétaldéhyde et 15 fois moins d'acroléine dégagés dans l'aérosol des e-cigarettes que dans la fumée de tabac.

Kosmider et al. (2014) se sont intéressés à l'influence de la composition du e-liquide et de la tension de la batterie sur la formation de composés carbonylés au sein de l'aérosol. Le dosage d'une douzaine de composés carbonylés avec une tension à 3,4 V a été réalisé sur 10 échantillons d'e-liquides polonais dont 4 sont à base de propylène glycol seul, 3 à base de glycérol seul et 3 composés d'un mélange PG/GV. Chaque groupe a été comparé à une solution de contrôle composée de PG et/ou GV de qualité analytique. Tous les échantillons comportaient au moins un dérivé carbonylé. Les plus fréquemment retrouvés sont le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acétone, le butanal et l' α -méthylbenzaldéhyde. Aucune trace d'acroléine n'a été trouvée contrairement aux études précédentes. Ceci peut s'expliquer par des limites de détections différentes et le fait que la concentration d'acroléine s'accroisse avec la durée d'utilisation de la cigarette électronique. Ici seulement 2 séries de 15 bouffées ont été réalisées contrairement à l'étude de Goniewicz et al. (2014) qui a mesuré la présence de dérivés carbonylés sur 150 bouffées. La composition du solvant influe sur la formation de ces dérivés. Les e-liquides à base de propylène glycol seul ont tendance à générer davantage de composés carbonylés que ceux en mélange ou à base de glycérine végétale seule. Fait marquant, un e-liquide composé minoritairement d'un mélange PG/GV et d'une majorité de polyéthylène glycol (PEG) a engendré très peu de composés carbonylés à tel point que les résultats obtenus sont comparables à ceux de la solution de contrôle composée de PG/GV (donnée non présentée). Ceci suggère que les liquides contenant du PEG comme solvant auraient une toxicité réduite. Les concentrations obtenues ici sont bien plus faibles que pour

les études précédentes. Cela s'expliquerait selon les auteurs par l'utilisation pour l'étude d'une cigarette électronique de deuxième génération contrairement aux autres qui auraient utilisé une cigarette électronique de première génération. Afin d'étudier l'influence de la tension de batterie sur la présence de dérivés carbonylés, il a été réalisé une augmentation progressive de la tension de 3,2 à 4,8 V qui a eu pour conséquences d'augmenter la température de la mèche et de faire considérablement grimper les concentrations en formaldéhyde, acétaldéhyde et acétone, comme le montre la Figure 15. A 4,8 V, elles sont 4 à plus de 200 fois supérieures à celles obtenues à 3,2 V.

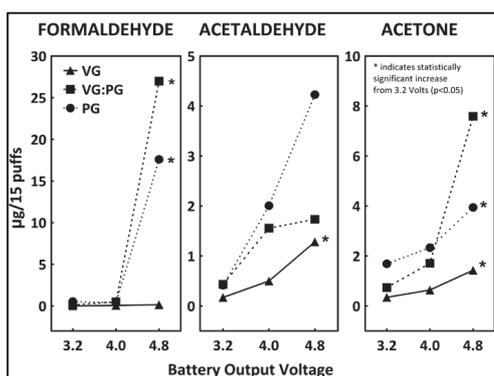


Figure 15 - Graphiques représentant l'impact de la tension de batterie et de la composition du solvant sur la production de composés carbonylés

Source : Kosmider et al., 2014

En résumé, il est évident que la dégradation thermique du PG et de la GV engendre la formation de composés carbonylés toxiques. La présence de ces dérivés au sein de l'aérosol varie énormément selon le dispositif, la composition du solvant et la tension de la batterie de la cigarette électronique. Cependant les quantités retrouvées restent globalement inférieures à celles retrouvées dans le tabac (teneur en formaldéhyde < 80 µg/cig, acétaldéhyde < 1000 µg/cig et acroléine < 100 µg/cig). Qui plus est, l'utilisation d'autres solvants potentiellement moins toxiques tels que le PEG est une piste possible afin d'améliorer la qualité et la sécurité des e-liquides. Une évaluation précise de la température permettrait de mieux comprendre la formation de ces produits de dégradation et potentiellement de l'éviter par l'amélioration des dispositifs. Il semblerait en tout cas que la température de la mèche serait déterminante dans la production de particules toxiques au sein de la vapeur. Cette évaluation thermique est en cours de réalisation par le Dr Forsalinos.

3.4.1.2. Nitrosamines spécifiques du tabac

La toxicité potentielle des cigarettes électroniques peut provenir également de la présence des NST. Ces dernières, en particulier le NNK et le NNN, sont classées comme cancérigène pour l'homme. Cependant la composition qualitative et quantitative en nitrosamines dans les liquides de recharge a peu été évaluée. Malgré tout quelques données sont disponibles.

La FDA (Food and Drug Administration) (Westenberger, 2009) a voulu évaluer la présence de NST au sein des cartouches d'e-liquide. Aucune NST n'a été détectée au delà de la limite de quantification (LOQ) qui est bien trop élevée (LOQ = 21 à 75 µg/l selon la nitrosamine mesurée).

Le rapport de sécurité réalisé par Ruyan® (Laugesen, 2008), pionnier de la cigarette électronique, détecte quant à lui des traces de NST totaux de l'ordre de 8 ng/g, soit 8 µg/L dans ces cartouches d'e-liquide dosées à 16 mg de nicotine. Cette concentration serait équivalente à celle d'un patch de nicotine, et 588 fois inférieure à celle des cigarettes de tabac (4 700 ng/g en moyenne) (Stepanov et al. 2006). Une étude plus récente (Kim et Shin, 2013) a évalué la présence de NST par CLHP couplée à la spectrométrie de masse dans 105 cartouches d'e-liquide vendues sur le marché coréen. Des NST ont été détectées dans 93,3 % des échantillons avec des concentrations très variables. La concentration maximale du total des NST est de 86,92 µg/L soit 10 fois plus que les résultats présentés dans le rapport Ruyan®. Cependant, le taux moyen est de 12,99 µg/L ce qui est 1,6 fois supérieur au résultat du rapport Ruyan®. Quoiqu'il en soit, les e-liquides contiennent toujours beaucoup moins de NST que le tabac, 362 fois moins en moyenne. Pris indépendamment, ce sont le NNN et le NAT qui sont retrouvés majoritairement avec des concentrations moyennes de 4,06 et 6,36 µg/L et des concentrations maximales de 60,08 et 62,19 µg/L respectivement ; contrairement au NAB et au NNK qui sont retrouvés avec des concentrations moyennes de 0,90 et 1,71 µg/L et des concentrations maximales de 11,11 et 9,84 µg/L respectivement.

Mais que deviennent ces nitrosamines dans l'aérosol ensuite formé ? Goniewicz et al. (2014) ont répondu à cette question en analysant la composition quantitative en NNN et NNK dans 150 bouffées. Il en ressort que sur les 12 échantillons, deux en étaient dépourvus. Dans 9 échantillons, le NNN a été détecté à hauteur de 2,03 ng/150 bouffées en moyenne. Dans 9 échantillons, le NNK a été détecté à hauteur de 8,81 ng/150 bouffées en moyenne. Le volume de chaque bouffée utilisé dans l'étude étant de 70 ml, une estimation de la

concentration moyenne en NNN et NNK présents dans l'aérosol est de 0,19 et 0,83 ng/L respectivement. Autrement dit, les concentrations dans l'aérosol sont plus faibles que dans l'e-liquide.

3.4.1.3. Les arômes

Une étude a évalué le lien entre la composition aromatique des e-liquides et leur toxicité potentielle sur l'organisme humain, prénatal ou adulte (Bahl et al. 2012). Pour cela un test MTT a été réalisé sur des cellules souches embryonnaires humaines, sur des fibroblastes pulmonaires humains et sur des cellules souches neurales de souris. Ce test consiste à utiliser un réactif qui est transformé par les mitochondries de la cellule en un précipité de couleur violette témoignant ainsi de l'activité biologique des cellules vivantes. Il a été calculé, en mesurant alors l'absorbance, la NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) et la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀). Cette dernière est la concentration en produit à partir de laquelle la moitié des cellules a perdu son activité biologique. La toxicité cellulaire induite par les 36 solutions de recharge étudiés est répartie en trois groupes selon leur concentration (exprimée en %) : les produits à cytotoxicité faible ou nulle (CI₅₀ > 1%), moyenne (0,1% < CI₅₀ < 1%) ou élevée (CI₅₀ < 0,1%). Les échantillons composés de GV seule ou de PG seul en sont dénués. Ceci exclu l'impact des solvants sur la cytotoxicité. La nicotine pure est quant à elle moyennement cytotoxique. Elle pourrait donc être à l'origine de la toxicité de certains échantillons. Or on remarque que l'échantillon aromatisé au bubblegum (n°18) et fortement dosé en nicotine n'est pas cytotoxique et qu'une partie des 9 échantillons dépourvus de nicotine sont modérément à fortement cytotoxiques. Cela montre que les cellules ne survivent pas forcément mieux sans nicotine, ce qui est le cas de l'échantillon aromatisé à la Cannelle de Ceylan (n°22) qui est le plus cytotoxique quelle que soit la lignée cellulaire étudiée.

Pour connaître ce qui en est à l'origine, il a alors été évalué la composition de cet échantillon qui s'avère contenir des arômes issus de la cannelle tels que le cinnamaldéhyde, l'agent aromatisant dominant, du 2-méthoxycinnamaldéhyde, et de la vanilline (Behar et al. 2014). Il contiendrait aussi du dipropylène glycol. Seuls les 2 arômes de cannelle, le cinnamaldéhyde et le 2-méthoxycinnamaldéhyde sont hautement cytotoxiques. Cette cytotoxicité serait en corrélation avec la quantité de cinnamaldéhyde dans chaque produit. Cet échantillon étant en fait un liquide concentré en arômes utilisé pour la préparation extemporanée par l'utilisateur, il n'est pas encore dilué dans les solvants classiquement

utilisés dans la fabrication des e-liquides (Farsalinos et al. mars 2014). De plus une étude sur l'aérosol produit par les cigarettes électroniques serait bien plus pertinente que sur les e-liquides.

Par la suite, il a donc été étudié l'impact de l'inhalation d'aérosol produit par des cigarettes électroniques sur la toxicité des cellules myocardiques (Farsalinos et al. octobre 2013). Une vingtaine d'aérosols issus d'e-liquides composés de diverses concentrations en nicotine et de divers arômes ont été testés et comparés avec la fumée de tabac. La cytotoxicité a été évaluée par le test MTT. L'étude montre que le taux de nicotine n'influence pas significativement la viabilité cellulaire et que la cytotoxicité des aérosols est faible voire nulle quelle que soit la saveur. Elle est dans tous les cas bien moindre que celle obtenue au sein même des liquides de recharges et de la fumée de tabac. Cependant l'aérosol produit par les e-liquides aromatisés au tabac à l'aide de procédés non synthétiques utilisant les feuilles de tabac, sont globalement plus cytotoxiques que les autres. En revanche dans l'aérosol, la cannelle de Ceylan n'est plus que faiblement cytotoxique comparativement aux résultats précédemment trouvés dans les e-liquides. Aussi, la variation de la tension de la batterie (3,7 à 4,5 V) influence la viabilité des cellules myocardiques. Plus la tension est élevée et plus la cytotoxicité est importante. Néanmoins, cette augmentation n'est pas inquiétante et la toxicité cellulaire reste faible. Les résultats de la IC_{50} et de la NOAEL sont regroupés dans le Tableau 9 et exprimés en pourcentage de la concentration de l'extrait d'aérosol.

Tableau 9 – IC_{50} et NOAEL des 20 extraits d'aérosol de cigarettes électroniques et de l'extrait de fumée de cigarette

Source : Farsalinos et al., 2013

Samples-nicotine (mg/mL)	Dilutions		Samples-nicotine (mg/mL)	Dilutions	
	IC_{50}	NOAEL		IC_{50}	NOAEL
Base-0	>100%	100%	American Tobacco-11	>100%	100%
Golden Margy-6	>100%	100%	Tribeca-12	>100%	100%
Golden Margy-6 *	>100%	100%	Tribeca-12 *	>100%	12.5%
RY69-6	>100%	100%	Green apple-12	>100%	100%
City-6	>100%	100%	Green apple-12 *	>100%	50%
Cinnamon Cookies-6	>100%	50%	El Toro Cigarrillos-12(1) ^a	52%	6.25%
Golden Virginia-8	>100%	25%	El Toro Cigarrillos-12(2) ^a	69%	25%
RY4-9	>100%	50%	Silverberry	>100%	100%
MaxBlend-9	>100%	100%	Virginia-18	>100%	100%
MaxBlend-9 *	>100%	100%	Classic-18	>100%	100%
Americano-9	>100%	100%	Tobacco echo-18	>100%	100%
			Bebeka-18	>100%	50%
			El Toro Guevara-18 ^a	>100%	12.5%
			El Toro Puros-24 ^a	36%	12.5%
			CS ^b	11%	6.25%

^a E-liquides fabriqués avec des feuilles de tabac. ^b fumée de cigarette. * Echantillon testé avec une tension de 4,5 V.

En somme, on peut dire que l'inhalation d'arômes, utilisés habituellement dans l'industrie alimentaire, à l'aide d'un dispositif électronique de délivrance de la nicotine, n'aurait a priori pas ou peu d'effet toxique sur les lignées cellulaires humaines. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'effet de l'utilisation des cigarettes électroniques sur la santé.

L'utilisation de molécules aromatiques telles que le diacétyl reste cependant déconseillée. C'est un arôme naturel présent dans le beurre, certains produits laitiers et certaines boissons alcoolisées. L'arôme synthétique de diacétyl est notamment utilisé dans la fabrication de pop-corn. Des travailleurs au sein d'une usine de production de pop-corn à mettre au four à micro-ondes ont été davantage soumis aux maladies pulmonaires (Halldin et al. 2013). L'inhalation répétée de ce composé aurait notamment provoqué des bronchiolites oblitérantes graves. C'est pourquoi certains fabricants revendiquent que leurs e-liquides sont sans diacétyl. Néanmoins, l'étude de Farsalinos et al. (février 2015) révèle la présence de diacétyl et d'acétyl propionyl dans 74,2% des e-liquides testés. Mais à l'heure actuelle, aucune norme réglementaire n'impose des taux de diacétyl limites dans les e-liquides.

FlavourArt®, un fabricant de liquides de recharge pour cigarette électronique s'est aussi penché sur la question en lançant le projet « Clearstream ». Compte tenu des possibilités de conflits d'intérêts, l'étude ne sera pas présentée ici même si les résultats tendent à dire que la toxicité cellulaire des e-liquides testés reste bien moindre que celle des cigarettes classiques malgré une toxicité un peu plus affirmée pour l'arôme café.

3.4.1.4. Les alcaloïdes du tabac

Les alcaloïdes secondaires, au même titre que la nicotine, peuvent être impliqués dans la dépendance au tabac, notamment la cotinine et la nornicotine, car ils ont les mêmes propriétés physiologiques que la nicotine mais dans une moindre mesure. Par ailleurs l'anabasine, la cotinine et la nicotine sont des inhibiteurs de l'aromatase.

Compte tenu de la dégradation probable de la nicotine, les produits résultant de cette dégradation tels que l'anatabine, l'anabasine, la nornicotine, la cotinine, la myosmine et la β -nicotyrine peuvent être raisonnablement retrouvés au sein des cigarettes électroniques. Leur présence a été mise en évidence dans les liquides de recharge (Etter et al. 2013), comme présenté précédemment. Pour rappel, la quantité totale des impuretés liées à la

nicotine dans les échantillons est comprise entre 0 et 4,36 % de la teneur en nicotine des e-liquides, avec une moyenne globale de 1,24% pour 20 échantillons analysés. Mais il serait plus intéressant de savoir si ces impuretés sont retrouvées au sein de l'aérosol.

LA FDA avait aussi testé la présence de ces impuretés au sein des cartouches et de l'aérosol (Westenberger, 2009). Les cartouches testées, de la marque Smoking Everywhere® et Njoy®, n'en contiennent pas ou quasiment pas. Seules la cotinine, l'anabasine, la Myosmine et la β -nicotyrine ont été détectées mais en dessous de leur limite de quantification respective. Dans l'aérosol, seules la cotinine et la β -nicotyrine ont été dosées, de sorte qu'il n'a pas été retrouvé de β -nicotyrine et seulement des traces de cotinine.

Trehy et al. (2011) ont analysé la composition en impuretés liées à la nicotine au sein de 30 bouffées de 100 ml prises avec 3 e-cigarettes contenant de faibles ou de forts taux de nicotine. Il n'en a pas été retrouvé (résultats en $\mu\text{g}/30$ bouffées de 100 ml). Seule l'anatabine a été détectée mais en dessous de sa limite de quantification (LOQ = 14 $\mu\text{g}/30$ bouffées de 100 ml). Cette absence de détection est possiblement due aux faibles taux de nicotine retrouvés dans l'aérosol des cigarettes électroniques. Pour un même volume de fumée (3000 ml), les cigarettes traditionnelles contiennent des taux en impuretés décelés à hauteur de 2,57 à 11,8% de la teneur en nicotine. Une amélioration de la sensibilité des tests utilisés reste toutefois nécessaire avant de pouvoir conclure. Cependant, on peut tout de même dire que le taux de nicotine retrouvé dans l'aérosol des cigarettes électroniques étant plus faible que dans les cigarettes traditionnelles (tableau 5 de l'étude), les concentrations en impuretés liées à la nicotine sont à fortiori plus faibles voire nulles. Les effets des alcaloïdes secondaires sur l'organisme, s'ils sont dose-dépendants, s'avèrent certainement moindres que pour les cigarettes classiques.

3.4.1.5. Les métaux

Les matériaux utilisés dans la fabrication des cigarettes électroniques contiennent des métaux. Williams et al. (2013) ont disséqué et analysé la composition en métaux de 22 cartouches pour cigarette électronique de première génération (Annexe 5) :

- La mèche, imbibée du liquide, est composée de fibre de verre.
- Le filament fin, qui entoure la mèche, sert de résistance pour chauffer l'e-liquide et le transformer en aérosol. Il est composé de nickel et de chrome.

- Le filament épais, relié au filament fin, est composé de cuivre entouré d'argent.
- Les joints de soudures sont faits d'étain. Aucune présence de plomb n'a été retrouvée dans les soudures probablement réalisées avec un alliage étain-cuivre ou étain-argent plutôt que le traditionnel alliage étain-plomb.
- Le tube d'air contient du nickel
- L'embout buccal en acier inoxydable contient du fer, du chrome et du manganèse.
- Le joint blanc sur le tube d'air comporte des silicates.

Dans le but d'analyser la composition en métaux des cartouches, les fibres composant la mèche imbibée de liquide ont été disséquées et des dépôts sur les fibres internes et externes ont été retrouvés pour la totalité des 22 cartouches. Des dépôts noirs sont présents sur les fibres internes et externes ainsi qu'une bande électrophorétique jaune. Sur quelques fibres des dépôts verdâtres sont retrouvés. Pour analyser la composition de ces dépôts, les fibres internes et externes présentant un dépôt noir sont centrifugées. Le surnageant correspond au e-liquide imbibant la mèche et le culot aux dépôts présents sur les fibres. La centrifugation des fibres internes donne des culots noirs tandis que celle des fibres externes donne des culots blancs. L'analyse de ces dépôts révèle la présence de particules d'étain. Les dépôts noirs seraient davantage constitués d'oxyde d'étain qui est généralement noir et qui se produit par chauffage. Le liquide imbibant la mèche contient donc des particules d'étain mais aussi des barbes d'étain et de faibles quantités de cuivre et de nickel. L'analyse des dépôts verdâtres sur les autres fibres révèle qu'ils sont principalement constitués d'étain et d'un peu de cuivre. Le cuivre et le nickel proviennent du transfert de matière de la résistance sur la mèche. Le cuivre peut aussi provenir des joints de soudures ou du fil épais, et l'étain provient des différentes soudures. La cytotoxicité des e-liquides comportant de l'étain a été étudiée avec le test MTT sur des fibroblastes pulmonaires humains et s'est avérée bien plus importante que celle des e-liquides sans particule d'étain (respectivement environ 4% de survie cellulaires contre environ 48%).

L'analyse particulière de l'aérosol des cigarettes électroniques a aussi été effectuée. Comparativement à l'air ambiant, la concentration particulaire de l'aérosol est bien plus importante. Quand l'air ambiant est composé principalement de calcium, de potassium, de silicium et d'aluminium, l'aérosol est quant à lui riche en étain, argent, nickel et aluminium. Il contient aussi des billes de silicates pouvant provenir de la mèche constituée de fibres de verre. Au total, 22 éléments ont été retrouvés dans l'aérosol dont certains sont sous forme de nanoparticules, tels que le cuivre, le nickel ou l'étain. Ces nanoparticules sont

susceptibles de pénétrer plus profondément dans l'arbre respiratoire et d'être nocives pour la santé, surtout que l'inhalation nécessaire pour produire l'aérosol avec une cigarette électronique est plus importante que pour produire la fumée de tabac.

La composition qualitative et quantitative de nombreuses espèces chimiques, dont les métaux, a été rapprochée de celle des cigarettes classiques et présentée dans le Tableau 10.

Ainsi, dans le tabac et les cigarettes électroniques, il y a 11 éléments en commun. Cependant on retrouve dans l'aérosol, plus de sodium, de fer, de nickel et d'aluminium, moins de potassium et de zinc, autant de chrome, de plomb, de manganèse, de magnésium et de cuivre. Mais en plus il y a du titane, du lithium, du strontium, du calcium, du baryum, de l'étain, du zirconium, du soufre, du silicium et du bore. La présence de certains de ces nouveaux éléments s'explique principalement par la détérioration de la mèche en fibre de verre à l'origine de la formation de billes de silicates contenant du silicium, du calcium, de l'aluminium et du magnésium. De plus le bore, tout comme le silicium, est un élément impliqué dans la formation du verre, il pourrait donc aussi provenir de la mèche. La présence d'étain est quant à elle principalement liée à la détérioration des joints de soudure.

Parmi ces éléments il y a des métaux lourds pouvant engendrer des problèmes de santé importants notamment sur le plan respiratoire. C'est le cas du nickel, qui malgré une absorption pulmonaire faible, engendre au long terme des risques de bronchites chroniques et une augmentation du risque de cancer du poumon (catégorie 3) (INRS, 2009). Le zinc, le cuivre, le fer, le chrome et de nombreux autres éléments peuvent aussi être à l'origine de troubles respiratoires. Le plomb est réputé très toxique, avec des conséquences sur les systèmes nerveux, hématologique et rénal. De plus il est potentiellement cancérigène (catégorie 2B) et reprotoxique.

La présence de dépôts colorés sur les mèches indique qu'une utilisation préalable a été réalisée. Or ces cartouches étaient neuves avant dissection ce qui amène à penser que les fabricants ont réalisé des essais qualité avant leurs mises sur le marché.

Tableau 10 – Teneurs en éléments présents dans l'aérosol des cigarettes électroniques et dans la fumée de tabac ainsi que leurs effets respectifs sur la santé.

Source : Williams et al., 2013

Element	Aerosol µg/10 puffs	Smoke µg/cig (~10 puffs)	Health Effects
Sodium	4.18	1.3 [40]	Inhalation may cause lung irritation, shortness of breath, bronchitis [41].
Boron	3.83		Inhalation exposure: acute respiratory and ocular irritation [42].
Silicon	2.24		Upper respiratory irritation, coughing, shortness of breath, bronchitis [43,44].
Calcium	1.03		Nose/throat irritation, coughing/wheezing [45].
Iron	0.52	0.042 [40]	Respiratory irritation, fume metal fever, siderosis, fibrosis [46].
Aluminum	0.394	0.22 [40]	Impaired lung function, asthma, and pulmonary fibrosis [47].
Potassium	0.292	70 [40]	May originate from silicate beads along with sodium, calcium, and magnesium.
Sulfur	0.221		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath, and bronchitis [48].
Copper	0.203	0.19 [40]	Respiratory irritation, coughing, sneezing, thoracic pain, runny nose and vineyard sprayer's lung [49].
Magnesium	0.066	0.070 [40]	Metal fume fever, respiratory irritation, tightness in chest, difficulty breathing [50].
Zinc	0.058	0.12–1.21 [40] 11.9 [51]	Metal fume fever, impaired pulmonary function, chest pain, coughing, dyspnea, shortness of breath [52].
Tin	0.037		Inorganic tin: pneumoconiosis (stannosis) and inflammation [53].
Lead	0.017	0.017–0.98 [40] 0.072 [54] 0.14 [51]	Can damage nervous system and kidneys [55]. Is a CA, RT, and RDT [56].
Barium	0.012		Benign pneumoconiosis [57].
Zirconium	0.007		Respiratory irritation [58].
Chromium	0.007	0.004–0.069 [40] 0.0002–0.5 [54] 0.0006–0.0025 [59]	Inhalation can cause respiratory irritation. Cr (VI) = carcinogen [60,61]. Is a CA, RT, and RDT [56].
Strontium	0.006		Stable: no harmful effects at levels typically found in environment; can cause anaphylactic reaction. Radioactive: leukemia, carcinogen [62].
Nickel	0.005	0.000073 [51] 0.0014–0.003 [59]	Chronic bronchitis, reduced lung function, lung inflammation, lung/nasal sinus cancer, and pulmonary fibrosis [63]. Is a CA and RT [56].
Manganese	0.002	0.003 [40]	Lung irritation, coughing, bronchitis, pneumonitis, reduction in lung function, and pneumonia [64].
Titanium	0.002		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath, and bronchitis [65].
Lithium ^a	0.008		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath [66].

Abbreviations: EC, electronic cigarette; CA, carcinogen; RT, respiratory toxicant; RDT, reproductive and developmental toxicant; ND, not detected.

^aThis value was computed using only two samples instead of three.

doi:10.1371/journal.pone.0057987.t001

3.4.2. Conséquences physiopathologiques

Comme décrit précédemment, l'utilisation des cigarettes électroniques sur le court terme engendre des effets indésirables précoces dont l'incidence diminue lors d'une utilisation répétée (irritation buccale et pharyngée, toux sèche).

Sur le plan cardiaque, il n'a pas été montré de modification de la fréquence cardiaque (Vansickel et al. 2010). Mais une étude plus récente du même groupe de travail a montré une augmentation de la fréquence cardiaque après l'utilisation de la cigarette électronique sur une courte durée. Aucun effet sur la tension artérielle n'a été relevé (Vansickel et al. 2012).

Sur le plan hématologique, une étude (Flouris et al. 2012) évalue l'impact du vapotage actif et passif sur la numération et la formulation sanguine avant, immédiatement et 1 heure après l'exposition, comparativement au tabagisme passif et actif. Le tabagisme augmente les leucocytes, notamment les granulocytes et les lymphocytes, qu'il soit actif ou passif, tandis que le vapotage actif et passif n'augmente aucune lignée cellulaire étudiée.

Sur le plan pulmonaire, une étude (Cervellati et al. 2014) détermine la cytotoxicité in vitro de l'aérosol produit par la cigarette électronique sur des cellules épithéliales pulmonaires et des kératinocytes en culture. Elle montre que la cytotoxicité résulte de l'action des molécules composant les arômes plutôt que des humectants ou de la nicotine. Cependant, les humectants, seuls ou non, peuvent déclencher la libération de cytokines pro-inflammatoires témoignant d'une agression cellulaire (Wu et al. 2014). L'e-liquide sans nicotine au contact de cellules épithéliales pulmonaires engendre la production d'IL-6. Celle-ci est encore plus importante quand l'e-liquide est au contact des cellules contenant de la nicotine. Pour confirmer cet effet pro-inflammatoire de l'aérosol, on peut mesurer la fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO). Le monoxyde d'azote est un marqueur de l'inflammation bronchique. En cas de pathologie respiratoire telle que l'asthme, ou d'infections virales, la FeNO augmente tandis qu'elle diminue en cas de tabagisme chronique, d'hypertension artérielle pulmonaire ou de corticothérapie (Duong-Quy et al. 2013). Cette diminution a également été constatée pour les cigarettes électroniques contenant ou non de la nicotine (Marini et al. 2014). Une autre étude tend à affirmer le contraire uniquement pour des liquides contenant de la nicotine. Pour les liquides dépourvus de nicotine, il y aurait une augmentation non significative (Schober et al. 2014). Malgré ces résultats contradictoires, on peut penser que la cigarette électronique influence la

FeNO. De la même manière que le tabac, les cigarettes électroniques favoriseraient les infections virales respiratoires à rhinovirus humain qui sont elles-mêmes une cause importante d'exacerbation de BPCO (Wu et al. 2014).

Pour ce qui est des effets au long-terme, l'apparition récente des cigarettes électroniques sur le marché ne permet pas un recul suffisant.

3.4.3. Le vapotage passif

Il est avéré que le tabagisme passif comporte des risques réels pour les sujets exposés à la fumée ambiante, mais le problème reste à élucider pour les cigarettes électroniques. L'aérosol exhalé contient des particules qui sont libérées dans l'air ambiant. L'interrogation porte sur la composition, la taille et la densité des particules que l'on peut retrouver dans une atmosphère confinée comparativement aux cigarettes de tabac classiques.

3.4.3.1. Composition de l'aérosol ambiant

La fumée des cigarettes de tabac présente dans l'air ambiant est un mélange du courant secondaire et du courant tertiaire. Pour ce qui est des cigarettes électroniques qui ne produisent pas de courant secondaire, seul le courant tertiaire compose l'aérosol ambiant.

Une étude (Shripp et al. 2013) détermine la composition de l'aérosol exhalé dans une chambre de 8 m³ et la compare à celle de la fumée de cigarette. L'aérosol est mélangé à l'air ambiant et laisse peu d'éléments détectables. Seuls le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acide acétique et l'acétone ont des concentrations significativement plus élevées que dans l'air ambiant seul. La présence d'acétone et d'acide acétique peut être liée au métabolisme du consommateur et la présence de formaldéhyde ne provient pas forcément de l'aérosol car il était déjà détectable avant le début de l'expérimentation. Pour comparaison, l'aérosol tertiaire seul a été analysé dans une cuve de 10L dont les résultats sont présentés dans la Figure 16.

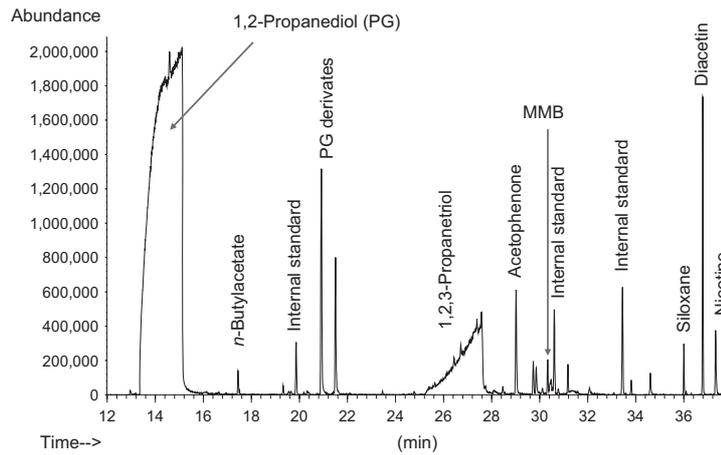


Figure 16 – Chromatogramme de l'aérosol exhalé au cours d'une bouffée avec un e-liquide aromatisé à la pomme et contenant 18 mg/ml de nicotine

Source : Shripp et al., 2013

Il n'a été retrouvé ni trace de formaldéhyde ni trace des 3 autres substances détectées dans la chambre. Les composés majoritairement présents sont le PG (1,2-propanediol) et ses dérivés, le glycérol (1,2,3-propanetriol), l'arôme de pomme (n-butylacétate, acétophénone, MMB et diacétine) et la nicotine. On retrouve donc dans l'aérosol les mêmes substances composant l'e-liquide, à savoir du PG et/ou du glycérol, des substances aromatisantes et éventuellement de la nicotine selon la composition. Cependant la dissipation de l'aérosol est très rapide.

3.4.3.2. Densité particulaire dans l'air ambiant

La persistance de particules dans l'air dépend de leur taille. A l'émission, les particules de GV sont plus grandes (180 nm) que celle de PG (117 nm) (Zhang Y et al. 2013). Etant alors plus grandes, la décroissance particulaire est plus lente comme le montre la Figure 17. Cependant après de nombreux cycles de bouffées en continu, l'atmosphère atteint un état d'équilibre, les particules ont alors tendance à s'agglomérer avec la vapeur d'eau pour augmenter le diamètre moyen. On se retrouve avec une répartition bimodale du diamètre ayant des pics à 100 nm et 371 nm pour le PG, et à 180 nm et 414 nm pour le glycérol.

L'étude du vieillissement de l'aérosol dans une cuve de 10L après l'arrêt de son approvisionnement met en évidence une décroissance bimodale du diamètre particulaire (pics à 100 et 30 nm) à 1 minute qui devient monomodale (pics à 45 nm) à partir de la 3^e minute de vieillissement. Cette diminution du diamètre est accompagnée d'une chute du nombre de particules. Ceci est dû à l'évaporation de l'aérosol (Schripp et al. 2013).

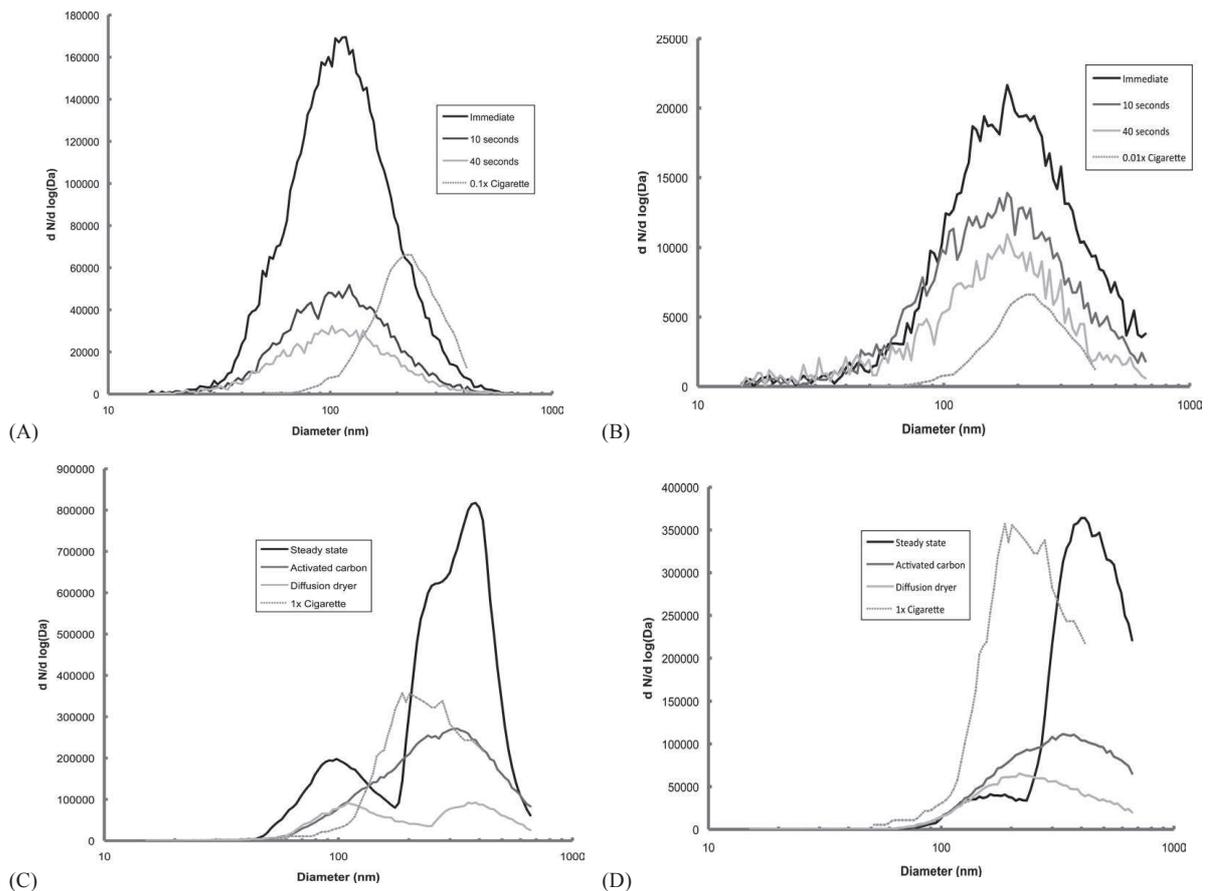


Figure 17 – Distribution du diamètre particulaire d’un aérosol à base de propylène glycol (A et C) et de glycérol (B et D) en fonction du temps après une bouffée (A et B) et à l’état d’équilibre (C et D)

Source : Zhang et al., 2013

L’augmentation de chaleur ne modifie pas le diamètre des particules de propylène glycol mais réduit considérablement celui des particules de glycérol par perte en vapeur d’eau (Zhang et al. 2013). La dessiccation diminue aussi fortement la concentration particulaire par évaporation de l’aérosol. Pour un mélange PG/GV à 80/20, on observe également cette décroissance particulaire en terme de diamètre et de concentration (Schripp et al. 2013).

Donc la densité des particules constituant l’aérosol dépend de plusieurs facteurs : la taille des particules, la température, la composition de l’air, le volume de la pièce et le profil de consommation.

Comparativement aux cigarettes classiques la taille des particules est sensiblement la même (Bertholon et al. 2013) malgré une importante variabilité, mais l’aérosol produit par une cigarette électronique est toujours bien moins dense que la fumée de tabac. La fumée de

tabac est en moyenne 15 fois plus concentrée en particules fines et ultrafines que l'aérosol des cigarettes électroniques. (Pellegrino et al. 2012). L'aérosol comporte beaucoup moins de composés potentiellement toxiques comme le formaldéhyde, l'acétaldéhyde ou le benzène (tableau 4, Schrippe et al. 2013). L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques serait augmentée de 20% après une séance de vapotage. (Schober et al. 2014). Pour ce qui est de l'exposition à la nicotine, une étude (Ballbè et al. 2014) a évalué la concentration en nicotine dans l'air de maison où il y a des fumeurs de tabac, des fumeurs de cigarettes électroniques ou des non-fumeurs. La cotinine salivaire et la cotinine urinaire ont été mesurées chez un panel d'individus non-fumeurs exposés aux 3 types de maisons. Il s'avère que la nicotine dans l'air ambiant est plus concentrée dans les maisons de fumeurs ($0,74 \mu\text{g}/\text{m}^3$) comparativement aux maisons de vapoteurs ($0,13 \mu\text{g}/\text{m}^3$), elles-mêmes plus polluées par la nicotine que les maisons de non-fumeurs ($0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les cotinines salivaires et urinaires confirment cet ordre établi (respectivement $0,38 \text{ ng}/\text{ml}$ et $2,46 \text{ ng}/\text{mg}$ chez les non-fumeurs exposés à la fumée de tabac, $0,19 \text{ ng}/\text{ml}$ et $0,75 \text{ ng}/\text{mg}$ chez les non-fumeurs exposés à la vapeur des cigarettes électroniques et $0,07 \text{ ng}/\text{ml}$ et $0,70 \text{ ng}/\text{mg}$ chez les non-fumeurs des maisons contrôles).

Il y a bien un risque de vapotage passif pour les non-vapoteurs par l'exposition à la nicotine et aux particules fines. Néanmoins celui-ci serait moins important que le tabagisme passif. Reste à déterminer les conséquences de l'exposition à l'aérosol des cigarettes électroniques sur la santé des non-vapoteurs.

4. CONCLUSIONS

La cigarette électronique a su s'imposer comme une alternative au tabac en seulement quelques années. Au court terme, la toxicité potentielle du produit est probable mais certainement inférieure à celle de la cigarette de tabac, et ce, en de nombreux points. La teneur en nicotine inhalée est moindre et moins de substances toxiques, notamment de cancérogènes, sont inhalés (formaldéhyde, nitrosamines). Pour ce qui est de l'inquiétude relative à la dangerosité d'inhalation du propylène glycol, les données se veulent plutôt rassurantes. Par ailleurs, la qualité de fabrication médiocre n'a pas contribué à la sécurité du produit : taux de nicotine erronés voire mensongés, défaut d'étiquetage, mauvaise qualité des matériaux constituant le dispositif. Tous ces défauts de fabrication doivent être évités en imposant un meilleur contrôle qualité ainsi qu'une plus ample traçabilité des produits. Pour exemple, la présence de certains métaux lourds au sein de l'e-liquide et de l'aérosol formé

s'explique par un transfert de matière provenant de l'arbre constitutif de la cigarette électronique. Ceci doit être minimisé lors de la fabrication en améliorant la qualité des matériaux et l'assemblage du produit. L'impact sur la santé des arômes alimentaires doit aussi être évalué sur le long et moyen terme en raison de l'absence de données de sécurité concernant leur usage en inhalation. Les accidents lors du remplissage de la cartouche et les explosions de batterie doivent être totalement exclus. Cependant on peut déjà mesurer certaines améliorations notamment sur l'adéquation entre le taux de nicotine annoncé et celui réellement présent dans les cartouches. Aussi, les règles d'étiquetage sont dorénavant bien mieux respectées.

D'un point de vue législatif la cigarette électronique est arrivée sur le marché français de manière non contrôlée en raison d'un vide juridique. Progressivement, ce vide a été comblé par l'apparition de décisions diverses. Notamment, celle de désigner ce dispositif comme un produit de consommation courante et non comme un produit du tabac ou un médicament. La conséquence fut une interdiction de vente en pharmacie et une légalisation de la vente sur internet, en boutique ou chez les buralistes. Aussi, la vente aux mineurs a été interdite. Néanmoins, de futurs textes restent à établir. A l'heure actuelle le risque lié au vapotage passif n'a pas été démontré et mérite d'être davantage étudié. Le gouvernement ne s'est pas encore prononcé sur l'usage de la cigarette électronique dans les lieux publics. La future loi de santé prévue pour 2015 pourrait éventuellement trancher sur la question. Aussi, il a été prouvé que certains arômes en inhalation pouvaient être irritants ou nocifs pour la santé, c'est par exemple le cas du diacétyl. Certains fabricants ont retiré cet arôme de la composition de leurs e-liquides mais le sort du diacétyl dans les cigarettes électroniques doit être statué.

Il y a parallèlement une nécessité d'uniformiser les méthodes d'essais de la cigarette électronique selon une norme adaptée aux techniques d'utilisation du produit. En ce sens, les machines à fumer et les paramètres utilisés dans les études relatives au tabac ne peuvent pas être appliqués aux cigarettes électroniques, car elles ne se consomment pas de la même manière. Malgré la prolifération récente d'une multitude d'études sur ce produit, cela ne suffit pas. Des études complémentaires sérieuses doivent être effectuées, notamment dans le but d'éclaircir les effets au long terme de la cigarette électronique sur la santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS. Enquête sur des solutions et des cartouches pour cigarettes électroniques (Juin 2011) 4p. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cigarette-electronique-Point-d-information> , consulté le 29 janvier 2015.

AFSSAPS. L'AFSSAPS recommande de ne pas consommer de cigarette électronique. Communiqué de presse du 30 mai 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cigarette-electronique-Point-d-information> , consulté le 29 janvier 2015

AMELI. Substituts nicotiques (codage spécifique). <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/codage/substituts-nicotiques-codage-specifique.php> , consulté le 27 janvier 2015.

APPA. Monoxyde de carbone : Quels effets sur la santé ? http://www.appa.asso.fr/docs/7/fckeditor/file/Revue/AirPur/Airpur_70_Bonte.pdf , consulté le 29 janvier 2015.

Bahl V., Lin S., Xu N., Davis B., Wang Y., Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models (2012). *Reproductive Toxicology*, 34 (4) : 529–537.

Ballbè M., Martínez-Sánchez J.M., Sureda X., Fu M., Pérez-Ortuño R., Pascual J.A., Saltó E., Fernández E. Cigarettes vs. e-cigarettes : passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers (2014). *Environmental Research*, 135 : 76–80.

Behar R.Z., Davis B., Wang Y., Bahl V., Lin S., Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids (2014). *Toxicology in Vitro*, 28 (2): 198–208.

Bekki K., Uchiyama S., Ohta K., Inaba Y., Nakagome H., Kunugita N. Carbonyl Compounds Generated from Electronic Cigarettes (2014). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11 (11) : 11192–11200.

Benowitz Neal L. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment (April 2008). *The American Journal of Medicine*, 121(4) : S3–S10.

Bertholon J.F., Becquemin M.H., Roy R., Roy F., Ledur D, Annesi Maesano I., Dautzenberg B. Comparaison de l'aérosol de la cigarette électronique à celui des cigarettes ordinaire et de la chicha (2013). *Revue des Maladies respiratoires*, 30 (9) : 752–757

Biaudet H., Debry G. Nitrosamines : exposition humaine et cancers (1997). *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, Article 10-304-A-10 :1- 0.

Bullen C., Howe C., Laugesen M., McRobbie H., Parag V., Williman J., Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation : a randomised controlled trial (2013). *The Lancet*, 382 : 1629 – 1637.

Caponnetto P., Campagna D., Cibella F., Morjaria J.B., Caruso M., Russo C., Polosa R. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study (2013). Edited by Bernard Le Foll. *PLoS ONE*, 8 (6) : e66317.

Cervellati F., Muresan X.M., Sticozzi C., Gambari R., Montagner G., Forman H.J., Torricelli C., Maioli E., Valacchi G. Comparative Effects between Electronic and Cigarette Smoke in Human Keratinocytes and Epithelial Lung Cells. (2014). *Toxicology in Vitro*, 28 (5) : 999–1005.

Cho J.H., Shin E., Moon S.S. Electronic-Cigarette Smoking Experience Among Adolescents (2011). *Journal of Adolescent Health*, 49 (5) : 542–546.

Codex Alimentarius. Lignes directrices pour l'emploi des aromatisants. http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/11020/cxg_066f.pdf , consulté le 29 janvier 2015.

Conseil Européen. Directive du Conseil (88/388/CE) du 22 juin 1988 relative au rapprochement des législations des États membres dans le domaine des arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires et des matériaux de base pour leur production (1988)

CSST. Glycérine. http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=4366&no_seq=1 , consulté le 29 janvier 2015.

CSST. Nicotine http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=2139&langue=F , consulté le 27 janvier 2015.

Dautzenberg B. E-Cigarette : A New Tobacco Product for Schoolchildren in Paris (2013). *Open Journal of Respiratory Diseases*, 03(01) : 21–24.

Dautzenberg B. *Le tabagisme : de la clinique au traitement*. Ed Med'com, 2010.

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

Delcroix M., Gomez C. Tabac et grossesse (Mars 2005) *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 18(2): 75–79.

Drouet L. Le Tabagisme Passif (2012). *Journal Des Maladies Vasculaires*, 37(2) : 41.

Duong-Quy S., Le-Dong N.N., Hua-Huy T., Dinh-Xuan A.T. La mesure du monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré comme marqueur inflammatoire des voies aériennes (2013). *Journal Franco-Vietnamien de Pneumologie*, 4 (11) : 0–52.

Dutra LM., Glantz S.A. E-Cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents: A cross-sectional study (2014). *JAMA Pediatrics*, 168 (7) : 610 – 617.

Etter J.F. Electronic Cigarettes: A Survey of Users (2010). *BMC Public Health*, 10(1) : 231.

Etter J.F., Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy: e-cigarette survey (2011) *Addiction*, 106 (11) : 2017–28.

Etter J.F., Zäther E., Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes (2013). *Addiction*, 108(9) : 1671–79.

Europa. Proposition de Directive du Parlement Européen et du Conseil relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente du tabac et de ses produits (2012) http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788_fr.pdf, consulté le 29 janvier 2015.

Farsalinos K., Romagna G., Alliffranchini E., Ripamonti E., Bocchietto E., Todeschi S., Tsiapras D., Kyrzopoulos S., Voudris V. Comparison of the Cytotoxic Potential of Cigarette Smoke and Electronic Cigarette Vapour Extract on Cultured Myocardial Cells (Octobre 2013). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10 (10) : 5146–5162.

Farsalinos K., Romagna G., Tsiapras D., Kyrzopoulos S., Voudris V. Evaluation of Electronic Cigarette Use (Vaping) Topography and Estimation of Liquid Consumption: Implications for Research Protocol Standards Definition and for Public Health Authorities' Regulation (Juin 2013). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10 (6) : 2500–2514.

Farsalinos K., Klister K.A., Gillman G., Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins (Février 2015). *Nicotine Tob Res*, 17 (2) :168-74.

Farsalinos K., Romagna G., Tsiapras D., Kyrzopoulos S., Spyrou A., Voudris V (Décembre 2013). Impact of Flavour Variability on Electronic Cigarette Use Experience: An Internet Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10 (12) : 7272–82.

Farsalinos K., Romagna G., Voudris V. Cytotoxicity of cinnamon-flavored electronic cigarette : Are the results truly applicable to electronic cigarette use ? (Mars 2014). *Toxicology in Vitro*, 28 : 1016 – 1017.

Farsalinos K., Spyrou A., Tsimopoulou K., Stefopoulos C., Romagna G., Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use : comparison between first and new-generation devices (Février 2014). *Scientific Reports*, 4 (4133).

Flouris A.D., Poulianiti K.P., Chorti M.S., Jamurtas A.Z., Kouretas D., Owolabi E.O., Tzatzarakis M.N., Tsatsakis A.M., Koutedakis Y. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count (2012). *Food and Chemical Toxicology*, 50 (10): 3600–3603.

Galanti L. Cotinine urinaire : dosage et applications (2008). *La Revue de la Médecine Générale*, 251 : 112 – 115.

Gaworski C.L., Oldham Michael J., Coggins C.R.E. Toxicological Considerations on the Use of Propylene Glycol as a Humectant in Cigarettes (Feb 2010). *Toxicology*, 269(1) : 54–66.

Goniewicz M. L., Kuma T., Gawron M., Knysak J., Kosmider L. Nicotine Levels in Electronic Cigarettes (2013). *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1) : 158–66.

Goniewicz M. L., Zielinska-Danch W. Electronic Cigarette Use Among Teenagers and Young Adults in Poland (2012). *Pediatrics* 130 (4) : e879–e885.

Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J., Prokopowicz A., Jablonska-Czapla M., Rosik-Dulewska C., Havel C., Peyton III J., Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes (2014). *Tobacco Control*, 23 (2) : 133–139.

Gore AV., Chien YW. The Nicotine Transdermal System(1998). *Clinics in Dermatology*, 16(5) : 599–615.

Halldin C.N., Suarhana E., Fedan K.B., Lo Y.C., Turabelidze G., Kreiss K. Increased Respiratory Disease Mortality at a Microwave Popcorn Production Facility with Worker Risk of Bronchiolitis Obliterans (2013). Edited by Thomas Behrens. *PLoS ONE*, 8 (2) : e57935.

INRS. Fiche toxicologique FT 25. Ethylène glycol. (2006)
<http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-25/ft25.pdf> , consulté le 30 janvier 2015.

INRS. Fiche toxicologique FT 56. Acroléine. (1999)
<http://www.inrs.fr/default/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-57/ft57.pdf>, consulté le 29 janvier 2015.

INRS. Fiche toxicologique FT 68. Nickel et ses oxydes. (2009)
<http://www.inrs.fr/default/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-68/ft68.pdf> , consulté le 29 janvier 2015.

INRS. Fiche toxicologique FT 120. Aldéhyde acétique. (2004)
<http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-120/ft120.pdf>, consulté le 29 janvier 2015.

INRS. Fiche toxicologique FT 226. Propylène glycol. (2010)
<http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-226/ft226.pdf> , consulté le 29 janvier 2015.

INRS. *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France*. Edition INRS ED 984 (3^e édition), Juillet 2012.

INSERM. *Tabac, comprendre la dépendance pour agir*. Les éditeurs INSERM, 2004.

International Agency for Research on Cancer. Agents Classées par les monographies du CIRC. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> , consulté le 29 janvier 2015.

Kim H.J., Shin H.S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography–tandem mass spectrometry (2013). *Journal of Chromatography A*, 1291 : 48–55.

Kosmider L., Sobczak A., Fik M., Knysak J., Zacierka M., Kurek J., Goniewicz M. L.. Carbonyl Compounds in Electronic Cigarette Vapors - Effects of Nicotine Solvent and Battery Output Voltage (2014). *Nicotine & Tobacco Research*, 16 (10): 1319–26.

Kubica P., Kot-Wasik A., Wasik A., Namieśnik J. ‘Dilute & Shoot’ approach for rapid determination of trace amounts of Nicotine in zero-Level e-Liquids by reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interactions liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry-electrospray ionization (2013). *Journal of Chromatography A*, 1289 : 13–18.

Lagrue G. Tabagisme : toxicologie, dépendance (1999). *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement*, Article 16-001-G-40 : 1-7.

Larramendy C., Diviné C., Asnafi-Farhang S., Lagrue G. (2003). Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Pathologie Biologie*, 52(3) : 164-172.

Laugesen M. Safety Report on the Ruyan E-cigarette Cartridge and Inhaled Aerosol. Christchurch: Health New Zealand Ltd., 2008. <https://www.ecigarettedirect.co.uk/extra-info/e-cigarette-safety-report.pdf> , consulté le 29 janvier 2015.

Lebargy F. La dépendance nicotinique (2010). *Revue de pneumologie clinique*, 56(3) : 177-183.

Lebargy, F., Becquart L.-A., Picavet B. Épidémiologie du tabagisme. Aide à l'arrêt du tabac (Avril 2005). *EMC – Médecine*, 2 (2) : 171–90.

Lermenier A., Palle C. Résultats de L'enquête ETINCEL-OFDT Sur La Cigarette Électronique : Prévalence, Comportements D'achat et D'usage, Motivations Des Utilisateurs de La Cigarette Électronique (2014). *Note. OFDT*. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxalu2.pdf> , consulté le 27 janvier 2015.

Lim H.H., Shin H.S. Measurement of Aldehydes in Replacement Liquids of Electronic Cigarettes by Headspace Gas Chromatography-Mass Spectrometry (2013). *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 34 (9): 2691–96.

Marini S., Buonanno G., Stabile L., Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide (2014). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 278 (1) : 9–15.

Mautrait C. *Sevrage tabagique : le conseil à l'officine*. Moniteur des Pharmacies, 2013.

Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century (2014). *Archives of Toxicology* 88(1): 5–7.

Molimard R. Avec La cigarette électronique : Est-ce «du sérieux»? (2014) <http://www.formindep.org/Avec-la-cigarette-electronique-est.html> , consulté le 27 janvier 2015.

OFDT. Tableau de bords mensuel des indicateurs tabac au mois de novembre 2014. <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/tt141224.pdf> , consulté le 27 janvier 2015.

Office Français de prévention du Tabagisme (OFT). Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette (mai 2013). 212 p. http://www.ofta-asso.fr/docatел/Rapport_e-cigarette_VF_1.pdf , consulté le 27 janvier 2015.

Ordonez J.E., Kleinschmidt K.C., Forrester B. Electronic cigarette exposures reported to Texas poison centers (2015). *Nicotine & Tobacco Research*, 17 (2) : 209–11.

Organisation Mondiale de la santé (OMS). Conférence des Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac : Inhalateurs électroniques de nicotine. (octobre 2014) http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10Rev1-fr.pdf , consulté le 29 janvier 2015.

Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/37/CE du Parlement Européen et du Conseil du 5 juin 2001 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac (2001)

Pellegrino R.M., Tinghino B., Mangiaracina G., Marani A., Vitali M., Protano G., Osborn J.F., Cattaruzza M.S. Electronic cigarettes : an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* 2012 ; 24 : 279–88.

Polosa R., Caponnetto B, Morjaria J.B., Papale G., Campagna D., Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study (2011). *BMC Public Health*, 11 (1) : 786.

Qadariyah L., Mahfud, Sumarno, Machmudah S., Wahyudiono, Sasaki M., Goto M. Degradation of glycerol using hydrothermal process (2011) *Bioresource Technology*, 02 (19) : 9267–9271.

Schober W., Szendrei K., Matzen W., Osiander-Fuchs H., Heitmann D., Schettgen T., Jörres R.A., Fromme H. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers (2014). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217 (6) : 628–37.

Schripp T., Markewitz D., Uhde E., Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping ? (2013). *Indoor Air*, 23 (1) : 25–31.

Stepanov I., Jensen J., Hatsukami D., Hecht S. Tobacco-specific Nitrosamines in New Tobacco Products (2006). *Nicotine & Tobacco Research*, 8 (2): 309–13.

Thériaque. Monographie Champix®

<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=2138> , consulté le 27 janvier 2015.

Thériaque. Monographie Nicopass® 1,5 mg

<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=25966> , consulté le 27 janvier 2015.

Thériaque. Monographie Nicopass® 2,5 mg
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=24026> , consulté le 27 janvier 2015.

Thériaque. Monographie Nicorette gomme®
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12250> , consulté le 13 février 2015.

Thériaque. Monographie Nicorette inhalateur® 10 mg
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=16510> , consulté le 13 février 2015.

Thériaque. Monographie Nicorette microtab®
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22400> , consulté le 13 février 2015.

Thériaque. Monographie Nicorette spray®
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=29303> , consulté le 13 février 2015.

Thériaque. Monographie Zyban®
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=13956> , consulté le 27 janvier 2015.

Trehy M.L., Ye W., Hadwiger M.E., Moore T.W., Allgire J.F., Woodruff J.T., Ahadi S.S., Black J.C., Westenberger B.J. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities (2011). *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 34(14) : 1442–58.

Trtchounian A., Williams M., Talbot P. Conventional and electronic cigarettes (e-Cigarettes) have different smoking characteristics (2010). *Nicotine & Tobacco Research*, 12 (9) : 905–12.

Uchiyama S., Ohta K., Inaba Y., Kunugita N. Determination of Carbonyl Compounds Generated from the E-cigarette Using Coupled Silica Cartridges Impregnated with Hydroquinone and 2,4-Dinitrophenylhydrazine, Followed by High-Performance Liquid Chromatography (2013). *Analytical Sciences*, 29 : 1219-22.

Vansickel A.R., Cobb C.O., Weaver M.F., Eissenberg T. E. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic ‘Cigarettes’: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects (2010). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19 (8) : 1945–53.

Vansickel A.R., Weaver M.F., Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette: abuse liability of electronic cigarettes (2012). *Addiction*, 107 (8) : 1493–1500.

Westenberger B.J. Evaluation of e-cigarettes (2009). Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/ucm173250.pdf>, consulté le 29 janvier 2015.

Williams M., Villarreal A., Bozhilov K., Lin S., Talbot P. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol (2013). Edited by Stephen J. Johnson. *PLoS ONE*, 8 (3): e57987.

Wirth N., Bohadana A., Spinosa A, Martinet Y. Tabagisme et maladies respiratoires (2009). *EMC - Pneumologie*, Article 6-020-A-50.

Wirth, N., Bohadana A., Spinosa A, Martinet Y. (2009). Les Pathologies Respiratoires Liées Au Tabagisme Passif. *Revue Française d'Allergologie*, 49(7) : 534–544.

Wu Q., Jiang D., Minor M., and Chu H.W. Electronic Cigarette Liquid Increases Inflammation and Virus Infection in Primary Human Airway Epithelial Cells. (2014) Edited by Samithamby Jeyaseelan. *PLoS ONE* 9 (9) : e108342.

Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns (2013). *Nicotine Tob Res*, 15(2) : 501-508.

ANNEXES

Annexe 1 : Test de Fagerström, Mini-test de Fagerström et Test de Horn

Test de Fagerström.

Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 minutes	3
6 - 30 minutes	2
31 - 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où cela est interdit ?	
Oui	1
Non	0

A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?	
A la première de la journée	1
A une autre	0

Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	
10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
Plus de 30	3

Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?	
Oui	1
Non	0

Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	
Oui	1
Non	0

Degré de dépendance à la nicotine :

- ❖ 0 - 2 : pas de dépendance
- ❖ 3 - 4 : dépendance faible
- ❖ 5 - 6 : dépendance moyenne
- ❖ 7 - 10 : dépendance forte

Source : Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport (UNF3S, unf3s.org)

Mini-test de Fagerström.

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

Source : HAS

Test de Horn.

ÉVALUATION DES SITUATIONS LIÉES AU TABAGISME : TEST DE HORN

Entourez le chiffre correspondant :

5 = toujours

4 = Souvent

3 = Moyennement

2 = Parfois

1 = Jamais

a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace	5	4	3	2	1
b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts	5	4	3	2	1
c - Fumer est pour moi une détente	5	4	3	2	1
d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e)	5	4	3	2	1
e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter	5	4	3	2	1
f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique	5	4	3	2	1
g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme	5	4	3	2	1
h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir	5	4	3	2	1
i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer	5	4	3	2	1
j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e)	5	4	3	2	1
k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas	5	4	3	2	1
l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier	5	4	3	2	1
m - Je fume pour retrouver mon entrain	5	4	3	2	1
n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée	5	4	3	2	1
o - Je fume quand je me sens bien détendu(e)	5	4	3	2	1
p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard	5	4	3	2	1
q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible	5	4	3	2	1
r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche	5	4	3	2	1

STIMULATION : a + g + m =

PLAISIR DU GESTE : b + h + n =

RELAXATION : c + i + o =

ANXIÉTÉ - SOUTIEN : d + j + p =

BESOIN ABSOLU : e + k + q =

HABITUDE ACQUISE : f + l + r =

Source : HAS

Annexe 2 : Exemple de fiche de données de sécurité d'un e-liquide

Source : e-liquide.fr

	Fiche de Données de Sécurité e-liquide.fr E-Cigarette Liquide	Page 1/8 Révision numéro: 001 Date de révision: 10 feb 2014 Prochaine date de révision : 10 aug 2014
---	---	---

Section 1: Fabricant et informations produit	
Fabricant: Cuts Ice Ltd. Mitre House 101-103 Scrubs Lane Londres NW10 6QU Tel.: +44 (0)208 964 4712	Identifiant de la Famille de produits: E-liquide pour Cigarettes électroniques Concentration en Nicotine: 18 mg/ml (1.8 %) Désignation du produit: Ice Mint, Menthe Bleue, Menthe, Speculos, Périque Prime, DK Mix Tobacco, American Blend, Citron, Reglisse, Cherry Coke, Anis, Cola, Energy Drink, Rhum Raisin, Noix de Coco, Vanille, Banane, No. 4, Framboise, Fraise, Latakia Puros, US Prime, Virginia Blend, Choco Mint, Cacahuète, Irish Coffee, Pomme Granny, Middle West Tobacco, Menthol, French Tobacco, Royal Gold, Silver Black Tobacco, Amsterdam Tobacco, Original Blend, Chocolat, Black Tobacco, Brun Corsé, Praliné, Cerise, Café, Cocktail de Fruits, Eucalyptus, Pink Bubble Gum, Caramel, District Tobacco, Cavendish Blend, Petit Beurre, Mojito, Pêche, Classic Tobacco, Dakota Blend, Union Jack Tobacco, Turkish, Burley, Thé Vert, Habanos Cigare, No. 5, Cappuccino, Agrumes, Corajo Cigare, Sub Zero, Poire, Arlequin, Ananas, Kiwi, Riverside

Section 2: Information sur la composition produit				
Ingrédient	Nom chimique	Formule	CAS#	Quantité
L-Nicotine, USP	(-)-1-Methyl-2-(3-pyridyl) pyrrolidine	C ₁₀ H ₁₄ N ₂	54-11-5	= 18 mg/ml
Propylène glycol, USP	1,2-propanediol	C ₃ H ₈ O ₂	57-55-6	≥ 70 % v/v
Glycérine, USP	1,2,3-propanetriol	C ₃ H ₈ O ₃	56-81-5	≤ 30 % v/v
Arômes	N/A	N/A	N/A	10-20 % v/v

Section 3: Identification des dangers (Règlement (CE) No 1272/2008 ou No 453/2010)	
Contact avec les yeux	Peut provoquer une irritation des yeux.
Contact avec la peau	Peut provoquer une irritation de la peau.
Inhalation	Peut être irritant pour les membranes muqueuses et les voies respiratoires supérieures.
Ingestion	Peut causer des nausées, vomissements, douleurs abdominales, de la transpiration ainsi que d'autres symptômes d'empoisonnement d'ordre digestif. Peut être toxique ou mortel en cas d'ingestion.
Conseils de sécurité	S1/2 Conserver sous clef et hors de portée des enfants. S36/37 Porter un vêtement de protection et des gants appropriés. S45 En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (lui montrer l'étiquette si possible). R24 Toxique en cas d'ingestion. R25 Toxique en contact avec la peau. R51 Toxique pour les organismes aquatiques. R53 Peut causer des effets néfastes à long terme sur l'environnement aquatique. Nicotine, USP: R27 Très toxique en contact avec la peau.

Section 4: Premiers secours	
Contact avec les yeux	Vérifier la présence du produit et retirez les lentilles de contact. En cas de contact avec les yeux, rincez immédiatement les yeux avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes. On peut utiliser de l'eau froide. Consultez un médecin immédiatement.

End of page 1/8

Contact avec la peau	En cas de contact avec la peau, rincez immédiatement la peau avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes tout en enlevant les vêtements et les chaussures contaminées. Couvrir la peau irritée avec un émollient. Utilisez de l'eau froide. Lavez les vêtements avant de les réutiliser. Lavez soigneusement les chaussures avant de les remettre. Consultez un médecin immédiatement.
Contact cutané	Lavez avec du savon désinfectant et couvrir la peau contaminée avec une crème antibactérienne. Consultez immédiatement un médecin.
Contact avec la peau	En cas d'inhalation, placez-vous dans un lieu extérieur où vous pouvez respirer de l'air frais. Si la personne ne respire pas, vous devez mettre en place une respiration artificielle en urgence. Si la respiration est difficile, pratiquez un geste de premier secours si vous êtes habilité à le réaliser. Consultez un médecin immédiatement.
Contact cutané important	En cas d'ingestion, ne pas faire vomir à moins d'être supervisé par du personnel médical. Ne jamais rien donner par voie buccale à une personne inconsciente. Desserrez les vêtements trop serrés comme col, cravate, ceinture ou ceinturon. Consultez un médecin immédiatement.
Inhalation grave	Appelez immédiatement un médecin ou un centre médical pour toute perturbation de la santé de la personne.

Section 5: Données de combustion et d'explosion

L-Nicotine, USP:	Inflammabilité:	Cela peut devenir un combustible à haute température.
	Température de auto-inflammation:	244 °C
	Point d'éclair :	Récipient fermé: 101 °C
	Limite d'inflammabilité:	Inférieure: 0.7 % ; Supérieure: 4 %
	Principaux produits de Combustion :	Carbone et oxyde d'azote
	Risques d'explosion :	N/A
Risques d'incendie:	De légèrement inflammable à inflammable en présence de chaleur, de flamme, et d'étincelle.	

End of page 2/8

Propylène Glycol, USP:	Inflammabilité : Temp. de auto- inflammation: Point d'éclair : Limites d'inflammabilité : Principaux produits de Combustion : Risques d'explosion : Risques d'incendie :	Cela peut devenir combustible à haute température. 371 °C Récipients fermés: 99 °C Récipients ouverts: 107 °C Inférieure: 2.6 % ; Supérieure: 12.5 % Oxyde de carbone N/A De légèrement inflammable à inflammable en présence de chaleur
Glycérine, USP:	Inflammabilité : Température de auto- inflammation: Point d'éclair : Limite d'inflammabilité : Principaux produits de Combustion : Risques d'explosion : Risques d'incendie :	Peut devenir combustible à haute température. 370 °C Récipients fermés: 160 °C Récipients ouverts: 199 °C Inférieure: 0.9 % Oxydes de carbone N/A De légèrement inflammable à inflammable en présence de chaleur.
Moyens d'extinction appropriés:		Utiliser un jet d'eau, du dioxyde de carbone, de la poudre chimique sèche ou mousse.
Moyens d'extinction inappropriés:		Ne pas utiliser des moyens d'extinction contenant des agents oxydants.

Section 6: En cas de Déversements Accidentels

Petits déversements:	Diluer avec de l'eau et éponger ou absorber avec un matériau sec inerte et placer dans un récipient approprié pour l'élimination des déchets.
Grands Déversements :	Arrêter la fuite si possible sans risque. Ne pas placer de l'eau dans le récipient. Ne pas toucher le produit déversé. Utiliser de l'eau pulvérisée pour réduire les vapeurs. Empêcher l'entrée dans les égouts, les caves ou les zones confinées; empêchez l'entrée si possible. Appeler de l'aide (pompiers) pour l'élimination.

End of page 3/8

Section 7: Manipulation et Stockage

Manipulation:	Éviter le contact avec la peau et les yeux. Éviter l'ingestion. Se laver les mains soigneusement après l'utilisation de cette substance. Conserver loin des enfants, des animaux, des aliments, des boissons et des aliments pour animaux.
Stockage:	Stocker dans un endroit sec et frais. Stocker entre 5 ° C et 25 ° C (41 ° F à 77 ° F). Conserver à l'abri des rayons du soleil et de la lumière artificielle intense.

Section 8: Contrôle de l'Exposition et Protection Individuelle

Contrôle de l'Exposition:	Prévoir de la ventilation ou d'autres mesures d'ingénierie pour maintenir les concentrations de vapeur inférieures aux valeurs limites de seuil. S'assurez que les douches oculaires et les douches de sécurité se trouvent à proximité des postes de travail.
Protection Personnelle:	Utilisez des lunettes de protection contre les éclaboussures. Prévoyez également une blouse. Respirateur vapeur. Assurez-vous d'utiliser un respirateur approuvé / certifié ou équivalent. Prévoyez également des gants.
Protection Personnelle (pour déversements grands):	Utilisez des lunettes anti-éclaboussures, un costume complet, un appareil respiratoire contre les vapeurs, des bottes et gants. Un appareil de protection respiratoire autonome doit être utilisé pour éviter l'inhalation du produit. Utilisez des vêtements de protection peut ne pas être suffisant; consultez un spécialiste AVANT de toucher le produit.
Limites d'exposition pour les composants:	Nicotine, USP : - à long terme : 0.5 mg/m ³ - à court terme : 1.5 mg/m ³ Glycérine, USP : - à long terme : 1.0 mg/m ³ Propylène Glycol, USP: - à long terme : 1.5 mg/m ³

End of page 4/8

Section 9: Propriétés physiques et chimiques

État physique:	Liquide
Odeur:	Tabac, feuilles, fruits ou menthe. Selon arôme utilisé.
Couleur:	D'incolore à nuageux, brun clair.
Densité:	1.10 g/cm ³
Point d'Ébullition:	250°C
Point de Congélation:	-65°C
Viscosité:	Moins que 520 Centipoise / mPa s

Section 10: Stabilité chimique

Stabilité:	Stable
Polymérisation:	Cela ne se produira pas dans les conditions de stockage prévues.
Réactivité:	Aucune réaction se produira entre les composants. Réactif avec d'autres sources: oxydants, agents réducteurs, acides, bases.
Conditions de Instabilité:	Éviter le contact avec les moyens incompatibles. Éviter le stockage dans les sources d'ignition et de chaleur.

Section 11: Informations toxicologiques

L-Nicotine, USP:	Orale, Rat: LD50 = 50 mg/kg Dermique, Rat: LD50 = 140 mg/kg Dermique, Lapin: LD50 = 50 mg/kg
Glycol Propylène, USP:	Orale, Rat: LD50 = 20.000 mg/kg Oral, Souris: LD50 = 22.000 mg/kg Dermique, Lapin: LD50 = 20.800 mg/kg
Glycérine, USP:	Orale, Rat: LD50 = 12.600 mg/kg Oral, Souris: LD50 = 4.090 mg/kg Dermique, Lapin: LD50 = 10.000 mg/kg Brume, Rat LC50 = 570 mg/m ³ / 1 heure (Basé sur une exposition de 4 heures)

End of page 5/8

Section 12: Informations Écologiques**L-Nicotine, USP:****Toxicité:**

Poisson (eau douce) Toxique: 3-29ppm
Poisson (*Onchorhynchus mykiss*) 96hr: LC50 = 4mg/l
Daphnia (*Daphnia magna*) 48hr: LC50 = 0.24mg/l
Peut causer des nausées / vomissements
Peut causer des étourdissements
Peut causer des maux de tête
Peut causer de la diarrhée
Peut être nocif pour les enfants à naître.

**Glycol Propylène,
USP:****Toxicité:**

Poisson (*Oncorhynchus mykiss*) 96 h: LC50 = 40.613 mg/l
Puces d'eau (*Ceriodaphnia Dubia*) 48 h: LC50 = 18.340 mg/l

Biodégradabilité:

Le produit est facilement biodégradable. Test positif (s) de l'OCDE pour prêter biodégradabilité. La biodégradation peut se produire dans des conditions anaérobiques (en l'absence d'oxygène).

**Glycérine,
USP:****Toxicité:**

Aucune information pour le milieu aquatique est disponible sur ce produit.

Biodégradabilité:

Ce produit est entièrement biodégradable.

Section 13: Informations sur l'Élimination

Traitement des Déchets :	<p>Ce produit et tous les composants ne sont pas répertoriés comme des substances dangereuses.</p> <p>Ne pas déverser dans les égouts ou cours d'eau, dans le sol ou l'environnement.</p> <p>L'élimination doit être conforme à la réglementation locale, régionale et nationale.</p> <p>Mélanger avec un solvant approprié et incinérer avec une installation habilitée.</p> <p>Évacuation des eaux usées: Éviter de déverser dans l'environnement. Ne pas déverser dans les évacuations.</p> <p>Propriétés chimiques: la substance est hygroscopique et elle ne doit pas être en contact avec l'humidité ou l'eau.</p>
---------------------------------	--

Section 14: Informations Relatives au Transport

Transport:	<p>Classe de Danger: contient Nicotine CLASSE 6.1</p> <p>IMDG UN numéro: contient Nicotine Classe 3144</p> <p>Dispositions particulières pour le transport: Non applicable</p>
-------------------	---

Section 15: Informations Réglementaires (67/548/CEE ou 1999/45/CE)

Ce produit a été classé comme dangereux conformément à la directive 67/548/CEE, 1999/45/CE et au Règlement (CE) n° 1272/2008 un 453/2010.

Étiquetage: **Symbole de dangerosité :** T Toxique



Avertissement: Danger

Mentions de danger:

H311 Toxique en contact avec la peau. Substance dangereuse

Sur l'étiquette: Cela contient de la nicotine, USP

End of page 7/8



Fiche de Données de Sécurité

e-liquide-fr E-Cigarette Liquide

Page: 8/8
Révision numéro: 001
Date de révision: 10 feb 2014
Prochaine date de révision : 10
aug 2014

Phrases indiquantes risque:

R24 Toxique en contact avec la peau.

R25 Toxique en cas d'ingestion.

R51 Toxique pour les organismes aquatiques.

R53 Peut causer des effets néfastes à long terme sur l'environnement aquatique.

Phrases indiquantes danger:

H301 Toxique en cas d'ingestion.

H310 Mortel en contact avec la peau.

H411 Toxique pour les organismes aquatiques, cause des effets néfastes à long terme.

Phrases de sécurité:

S36/37 Portez un vêtement de protection et des gants appropriés.

S45 En cas d'accident ou de malaise, consultez immédiatement un médecin (lui montrer l'étiquette si possible).

Précautions d'emploi:

Prévention P280 Porter des gants de protection / des vêtements de protection / protection pour les yeux/ protection pour le visage.

Réponse P302/352 Si en contact avec la peau: lavez abondamment avec de l'eau et du savon.

P312 Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin / spécialiste en cas de malaise.

P361 S'enlever / Enlever immédiatement les vêtements contaminés.

P363 Lavez les vêtements contaminés avant de les réutiliser.

Stockage:

P405 Conservez dans un endroit fermé

Section 16: Autres Informations et Déclarations

Notification:

Les données utilisées ici sont basées sur les connaissances actuelles du produit, sur des publications et l'expérience. Cette fiche De données de Sécurité décrit le produit dans le cadre des exigences de sécurité et n'apporte aucune garantie à l'égard des propriétés du produit.

End of page 8/8; end of the document

Source : e-liquide.fr

Annexe 3 : Monographie du propylène glycol

01/2008:0430

PROPYLENEGLYCOL Propylenglycolum

C₃H₈O₂

M, 76,1

[57-55-6]

DEFINITION

Le propylèneglycol est le (*RS*)-propane-1,2-diol.

CARACTERES

Liquide visqueux, limpide, incolore, hygroscopique, miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

- A. Densité (voir Essai).
B. Indice de réfraction (voir Essai).
C. Le point d'ébullition (2.2.12) du propylèneglycol est de 184 °C à 189 °C.
D. Mélangez 0,5 mL de propylèneglycol et 5 mL de [pyridine R](#), puis ajoutez 2 g de [chlorure de nitrobenzoyle R](#) finement pulvérisé. Chauffez à ébullition pendant 1 min et versez le liquide dans 15 mL d'[eau R](#) froide en agitant. Filtrez et lavez le précipité avec 20 mL de solution saturée de [bicarbonate de sodium R](#), puis avec de l'[eau R](#). Séchez et reprenez le résidu par de l'[éthanol à 80 pour cent V/V R](#) en chauffant à ébullition. Filtrez à chaud. Laissez refroidir ; il se forme des cristaux qui, après dessiccation à 100-105 °C, présentent un point de fusion (2.2.14) de 121 °C à 128 °C.

ESSAI

Aspect de la substance. Le propylèneglycol est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).

Densité (2.2.5) : 1,035 à 1,040.

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,431 à 1,433.

Acidité. A 10 mL de propylèneglycol, ajoutez 40 mL d'[eau R](#) et 0,1 mL de [solution de bleu de bromothymol R1](#). La solution est colorée en jaune verdâtre. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'[hydroxyde de sodium 0,1 M](#).

Substances oxydantes. Dans un ballon à bouchon rodé, introduisez 10 mL de propylèneglycol, 5 mL d'[eau R](#), 2 mL de [solution d'iodure de potassium R](#) et 2 mL d'[acide sulfurique dilué R](#). Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Titrez par le [thiosulfate de sodium 0,05 M](#) en présence de 1 mL de [solution d'amidon R](#). Le volume de [thiosulfate de sodium 0,05 M](#) utilisé n'est pas supérieur à 0,2 mL.

Substances réductrices. Chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 5 min un mélange de 1 mL de propylèneglycol et de 1 mL d'[ammoniaque diluée R1](#). La solution n'est pas colorée en jaune. Ajoutez immédiatement 0,15 mL de [nitrate d'argent 0,1 M](#) et laissez reposer pendant 5 min. La solution ne présente aucune modification.

Métaux lourds (2.4.8). Mélangez 4 mL de propylèneglycol et 16 mL d'[eau R](#). 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (5 ppm *m/V*). Préparez la solution témoin avec la [solution à 1 ppm de plomb \(Pb\) R](#).

Eau (2.5.12). Déterminée par semi-microdosage sur 5,00 g de propylèneglycol, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,2 pour cent.

Cendres sulfuriques. Chauffez 50 g de propylèneglycol, laissez enflammer et calcinez. Refroidissez, humectez le résidu avec de l'[acide sulfurique R](#) et calcinez. Répétez les opérations. La masse du résidu n'est pas supérieure à 5 mg (0,01 pour cent).

CONSERVATION

En récipient étanche.

Source : *Pharmacopée Européenne*

Annexe 4 : Monographie du glycérol

01/2008:0496

GLYCEROL



M, 92,1

[56-81-5]

DÉFINITION

Propane-1,2,3-triol.

Teneur : 98,0 pour cent *m/m* à 101,0 pour cent *m/m* (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Préparation : à 5 mL de glycérol, ajoutez 1 mL d'eau R et mélangez soigneusement.

Comparaison : [spectre de référence du glycérol à 85 pour cent de la Ph. Eur.](#)

C. A 1 mL de glycérol, ajoutez 0,5 mL d'acide nitrique R et mélangez. Déposez à la surface du liquide 0,5 mL de [solution de dichromate de potassium R](#). A la zone de contact, il se développe un anneau bleu qui, en 10 min, ne diffuse pas dans la couche inférieure.

D. Dans une capsule, chauffez 1 mL de glycérol avec 2 g de [sulfate monopotassique R](#). Les vapeurs dégagées (acroléine) noircissent un papier filtre imprégné de [solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R](#).

ESSAI

Solution S. Prélevez 100,0 g de glycérol et complétez à 200,0 mL avec de l'[eau exempte de dioxyde de carbone R](#).

Aspect de la solution. La solution S est limpide (2.2.1). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'eau R ; la solution est incolore (2.2.2, Procédé II).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL de [solution de phénolphtaléine R](#) ; la solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'[hydroxyde de sodium 0,1 M](#).

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,470 à 1,475.

Aldéhydes : au maximum 10 ppm.

Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 7,5 mL de solution S, 7,5 mL d'eau R et 1,0 mL de [solution de pararosaniline décolorée R](#). Fermez la fiole et laissez reposer pendant 1 h à une température de 25 ± 1 °C. L'absorbance (2.2.25) de la solution mesurée à 552 nm n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 7,5 mL d'une [solution à 5 ppm de formaldéhyde \(CH₂O\) R](#) et 7,5 mL d'eau R. L'essai n'est valable que si le témoin est rose.

Esters. A la solution obtenue à la fin de l'essai de l'acidité ou alcalinité, ajoutez 10,0 mL d'[hydroxyde de sodium 0,1 M](#). Chauffez à reflux pendant 5 min. Refroidissez la solution et ajoutez 0,5 mL de [solution de phénolphthaléine R](#). Titrez par l'[acide chlorhydrique 0,1 M](#). Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8,0 mL d'[acide chlorhydrique 0,1 M](#).

Impureté A et substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution à examiner. Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

Solution témoin (a). Prélevez 10,0 g de glycérol R1 et complétez à 20,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,000 g de diéthylèneglycol R dans de l'eau R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution témoin (a).

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'eau R.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R.

Colonne :

- dimensions : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,53$ mm,
- phase stationnaire : 6 pour cent de polycyanopropylphénylsiloxane et 94 pour cent de poly(diméthyl)siloxane.

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Rapport de division : 1:10.

Vitesse linéaire : 38 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Chambre à injection		220
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,5 µL.

Ordre d'éluion : impureté A, glycérol.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- résolution : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté A et au glycérol.

Limites :

- impureté A : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
- toute autre impureté dont le temps de rétention est inférieur à celui du glycérol : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
- total de toutes les impuretés dont le temps de rétention est supérieur à celui du glycérol : au maximum 5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- limite d'exclusion : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Composés halogénés : au maximum 35 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de solution diluée d'hydroxyde de sodium R, 5 mL d'eau R et 50 mg d'alliage nickel-aluminium exempt d'halogènes R. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, laissez refroidir et filtrez. Lavez la fiole et le filtre à l'eau R jusqu'à obtention de 25 mL de filtrat. A 5 mL du filtrat, ajoutez 4 mL d'éthanol à 96 pour cent R, 2,5 mL d'eau R, 0,5 mL d'acide nitrique R et 0,05 mL de solution de nitrate d'argent R2, mélangez puis laissez reposer pendant 2 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé

simultanément avec 7,0 mL de [solution à 5 ppm de chlorure \(Cl\) R](#), 4 mL d'[éthanol à 96 pour cent R](#), 0,5 mL d'[eau R](#), 0,5 mL d'[acide nitrique R](#) et 0,05 mL de [solution de nitrate d'argent R2](#).

Sucres. Chauffez au bain-marie un mélange de 10 mL de solution S et de 1 mL d'[acide sulfurique dilué R](#) pendant 5 min. Ajoutez 3 mL de [solution diluée d'hydroxyde de sodium R](#) exempte de carbonate, préparée selon le procédé décrit pour l'[hydroxyde de sodium 1 M](#) exempt de carbonate et mélangez. Ajoutez, goutte à goutte, 1 mL de [solution de sulfate de cuivre R](#) récemment préparée. La solution est bleue et limpide. Continuez à chauffer au bain-marie pendant 5 min. La solution reste bleue et il ne se forme pas de précipité.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'[eau R](#). Préparez le témoin avec 1 mL de [solution à 5 ppm de chlorure \(Cl\) R](#) complété à 15 mL avec de l'[eau R](#).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 5 ppm.

Prélevez 8 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'[eau R](#). 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la [solution à 1 ppm de plomb \(Pb\) R](#).

Eau (2.5.12) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de glycérol.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,01 pour cent, déterminé sur 5,0 g de glycérol chauffés à ébullition puis enflammés.

DOSAGE

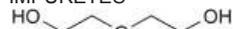
Mélangez soigneusement 0,075 g de glycérol avec 45 mL d'[eau R](#). Ajoutez 25,0 mL d'un mélange de 1 volume d'[acide sulfurique 0,1 M](#) et de 20 volumes de [periodate de sodium 0,1 M](#). Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Ajoutez 5,0 mL d'une solution d'[éthylèneglycol R](#) à 500 g/L et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 20 min. Titrez par l'[hydroxyde de sodium 0,1 M](#) en présence de 0,5 mL de [solution de phénolphaléine R](#). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'[hydroxyde de sodium 0,1 M](#) correspond à 9,21 mg de C₃H₈O₃.

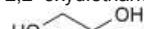
CONSERVATION

En récipient étanche.

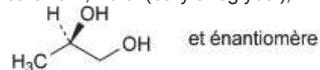
IMPURETÉS



A. 2,2'-oxydiéthanol (diéthylèneglycol),



B. éthane-1,2-diol (éthylèneglycol),



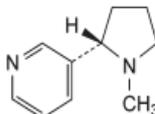
C. (*RS*)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

Source : Pharmacopée Européenne

Annexe 5 : Monographie de la nicotine

01/2009:1452
corrigé 6.6

NICOTINE Nicotinum



C₁₀H₁₄N₂

M, 162,2

[54-11-5]

DÉFINITION

3-[(2S)-1-Méthylpyrrolidin-2-yl]pyridine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, incolore ou brunâtre, volatil, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

- A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : [spectre de référence de la nicotine de la Ph. Eur.](#)

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de nicotine dans de l'[eau R](#) et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_s, JB_s ou R_s (2.2.2. Procédé II).

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : - 140 à - 152.

Dissolvez 1,00 g de nicotine dans de l'[éthanol anhydre R](#) et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de nicotine dans de l'[eau R](#) et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de [nicotine pour conformité du système SCR](#) (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F et G) dans 1,0 mL d'[eau R](#).

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'[eau R](#). Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'[eau R](#).

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : [polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R](#) (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : à 900 mL d'[eau R](#), ajoutez 25 mL d'une solution d'[acide acétique R](#) à 60 g/L, puis ajoutez 6 mL d'[ammoniaque concentrée R1](#). Ajustez à pH 10,0 avec de l'[ammoniaque diluée R2](#) ou de l'[acide acétique dilué R](#) et complétez à 1000 mL avec de l'[eau R](#),
- *phase mobile B* : [acétonitrile R](#),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
---------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

0 - 3	100	0
3 - 3,01	100 → 95	0 → 5
3,01 - 28	95 → 74	5 → 26
28 - 32	74 → 60	26 → 40

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la [nicotine pour conformité du système SCR](#) et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F et G.

Rétention relative par rapport à la nicotine (temps de rétention = environ 17,8 min) :

impureté E = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,86 ; impureté G = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté G et à la nicotine.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (2.5.12) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de nicotine.

DOSAGE

Dissolvez 60,0 mg de nicotine dans 30 mL d'[acide acétique anhydre R](#). Titrez par l'[acide perchlorique 0,1 M](#). Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie ([2.2.20](#)).

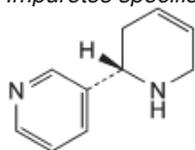
1 mL d'[acide perchlorique 0,1 M](#) correspond à 8,11 mg de C₁₀H₁₄N₂.

CONSERVATION

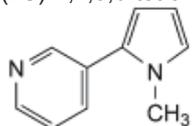
Sous azote, en récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

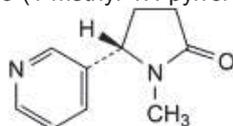
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



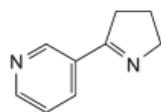
A. (2S)-1,2,3,6-tétrahydro-2,3'-bipyridyle (anatabine),



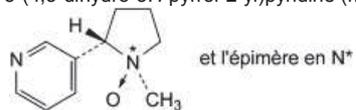
B. 3-(1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl)pyridine (β-nicotyrine),



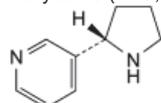
C. (5S)-1-méthyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-one (cotinine),



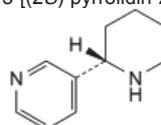
D. 3-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)pyridine (myosmine),



E. 1-oxyde de (1*RS*,2*S*)-1-méthyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidine (*N*-oxyde de nicotine),



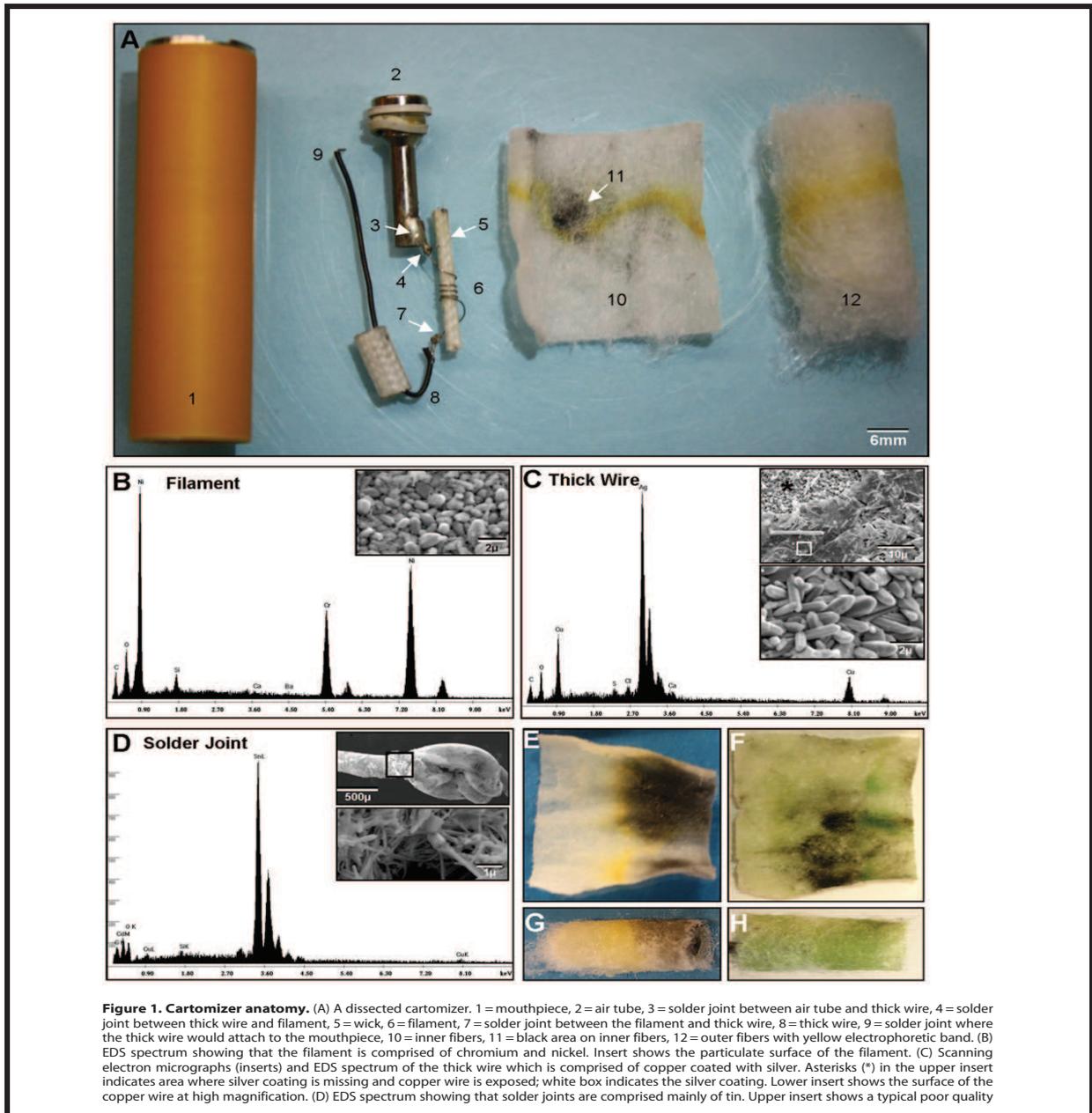
F. 3-[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]pyridine (nornicotine),



G. 3-[(2*S*)-piperidin-2-yl]pyridine (anabasine).

Source : Pharmacopée Européenne

Annexe 6 : Photo détaillée de la composition d'une cigarette électronique de 1^{ère} génération



Source : Williams et al., 2013

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



MONTAUFRAY Alexia

Point sur les normes législatives en vigueur et sur la sécurité des cigarettes électroniques à ce jour.

Th. D. Pharm, Rouen, 2015, 116 p.

RESUME :

Depuis l'arrivée de la cigarette électronique en France, elle s'est imposée comme une alternative intéressante au tabac. Pourtant, les pouvoirs publics ainsi que les utilisateurs et le corps médical évoquent leurs doutes quant à sa sécurité d'emploi.

L'objectif de ce document est d'examiner les diverses études réalisées sur la cigarette électronique afin de faire un état des lieux des connaissances sur sa potentielle dangerosité. Il en ressort qu'une amélioration des techniques de fabrication est nécessaire pour garantir la qualité du produit. La qualité des matériaux composant le dispositif et leur assemblage doivent être encadrés, ainsi que la composition des liquides de recharge et leur étiquetage. La mise en place obligatoire d'une fiche de données de sécurité permettrait la traçabilité de ces produits.

D'un point de vue législatif, le vide juridique auquel à fait face la cigarette électronique lors de son arrivée sur le marché se comble progressivement. D'ores et déjà elle est considérée comme un produit de consommation courante et non comme un produit du tabac ou un médicament, sa vente en pharmacie est donc interdite et est réservée aux boutiques spécialisés, aux buralistes et au commerce en ligne. La vente aux mineurs est également interdite en France.

Malgré un avancement certain des connaissances depuis son implantation, des explorations supplémentaires sont nécessaires dans les années à venir. Son encadrement juridique doit également s'affiner.

MOTS CLES : Cigarette électronique – Toxicité – Sécurité – Législation

JURY :

Président du jury : Monteil Christelle, Professeur

Membres du jury : Guerbet Michel, Professeur

Pernel Guillaume, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 16 mars 2015