



HAL
open science

Place de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique

Pierre Charton

► **To cite this version:**

Pierre Charton. Place de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732765

HAL Id: hal-01732765

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732765v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 juin 2015, sur un sujet dédié à :

**PLACE DE LA CIGARETTE
ELECTRONIQUE DANS LE SEVRAGE
TABAGIQUE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Pierre CHARTON**
né le 06 août 1983 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	M. Luc FERRARI,	Professeur des Universités Faculté de Pharmacie, Nancy (54)
Juges :	Mme. Christine CAPDEVILLE-ATKINSON,	Professeur des Universités Faculté de Pharmacie, Nancy (54)
	Mme. Anne MAHEUT-BOSSER,	Professeur associé Faculté de Pharmacie, Nancy (54)
	M. Jean-Jacques GROSSE,	Pharmacien d'officine Volmerange-les-Mines (57)

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Responsable de la filière Hôpital

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSIC

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Marie-Paule SAUDER

Responsable de la Communication

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

**Responsables des échanges
internationaux**

Bertrand RIHN

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
ENSEIGNANTS (suite)		
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur le Docteur Luc FERRARI, Professeur des Universités

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse. Acceptez en retour la marque de notre plus profond respect.

A mon Directeur de thèse

Madame le Docteur Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur des Universités

Pour la grande aide que vous nous avez apportée dans la réalisation de ce travail, vos conseils avisés, votre implication, et votre disponibilité. Veuillez recevoir nos très sincères remerciements, et croire en notre profonde reconnaissance.

A mon Juge,

Madame le Docteur Anne MAHEUT-BOSSER, Professeur Associé

Pour l'attention que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A mon Juge,

Monsieur le Docteur Jean-Jacques GROSSE, Pharmacien d'Officine

Pour sa présence et pour avoir accepté de juger cette thèse. Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre plus grande reconnaissance.

A ma maman,

Pour ton soutien sans faille durant toutes ces années qui m'a sans cesse redonné du courage. Merci également pour ton immense patience. Tes relectures de cette thèse, jusqu'à des heures parfois tardives, m'ont été très précieuses. Que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

A mon papa,

Parti trop tôt. J'aurais été fier de présenter cette thèse devant toi. Tu seras toujours dans mon cœur. Je te dédie ce travail.

A ma sœur, Anne,

Pour ton immense aide lexicale et syntaxique dont toi seule as le secret. Sache que je suis très fier de ta réussite professionnelle et familiale.

A Béré,

Pour ta présence, ton écoute, ton soutien, ta patience et ton aide. Merci de m'avoir remotivé dans les moments difficiles, de partager et d'enrichir mon quotidien. Sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Trouve ici le témoignage de mon amour.

A ma famille,

Et plus particulièrement à Françoise, Claudine et André, Grand-Maman, pour votre générosité et vos attentions.

A Gwen,

Pour ces 2 années de colocation pas forcément très productives mais tellement enrichissantes. Merci pour ton amitié.

A Jean-Yves,

Pour cette belle complicité durant ces années de fac, et merci « Ses » de m'avoir fait découvrir ta passion.

A Fred,

Pour nos révisions par téléphone et nos bonnes résolutions « Plus jamais ça, pour les prochains on s'y met régulièrement ».

A tous mes amis,

Joffrey et Amélie (Gracias por su apoyo), Claire, Pierre C, Julien, Amandine, Sarah, Thomas, Elodie, Matthieu, Caro, Antoine, Alexandre, Titi, Laurent et tous ceux que j'oublie. Merci pour votre présence, pour les moments que nous avons passés ensemble et ceux qui nous attendent encore.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1. E-cigarette, présentation du produit	2
1.1. Présentation	2
1.2. Historique	2
1.3. Anatomie d'une cigarette électronique.....	5
1.3.1. Atomiseur	6
1.3.2. Cartouche	6
1.3.3. Batterie	7
1.4. Différents modèles de cigarettes électroniques	8
1.4.1. Cigarettes électroniques jetables	8
1.4.2. Cigarettes électroniques rechargeables	8
1.4.3. « Mods ».....	8
1.5. Fonctionnement d'une cigarette électronique.....	9
2. E-liquide et « vapeurs », composition, toxicité, risque	10
2.1. Constituants chimiques.....	10
2.1.1. Propylène glycol (PG).....	10
2.1.2. Glycérol ou glycérine végétale (VG)	11
2.1.3. Arômes	11
2.1.4. Alcool et eau.....	12
2.1.5. Acides organiques	12
2.1.6. Nicotine	13
2.1.7. Impuretés.....	13
2.1.8. Normes imposées aux flacons d'e-liquides	13
2.2. Toxicité.....	15
2.2.1. Etudes chimiques.....	15
2.2.2. Etudes toxicologiques	16
2.2.3. Etudes cliniques.....	17
2.3. Risque pour l'entourage : existence d'un vapotage passif ?.....	18
3. Prévalence : qui utilise la cigarette électronique, comment et pourquoi ?.....	19
3.1. Profil des vapoteurs	19
3.2. Fréquence et ancienneté d'utilisation de la cigarette électronique	20

3.3.	Historique tabagique des vapoteurs	21
3.4.	Raison d'utilisation de la cigarette électronique.....	22
4.	Nicotine et dépendance	24
4.1.	Nicotine	24
4.1.1.	Description chimique de la nicotine.....	24
4.1.2.	Pharmacocinétique de la nicotine.....	24
4.1.2.1.	Absorption	25
4.1.2.2.	Distribution.....	25
4.1.2.3.	Elimination	25
4.1.3.	Propriétés pharmacologiques	26
4.2.	Dépendance nicotinique	28
4.2.1.	Définition	28
4.2.2.	Evaluation de la dépendance	29
4.2.3.	Système de récompense	30
4.2.4.	Action de la nicotine	32
5.	Sevrage tabagique	34
5.1.	Définition du sevrage tabagique et rappel des symptômes du sevrage	34
5.2.	Bénéfices liés à l'arrêt du tabac	35
5.3.	Outils mis à disposition, efficacité potentielle et prise en charge financière	36
5.3.1.	Substituts nicotiniques.....	36
5.3.2.	Les traitements médicamenteux	41
5.3.3.	Thérapies cognitivo-comportementales	43
5.4.	Position de la HAS sur le sevrage tabagique.....	44
6.	Statut de la cigarette électronique et positionnement actuel des agences sanitaires à l'échelle mondiale	46
6.1.	Statut et réglementation	46
6.2.	Position des agences sanitaires sur la cigarette électronique.....	47
7.	Synthèse des différentes données et avis sur l'intérêt de l'utilisation de la cigarette électronique	50
7.1.	Bénéfices à l'égard du tabagisme ou simple transfert de dépendance ?.....	50
7.1.1.	Efficacité de la cigarette électronique et comportement des vapoteurs	50
7.1.2.	Dépendance à la cigarette électronique	54
7.2.	Synthèse des différentes données et avis sur la place de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique	56

CONCLUSION	59
Liste des figures	60
Liste des tableaux	61
Bibliographie	63

LISTE DES ABREVIATIONS et ACRONYMES

ACh	Acétylcholine
ACTH	Hormone corticotrope (<i>Adrénocorticotrophic Hormone</i>)
ADH	Hormone antidiurétique (<i>Antidiuretic Hormone</i>)
AFNOR	Association Française de Normalisation
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AnP	Académie nationale de Pharmacie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APA	Association Américaine de Psychiatrie (<i>American Psychiatric Association</i>)
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé, 10 ^e révision
CSP	Code de la Santé Publique
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5 ^e révision (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HONC	<i>Hooked on Nicotine Checklist</i>
INCa	Institut National du Cancer
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVs	Institut de Veille Sanitaire

LCD	<i>Liquid cristal display</i>
LGIC	<i>Ligand Gated Ion Channel</i>
LP	Libération Prolongée
nAChR	Récepteur Nicotinique de l'Acétylcholine (<i>Nicotinic Acetylcholine Receptor</i>)
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OFT	Office Français de Prévention du Tabagisme
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PG	Propylène glycol
PST	Paris Sans Tabac
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité
THC	Tetrahydrocannabinol
TNS	Traitement nicotinique de substitution
TVA	Taxe sur la Valeur Ajoutée
UE	Union Européenne
VADS	Voies Aéro-Digestives Supérieures
VG	Glycérine végétale
VV/WV	Voltage variable wattage variable

INTRODUCTION

Le tabac tue près de 6 millions de personnes dans le monde chaque année. Plus de 5 millions d'entre elles sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs, et plus de 600 000, des non-fumeurs exposés au tabagisme passif (OMS, 2014 (a)). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le nombre annuel de ces décès pourrait atteindre plus de 8 millions si aucune mesure d'urgence n'est prise. C'est la première cause de décès évitable chez les adultes avec un décès sur dix lié au tabac. En France, 73 000 personnes meurent prématurément chaque année à cause du tabac. Il est directement responsable d'un certain nombre de pathologies respiratoires (cancers du poumon, broncho-pneumopathies chroniques obstructives...) et de cancers des voies aéro-digestives. C'est également un facteur de risque pour les maladies cardio-vasculaires et les complications lors de la grossesse. Le tabagisme est donc un problème majeur de santé publique.

Les nombreux plans de lutte contre le tabac mis en place par le gouvernement n'ont que peu d'impact sur la prévalence tabagique et pire encore, on observe une chute des ventes des substituts nicotiques et des médicaments indiqués dans le sevrage. Pourtant, comme le révèle le bulletin de santé 2014 de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), 29 % des fumeurs quotidiens ont essayé d'arrêter de fumer dans l'année. Et pour ce faire, un grand nombre s'est tourné vers la cigarette électronique.

La cigarette électronique ou e-cigarette connaît une forte notoriété, et les nouveaux utilisateurs ne cessent d'augmenter. Le verbe « vapoter » s'est déjà imposé dans les nouveaux mots des éditions 2015 du Robert et du Larousse et son équivalent anglais « *to vape* » a été désigné mot de l'année 2014 par l'Oxford Dictionary (INPES, 2015). Est-ce que ce nouveau dispositif peut trouver sa place au sein des outils validés par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le sevrage tabagique ? Nous tenterons de répondre à cette question au cours de ce travail.

Après une description détaillée de ce nouveau produit, nous évoquerons la composition des e-liquides et des vapeurs, leurs toxicités et les éventuels risques pour l'entourage. Puis, nous chercherons à identifier ses nouveaux utilisateurs. Qui sont-ils ? Pourquoi vapotent-ils ? La nicotine étant la principale substance commune à la cigarette, à l'e-cigarette et aux substituts nicotiques, nous poursuivrons ce travail avec ses propriétés et son rôle dans la dépendance. Nous aborderons ensuite le sevrage en rappelant les outils reconnus dans l'aide à l'arrêt du tabac et nous terminerons par une synthèse des différentes données scientifiques nous permettant de voir si la cigarette électronique peut oui ou non se faire une place dans le sevrage tabagique.

1. E-cigarette, présentation du produit

1.1. Présentation

La cigarette électronique, également nommée e-cigarette ou vaporisateur personnel, est un appareil électrique sans tabac ni combustion qui permet de simuler l'acte de fumer. Elle génère un aérosol, plus communément appelé « vapeur », destiné à être inhalé en vaporisant un liquide, appelé e-liquide. Ce dernier peut être aromatisé et contenir de la nicotine. Il existe un très grand nombre de modèles de cigarettes électroniques qui peuvent ressembler à une cigarette classique, à un stylo, à une pipe ou à un cigare. Le verbe « vapoter » est issu d'un concours organisé en 2008 « Venez voter et réinventer l'appellation *fumer une cigarette électronique* » proposé sur le forum d'une marque de cigarette (OFT, 2013). Ce terme a été ensuite adopté par les fabricants. Commercialisée à grande échelle depuis moins de dix ans, la cigarette électronique a déjà convaincu plus d'un million et demi d'utilisateurs en France (INPES, 2015), et son marché se développe de façon exponentielle. D'abord vendues sur internet, la première boutique d'e-cigarettes a ouvert en France en 2009. On en dénombrait 100 en 2012, et pas loin de 2500 magasins spécialisés sont recensés en 2014. Le chiffre d'affaire généré par ce nouveau marché atteignait presque, fin 2013, les 300 millions d'euros (Figure 1 ; JUTHIER, 2014) et dépasse aujourd'hui celui des substituts nicotiniques.

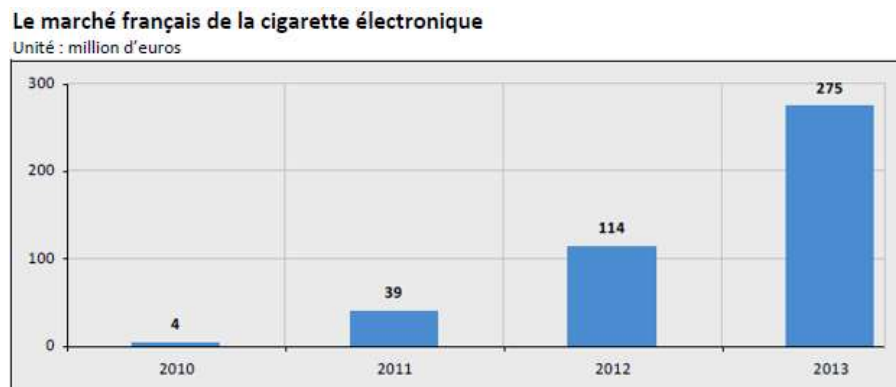


Figure 1 : Evolution du marché français de la cigarette électronique (JUTHIER, 2014).

1.2. Historique

Face à la menace que représente pour leurs profits la progression des preuves de la nocivité de la fumée issue de la combustion du tabac, les industriels travaillent depuis longtemps à la conception de cigarettes produisant moins de fumée et surtout une fumée moins toxique sans modifier le plaisir ressenti par les consommateurs. Apporter une pleine satisfaction aux utilisateurs, c'est permettre à la nicotine d'arriver au cerveau en moins d'une minute, dès que l'envie s'en fait sentir. En 1988, sort la *Premier*®, une cigarette produisant très peu de fumée, mais son goût de charbon fut synonyme d'échec. Un substrat saturé avec du glycérol et du propylène glycol (PG) chargé en arômes était chauffé par combustion de carbone et produisait des vapeurs qui se condensaient en un aérosol de glycérine, d'eau, de

traces de nicotine et de quelques autres composants du tabac. En 1996, l'*Eclipse*®, une variante de la *Premier*® a vu le jour. Du charbon entouré de fibres de verre permettait la combustion d'une petite partie de tabac imprégné d'eau et de glycérol. En réponse à l'*Eclipse*®, un concurrent sortit en 1998 l'*Accord*®. Ce dispositif, alimenté par des piles rechargeables, permet de chauffer le tabac à 950° C au lieu des 1600° C de la combustion d'une cigarette traditionnelle (MOLIMARD et SAINT-JALM, 2010).

La première idée d'un vaporisateur électrique date de 1927 (FILATRIAU, 2014). Elle provient d'un américain, Joseph Robinson, avec un brevet approuvé et validé en 1930 (Figure 2). Son invention permettait de chauffer électriquement des composés médicinaux afin de produire des vapeurs pour l'inhalation. En aucun cas, il ne proposait une alternative aux fumeurs mais son idée peut faire sourire car le principe est très proche des cigarettes électroniques actuelles.

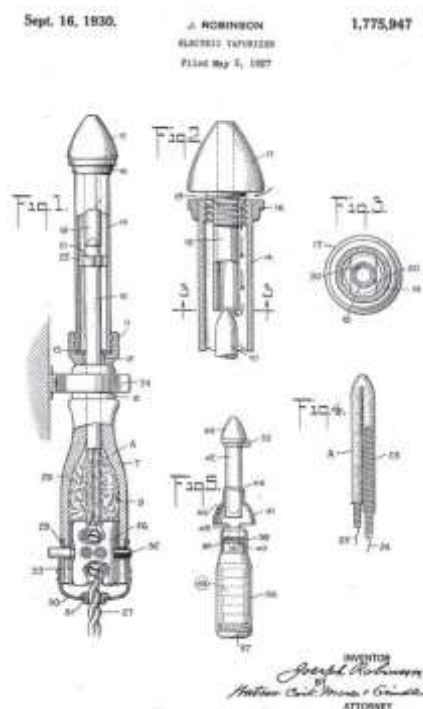


Figure 2 : Brevet d'un vaporisateur électrique déposé en 1927 par Joseph Robinson (ROBINSON, 1927).

Le premier brevet ressemblant le plus à une cigarette électronique actuelle, car proposant une alternative au tabac, a été déposé en 1963 par Herbert A. Gilbert (Figure 3 ; GILBERT, 1963) et accepté en août 1965. Ce brevet, déposé sous le nom « *Smokeless non-tobacco cigarette* » (cigarette sans fumée ne contenant pas de tabac) montre un système permettant d'aspirer de l'air chauffé et aromatisé par une saveur tabac. A cette date, la technologie n'étant pas celle dont nous disposons aujourd'hui et ses moyens limités n'ont pas permis la réalisation d'un prototype. Il faut également se rappeler qu'en 1965, la cigarette ne soulevait aucun problème sanitaire.

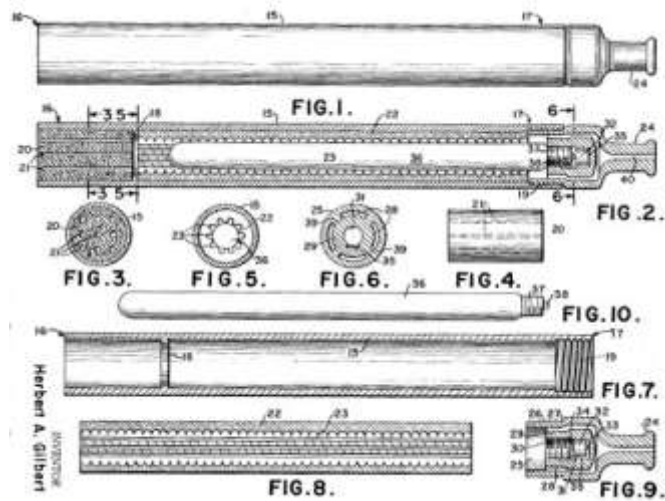


Figure 3 : Brevet « *Smokeless non-tobacco cigarette* » de 1963 déposé par Herbert A. Gilbert (GILBERT, 1963).

Considéré aujourd’hui comme l’inventeur de la cigarette électronique, Hon Lik, un pharmacien et ingénieur chinois a réalisé en 2003 son premier prototype d’e-cigarette (PEDROLETTI, 2014) (Figure 4). La volumineuse batterie était distincte du dispositif de vaporisation.

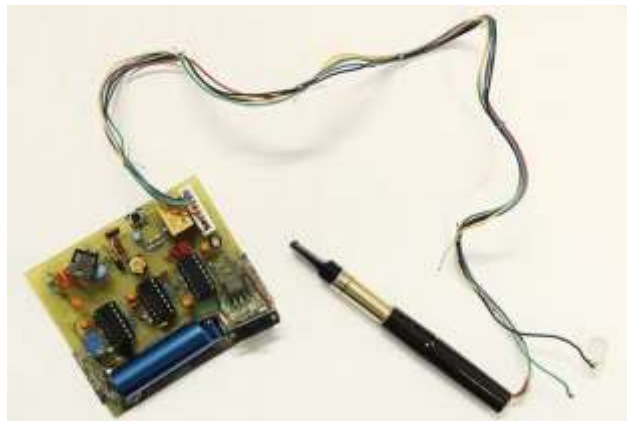


Figure 4 : Premier prototype de cigarette électronique de Hon Lik en 2003 (PEDROLETTI, 2014).

Après avoir réussi à miniaturiser son dispositif, il dépose un brevet en 2004 pour une cigarette sans fumée à pulvérisation électronique permettant de fumer en réduisant les risques pour la santé grâce à l’absence de combustion (Figure 5). Son système utilise la technologie de nébulisation par ultrason pour vaporiser sous pression un jet de liquide contenant de la nicotine diluée dans une solution de PG. Ceci consiste à faire vibrer un diaphragme métallique à une fréquence ultrasonore dans un liquide pour créer des micro-gouttelettes qui forment alors, au contact de l’air ambiant, une sorte de vapeur froide (LIK, 2004). La commercialisation débute en Chine en mai 2004, puis la cigarette électronique est introduite en Europe en 2006.

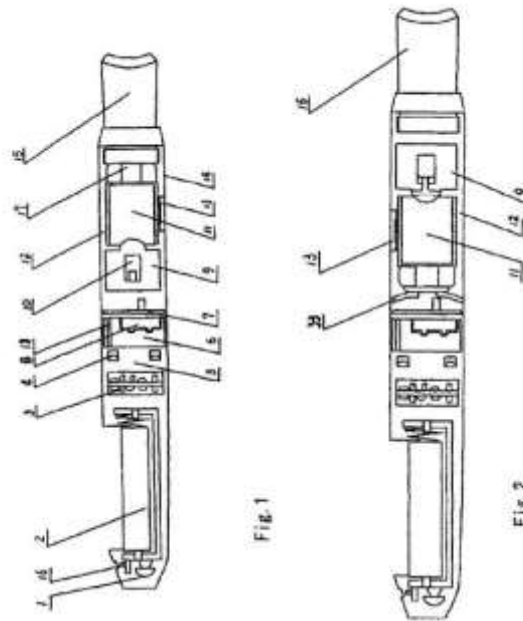


Figure 5 : Brevet « *Flameless electronic atomizing cigarette* » de Hon Lik déposé en 2004 (LIK, 2004).

Même s'il y a eu de nombreuses améliorations à ce premier brevet, avec principalement l'arrivée des résistances chauffantes, ce principe de base consistant à vaporiser un liquide est toujours utilisé dans les cigarettes électroniques modernes (PEDROLETTI, 2014).

1.3. Anatomie d'une cigarette électronique

Qu'elle soit jetable ou rechargeable, trois éléments principaux composent généralement une cigarette électronique : un atomiseur, une cartouche contenant l'e-liquide et une batterie (RIVIERE, 2013) (Figure 6).

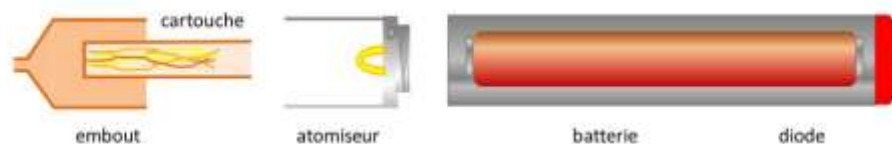


Figure 6 : Anatomie d'une cigarette électronique (RIVIERE, 2013).

1.3.1. Atomiseur

L'atomiseur est une pièce métallique cylindrique comportant un pas de vis pour se fixer sur la batterie. Il permet de convertir l'e-liquide en aérosol simulant la fumée grâce à une résistance chauffante constituée par un filament ou une tresse métallique. Les valeurs des résistances sont exprimées en ohms. Elles varient entre 0,5 et 6 ohms. Plus l'impédance sera faible, plus l'atomiseur dégagera de la chaleur avec, en contrepartie, une plus grande fragilité. Désormais disponible à la vente, des atomiseurs reconstructibles laissent à l'utilisateur, d'une part, la possibilité de réaliser soi-même ses résistances à l'aide d'un fil résistif (Kanthal, Inox ou Nichrome) pour assurer la chauffe du système et, d'autre part, une mèche (fibre de silice, fibre de verre ou même coton) pour que l'e-liquide soit amené à la résistance. L'atomiseur est activé soit manuellement par un bouton, appelé « *switch* », soit automatiquement lorsque l'utilisateur tire une bouffée, par effet pneumatique (ETTER, 2013). Les atomiseurs sont des consommables dont la durée de vie varie énormément en fonction du modèle et de la fréquence d'utilisation.

1.3.2. Cartouche

La cartouche est le terme générique pour désigner le dispositif contenant l'e-liquide. On peut également parler de réservoir ou de tank. Il s'agit généralement d'un cylindre ouvert aux deux extrémités. La partie supérieure est destinée à accueillir l'embout buccal appelé « *drip-tip* » et la partie inférieure vient se loger sur l'atomiseur. On distingue deux sortes de cartouches reposant sur un système de fonctionnement différent :

- les cartouches dites à bourre, nécessitant un atomiseur disposant d'une tresse qui va chauffer la bourre (généralement un morceau de coton) pour faire évaporer le liquide,
- les cartouches sans bourre, dénommées tank, nécessitant la présence d'une ou plusieurs mèches qui amènent le liquide contenu dans le réservoir par capillarité sur la résistance de l'atomiseur.

Lorsque l'atomiseur est directement intégré à la cartouche, les deux parties étant alors indissociables, on parle de « cartomiseur » : contraction de cartouche et atomiseur. Avec les cartouches sans bourre, ce cartomiseur transparent dans lequel l'atomiseur est immergé dans le e-liquide prend le nom de « clearomiseur » (Figures 7 et 8).



Figure 7 : Anatomie d'un cartomiseur **Figure 8 : Anatomie d'un clearomiseur**
(source des photos 2 et 3 : Forum des utilisateurs de cigarette électronique, 2012).

Cartomiseurs et clearomiseurs sont des consommables dont la durée de vie varie énormément suivant le modèle et l'utilisation. Certains modèles offrent la possibilité de ne changer que la partie contenant la résistance lorsqu'elle est trop usée, afin de ne pas jeter le reste du dispositif (ETTER, 2013).

1.3.3. Batterie

La batterie est le dispositif alimentant en énergie électrique la résistance de la cigarette électronique. Elle est composée généralement de lithium, et peut être, soit à usage unique, soit rechargeable. Il en existe de très nombreux modèles, de taille et de forme variés. La recharge s'effectue via un chargeur dédié ou par l'intermédiaire d'une prise USB, cette dernière ayant l'avantage de pouvoir utiliser l'e-cigarette alors qu'elle est branchée.

La capacité d'une batterie, exprimée en milliampères par heure (mA/h) correspond à la quantité d'énergie électrique qu'elle contient. Cela oscille entre 100 mA/h à plus de 3000 mA/h. On peut considérer, en général, qu'un vapoteur consomme entre 80 à 120 mA/h pour une heure d'utilisation, permettant ainsi de chiffrer approximativement l'autonomie d'une batterie avant de devoir la recharger. La température, la quantité et la densité de vapeur produites par une cigarette électronique dépendent de la puissance de l'appareil (P). Celle-ci est déterminée par le voltage et la valeur de la résistance de l'atomiseur selon la formule, tension au carré (U) divisée par la valeur de la résistance (R) : $P=U^2/R$. Combiner une batterie à plus haute tension avec une résistance plus faible augmentera la puissance de l'appareil pouvant considérablement changer le goût de la vapeur des e-liquides. Cependant, une chaleur excessive du filament peut entraîner une pyrolyse et modifier la composition chimique de la vapeur, créant ainsi de nouveaux composés potentiellement toxiques.

1.4. Différents modèles de cigarettes électroniques

1.4.1. Cigarettes électroniques jetables

Ressemblant à une cigarette traditionnelle, et très facile d'utilisation car ne nécessitant ni montage ni branchement, elle permet de tester le concept de la cigarette électronique. Cependant, les rendus en termes de saveurs et de quantité de vapeur sont faibles. Une pile non rechargeable fait office de batterie, et son autonomie permet environ 400 inhalations. Le marché de l'e-cigarette jetable a fortement chuté. Que ce soit au niveau du ressenti ou au niveau du coût de revient, les utilisateurs ne trouvent pas de réelles satisfactions et passent rapidement aux cigarettes électroniques rechargeables. Pour preuve, les magasins spécialisés n'en proposent plus à la vente et elles restent disponibles seulement sur internet ou auprès des débitants de tabac (MOLIMARD, 2013)

1.4.2. Cigarettes électroniques rechargeables

Il existe de nombreux modèles à l'esthétique et aux performances très variables avec une taille de batterie proportionnelle à son autonomie (Figure 9). On trouve ainsi les « minis » e-cigarettes, avec une taille et des couleurs identiques aux cigarettes traditionnelles. De longueur plus importante, mais toujours fines, les « *middles* » ou « *pens* » ressemblent à un stylo. Enfin la cigarette électronique de référence, la plus répandue actuellement est la « *eGo* ». Plus volumineuse, et plus lourde, elle offre une grande autonomie et un meilleur rendu des saveurs des e-liquides (GRANA, BENOWITZ et GLANTZ 2014).

1.4.3. « *Mods* »

Les cigarettes électroniques modifiées dites « *mods* » sont destinées aux vapoteurs plus expérimentés et exigeants. En effet, l'autonomie et la puissance délivrée par la batterie sont supérieures à celles des batteries classiques. Plus chers à l'achat, les *mods* sont également beaucoup plus volumineux (Figure 9). Ils fonctionnent grâce à des accumulateurs, « *accus* », sortes de piles rechargeables et donc amovibles. Ils peuvent être classés en deux catégories.

- Les « *mods* » dits mécaniques, « *mod méca* » : n'embarquant pas d'électronique dans leur mécanisme ; ils ont l'avantage d'être plus fiables, plus solides et moins volumineux. Ils sont composés d'un connecteur permettant de visser les atomiseurs, cartomiseurs ou clearomiseurs, d'un corps pour insérer la batterie et d'un *switch* avec un ressort pour faire contact avec la batterie.
- Les « *mods* » électroniques à voltage variable et « wattage » variable, « *mod VV/WV* » : un dispositif électronique (microprocesseur) souvent accompagné d'un écran LCD permet de jouer sur la tension et la puissance délivrée par la batterie. On peut ainsi faire varier le chauffage de la résistance modifiant la quantité et la température de la vapeur à inhaler. Selon les modèles, les *mods* peuvent également

renseigner sur la puissance, le nombre de bouffées, la charge de la batterie restante, la valeur de la résistance utilisée... (ETTER, 2013).



Figure 9 : Exemples de cigarettes électroniques disponibles sur le marché (modifié d'après GRANA, BENOWITZ et GLANTZ, 2014).

1.5. Fonctionnement d'une cigarette électronique

Activée par l'inhalation dans les modèles automatiques, ou par le *switch* pour les e-cigarettes manuelles, la batterie alimente la résistance de l'atomiseur faisant passer de l'état liquide à l'état gazeux, le liquide contenu dans la cartouche. Vaporisé autour de 60° C, l'e-liquide se charge en vapeur d'eau, puis finit de se saturer dans l'atmosphère humide à 37° C des voies aériennes et des poumons. Rejetée dans l'air extérieur généralement plus frais, cette eau se condense en petit nuage de buée visible simulant la fumée de combustion du tabac. Ce nuage est d'autant plus important que la température extérieure est basse (MOLIMARD, 2013).

2. E-liquide et vapeurs, composition, toxicité, risque

2.1. Constituants chimiques

La dénomination e-liquide désigne l'ensemble des liquides utilisés dans les cigarettes électroniques. Deux substances, le propylène glycol et la glycérine végétale, représentent 95 % du volume des e-liquides. Le reste est fait d'arômes, d'alcool, d'eau, de conservateurs, d'additifs, de colorants, et de nicotine (ETTER, 2013).

2.1.1. Propylène glycol

Le propylène glycol ou propane 1-2 diol (PG) est un liquide incolore et pratiquement inodore avec une légère saveur sucrée. Il est légèrement visqueux et surtout très avide d'eau. A température ambiante, il est peu volatil, mais se vaporise rapidement entre 60° C et 100° C. Il bout à 188° C.

A température élevée, le PG s'oxyde en donnant naissance à des produits tels que le propionaldéhyde et les acides lactique, pyruvique et acétique. Dans l'organisme, il est oxydé dans le foie par des déshydrogénases en acide lactique, puis en acide pyruvique qui est utilisé comme source d'énergie. La partie non métabolisée est excrétée par voie urinaire sous forme inchangée ou conjuguée à l'acide glucuronique. Sa demi-vie est de deux heures dans le sang et quatre heures dans l'organisme.

Obtenu par chimiosynthèse, la production mondiale du PG est très importante, de l'ordre de 600 000 tonnes par an. La Chine est le premier producteur mondial. L'essentiel est utilisé dans la fabrication des plastiques, des peintures et vernis. L'industrie du tabac utilise le PG comme agent humectant qui agit en capturant l'eau pour préserver l'humidité du tabac et empêcher le dessèchement des cigarettes classiques. Ses propriétés de viscosité, d'hydratation et de solvant en font un excipient essentiel en pharmacie dans des sirops, pommades, collyres et solutions nasales. Confondu à tort avec l'éthylène glycol, toxique pour le rein, qui est utilisé comme antigel, le PG présente cette même caractéristique mais en la réservant aux chambres froides car justement toléré dans le cadre alimentaire. C'est un additif alimentaire autorisé (E1520). Utilisé comme humidifiant, il empêche la déshydratation des aliments, et ses propriétés émulsifiante, liante et épaississante font de lui un additif intéressant pour les sauces et les crèmes. Les aérosols de propylène glycol ont un pouvoir antibactérien, antiviral et antifongique. Utilisé pendant la guerre, le PG servait à stériliser l'air afin de protéger les armées contre les épidémies. Il est également utilisé dans la désinfection des mains en association avec l'alcool éthylique. Dans le monde du spectacle, le PG permet de simuler la fumée au cinéma, dans les concerts ou les discothèques (MOLIMARD, 2013).

Selon la fiche de données de sécurité établie par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), le PG n'est pas très toxique en exposition aiguë. C'est un irritant sévère pour les yeux, mais pas pour la peau. Il est peu toxique en exposition répétée ou prolongée. Il ne

présente pas d'effets cancérigènes, mutagènes et n'a aucun impact sur la fertilité. Sur le plan réglementaire, il n'y a pas en France de valeur limite d'exposition pour ce composé (BONNARD, BRONDEAU, FALCY *et al.*, 2010).

2.1.2. Glycérol ou glycérine végétale

Le glycérol ou glycérine est un liquide visqueux, incolore et inodore résultant de l'hydrolyse de graisses aussi bien animales que végétales. La glycérine végétale (VG) utilisée dans les e-liquides permet de la classer halal. Elle est notamment issue de l'huile de palme.

Comme le propylène glycol, le glycérol a la particularité de se vaporiser à basse température. Il produit plus de vapeur que le PG mais son goût sucré peut dénaturer les arômes et sa viscosité limite la durée de vie des atomiseurs en encrassant les mèches.

La directive concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (directive 67/548/CEE du 27 juin 1967) considère le glycérol comme une substance non dangereuse pour la santé. Il n'a aucune toxicité hormis sa décomposition en acroléine lorsqu'il atteint son point d'ébullition à 275° C. Présente dans la fumée de cigarettes, l'acroléine est extrêmement irritante (CSST, 2009).

Plastifiant et lubrifiant, le glycérol intervient dans la composition de la cellophane, du papier et de certains tissus. Utilisé comme additif alimentaire sous le numéro E422, il sert d'humectant, de solvant, d'émulsifiant et d'épaississant. Les industries pharmaceutiques et cosmétiques l'emploient pour ses vertus hydratantes et fluidifiantes. On retrouve par conséquent du glycérol dans les suppositoires, sirops expectorants, crèmes, dentifrices, bains de bouche, produits capillaires et savons. Formée au début de la fermentation alcoolique du moût, la VG donne au vin son onctuosité. Très avide d'eau, on la trouve aussi dans le tabac à mâcher ou à chiquer, dont elle conserve l'humidité (MOLIMARD, 2013).

2.1.3. Arômes

Les arômes sont des substances qui procurent une sensation perçue par rétro-olfaction lors de la prise d'aliments. Déjà adoptés par l'industrie du tabac pour séduire de nouveaux fumeurs, ils font partis de la composition de tous les e-liquides. Deux familles d'arômes alimentaires sont ici utilisées : les arômes naturels, obtenus à partir de matières premières d'origine animale ou végétale et les arômes artificiels, résultat de synthèses chimiques de produits n'existant pas ou pas encore identifiés dans la nature (OFT, 2013).

Il existe plusieurs centaines de parfums d'e-liquides qui peuvent être aromatisés aux goûts de tabac, aux goûts de fruits, ou plus fantaisistes (tiramisu, pina colada, mojito, boissons énergétiques, bonbons...) (Tableau I) (MOLIMARD, 2013).

Tableau I : Liste non exhaustive d'arômes pour e-liquides (MOLIMARD, 2013).

Arômes tabac	Arômes fruits	Épices et cuisine	Divers
Captain Black Cold	Abricot	Anis	Amandes
Desert Ship	Ananas	Café	Baileys Whisky crème
Flue-Cured Tabac	Banane	Canelle	Beurre cacahuètes
Fortune Strike	Cassis	Caramel	Bière
Gold & Silver	Cerise	Chocolat	Boisson Red Bull
Hillington	Citron	Crème brûlée	Bourbon
Parmal	Citron vert	Crème catalane	Cacahuètes
Peter	Fraise	Crêpe	Capuccino
TAB Blended	Fruit Passion	Eucalyptus	Chewing-gum
Tabac blond	Fruits rouges	Jasmin	Coca-cola
Tabac brun	Kaki	Menthe glaciale	Cuba libre
Tabac Cigare	Kiwi	Menthe poivrée	Marshmallow
Tabac Deluxe	Litchi	Menthe verte	Maté
Tabac français pipe	Mandarine	Miel	Noisette
Tabac Mélange américain	Mangue	Pain d'épices	Noix de cajou
Tabac turc	Melon	Piment Jalapeno	Noix de Pécan
Tabac Virginie	Mûre	Poivre	Nougat
USA Mix	Myrtille	Poivre noir	Réglisse
	Noix de coco	Pomme au four	Rhum
	Orange	Rose	Sapin
	Pamplemousse	Tarte tatin	Schnaps à la pêche
	Pastèque	Tiramitsu	Sirop d'érable
	Pêche	Vanille	Thé vert
	Poire	Vanilline	Vitamine A
	Pomme	Violette	Vodka
	Prune		Whisky
	Raisin		

Si l'innocuité d'un arôme alimentaire est admise lorsque celui-ci est ingéré, il existe en revanche très peu de données sur les éventuels effets toxiques dus à leur inhalation. De plus, la résistance à la température de ces arômes est, pour la plupart, inconnue. Prenons pour exemple la diacétine, un arôme de beurre autorisé en ingestion, mais responsable par inhalation de bronchiolites oblitérantes ou d'être un facteur de développement d'affection type Alzheimer (ETTER, 2013 ; MOLIMARD, 2013).

2.1.4. Alcool et eau

Certains e-liquides contiennent de l'alcool éthylique utilisé en tant que solvant d'arômes et fluidifiant. Il favoriserait également la sensation de « *hit* », c'est-à-dire la sensation de picotement au niveau de la gorge provoqué par le passage de la nicotine. Cet alcool peut-être simplement de l'éthanol mais aussi de la vodka, du rhum ou du whisky (MOLIMARD, 2013).

L'eau est présente dans la composition de la plupart des e-liquides pour fluidifier le mélange et favoriser la vaporisation. La combinaison eau-alcool dépasse rarement les 5 % (ETTER, 2013).

2.1.5. Acides organiques

On peut retrouver parfois en faible quantité, la présence d'acide lactique, malique voire citrique dans des e-liquides apportant une acidité à la vapeur. Ceux-ci lui confèrent alors un goût amer destiné à augmenter le « *hit* » (ETTER, 2013).

2.1.6. Nicotine

Selon le rapport de 2013 de l'Office français de prévention du tabagisme (OFT), 97% des utilisateurs de cigarettes électroniques consomment des e-liquides contenant de la nicotine. Les contenus en nicotine sont exprimés soit en volume (ml) ou en poids (mg) par cartouche, soit en mg/ml ou en pourcentage pour les e-liquides. Les marques proposent en général plusieurs concentrations pour une même saveur. Les dosages en nicotine commercialisés en France sont : 3, 6, 8, 11, 12, 16 et 18 mg/ml (ETTER et BULLEN, 2011).

Les fabricants d'e-liquide utilisent de la nicotine naturelle. Elle peut être synthétisée, mais seulement la moitié du mélange racémique obtenu possède les mêmes propriétés pharmacologiques que la nicotine naturelle produite par le plant de tabac. L'extraction de nicotine s'effectue notamment en Chine, mais également aux Etats-Unis, et en Europe, une usine se trouve en Irlande (ETTER, 2013 ; OFT, 2013).

2.1.7. Impuretés

Dans certains e-liquides, on trouve des substances proches de la nicotine comme l'anatabine, la nor nicotine et l'anabasine. Ces produits proviennent de l'extraction originelle de la nicotine des feuilles de tabac, car même certifiée de qualité pharmaceutique, une nicotine pure peut contenir jusqu'à 1 % d'impuretés.

Des traces de nitrosamines, principaux cancérigènes présents dans le tabac, ont été retrouvées dans des e-liquides mais à des taux plus de 500 fois inférieurs à ceux de la plupart des cigarettes. Ces très faibles taux équivalant à ceux des médicaments du sevrage tabagique, viennent des résidus de tabac contenus dans la nicotine.

Quelques métaux tels que le fer, l'aluminium, le cuivre et le zinc ont pu être retrouvés certainement issus des différents composants de la cigarette électronique ou des processus de fabrication, notamment les soudures (OFT, 2013).

Certains industriels ajoutent des antioxydants comme le coenzyme Q10 ou des conservateurs de type parabène connu pour induire une possible action sur la fertilité et les tumeurs œstrogéno-dépendantes (OFT, 2013).

Il faut cependant savoir que depuis les mises en garde en 2009 de l'organisme de contrôle américain, la Food Drug Administration (FDA) (FDA, 2009), les connaissances et les matériels ont considérablement évolué. Les cigarettes électroniques et les e-liquides sont plus fiables et de meilleure qualité (OFT, 2013).

2.1.8. Normes imposées aux flacons d'e-liquides

En France, les flacons d'e-liquides doivent être en conformité avec la directive sur les préparations dangereuses relative au rapprochement des dispositions législatives,

réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses (Directive 1999/45/EC du 31 mai 1999). Cette directive sera cependant abrogée par le nouveau règlement du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (Règlement (CE) n°1272/2008 du 16 décembre 2008). Peu de changements sont à prévoir. Il s'agit plutôt d'une harmonisation des normes entre les pays européens, permettant un renforcement de la protection de la santé et de l'environnement et améliorant ainsi la libre circulation des produits.

L'emballage doit :

- être étanche, solide et compatible avec le contenu (verre ou en plastique),
- être muni d'un bouchon de sécurité,
- porter une indication tactile de danger quand la préparation contient de la nicotine.

L'étiquette doit mentionner (Figures 10 et 11):

- le nom commercial ou la désignation de la préparation,
- le dosage en nicotine du liquide,
- les noms, adresses et numéros de téléphone du fabricant et du responsable de la mise sur le marché,
- le nom chimique des substances irritantes, nocives, corrosives, toxiques contenues dans la préparation,
- les pictogrammes de danger,
- la présentation des risques et les conseils de prudence correspondants,
- le pictogramme éco-emballages (ETTER, 2013).



Figure 10 : Pictogrammes de danger figurant sur les flacons de e-liquides (INRS, 2009).



Figure 11 : Pictogramme « interdiction pour les femmes enceintes » prochainement obligatoire sur les flacons de e-liquides (Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, 2015).

Actuellement, aucune réglementation ne concerne les contenances des flacons d'e-liquides. On trouve donc dans le commerce des flacons de 10, 20, 30 voire 50 ml. Mais, la

nouvelle directive 2014 sur les produits du tabac que nous détaillerons ultérieurement dans ce travail, va sérieusement durcir les normes pour les fabricants car elle imposera une contenance maximale de 10ml pour les flacons de liquides de rechargement (Directive n° 2014/40/UE du 03 avril 2014).

2.2. Toxicité

2.2.1. Etudes chimiques

La réalisation d'études chimiques des e-liquides est relativement simple et permet de fournir des résultats rapides. Cependant, cette approche comporte des inconvénients. Elle se concentre généralement sur des produits chimiques connus, issus des études de toxicité concernant la fumée de cigarette. Par conséquent, des composés potentiellement toxiques spécifiques aux e-liquides ou à l'aérosol émis pourraient ne pas être révélés. Un autre problème est lié à la détection des composés chimiques des arômes. En effet, de telles substances bien qu'approuvées dans l'industrie alimentaire peuvent avoir des effets inconnus lorsqu'elles sont chauffées et inhalées. Depuis 2009, une dizaine d'études se consacrant à l'analyse chimique des e-liquides ou de l'aérosol issu de la cigarette électronique ont été publiées (GRANA, BENOWITZ et GLANTZ, 2014). Certaines ont révélé la présence de nitrosamines spécifiques au tabac, mais à des taux similaires à ceux mesurés dans les substituts nicotiques pharmaceutiques. Selon Farsalinos, Etter et ses collègues ont constaté en 2013 que les taux de nicotine présents dans les e-liquides étaient compris entre 85 et 121% de ce qui était indiqué sur les flacons (FARSALINOS et POLOSA, 2014). D'autres études ont révélé la présence de composés carbonylés, tels que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'acroléine dus à la dégradation thermique du propylène glycol et du glycérol. Des traces de toluène et de xylène ont également été retrouvées (OFT, 2013). Des traces de métaux, comme l'étain, le cuivre, l'argent, le fer, le nickel, l'aluminium, le chrome ou le plomb ont été décelées dans l'aérosol pouvant s'expliquer par le fait qu'une contamination est possible par les pièces métalliques de la cigarette électronique en contact avec le liquide (Tableau II).

Tableau II : Taux de substances toxiques issues d'aérosols de cigarette électronique par rapport à l'inhalateur de nicotine et la fumée de cigarette (GRANA, BENOWITZ et GLANTZ, 2014)

Toxicant	Range in Content in Aerosol From 12 E-Cigarette Samples per 15 Puffs*	Range in Content in Conventional Cigarette Micrograms in Mainstream Smoke From 1 Cigarette	Content in Nicotine Inhaler Mist per 15 Puffs*
Formaldehyde, µg	0.2–5.61	1.6–52	0.2
Acetaldehyde, µg	0.11–1.36	52–140	0.11
Acrolein, µg	0.07–4.19	2.4–62	ND
o-Methylbenzaldehyde, µg	0.13–0.71	...	0.07
Toluene, µg	ND–0.63	8.3–70	ND
p,m-xylene, µg	ND–0.2	...	ND
NNN, ng	ND–0.00043	0.0005–0.19	ND
NNK, ng	ND–0.00283	0.012–0.11	ND
Cadmium, ng	ND–0.022	...	0.003
Nickel, ng	0.011–0.029	...	0.019
Lead, ng	0.003–0.057	...	0.004

2.2.2. Etudes toxicologiques

Les études toxicologiques ont pour but d'évaluer les effets des e-liquides ou de l'aérosol sur des cultures de cellules ou des animaux de laboratoire. Elles sont malheureusement difficilement interprétables en terme d'effet *in vivo* chez l'Homme et il y a toujours un risque de sur- ou de sous-estimation dans les modèles expérimentaux. Les normes d'exposition pour les protocoles ne sont également pas clairement définies. A ce jour, seule une poignée d'études toxicologiques concernant principalement la cytotoxicité des e-liquides ou des aérosols a été réalisée. En 2012, Bahl et ses collègues ont testé l'effet de plusieurs e-liquides sur des cellules souches neurales de souris, des cellules embryonnaires humaines et des fibroblastes pulmonaires humains (BAHL, LIN, XU *et al.*, 2012). Ils ont constaté une plus grande sensibilité des cellules souches avec une corrélation entre cytotoxicité et nombre d'arômes présents ainsi que leur nature telle que la cannelle. Le propylène glycol et le glycérol ne sont pas incriminés. Farsalinos, Romagna et son équipe ont étudié en 2013, la différence entre les effets des aérosols issus des cigarettes électroniques et la fumée de cigarette sur des fibroblastes. Ils ont constaté que la fumée de cigarette est 795 % plus cytotoxique. La même équipe a également réalisé une étude de cytotoxicité sur des cellules souches myocardiques : celle-ci n'a révélé qu'une faible toxicité avec des liquides confectionnés à base de tabac séché et un liquide à la cannelle (FARSALINOS, ROMAGNA, ALLIFRANCHINI *et al.*, 2013). Par ailleurs, aucun lien n'a été trouvé entre la survie des cellules et la concentration de nicotine des liquides. Toujours d'après l'article du *Therapeutic Advances in Drug Safety* de 2014 (FARSALINOS et POLOSA, 2014), une étude plus récente a évalué la cytotoxicité de e-liquides aux arômes de cannelle sur des cellules souches embryonnaires et des fibroblastes pulmonaires humains. Les auteurs rapportent une

cytotoxicité significative proportionnelle à la concentration de cannelle présente dans les liquides. Très peu d'études se sont consacrées aux effets sur l'organisme de l'inhalation de propylène glycol et de glycérol mais aucune preuve de toxicité n'a été révélée. Seule une irritation des voies respiratoires, mais sans lésion pulmonaire, a pu être mise en évidence chez certains sujets.

Ces études toxicologiques ont montré que la fumée de cigarette provoque significativement plus d'effets indésirables que l'aérosol émis par la cigarette électronique. Le liquide sous sa forme d'origine est également plus toxique que l'aérosol mais ces résultats sont moins pertinents compte-tenu de l'utilisation traditionnelle des e-cigarettes. Davantage de recherches seraient nécessaires pour étudier les effets indésirables sur d'autres lignées cellulaires comme, par exemple, les cellules épithéliales pulmonaires (FARSALINOS et POLOSA, 2014).

2.2.3. Etudes cliniques

Les essais cliniques qui s'intéressent aux effets *in vivo* chez l'Homme peuvent être très instructifs, mais ils sont difficiles et coûteux à mettre en place (FARSALINOS et POLOSA, 2014). Les conséquences du vapotage à long terme ne sont pas encore connus, ces études ne concernent actuellement que les effets aigus. Le peu d'études réalisées, qui ont suivi des utilisateurs de cigarettes électroniques sur une durée maximale de 24 mois, ont révélé des symptômes bénins tels que des irritations de la gorge et des toux sèches. Aucun événement indésirable, comme une dépression majeure, un comportement anormal ou tout événement nécessitant une consultation médicale, ne s'est produit. Une autre étude a évalué les effets aigus du vapotage sur la fonction respiratoire (VARDAVAS, ANAGNOSTOPOULOS, KOUGIAS *et al.*, 2012). Des élévations des niveaux d'oxyde nitrique et de monoxyde de carbone ont été observées. Ces résultats ont cependant été contredits par d'autres chercheurs (FARSALINOS et POLOSA, 2014). Les effets à court terme de l'utilisation de l'e-cigarette sur la fonction cardio-vasculaire ont également été étudiés. Les essais cliniques ont révélé une légère augmentation de la pression diastolique, mais à nettement nuancer par rapport aux augmentations de la pression diastolique, systolique et de la fréquence cardiaque induites par la cigarette classique (FARSALINOS, TSIAPRAS, KYRZOPOULOS *et al.*, 2014). Les taux sanguins de carboxyhémoglobine avant et après utilisation de la cigarette électronique sont inchangés. L'augmentation des globules blancs observée chez le fumeur ne se retrouve pas chez le vapoteur.

Nous pouvons dire pour conclure sur la toxicité que les faibles effets indésirables rencontrés avec l'utilisation de la cigarette électronique ne sont aucunement comparables aux effets sur la santé provoqués par le tabac. Il est cependant difficile pour le moment d'évaluer ces effets sur le long terme afin d'établir des données de toxicité précises.

2.3. Risque pour l'entourage : existence d'un vapotage passif ?

Depuis la loi Evin de 1991 interdisant de fumer dans les lieux publics, la population a été sensibilisée au tabagisme passif responsable d'un grand nombre de pathologies. D'un point de vue sanitaire, il est important d'examiner l'impact de l'utilisation de la cigarette électronique sur l'entourage, c'est-à-dire d'évaluer la pollution potentielle de l'environnement par l'aérosol issu du fonctionnement des e-cigarettes. Les résultats des études mentionnées précédemment pourraient amener à dire que le risque pour l'entourage est extrêmement faible. D'autant plus que l'exposition au courant secondaire d'une cigarette électronique est nulle. En effet, l'aérosol est produit seulement au moment de l'activation du dispositif (OFT, 2013).

Selon le rapport de 2013 de l'OFT, 95 % de l'aérosol disparaît dans la minute après le rejet par le vapoteur quand l'e-liquide est composé de propylène glycol. Avec la glycérine végétale, ce temps est légèrement allongé. La demi-vie de la vapeur de e-cigarette est de 11 secondes contre 20 minutes pour la fumée de cigarette, ce qui indique que le risque d'exposition au vapotage passif est nettement plus faible que le risque d'exposition au tabagisme passif. Les composés détectés dans le gaz exhalé par les utilisateurs de cigarettes ont été principalement le propylène glycol et à une moindre concentration, le glycérol. De très faibles concentrations de nicotine et d'arômes ont également été isolées. Une augmentation des taux de formaldéhyde, d'acroléine, d'isoprène, d'acétaldéhyde et d'acide acétique a été mesurée après vapotage. Des traces de métaux ou de résidus carbonés ont également pu être détectés, mais à des taux inférieurs aux valeurs toxiques ou cancérogènes (FARSALINOS et POLOSA, 2014).

La seule étude clinique évaluant l'effet du vapotage passif sur l'appareil respiratoire a été réalisée en 2013 par Flouris et son équipe (FLOURIS, CHORTI, POULIANITI *et al.*, 2013). Aucune modification des paramètres spirométriques n'a été enregistrée après une exposition d'une heure à l'aérosol d'une cigarette électronique. Par contre, cette même étude a révélé une augmentation de la cotinine sérique (un métabolite de la nicotine) chez des personnes exposées à des aérosols de cigarettes électroniques. Il existe donc une confirmation biologique de la réalité du vapotage passif. Cependant, il n'expose ni au monoxyde de carbone, ni aux cancérogènes, ni aux particules (OFT, 2013).

3. Prévalence : qui utilise la cigarette électronique, comment et pourquoi ?

3.1. Profil des vapoteurs

Selon Benowitz, les différentes enquêtes nationales, en Europe ou aux Etats-Unis, reflètent des taux d'expérimentation de la cigarette électronique proches au sein de la population (GRANA, BENOWITZ et GLANTZ, 2014). Donc, intéressons-nous aux chiffres de 2014 révélés par l'INPES. D'après le Baromètre santé 2014, 99 % des Français connaissent la cigarette électronique, et sur les 26 % de personnes qui l'ont expérimentée, 6 % des 15-75 ans l'utilisent dont la moitié soit 1,5 millions de personnes vapotent quotidiennement (INPES, 2015). On entend par expérimentateurs, les personnes qui ont essayé au moins une fois la cigarette électronique, et les vapoteurs quotidiens sont des personnes qui l'utilisent tous les jours depuis au moins un mois au moment de l'enquête de l'INPES (Figure 12).

Cette enquête de 2014 nous apprend que les hommes sont plus séduits que les femmes par la cigarette électronique, que ce soit sur l'expérimentation ou sur l'usage quotidien. 29 % des hommes l'ont essayée contre 23 % des femmes et 3,5 % des hommes sont vapoteurs quotidiens contre seulement 2 % des femmes.

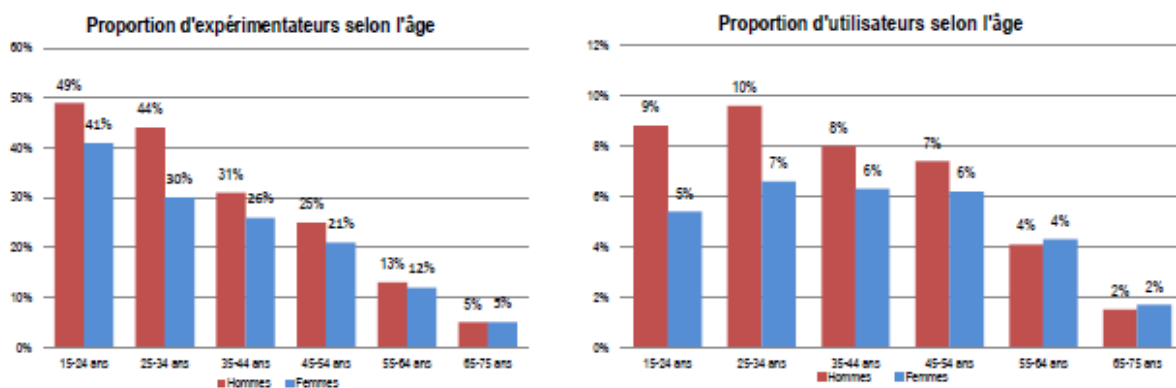


Figure 12 : Proportions d'expérimentateurs et d'utilisateurs de la cigarette électronique chez les hommes et les femmes âgés de 15 à 75 ans (INPES, 2015).

Curieux d'une nouvelle technologie ou effet de mode, on constate que 45 % des 15-24 ans ont expérimenté l'e-cigarette contre 5 % des 65-75 ans. Par contre, son utilisation dépend moins de l'âge avec des proportions proches dans toutes les tranches jusqu'à 54 ans. Les personnes âgées sont moins enclines au vapotage. Ces caractéristiques sont proches de celles observées chez les fumeurs (INPES, 2015).

Nous pouvons comparer ces résultats à ceux obtenus en 2013 lors de l'enquête ETINCEL-OFDT (Figure 13). L'Office Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) fournit depuis dix ans un bilan approfondi sur les questions liées au tabac. En novembre 2013, l'OFDT a mené une enquête sur la cigarette électronique afin de fournir aux pouvoirs publics une première estimation fiable du phénomène. L'étude ETINCEL-OFDT (enquête téléphonique pour l'information sur la cigarette électronique) a été conduite sur 2052 individus âgés de 15 à 75 ans représentatifs de la population métropolitaine. Les questions portaient sur la notoriété de l'e-cigarette, la fréquence d'usage, les modalités d'achat du dispositif et des recharges, les motivations de l'utilisateur. L'enquête a également pour but de connaître le statut éventuel de fumeur ou d'ex-fumeur des vapoteurs et d'en mesurer l'impact sur la prévalence tabagique (OFDT, 2014).

Les résultats montrent que près de neuf Français sur dix (88 %) déclarent connaître la cigarette électronique et une personne sur cinq (18 %) l'a déjà testée au moins une fois. En un an, une progression de 8% de l'expérimentation est observée, soit plus de 3,5 millions de personnes supplémentaires. Par contre, le vapotage quotidien concerne déjà en 2013, 3,3 % de la population générale. Pour information, le travail de Grana nous apprend que seule 7 % de la population européenne ou américaine a essayé l'e-cigarette en 2012 (GRANA, BENOWITZ et GLANTZ, 2014).

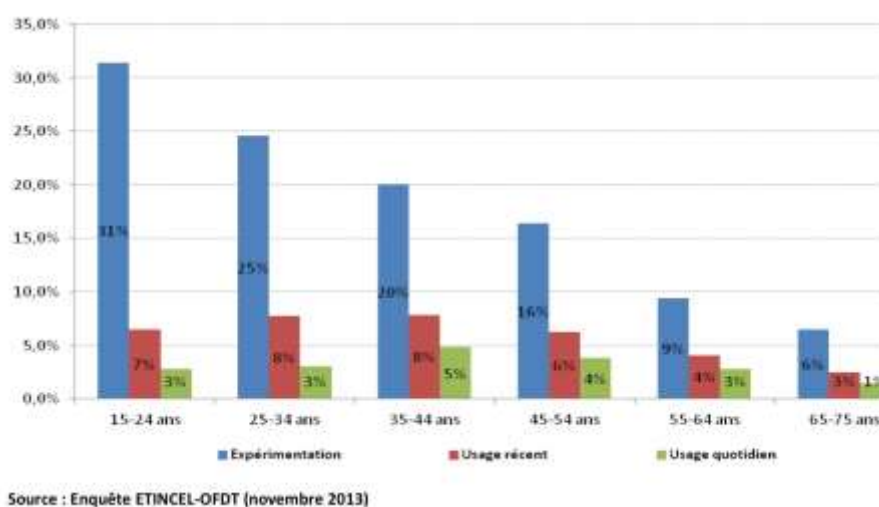


Figure 13 : Proportions d'expérimentateurs, d'usagers récents et d'usagers quotidiens de la cigarette électronique selon la classe d'âge en 2013 (OFDT, 2014).

3.2. Fréquence et ancienneté d'utilisation de la cigarette électronique

Parmi les personnes qui utilisent la cigarette électronique depuis plus d'un mois, 57 % vapotent quotidiennement, 30 % au moins une fois par semaine, 10 % au moins une fois par mois et 3 % l'utilisent moins d'une fois par mois (INPES, 2015) (Figure 14).

Le Bulletin de santé 2014 révèle également que 47 % des personnes ont commencé l'e-cigarette depuis moins de 3 mois et seulement 9 % vapotent depuis plus d'un an. La moyenne d'ancienneté de vapotage est de 4 mois.

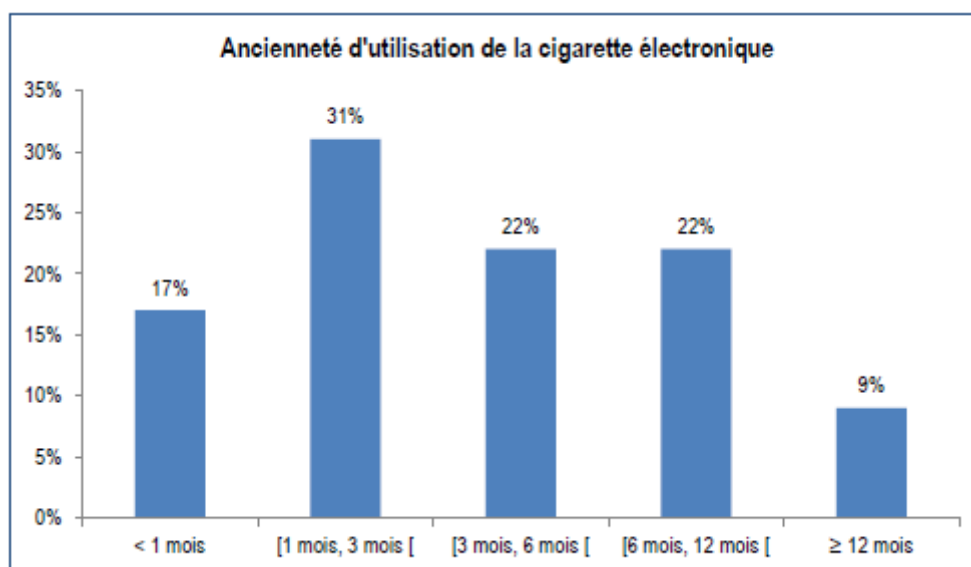


Figure 14 : Ancienneté d'utilisation de la cigarette électronique dans la population française en 2014 (INPES, 2015).

3.3. Historique tabagique des vapoteurs

L'enquête de 2014, réalisée par l'INPES, montre que la prévalence tabagique est très importante au sein des utilisateurs de cigarettes électroniques. En effet, 98 % des vapoteurs sont ou ont été fumeurs qui se répartissent en 75 % de fumeurs réguliers, 8 % de fumeurs occasionnels et 15 % d'anciens fumeurs. Pour rappel, un fumeur régulier fume quotidiennement alors que le fumeur occasionnel fume moins d'une cigarette par jour. Parallèlement, les pourcentages d'expérimentation de la cigarette électronique sont également nettement plus élevés dans cette catégorie que la moyenne nationale (26 %). 60 % des fumeurs réguliers et 48 % des fumeurs occasionnels ont déjà essayé l'e-cigarette contre seulement 6 % chez les non fumeurs (INPES, 2015) (Figure 15).

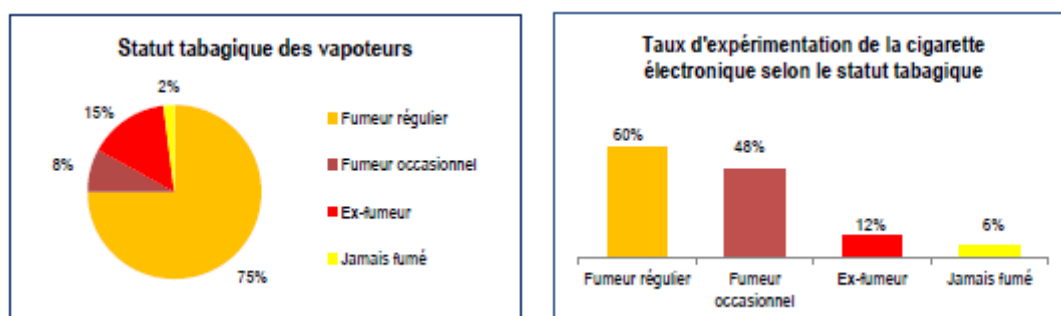


Figure 15 : Statut tabagique et taux d'expérimentation en fonction de ce statut de l'e-cigarette en 2014 en France (INPES, 2015).

L'usage de la cigarette électronique et la consommation de tabac sont donc étroitement liés. De plus, 24 % des fumeurs, n'ayant jamais expérimenté la cigarette électronique, déclarent avoir l'intention de l'utiliser à l'avenir. Ceci explique le fait que 86 % des vapoteurs utilisent des e-liquides avec nicotine.

3.4. Raison d'utilisation de la cigarette électronique

La majorité des vapoteurs déclare utiliser la cigarette électronique dans le but de stopper ou réduire leur consommation de tabac. L'image du produit est donc fortement liée à l'idée de sevrage tabagique. Dans son ouvrage « La cigarette électronique une alternative au tabac ? », Etter relate d'autres raisons qui poussent à l'usage de l'e-cigarette, celles-ci étant confirmées par le Baromètre santé de l'INPES (ETTER, 2013 ; INPES, 2015) (Figure 16) :

- Trois quarts des vapoteurs fumeurs ou anciens fumeurs, avouent leur dépendance à la nicotine les poussant à l'utilisation de la cigarette électronique pour diminuer leur consommation de tabac, éviter les rechutes et faire face aux symptômes de sevrage.
- Le souci d'économie est également une des principales raisons d'utilisation de l'e-cigarette, car fumer revient plus cher que vapoter.

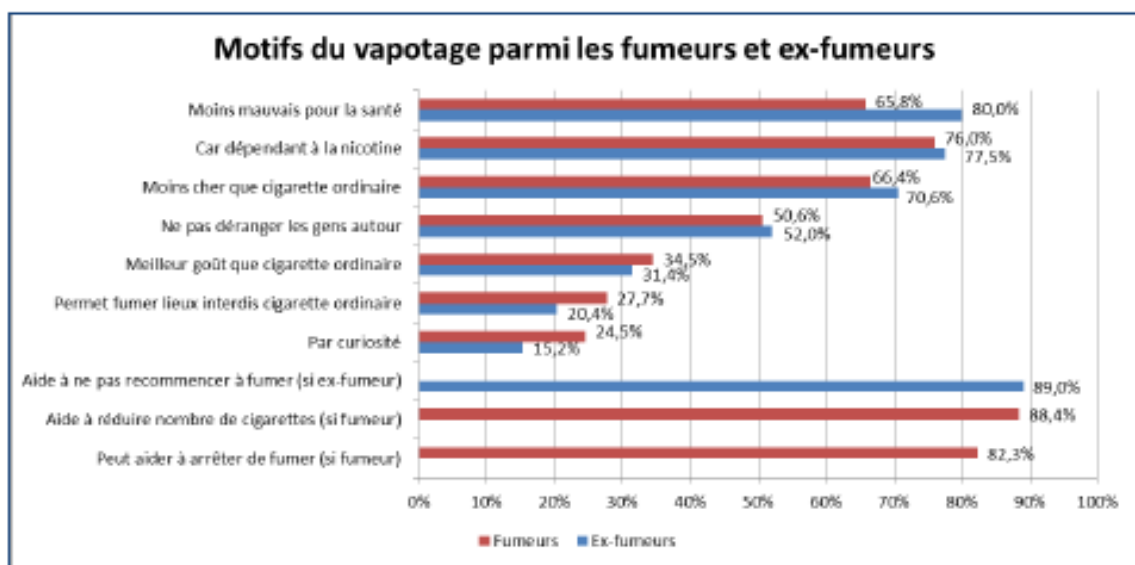


Figure 16 : Raisons d'utilisation de la cigarette électronique indiquées par les Français en 2014 (INPES, 2015).

- Plus de 70 % des vapoteurs estiment que l'usage de la cigarette électronique est moins nocif pour leur santé que les cigarettes ordinaires.
- La liberté d'usage est aussi évoquée, leur permettant de vapoter dans des situations où le tabac est interdit.
- Le respect d'autrui est une autre motivation car selon leurs dires, la cigarette électronique permet de protéger leur entourage de la fumée de cigarette.

- Un tiers des vapoteurs affirment que l'e-cigarette a meilleur goût que la cigarette ordinaire.
- Enfin, la simple curiosité de découvrir un nouveau produit se retrouve chez près d'un quart des consommateurs.

4. Nicotine et dépendance

Le tabagisme a longtemps été pris pour une simple habitude et non une dépendance et ceci, par le fait que le tabac ne modifie que très peu le comportement du fumeur et que ses effets ne le marginalisent en rien vis-à-vis de la société (DIEBOLT, 2010). Une dépendance comportementale s'installe rapidement, entretenue et amplifiée par les rites sociaux et conviviaux, aboutissant à de véritables réflexes conditionnés. Cependant, le fait d'une grande difficulté à arrêter laisserait penser à l'existence d'une dépendance pharmacologique dont la nicotine serait la principale responsable. La nicotine tire son nom de Jean Nicot, qui a introduit le tabac en France, mais elle a été découverte en 1809 par Louis-Nicolas Vauquelin puis isolée en 1828 par deux savants allemands (MOLIMARD, 2002).

4.1. Nicotine

4.1.1. Description chimique de la nicotine

La nicotine est un liquide incolore, jaunissant à l'air et volatile. Il s'agit d'un alcaloïde synthétisé au niveau des racines puis transporté à travers le xylème jusqu'aux feuilles. Elle possède des propriétés acaricide, insecticide et fongicide qui font d'elle un neurotoxique puissant. Chimiquement, il s'agit une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique (DELAGE, 2008) (Figure 17).

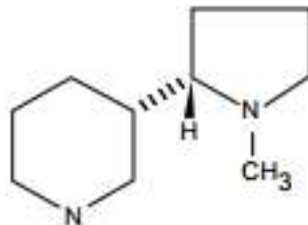


Figure 17 : Structure chimique de la nicotine (Inserm, 2004).

Il est important de connaître la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la nicotine pour mieux comprendre les mécanismes de la dépendance tabagique.

4.1.2. Pharmacocinétique de la nicotine

Le devenir de la nicotine dans l'organisme va directement influencer le comportement du fumeur et participer à la dépendance.

4.1.2.1. Absorption

Le pH joue un rôle fondamental dans l'absorption de la nicotine à travers les membranes cellulaires. Le pH de la fumée de tabac à cigare ou à pipe est alcalin (8-9). La nicotine est donc rapidement absorbée à travers les muqueuses buccale et nasale, en raison de la finesse de leur épithélium et de leur riche vascularisation, entraînant des nicotémies conséquentes. Cette propriété de liposolubilité de la nicotine à pH alcalin est donc utilisée dans la préparation des substituts nicotiques (gommes et inhaleurs) afin d'atteindre des taux satisfaisants de nicotine dans le sang.

Le pH de la fumée de la majorité des cigarettes consommées actuellement est acide (5,5) rendant nettement moindre l'absorption de la nicotine par les épithéliums des voies aériennes supérieures. L'inhalation de la fumée est donc nécessaire pour permettre son absorption au niveau des alvéoles pulmonaires et rejoindre la circulation systémique artérielle. La nicotémie augmente rapidement dès les premières bouffées de cigarettes, et atteint un pic plasmatique à la fin de celles-ci. Quelle que soit la quantité de nicotine du tabac indiquée par le fabricant, il est impossible de prédire la dose absorbée. En effet, des études ont montré que la dose absorbée peut aller de 0,4 à 1,6 mg par cigarette, dépendant du comportement tabagique. Le fumeur peut contrôler sa nicotémie en modulant l'intensité, la durée, le volume ou le nombre de ses bouffées (Inserm, 2004).

4.1.2.2. Distribution

Fumer est un mode unique d'administration car l'entrée dans la circulation sanguine se fait directement par le système veineux pulmonaire plutôt que par la circulation systémique ou portale (Inserm, 2004). La nicotine inhalée, issue de la fumée de cigarette, atteint le cerveau en 10 secondes environ soit deux fois plus rapidement qu'après une injection intraveineuse. Ainsi, très peu de temps après l'inhalation de la fumée, les taux cérébraux de nicotine sont 6 à 10 fois supérieur au taux plasmatique. Cette très rapide distribution engendre une réponse pharmacologique intense recherchée chez la plupart des fumeurs et très souvent de manière inconsciente expliquant bien la dépendance tabagique. Après la rapide augmentation des concentrations artérielles et cérébrales, celles-ci diminuent alors que la nicotine est distribuée à l'ensemble de l'organisme et en particulier aux muscles squelettiques (DHOUHA, 2006).

4.1.2.3. Elimination

D'importantes variations entre les hommes et les femmes, mais également entre différentes ethnies, ont été observées concernant les vitesses d'absorption et d'élimination de la nicotine chez les fumeurs. En témoigne la demi-vie d'élimination de la nicotine qui est en moyenne de 2 heures, mais avec des variations relevées entre 1 à 4 heures.

La nicotine est métabolisée à raison de 70 à 80 % principalement au niveau du foie et, à un degré moindre, au niveau des poumons et des reins. 5 à 10 % de la nicotine non transformée sont éliminés par les reins.

La nicotine subit une oxydation hépatique en N'-oxyde de nicotine et en cotinine par les enzymes du cytochrome P450 (Figure 18). La cotinine est excrétée directement par les reins (environ 20 %) ou elle-même métabolisée en trans-3'-hydroxycotinine (métabolite

majeur) et en N-oxyde de cotinine. La demi-vie de la cotinine étant longue, environ 16 heures, celle-ci est souvent utilisée comme marqueur biologique lors de dosages urinaires pour se rendre compte de la consommation tabagique des 48 dernières heures ou pour suivre le traitement médicamenteux substitutif.

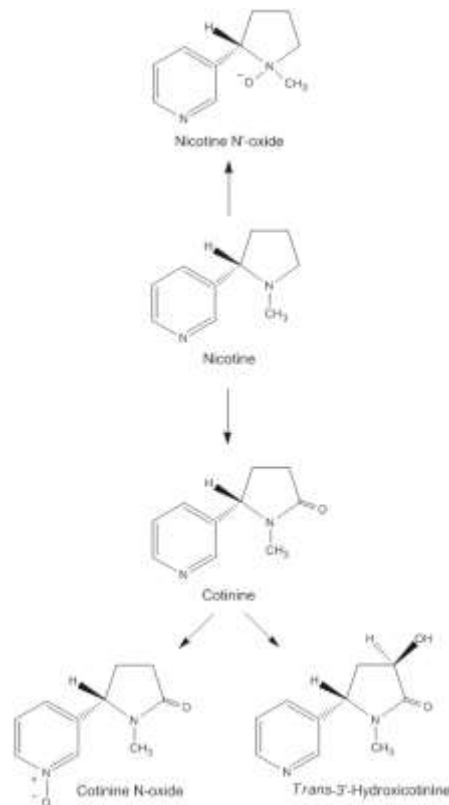


Figure 18 : Principaux métabolites issus de l'élimination de la nicotine (Swiss Laboratory for Doping Analyses, 2009).

Nous avons vu qu'avec une demi-vie de 2 heures pour la nicotine, la nicotémie d'un fumeur régulier augmente régulièrement sur une période de consommation de 6 à 8 heures et persiste à un niveau significatif pendant environ la même durée après l'arrêt. Ainsi le fait de fumer ou de vapoter expose la personne continuellement à des concentrations pharmacologiquement actives. Nous verrons cependant par la suite, qu'un phénomène de tolérance s'installe rapidement. L'abstinence nocturne permet d'éliminer une très grande partie de la nicotine accumulée et une resensibilisation vis-à-vis de ses effets (Inserm, 2004).

4.1.3. Propriétés pharmacologiques

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques de la nicotine est importante pour aborder les aspects psychologiques de la dépendance.

La nicotine mime l'action d'un neurotransmetteur endogène, l'acétylcholine (ACh), et interfère avec des processus physiologiques. La nicotine agit comme agoniste sur l'un des deux types de récepteurs de l'ACh, appelé récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR pour Nicotinic Acetylcholine Receptor). Le nAChR appartient à la grande famille des récepteurs canaux extracellulaires (LGIC ou Ligand Gated Ion Channel). Classés en fonction

de leurs sous-unités, certains de ces récepteurs sont de type musculaire et d'autres de type neuronal. Donc, en plus de leur rôle primordial dans la transmission neuromusculaire et motrice autonome, ils sont impliqués dans diverses fonctions au niveau du système nerveux central. Les récepteurs nicotiniques de type musculaire sont localisés de manière très dense dans les membranes post-synaptiques du myocyte (muscle strié squelettique) au niveau de la jonction neuromusculaire ou plaque motrice. L'activation de ces récepteurs par l'ACh se traduit par une initiation de la contraction musculaire. Les récepteurs neuronaux jouent un rôle de contrôle et de modulation de la libération de divers neurotransmetteurs. Ils sont impliqués dans de nombreuses maladies (Alzheimer, Parkinson, Syndrome de la Tourette, Trouble du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité...) et ont un rôle cible dans le domaine pharmaceutique (analgésie, neuroprotection, sevrage tabagique...). La stimulation des nAChRs active la libération d'acétylcholine, de noradrénaline, de dopamine, de sérotonine, de vasopressine, d'hormone de croissance expliquant les nombreux effets observés (Inserm, 2004).

Bien que le lieu d'expression principal des nAChRs soit les cellules excitables des systèmes nerveux et musculaire, on les trouve également dans des types cellulaires variés tels que les épithélia, les leucocytes, les lymphocytes, les granulocytes, les macrophages, l'endothélium vasculaire... (Inserm, 2004).

Action cérébrale

La nicotine passe facilement la barrière hémato-encéphalique. L'activation des récepteurs nicotiniques provoque la libération de multiples neurotransmetteurs expliquant certains effets physiques et psychiques de la nicotine chez l'Homme : l'acétylcholine (amélioration de la mémoire et des fonctions cognitives) ; la noradrénaline (stimulant, anorexie) ; la dopamine (sensation de plaisir et de récompense) ; la sérotonine (humeur, anorexie) ; l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (relaxation) ; la glutamine (amélioration de la mémoire et des fonctions cognitives) et la bêta-endorphine (relaxation).

La nicotine procure donc un effet éveillant, accroît la vigilance, stimule la concentration intellectuelle et les capacités de mémoire. Par ailleurs, la nicotine a des effets antidépresseurs en diminuant le taux de la monoamine oxydase B et par conséquent en limitant la dégradation de la dopamine (Inserm, 2004).

Action cardio-vasculaire

La nicotine exerce une action parasympathomimétique en agissant en particulier sur les neurones post-ganglionnaires du système sympathique, et sur les cellules de la médullo-surrénale. Elle facilite la libération des catécholamines responsables des effets cardio-vasculaires :

- accélération de la fréquence cardiaque,
- élévation de la pression artérielle,
- augmentation du débit cardiaque,
- diminution de la circulation périphérique due à une vasoconstriction.

Une tolérance à la nicotine s'installe rapidement et entraîne ainsi une disparition de ces effets néfastes au cours de la journée. Cependant, la resensibilisation des récepteurs pendant la nuit entretient le phénomène de dépendance. A fortes doses, la nicotine provoque une vasodilatation, une bradycardie et une chute de la pression artérielle car elle occupe tous les sites récepteurs empêchant l'acétylcholine endogène d'agir. Aux doses reçues par le fumeur, c'est l'effet stimulant qui se manifeste (LEBARGY, 2006).

Action respiratoire

A faibles doses, la nicotine stimule la respiration en agissant sur les chémorécepteurs des corpuscules aortiques et carotidiens. Mais à fortes doses, la nicotine peut provoquer une détresse respiratoire.

Action gastro-intestinale

La nicotine inhibe les contractions gastriques de la faim diminuant ainsi l'appétit. Par conséquent, le métabolisme de base de l'organisme est augmenté. Son exposition chronique augmente la sécrétion des acides gastriques et inhibe la synthèse des prostaglandines favorisant les risques de survenue d'ulcères de l'estomac et du duodénum. Le tabagisme contribue également au développement du reflux gastro-œsophagien. La nicotine accélère le transit intestinal résultant d'une augmentation du péristaltisme, d'où les problèmes de constipation observés au moment du sevrage.

Action musculaire

La nicotine semble avoir un effet myorelaxant sur le muscle squelettique par stimulation des cellules de Renshaw (neurones inhibiteurs situés dans la moelle épinière). Le muscle squelettique du fumeur est également affecté dans son poids, dans sa composition histologique, dans son approvisionnement sanguin ou dans son équipement enzymatique.

Action endocrinienne

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la nicotine augmente la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine). En dehors de ses effets sur la diurèse, l'ADH stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH). Chez la femme, la nicotine exerce des effets anti-œstrogéniques conduisant à une diminution de la fertilité, des cycles irréguliers, une ménopause plus précoce et un risque accru d'ostéoporose (Inserm 2004 ; LEBARGY, 2006 ; DELAGE, 2008 ; EMMEL, 2011).

4.2. Dépendance nicotinique

4.2.1. Définition

L'OMS définit la dépendance comme « un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance étrangère, caractérisé par des réponses comportementales qui comportent toujours une compulsion à prendre la

substance de façon régulière ou périodique, de façon à ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence » (INCa, 2011).

Parmi les diverses drogues, la nicotine est une de celles qui entraînent une dépendance parmi les plus fortes. L'intensité de cette dépendance est démontrée par le fait que seul un tiers des sujets entreprenant une tentative d'arrêt sans aide reste abstinents durant deux jours et moins de 5 % parviennent à s'arrêter lors d'une tentative (AFSSAPS, 2003). La dépendance à la nicotine remplit parfaitement les critères de dépendance de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), si l'on retrouve chez les fumeurs, la présence simultanée de trois (ou plus) des manifestations suivantes, pendant un mois continu (HAS, 2014) :

- forte envie / désir impérieux de consommer du tabac ;
- perte de contrôle sur la consommation, tentatives infructueuses / souhait permanent de réduire/contrôler sa consommation tabagique ;
- symptômes de manque physique lors de la réduction ou de l'arrêt de la consommation de tabac ;
- développement d'une tolérance ;
- abandon des centres d'intérêt ou des divertissements en faveur de la consommation de tabac ;
- maintien de la consommation malgré les méfaits du tabagisme.

Les différents travaux réalisés sur le tabac relatent l'existence de trois types de dépendance (INPES, 2007). Tout d'abord, on retrouve la dépendance environnementale ou comportementale qui dépend de la pression sociale et conviviale. L'envie de fumer est associée à des circonstances, à des personnes ou à des lieux. Ensuite, la dépendance psychologique liée aux effets psychoactifs de la nicotine que nous avons vus précédemment (plaisir, détente, stimulation intellectuelle, action anxiolytique, antidépressive et anorexigène). Pour finir, il existe également une dépendance physique, lorsque que la nicotémie descend sous un certain seuil, se caractérisant par l'apparition de symptômes de sevrage ou d'abstinence que nous développerons plus précisément ultérieurement dans ce travail.

4.2.2. Evaluation de la dépendance

Le test de Fagerström est un questionnaire constituant la base de l'évaluation de la dépendance au tabac (Figure 19). Ce test permet d'identifier les fumeurs dépendants, de quantifier cette dépendance et ainsi de mettre en place un sevrage tabagique adapté. Il comporte six questions portant sur les habitudes de consommation du fumeur. Datant de 1978, ce test était initialement décrit comme questionnaire de tolérance. En 1991, il a été renommé test de dépendance à la nicotine pour finalement être modifié en test de dépendance à la cigarette depuis 2012. En fonction des réponses données, un score de 0 à 10 est obtenu permettant de quantifier cette dépendance en nulle, faible, moyenne ou forte.

Test de Fagerström en six questions

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?
 - a. Dans les 5 minutes 3
 - b. 6 - 30 minutes 2
 - c. 31 - 60 minutes 1
 - d. Plus de 60 minutes 0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
3. À quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?
 - a. À la première de la journée 1
 - b. À une autre 0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?
 - a. 10 ou moins 0
 - b. 11 à 20 1
 - c. 21 à 30 2
 - d. 31 ou plus 3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

Interprétation selon les auteurs :

- entre 0 et 2 : pas de dépendance ;
- entre 3 et 4 : dépendance faible ;
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne ;
- entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte.

Références : Heatherton *et coll.*, 1991, Fagerström 2012.

Figure 19 : Test de dépendance à la cigarette de Fagerström (HAS, 2014).

Chez les faibles fumeurs ou dans les populations jeunes, ce test connaît des limites. En effet, il ne prend pas en compte les variabilités de consommation de tabac d'un jour à l'autre, régies par les interdits parentaux et sociaux. Le test de HONC (*Hooked on Nicotine Checklist*) est mieux adapté au tabagisme irrégulier et chez les jeunes (EMMEL, 2011). Ce test a pour objectif de mettre en évidence la perte de contrôle vis-à-vis de la consommation de tabac.

4.2.3. Système de récompense

Le fonctionnement des circuits de la récompense repose sur l'apprentissage d'un lien entre une action et une récompense (Figure 20). La première mise en évidence de ce circuit a été faite par Olds et Milner en 1954 avec l'expérience d'autostimulation chez l'animal. Ils ont montré qu'un rat, chez lequel avait été implantée une électrode dans certaines régions cérébrales, est capable d'appuyer sur une pédale pour se stimuler au point d'en négliger sommeil et nourriture. Une drogue agirait de la même façon que les stimulations électriques. Elle activerait les centres du plaisir, renforce un comportement et entraîne une dépendance (Inserm, 2004).

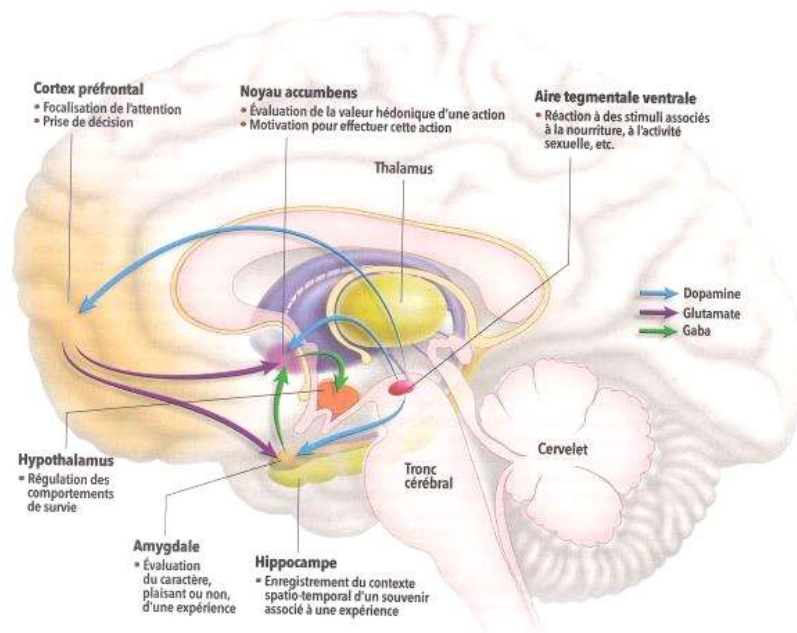


Figure 20 : Rôle physiologique des différentes structures du circuit de la récompense (PHILIPON, 2008).

Les régions cérébrales concernées par ce système de récompense sont :

- l'aire tegmentale ventrale (ATV),
- l'hypothalamus,
- l'amygdale et l'hippocampe,
- le noyau accumbens,
- le septum,
- le cortex préfrontal.

Toutes ces structures sont interconnectées et chacune participerait à sa façon à divers aspects de la réponse comportementale. Le maillon central du circuit de la récompense correspond aux connexions nerveuses qui relient les neurones dopaminergiques de l'ATV aux neurones du noyau accumbens et sont les cibles de la plupart des drogues psychotropes. Elles ont comme point commun une augmentation extracellulaire de dopamine et une perturbation des équilibres de nombreux systèmes de neurotransmission (glutamate, sérotonine, neuropeptides).

Le cerveau contient plusieurs milliards de neurones, mais seulement quelques millions de neurones dopaminergiques organisés en groupes cellulaires. On compte huit voies dopaminergiques majeures dans le cerveau, mais seules deux voies sont impliquées dans les comportements motivationnels incluant l'activité liée au plaisir (Inserm, 2004).

- la voie méso-limbique dont les neurones partent de l'ATV et innervent plusieurs structures du système limbique et en particulier le noyau accumbens. Cette voie intervient dans l'initiation du mouvement, la régulation de l'humeur, la genèse de certains comportements addictifs, la mémoire immédiate et l'apprentissage.

- la voie méso-corticale part aussi de l'ATV, mais innerve le cortex frontal et les structures avoisinantes. Elle participe aux activités mnésiques.

La voie méso- limbique et la voie méso-corticale peuvent être réunies en voie méso-cortico- limbique autrement appelé circuit de la récompense. Ce système se compose des corps cellulaires des neurones originaires de l'ATV qui projettent leurs axones sur le noyau accumbens, le cortex frontal et l'amygdale, et il se trouve être l'élément clé du circuit de la récompense.

Avec la prise de nourriture, le soulagement de la soif, la sexualité, besoins fondamentaux considérés comme éléments de récompense, on assiste à une augmentation de l'acétylcholine qui va se loger sur les récepteurs nicotiniques des neurones dopaminergiques. Ceci entraîne une libération de dopamine qui stimulera les centres de la récompense responsable d'une sensation de bien-être. Le taux de dopamine est régulé par une enzyme, la monoamine oxydase B, assurant ainsi le bon fonctionnement et l'équilibre du cerveau.

Avec l'apprentissage, ce ne sont plus les récompenses qui stimulent les neurones dopaminergiques, mais les signaux annonçant leurs arrivées (réflexe de Pavlov). Les stimuli environnementaux tiennent une place essentielle dans l'activation du système de récompense du fumeur. En effet, celui-ci a développé de multiples associations entre certaines situations et le fait de fumer. La seule présentation de ces stimuli peut conduire à une envie compulsive de tabac (Inserm, 2004).

4.2.4. Action de la nicotine

En raison de son analogie structurale avec l'acétylcholine, la nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiniques. Les nAChRs constituent une famille de protéines transmembranaires pentamériques formant un canal ionique à travers la membrane plasmique. La liaison de la nicotine stabilise de manière transitoire le canal en position ouvert laissant pénétrer les ions chargés positivement, en particulier, le sodium et le calcium. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale, l'ouverture du récepteur nicotinique provoque une stimulation du neurone dopaminergique. L'activation de ces neurones génère un signal le long de leurs axones jusqu'au noyau accumbens ce qui stimule la libération de dopamine dans les fentes synaptiques (Inserm, 2004).

L'activation des neurones dopaminergiques serait le résultat de la stimulation de récepteurs nicotiniques présynaptiques entraînant une première inhibition due à une libération de GABA suivie d'une excitation liée à la libération d'acide glutamique dans l'ATV. Ces deux neurotransmetteurs interviennent également dans le phénomène de dépendance :

- le glutamate, dont l'action est excitatrice, contribue notamment au contrôle moteur, et à la régulation de l'anxiété, mais joue un rôle dans les fonctions cérébrales d'apprentissage et de mémorisation.

- le GABA, inhibiteur du système nerveux central est impliqué dans l'anxiété et le stress.

Lorsque la consommation de tabac débute, l'augmentation de la concentration de dopamine induit une euphorie, renforçant la récompense attendue. Cet effet diminue si la consommation devient régulière. C'est ce qu'on appelle la tolérance. L'activation excessive et chronique des récepteurs nicotiques est compensée par une régulation à la baisse du nombre de récepteurs fonctionnels visant à conserver une activité cérébrale normale malgré une activation anormale des récepteurs. La réduction du nombre de récepteurs fonctionnels diminue l'effet psychotrope de la nicotine incitant alors le fumeur à augmenter sa consommation. L'administration chronique de nicotine modifie la morphologie de neurones en augmentant leur arborisation dendritique au niveau du noyau accumbens et du cortex frontal. De telles modifications altéreraient les propriétés fonctionnelles de ces neurones et pourraient participer à l'établissement d'une dépendance à la nicotine (Inserm, 2004).

Chez l'Homme, il y a encore peu d'évidences d'une telle libération de dopamine sous l'effet de la nicotine. La dopamine ne serait que l'un des maillons d'un circuit impliquant d'autres neuromédiateurs tels que la noradrénaline, la sérotonine ou l'acétylcholine qui interviendraient dans le phénomène de dépendance, mais leurs rôles ne sont pas clairement définis. Pour Jean-Pol Tassin (TASSIN et KIRSH, 2010), la dérégulation des neurones dopaminergiques n'expliquerait pas l'addiction. Effectivement, la dopamine déclenche le plaisir, mais la véritable origine de l'addiction viendrait de la dérégulation des systèmes noradrénergique et sérotoninergique. L'effet des drogues telle la nicotine, est d'activer les deux systèmes de façon simultanée de telle sorte qu'il n'y a plus de lien entre le désir et le contrôle.

Bien que la nicotine soit considérée comme le composé du tabac expliquant la dépendance, Jean-Pol Tassin, a montré que la nicotine seule ne suffit pas à induire une dépendance chez l'animal : « L'administration de nicotine chez l'animal ne produit pas les effets prédits par le modèle courant de l'addiction. Pour que la nicotine produise effectivement l'addiction, il faut lui associer des inhibiteurs de la monoamine oxydase ». De plus, il est intéressant de constater qu'il n'existe pas de personnes dépendantes aux gommes, aux dispositifs transdermiques, donc à la nicotine pure. Il a été prouvé que les fumeurs possèdent des taux de monoamine oxydase qui peuvent être diminués de 40 % par rapport aux non fumeurs. Certaines substances de la fumée de tabac comme l'harmane, la norharmane ou simplement l'acétaldéhyde possèderaient des propriétés inhibitrices des monoamines oxydases. Non seulement la nicotine agirait sur de nombreux médiateurs chimiques, mais également d'autres molécules, agissant en synergie, en limiteraient la dégradation (LANTERI, HERNANDEZ VALLERO, SALOMON *et al.*, 2009)

Pour finir, des scientifiques du projet GENADDICT ont découvert en 2008 qu'un européen sur deux est porteur d'au moins une copie d'un gène muté qui provoque une dépendance à la nicotine (EUROPEAN COMMISSION, 2008). Ceci n'a pas d'incidence sur le fait de commencer à fumer, mais rend le sevrage plus difficile.

5. Sevrage tabagique

Le Baromètre santé 2014 révèle que 29 % des fumeurs quotidiens ont essayé d'arrêter de fumer dans l'année ; sur ces 29 %, 71 % ont « stoppé » leur consommation de tabac pendant au moins une semaine. Les tentatives d'arrêt de la cigarette concernent particulièrement la tranche d'âge 15-24 ans avec un taux atteignant 54 %. 59,5 % des fumeurs déclarent avoir envie de se sevrer du tabac (INPES, 2015). Faisons un petit rappel de l'arsenal thérapeutique validé par la HAS dans le sevrage tabagique (HAS, 2014).

5.1. Définition du sevrage tabagique et rappel des symptômes du sevrage

Le sevrage tabagique est un ensemble de techniques qui permet d'en finir avec la dépendance pharmacologique, c'est-à-dire la dépendance à la nicotine, la dépendance psychique soit le besoin d'allumer une cigarette et la dépendance comportementale concernant le geste de fumer.

La diminution importante ou l'arrêt brutal de la consommation de tabac chez un fumeur dépendant entraîne l'apparition de troubles, d'intensité variable selon les individus, témoignant de l'existence d'un syndrome de sevrage. Ces troubles peuvent être d'ordre psychique se traduisant par une humeur triste voire dépressive, de l'anxiété, de l'irritabilité, de la frustration, de l'agressivité, de la nervosité et des difficultés de concentration. Ils peuvent être également d'ordre physique avec la survenue de troubles du sommeil (insomnie, réveils nocturnes et/ou précoces), une diminution ou un retour à la normale de la fréquence cardiaque, une augmentation de l'appétit, des problèmes de constipation, une transpiration abondante (GILLET, 2013).

Le besoin impérieux de fumer, appelé « *craving* », est l'un des signes les plus intenses retrouvé en cas de sevrage tabagique. Il entraîne sous la forme d'une pulsion irrésistible le besoin immédiat d'allumer une cigarette. La définition proposée par le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) exige la présence d'au moins quatre de ces symptômes pour porter le diagnostic de syndrome de sevrage (APA, 2013). Généralement, les troubles psychiques, les troubles du sommeil atteignent leur maximum au cours de la première semaine et le sujet retourne à l'état normal au bout d'un mois. Toutefois, certaines manifestations, notamment l'augmentation de l'appétit, les troubles de la concentration sont susceptibles de persister plusieurs mois. Le désir de fumer diminue progressivement en intensité et en fréquence sur plusieurs mois (DELAGE, 2008).

5.2. Bénéfices liés à l'arrêt du tabac

Quels que soient l'âge, la quantité de cigarettes fumées ou la durée du tabagisme, les bénéfices pour la santé du sevrage tabagique sont nombreux et sont d'autant plus importants que l'arrêt du tabac est précoce. On observe une réduction importante du risque associé à la majorité des maladies liées au tabac (OMS, 2010).

- 20 minutes après la dernière cigarette, la pression sanguine et les pulsations du cœur redeviennent normales.
- 12 heures après la dernière cigarette, la quantité de monoxyde de carbone dans le sang redevient normal.
- 24 heures après la dernière cigarette, le risque d'infarctus du myocarde diminue déjà, les poumons commencent à éliminer le mucus et les résidus de fumée. Le corps ne contient plus de nicotine.
- 48 heures après la dernière cigarette, le goût et l'odorat s'améliorent. Les terminaisons nerveuses gustatives commencent à repousser.
- 72 heures après la dernière cigarette, respirer devient plus facile. Les bronches commencent à se relâcher et on se sent plus énergique.
- 2 semaines à 3 mois après la dernière cigarette, la toux et la fatigue diminuent. Le patient récupère du souffle et marche plus facilement.
- 1 à 9 mois après la dernière cigarette, les cils bronchiques repoussent. Le patient est de moins en moins essoufflé.
- 5 à 15 ans après l'abandon du tabac, le risque d'accident vasculaire cérébral redevient le même que pour un non-fumeur.
- Dans les 10 ans le risque de cancer du poumon tombe à près de la moitié de celui d'un fumeur et le risque de cancer de la bouche, de la gorge, de l'oesophage, de la vessie, du col de l'utérus et du pancréas diminue.
- Dans les 15 ans le risque de cardiopathie coronarienne redevient le même que pour un non-fumeur.

Les bienfaits de l'arrêt du tabac se font même ressentir chez les personnes qui souffrent déjà d'une maladie liée du tabagisme. Les personnes qui cessent de fumer après une crise cardiaque réduisent leurs chances de récurrence de 50%.

Par rapport aux personnes qui continuent de fumer, on peut enregistrer :

- À environ 30 ans, un gain de près de 10 ans d'espérance de vie.
- À environ 40 ans, un gain de 9 ans d'espérance de vie.
- À environ 50 ans, un gain de 6 ans d'espérance de vie.
- À environ 60 ans: on enregistre un gain de 3 ans d'espérance de vie.

Cesser de fumer réduit également les risques d'impuissance, les difficultés à concevoir, les risques de prématurité, l'insuffisance pondérale à la naissance et les risques de fausse-couche (OMS, 2010).

5.3. Outils mis à disposition, efficacité potentielle et prise en charge financière

5.3.1. Substituts nicotiques

Le rôle des substituts nicotiques est de fournir au fumeur la nicotine dont il a besoin afin d'éviter toute manifestation du syndrome de sevrage tabagique. Contrairement aux cigarettes qui procurent des pics de nicotémie, les substituts nicotiques diffusent leur principe actif de manière plus lente et régulière. Ils permettent ainsi aux fumeurs de se libérer de leur dépendance physique. La durée d'un traitement substitutif nicotinique est de 6 semaines à 6 mois selon les personnes avec une diminution progressive des doses. Plusieurs formes galéniques sont disponibles, d'absorption cutanée (timbres transdermiques) ou buccale (gommes, comprimés et pastilles à sucer, inhalateurs et sprays). Pour chacune d'elle, différents dosages existent afin de répondre au mieux au niveau de dépendance du fumeur. Pour renforcer l'efficacité du traitement, il est possible d'associer des substituts nicotiques, mais cette utilisation doit se faire sous contrôle médical pour bien ajuster le dosage (HAS, 2014)

5.3.1.1. Différentes formes galéniques

Les gommes à mâcher

Premiers substituts nicotiques commercialisés, les gommes sont disponibles dans un dosage de 2 ou 4 mg et dans différentes saveurs (menthe, orange, fraise). Seule la moitié de la dose est en réalité absorbée. La gomme doit être mâchée lentement jusqu'à apparition du goût, soit une dizaine de mastications, puis être placée entre la gencive et la joue pour permettre à la nicotine de se libérer progressivement. La nicotine est alors absorbée par la muqueuse buccale, puis passe dans la circulation systémique. Lorsque le goût s'estompe, la gomme doit être à nouveau mâchée lentement. Elle peut ainsi être gardée en bouche une trentaine de minutes. Une mastication trop rapide libèrera une quantité trop importante de nicotine entraînant un goût fort et piquant et une diminution de l'efficacité. En effet, la nicotine déglutie avec la salive ne sera pas absorbée car détruite par le foie (Inserm 2004).

Du point de vue pharmacocinétique, les concentrations sanguines de nicotine dépendront de l'intensité et de la durée de mastication. La concentration plasmatique maximale après administration unique d'une gomme à 2 mg est approximativement de 6,4 ng/ml après 45 minutes et de 9,3 ng/ml après 60 minutes pour une gomme dosée à 4 mg. Pour rappel, une cigarette induit un taux de nicotine dans le sang de l'ordre de 20 à 25 ng/ml en seulement 5 minutes.

Les gommes peuvent être prises régulièrement sur la journée en « monothérapie », ou alors en association avec des patchs pour contrôler les envies impérieuses de fumer. La

consommation d'une dizaine de gommes par jour est généralement conseillée, mais ne doit en aucun cas dépasser 30 gommes dosées à 2 mg ou 15 gommes dosées à 4 mg. Il est recommandé de ne pas les utiliser au-delà de 12 mois.

Les principaux effets indésirables recensés sont une irritation de la muqueuse buccale et de la gorge, dyspepsie, un hoquet, des douleurs des mâchoires, des nausées, des céphalées et des altérations d'appareils dentaires. La présence de sorbitol ou de xylitol peut entraîner des diarrhées en cas de consommation importante de gommes (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

Les comprimés et pastilles à sucer

Dosés à 1, 1.5, 2 ou 4 mg selon les spécialités commercialisées, les comprimés ou pastilles à sucer sont à garder dans la bouche jusqu'à dissolution complète sans être mâchés, croqués ou avalés. Cette dernière est généralement atteinte entre 20 et 30 minutes, temps durant lequel la nicotine est absorbée par la muqueuse buccale ou par ingestion après déglutition. La posologie est de 1 à 2 comprimés par prise selon le degré de dépendance à chaque fois que le besoin de fumer se fait sentir. La durée totale du traitement est de 2 à 3 mois, sans excéder 6 mois. La pharmacocinétique de la nicotine contenue dans ces formes galéniques est proche de celle obtenue avec les gommes. Les comprimés ou les pastilles à sucer peuvent être combinés aux dispositifs transdermiques pour renforcer la protection contre l'envie de fumer.

Les effets indésirables principalement rencontrés sont une irritation de la muqueuse buccale, une dysphagie, une hypersalivation, un hoquet, une dyspepsie, des brûlures gastriques, des nausées ou vomissements et des céphalées (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

Les comprimés sublinguaux

Ces comprimés sont à placer sous la langue pour les laisser fondre, sans les croquer ni les sucer. La nicotine est alors diffusée à travers la muqueuse buccale avant d'atteindre la circulation sanguine. Equivalente à celle des gommes, l'action des comprimés sublinguaux est rapide, mais ils sont plus simples d'utilisation et plus discrets. Ils peuvent être combinés à d'autres médicaments comme les patchs pour une meilleure couverture nicotinique. Les effets secondaires observés sont identiques à ceux rencontrés avec les comprimés ou les pastilles à sucer (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

Les dispositifs transdermiques (patchs, timbres)

Un timbre transdermique ou patch est un moyen de diffusion de la nicotine à travers la peau en libérant des doses faibles mais constantes au cours de la journée grâce à la chaleur corporelle et à la solubilité du produit. Le patch existe en 3 dosages, selon les marques (10-15-25 mg ou 7-14-21 mg). Il se colle le matin au réveil et doit être porté 16 ou 24 heures selon les modèles. Il est recommandé d'appliquer le dispositif sur une surface de peau saine, glabre et sèche (omoplate, face externe du bras, hanche) et d'en changer l'emplacement chaque jour pour éviter une irritation cutanée.

Pour déterminer le dosage des timbres transdermiques à utiliser chez un fumeur, la dépendance à la nicotine sera évaluée en fonction du nombre de cigarettes fumées pendant une journée. Au-delà d'une consommation de 20 cigarettes par jour, le dosage à 21 mg/24 h ou 25 mg/16 h sera le mieux adapté. Si la consommation n'excède pas les 20 cigarettes, les dispositifs dosés à 14 mg/24 h ou 15 mg/16 h pourront suffire. Le dosage devra ensuite être diminué toutes les 3 à 4 semaines. La durée de traitement est d'environ 3 mois mais peut varier en fonction de la réponse individuelle. Il est recommandé de ne pas utiliser les patchs au-delà de 6 mois. Si le besoin de fumer se fait toujours ressentir, un autre substitut nicotinique (gomme, comprimé à sucer ou sublingual, inhalateur ou spray buccal) peut être associé.

La nicotine est directement absorbée à travers la peau vers la circulation systémique. L'absorption s'effectue progressivement de l'ordre de 1mg/h et les premiers taux détectables de nicotine sont retrouvés 1 à 2 heures après l'application. Une élévation constante des concentrations plasmatiques aboutit à un plateau atteint après 8 à 10 heures de pose du dispositif. Pour les patchs délivrant la nicotine sur 16 h, les concentrations plasmatiques maximales de nicotine sont respectivement pour les dosages 10, 15 et 25 mg, 10, 15.5 et 26,5 ng/ml. Après application répétée des systèmes de 14 mg/24 h et 21 mg/24 h, les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre varient respectivement de 7,1 à 12 ng/ml et de 10,3 à 17,7 ng/ml.

Les effets indésirables pouvant être rencontrés avec l'utilisation des patchs sont l'apparition de réaction au site d'application (tels que des érythèmes ou des prurits, des sensations de brûlure), des céphalées, nausées, vomissements, étourdissements et des troubles du sommeil (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

L'inhalateur

L'inhalateur se présente sous la forme d'un tube en plastique recevant des recharges contenant un tampon imprégné de nicotine, dosée à 10 mg, et de menthol. La nicotine sera entraînée sous forme de gouttelettes par le flux aérien lors de l'aspiration. Elle sera ensuite absorbée par la muqueuse buccale. L'inhalateur est à utiliser chaque fois que l'envie de fumer apparaît en prenant une bouffée de la même manière qu'avec une cigarette. La fréquence et l'intensité des aspirations seront à adapter en fonction des besoins du patient. L'inhalateur permet ainsi d'associer la substitution nicotinique et la composante gestuelle. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les dispositifs transdermiques.

Le nombre de cartouches à utiliser dépend de la dépendance nicotinique. Il est généralement de 6 à 12 par jour sans dépasser 12 cartouches par jour. Progressivement, le nombre de cartouches est à réduire pour stopper le traitement dans les 3 à 12 mois suivant le début du sevrage. La quantité de nicotine libérée de la cartouche est estimée à 40 % de la quantité contenue dans la cartouche, soit 4 mg et dont 50 % sont absorbés soit 2 mg. Dans les essais cliniques, les taux plasmatiques mesurés chez les patients lors d'une utilisation à volonté étaient compris entre 6 et 8 ng/ml (VIDAL, 2015).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'utilisation de l'inhalateur sont des céphalées, nausées, vomissements, gastralgies, hoquet, toux, irritation de la bouche et de la gorge, sinusite et congestion nasale (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

Le spray buccal

Un nouveau médicament, indiqué dans le traitement de la dépendance tabagique, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 (VIDAL, 2015). Il se présente sous la forme d'un spray buccal et il est commercialisé sous le nom de NICORETTESPRAY® 1 mg/dose. Un flacon contient 150 doses et chaque pulvérisation permet de délivrer 1 mg de nicotine. Il est possible de prendre 4 pulvérisations par heure sans jamais dépasser 2 pulvérisations par prise, ni 64 pulvérisations par période de 24 heures. En début de traitement, une à deux doses sont à prendre au moment de consommation de tabac ou en cas irrésistible de fumer. Après ce traitement d'attaque qui dure environ 7 semaines, il est conseillé de réduire progressivement les doses afin d'arriver à une durée de traitement de 3 mois. Il est recommandé de ne pas utiliser le spray buccal au-delà de 6 mois. Pour une meilleure efficacité du traitement, il est recommandé de ne pas déglutir pendant les quelques secondes qui suivent la pulvérisation et par souci de sécurité, de ne pas inhaler lors de la pulvérisation afin que le produit ne rentre pas dans les voies respiratoires.

La concentration maximale de nicotine atteint 5.3 ng/ml en 13 minutes après l'administration d'une dose de 2 mg, soit 2 pulvérisations. Les concentrations plasmatiques moyennes de nicotine mesurées à l'état d'équilibre après administration de la dose maximale (à savoir 2 pulvérisations du spray buccal 1mg toutes les 30 minutes) sont de l'ordre de 28,8 ng/ml.

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du spray buccal sont des céphalées, dysgueusies, hoquet, nausées, dyspepsies, douleurs et paresthésies au niveau de la muqueuse buccale, serremments de la gorge, stomatites, hypersécrétion salivaire, brûlures des lèvres, sécheresse de la bouche ou de la gorge (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

5.3.1.2. Place de la thérapie de substitution nicotinique dans le sevrage tabagique

Nous avons vu que la thérapie de substitution nicotinique (TSN) vise à réduire les symptômes de manque dus au sevrage tabagique en remplaçant la nicotine présente dans le tabac. Une méta analyse a été réalisée à partir de 132 essais sur la TSN. Elle en tire la conclusion que toutes les formes de TSN participent à une meilleure réussite des tentatives de sevrage tabagique en augmentant les chances d'arrêt de 50 à 70 %. Ce taux d'arrêt est encore plus élevé lorsque le patient allie au dispositif transdermique, une forme orale qui délivre la nicotine plus rapidement (STEAD, PERERA, BULLEN *et al.*, 2012).

Cependant, certaines études viennent contredire ces conclusions, comme, par exemple, celle publiée par la Harvard School (ALPERT, CONOLLY et BIENER 2013). Les auteurs ont suivi tous les 2 ans pendant 6 ans une cohorte de 787 fumeurs qui venaient d'arrêter de fumer. Ils en ont conclu que l'utilisation de substituts nicotiniques, avec ou sans soutien psychologique, est sans effet sur l'abstinence à long terme. D'autres études viennent appuyer

ces résultats (PIERCE et GILPIN, 2002 ; HARTMAN, MABRY, GIBSON *et al.*, 2007). De plus, Etter et Stapleton ont analysé 105 études contrôlées, publiées et démontrent que celles financées par l'industrie et dont le résultat est en faveur de la nicotine, ont bénéficié d'une plus grande publicité et ont été publiées par des journaux scientifiques plus prestigieux que les autres (biais de publication) (ETTER et STAPLETON, 2009).

Ceci expliquerait peut-être la nette chute des ventes des produits pharmaceutiques d'aide au sevrage tabagique. Selon le tableau de bord mensuel des indicateurs tabac de l'OFDT (Figure 21), la vente des timbres transdermiques a chuté de plus 50 % en 2 ans. Les ventes des formes orales (gommes, pastilles) quant à elles restent à peu près stables (OFDT, 2015).

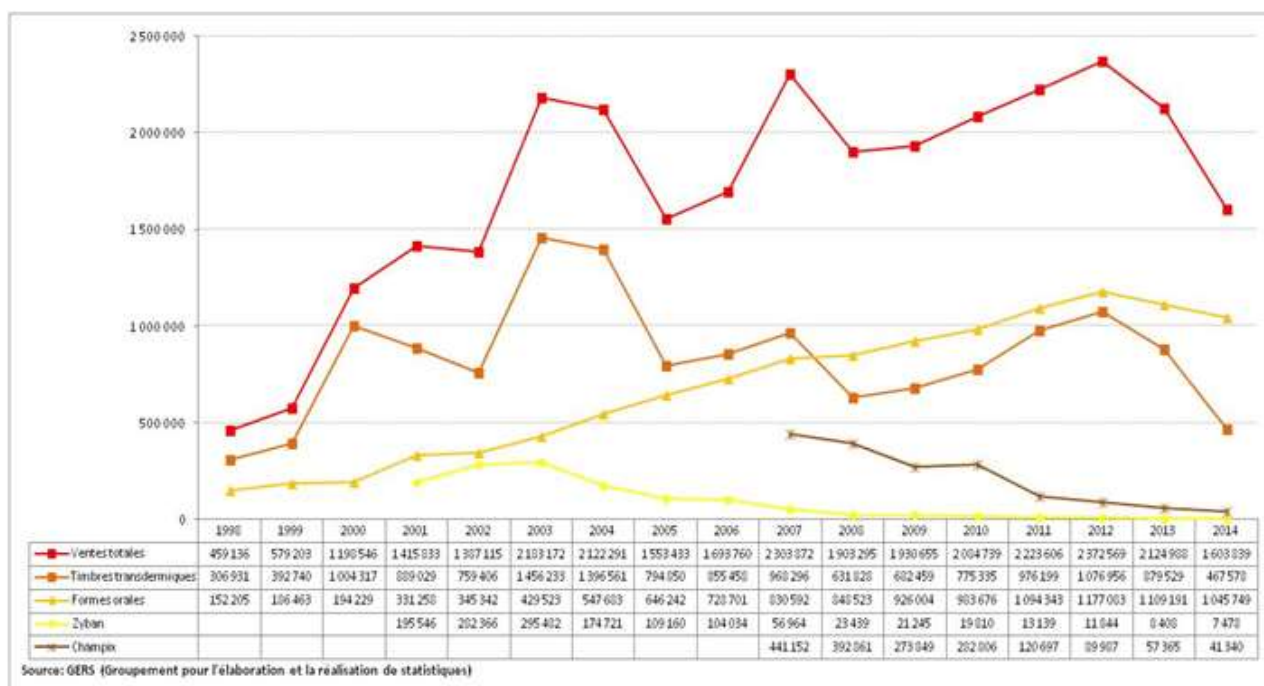


Figure 21 : Evolution des ventes des traitements du sevrage tabagique de 1998 à 2014 (OFDT, 2015).

5.3.1.3. Prise en charge financière d'un suivi médical pour sevrage tabagique

L'Assurance Maladie prend en charge, sur prescription médicale établie par un médecin ou une sage-femme, les traitements par substituts nicotiniques à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire. Pour les femmes enceintes, ce montant est de 150 €. Depuis le 5 septembre 2014, les jeunes de 20 à 25 ans peuvent également bénéficier d'un forfait de 150 € (Assurance Maladie, 2015).

5.3.2. Les traitements médicamenteux

Deux traitements médicamenteux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché avec l'indication « sevrage tabagique » : le bupropion et la varénicline. Ces deux traitements sont délivrés sur prescription médicale et sont réservés aux personnes de plus de 18 ans.

5.3.2.1. Le bupropion

Commercialisé sous le nom de ZYBAN® LP, le bupropion fût le premier traitement oral sans nicotine d'aide au sevrage tabagique. Il s'agit d'un psychotrope qui a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché en tant qu'« aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez l'adulte présentant une dépendance à la nicotine » (ANSM, 2001). Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés à libération prolongée dosés à 150 mg. Initialement commercialisé aux Etats-Unis comme antidépresseur, le bupropion a une structure chimique proche de celle de l'amfépranone, autrefois utilisée comme anorexigène.

Son mécanisme d'action serait lié à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine mais également celle de la dopamine. Il agit aussi comme antagoniste aux récepteurs à l'acétylcholine. L'augmentation de la concentration de la dopamine dans la voie méso-corticolimbique favoriserait l'activation du circuit de récompense permettant ainsi aux patients de se passer de consommer de la nicotine. L'action sur les circuits sérotoninergique et noradrénergique ajoute au bupropion, un effet anti-dépresseur. Il possède également un effet significatif sur la prévention de la prise de poids consécutive au sevrage. Il est recommandé de débiter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac et de décider d'une date précise d'arrêt au cours des 2 premières semaines de traitement. La dose initiale est de 150 mg par jour pendant les 6 premiers jours, puis de 300 mg par jour en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 heures. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines (AUBIN, LUQUIENS, DUPONT *et al.*, 2012).

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le bupropion sont sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, insomnie, angoisse, céphalées, éruptions cutanées et sueurs (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

5.3.2.2. La varénicline

A partir de l'hypothèse que la dépendance à la nicotine serait principalement due à son effet agoniste sur la sous-unité $\alpha 4\beta 2$ des récepteurs neuronaux à l'acétylcholine, on a supposé qu'un médicament ayant les mêmes propriétés pourrait avoir une action intéressante dans le sevrage tabagique (COE, BROOKS, VETELINO *et al.*, 2005). Commercialisé en France sous le nom de CHAMPIX® depuis février 2007 (VIDAL, 2015), la varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine. Cette molécule engendre deux réactions sur les récepteurs $\alpha 4\beta 2$. Elle agit comme agoniste partiel en induisant une réponse similaire, mais de moindre intensité que celle induite par la nicotine ; elle joue également le

rôle d'antagoniste partiel en atténuant la réponse neurochimique due à la nicotine lorsque le patient fume encore.

Le CHAMPIX® se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 0,5 mg et 1 mg. Le traitement débute avec une dose de 0,5 mg une fois par jour pendant 3 jours puis on augmente avec deux prises de varénicline dosée à 0,5 mg pendant 3 jours pour enfin finir avec deux prises de 1 mg de varénicline pendant 11 semaines. Le traitement doit débiter une à deux semaines avant la date d'arrêt du tabac.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées, nausées vomissements, dysgueusie, sensations vertigineuses, insomnie, perturbation de l'activité onirique, asthénie (DOROSZ, 2015 ; VIDAL, 2015).

Comme nous le montre la Figure 21, les ventes de ZYBAN® et de CHAMPIX® ont nettement chuté en raison d'une remise en question du rapport bénéfice/risque. Ces molécules ont été retirées en 2011 du forfait annuel de 50 € versé par l'Assurance Maladie et la HAS recommande de ne les prescrire qu'après un échec des substituts nicotiques. Cependant, une étude anglaise réalisée par l'université de Bristol et publiée dans le *British Medical Journal* a suivi 120 000 personnes sur 5 ans et révèle qu'il n'y a aucune preuve que la varénicline ou le bupropion augmente le risque de dépression ou de tentative de suicide par rapport aux substituts nicotiques (THOMAS, MARTIN, DAVIES *et al.*, 2013).

5.3.2.3. Autres médicaments

Une méta-analyse, ayant pour but de regrouper des données scientifiquement validées, a fait le point sur l'efficacité d'autres médicaments dans le sevrage tabagique. Prenons tout d'abord le cas des anxiolytiques. En partant du fait que l'anxiété peut contribuer à une augmentation de la consommation de tabac et qu'elle pourrait être un symptôme du sevrage tabagique, il ne serait pas illogique de retrouver un effet bénéfique dans leur utilisation. Elle n'a cependant pas réuni suffisamment de preuves pouvant affirmer que les anxiolytiques constituent une aide au sevrage même si un effet possible n'était pas à écarter (HUGHES, STEAD et LANCASTER, 2000).

Le bupropion ayant déjà montré une efficacité dans les tentatives d'arrêt au tabac, nous pouvons donc légitimement nous interroger sur le fait que d'autres antidépresseurs pourraient trouver leur place dans une aide au sevrage. En effet, le sevrage de la nicotine peut produire des symptômes dépressifs et la nicotine peut avoir des effets anti-dépresseurs qui entretiennent le tabagisme. Pourtant, aucune efficacité d'autres anti-dépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine n'a pu être démontrée (HUGHES, STEAD, HARTMANN-BOYCE *et al.*, 2014).

La dépendance à la nicotine implique de nombreux facteurs tels que le comportement acquis ou le contexte social. Serait-il envisageable d'utiliser des antagonistes des opiacés comme la naltrexone pour réduire la dépendance à la nicotine en bloquant certains des effets de renforcement de la cigarette? Cette voie intéresse particulièrement les chercheurs, mais les

données limitées ne permettent pas de réfuter ou de confirmer une aide des antagonistes des opiacés dans le sevrage tabagique (DAVIS, CHU, LANCASTER *et al.*, 2014).

5.3.3. Thérapies cognitivo-comportementales

L'objectif de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dans le sevrage tabagique est essentiellement l'apprentissage de stratégies permettant de faire face aux situations à haut risque, aux envies de fumer, et éventuellement à un faux pas. Les situations à risque peuvent être liées à l'environnement (repas, consommation d'alcool, présence d'autres fumeurs) ou à des émotions (stress, ennui, colère). Elles peuvent être également liées à des situations plus personnelles à l'individu, celui-ci s'étant forgé un véritable conditionnement au cours du temps entre un stimulus et le comportement de fumer. Les facteurs déclenchants les plus fréquemment rencontrés sont par exemple, la pause café, le téléphone, la voiture ou la sortie du chien (AUBIN, LUQUIENS, DUPONT *et al.*, 2012). Les TCC ont donc pour but de modifier les comportements pathologiques souvent invalidants présentés par les patients et de développer de nouveaux comportements mieux adaptés pour la santé. Elles peuvent être employées lors des trois phases de l'arrêt : la préparation, le sevrage, la prévention de la rechute. La thérapie cognitive, basée sur la théorie du traitement de l'information, apporte la dimension psychologique indispensable pour mieux comprendre et traiter les problèmes des patients.

Les TCC sont des thérapies brèves, ciblées sur un ou des comportements qui posent problème. Elles sont structurées et limitées dans le temps par un nombre de séances (de 10 à 25). Les méthodes comportementales sont orientées vers le contrôle émotionnel et la recherche de comportements alternatifs afin de gérer au mieux les situations à risque de rechute et par conséquent, le sevrage tabagique. Les méthodes de restructuration cognitive permettent de prendre conscience des pensées (« ce que je me dis ») et des émotions (« ce que je ressens ») avant, pendant et après le comportement à problème et de les modifier en pensées plus réalistes (GUICHENEZ, PERRIOT, DUPONT *et al.*, 2006). Un suivi au moins à six mois, le plus souvent après une ou deux années, permet de vérifier le maintien ou non du résultat.

En complément des traitements pharmacologiques validés dans le sevrage tabagique, les TCC sont une technique utile pour le patient dans l'optimisation et la personnalisation de la prise en charge, notamment dans la prévention de la rechute. Les techniques aversives (« *rapid-smoking* », consommation excessive de cigarettes...), qui sont répertoriées dans la littérature, ne sont pas conseillées. Les TCC sont également efficaces en cas de comorbidité anxieuse, dépressive ou de co-addictions (GUICHENEZ, CLAUZEL, CUNGI *et al.*, 2007).

5.4. Position de la HAS sur le sevrage tabagique

La HAS insiste sur le fait que les professionnels de santé doivent devenir de véritables partenaires anti-tabac pour les fumeurs qui veulent arrêter, en engageant une démarche active auprès de chaque patient fumeur quel que soit le motif de consultation. L'accompagnement par un professionnel de santé est un des facteurs clés pour réussir à arrêter de fumer. Il doit l'accompagner dans son sevrage et ce, jusqu'à l'abstinence et au maintien de celle-ci pour prévenir les rechutes. Selon la HAS, 97 % des fumeurs, qui essaient d'arrêter seuls, échouent d'où l'importance d'un accompagnement par un professionnel qui repose sur le suivi psychologique (HAS, 2014). D'après une méta-analyse de 2012, le soutien comportemental apporté en personne ou par téléphone aux patients utilisant une pharmacothérapie pour arrêter de fumer, augmente la probabilité de réussite de façon notable (STEAD et LANCASTER, 2012). En pratique clinique, les recommandations actuelles pour la prise en charge du tabagisme font référence au modèle des « 5A », « *Ask-Advise-Assess-Assist-Arrange* » pouvant se traduire comme suit (AUBIN, LUQUIENS, DUPONT *et al.*, 2012):

- s'enquérir du statut tabagique du patient,
- conseiller l'arrêt du tabac,
- évaluer la motivation du fumeur à arrêter,
- soutenir le patient en lui proposant un traitement,
- planifier le suivi.

Le statut tabagique d'un patient doit systématiquement être connu et ce, dès le plus jeune âge. Une fois un fumeur identifié, le simple conseil par un professionnel de santé de l'inciter à arrêter, augmente considérablement ses chances de réussite. L'évaluation de la motivation d'un patient à arrêter peut se réaliser, par exemple, à l'aide du modèle de Prochaska et DiClemente. L'accompagnement psychologique est ensuite essentiel dans la prise en charge d'un sevrage tabagique. Il permet, une fois le traitement instauré, de prévenir les rechutes qui sont fréquentes et de surveiller tout risque de troubles anxio-dépressifs ou de prise de poids pouvant faire suite à l'arrêt du tabac (HAS, 2014).

D'autres outils ont démontré leur efficacité :

- l'entretien motivationnel visant à susciter puis à soutenir la motivation au changement,
- les TCC,
- l'accompagnement téléphonique (ligne tabac-info service),
- les outils d'autosupport (site tabac-info service).

Pour compléter cet accompagnement, la HAS indique que les substituts nicotiques sont à proposer en première intention, car du point de vue pharmacologique, l'objectif de l'aide à l'arrêt du tabac sera double (DAUTZENBERG, 2007):

- saturer les récepteurs pour éviter le syndrome de manque,
- diminuer le nombre de récepteurs et rétablir une sensibilité normale.

Au vu de la balance bénéfice/risque incertaine du bupropion et de la varénicline, elle ne les recommande qu'en dernière intention. Quant aux méthodes alternatives (acupuncture, hypnothérapie...), la HAS juge qu'il ne faut pas empêcher un patient de bénéficier d'un traitement qui peut être « utile de par son effet placebo, si ce traitement est avéré inoffensif ».

6. Statut de la cigarette électronique et positionnement actuel des agences sanitaires à l'échelle mondiale

6.1. Statut et réglementation

La cigarette électronique étant un produit relativement nouveau sur le marché, les normes concernant ce produit sont encore en pleine évolution. L'e-cigarette fait l'objet de règles très variables selon les pays, y compris au sein de l'Union Européenne (UE). Aucun pays n'est doté d'une politique bien argumentée vis-à-vis de la cigarette électronique. Quelles sont les options possibles ? Classer l'e-cigarette comme produit du tabac alors qu'elle n'en contient pas ? Lui donner le statut de médicament comme les substituts nicotiques et soumettre alors les fabricants à une demande d'autorisation de mise sur le marché ? La considérer comme un produit de consommation courante ? Ou créer une catégorie spécifique pour les produits contenant de la nicotine à usage « récréatif » ? (OFT, 2013).

Certains pays adoptent une attitude très répressive vis-à-vis de l'e-cigarette. A Singapour, à Hong Kong, en Thaïlande et dans plusieurs pays d'Amérique latine, l'Argentine, le Brésil, la Colombie, le Mexique, le Panama, l'Uruguay et le Venezuela, la cigarette électronique est interdite. Au Canada, en Australie, en Suisse et dans les pays scandinaves, la vente de cigarette électronique avec nicotine est interdite, mais son achat sur internet reste toléré (FREMONT, 2014). Aux Etats-Unis, la FDA a tenté à plusieurs reprises de réguler ce marché en pleine expansion, mais sans succès. La réglementation varie d'un État à l'autre, mais la vente aux mineurs est souvent interdite. Los Angeles, New York et Chicago ont par exemple interdit l'e-cigarette dans les lieux publics comme les restaurants, les bars, les parcs ou les plages.

En Europe, un vide juridique régnait autour de la réglementation de la cigarette électronique car selon la directive 2001/37/CE du Parlement et du Conseil Européen sur les produits du tabac (Directive n° 2001/37/CE, 2001), on entend par produit 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 pas ». Ne contenant pas de tabac, les cigarettes électroniques ne répondaient pas à la législation relative aux produits de tabac. C'est pour cette raison, qu'en février 2014, l'Europe a voté une directive (2014/40/UE) sur les produits du tabac, qui remplace la directive 2001/37/CE, dont l'article 20 concerne plus particulièrement la cigarette électronique (Directive n° 2014/40/UE, 2014). Elle présente notamment la première réglementation européenne sur la cigarette électronique. En effet, la directive non seulement propose une définition juridique de la cigarette (« un produit, ou tout composant de ce produit, y compris une cartouche, un réservoir et le dispositif dépourvu de cartouche ou de réservoir, qui peut être utilisé, au moyen d'un embout buccal, pour la consommation de vapeur contenant de la nicotine »), mais lui donne un statut par défaut de produit de consommation courante (Ordre national des Pharmaciens, 2014). Elle fixe également les règles concernant sa fabrication, sa présentation et sa vente. Bien que le Parlement européen ait décidé de ne pas médicaliser la cigarette électronique, elle laisse la possibilité aux Etats de décider individuellement de la reclasser comme médicament s'ils le désirent comme vient de le faire, par exemple, la Suède. De nombreuses mesures de cette nouvelle directive viennent durcir les normes actuelles de fabrication et d'utilisation de la cigarette électronique. Nous pouvons mentionner, par exemple, les restrictions concernant le matériel et les recharges de e-liquide. La concentration maximale en nicotine est fixée à 20 mg/ml, les flacons de recharge devront avoir un volume maximal de 10 ml et les réservoirs

seront limités à une capacité de 2 ml. Les cigarettes électroniques devront désormais diffuser des doses de nicotine de manière constante dans des conditions d'utilisation normale. Tout comme les flacons de recharge, elles devront être munies d'un dispositif de sécurité inviolable pour les enfants. En cas de non-conformité, les États membres de l'UE auront la possibilité d'interdire la commercialisation du produit. Les États membres ont jusqu'au 16 mai 2016 pour transposer la directive dans leur droit national.

Où en est l'application de ces directives en France ?

Pour le moment, aucune de ces mesures n'est appliquée en France. Ce qui est en place l'était avant la directive : l'interdiction de la vente aux mineurs et la sécurité enfant sur les flacons de liquides ainsi que l'interdiction de la publicité. En septembre 2014, la ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Marisol TOURAINE, a lancé le programme national de restriction du tabagisme et a annoncé l'interdiction de vapoter dans les endroits accueillant des mineurs, les établissements scolaires, les transports collectifs, ainsi que les lieux de travail fermés et à usage collectif. Les cigarettes électroniques peuvent potentiellement être classées comme médicaments (et vendues, donc, exclusivement en officine) si comme le souligne l'ANSM, elles revendiquent un des critères suivants (ANSM, 2011) :

- l'aide au sevrage tabagique,
- la quantité de nicotine contenue dans la cartouche est supérieure ou égale à 10 mg,
- la solution de recharge "e-liquide" a une concentration de nicotine supérieure ou égale à 20 mg/ml.

À ce jour, aucune demande d'autorisation de mise sur le marché n'a été déposée.

En France, la cigarette électronique étant considérée comme un produit de consommation courante, elle n'est soumise qu'à la TVA à hauteur de 20 %. Mais selon un rapport d'E-cig Intelligence (WENBOURNE, 2015), un cabinet d'études spécialisées sur le marketing et l'encadrement du marché de la cigarette électronique, les gouvernements de nombreux pays songent à taxer les produits de la cigarette électronique. Une fiscalité est déjà appliquée en Corée du Sud, au Portugal, en Italie et dans deux états Américains, la Caroline du Nord et le Minnesota. Deux formes de fiscalités sont généralement appliquées par les gouvernements. Il s'agit d'une part, d'une taxe sur le pourcentage du prix de vente du produit et d'autre part, d'une taxe forfaitaire sur le volume d'e-liquide contenant de la nicotine. En France, la création d'une taxe a été évoquée, mais pour l'heure, aucun projet en ce sens n'a été rendu public.

6.2. Position des agences sanitaires sur la cigarette électronique

Position de l'Organisation Mondiale de la Santé

Le 26 août 2014, l'OMS a rendu public un rapport sur les «inhalateurs électroniques de nicotine» qui souligne que ces produits doivent être réglementés au niveau mondial. Elle encourage les pouvoirs publics à prévenir et à réduire non seulement la consommation de tabac, mais aussi l'addiction nicotinique quelle qu'en soit la source. L'OMS précise que l'usage médicinal de la nicotine est une option de santé publique contrairement à son usage récréatif (OMS, 2014 (b)). La conclusion de ce rapport est claire : selon l'OMS, le produit ne

présente pas de garantie suffisante pour être considéré comme sans danger. Elle admet toutefois que l'exposition réduite à des substances toxiques que permet l'utilisation d'e-cigarettes bien réglementées par des fumeurs adultes réguliers en remplacement complet du tabac, a des chances d'être moins toxique pour le fumeur que les cigarettes classiques même si, actuellement, l'importance de la réduction des risques n'est pas encore connue.

L'OMS recommande d'interdire la vente de cigarettes électroniques aux mineurs et de mettre en garde les enfants, adolescents, femmes enceintes et femmes en âge de procréer contre l'utilisation d'inhalateurs électroniques de nicotine parce qu'elle précise que l'exposition du fœtus et de l'adolescent à cette substance a des conséquences à long terme sur le développement du cerveau. De ce fait, les dispositions réglementaires envisagées comprennent l'interdiction des cigarettes électroniques aromatisées aux fruits, aux bonbons et aux boissons alcoolisées jusqu'à ce qu'il soit prouvé que ces produits n'attirent pas les enfants et les adolescents. Les experts se sont également déclarés favorables à une interdiction dans les espaces publics fermés « au moins jusqu'à ce qu'il soit prouvé que la vapeur exhalée n'est pas dangereuse pour les personnes passant aux alentours ».

Position de la Haute Autorité de Santé

Le 21 janvier 2014, la HAS a rendu public un avis portant sur les méthodes de sevrage tabagique et évoquant la question de la cigarette électronique. Elle conclut qu'en raison d'une efficacité et d'une innocuité insuffisamment évaluées à ce jour, la cigarette électronique ne doit pas être recommandée comme outil d'aide à l'arrêt du tabac. Elle admet cependant que du fait de sa toxicité beaucoup moins forte que celle d'une cigarette traditionnelle, son utilisation chez un fumeur qui a commencé à vapoter et qui veut s'arrêter de fumer ne doit pas être découragée mais il devra aller consulter son médecin traitant (HAS, 2014).

Position de l'Institut de Veille Sanitaire

Aucun sujet n'aborde le thème de la cigarette électronique sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), et aucun problème sanitaire la concernant n'a fait l'objet d'une alerte.

Position de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

Comme nous l'avons vu précédemment, l'INPES a réalisé une vaste enquête téléphonique sur la cigarette électronique auprès de 15 000 personnes représentatives de la population française. Le nombre d'utilisateurs, les caractéristiques d'utilisation de l'e-cigarette, c'est-à-dire la fréquence, la durée, la teneur en nicotine, les lieux d'usage et d'achat ainsi que les raisons du vapotage ont pu être analysés de façon précise. Cependant, aucun document de prévention sur la cigarette électronique n'est disponible en France à cette date. Suite à ces résultats, Marisol TOURAINE suit de très près l'évolution de la consommation de cigarettes électroniques et a rappelé que si la cigarette électronique peut éventuellement être utilisée pour aider à l'arrêt du tabac, son encadrement doit être renforcé pour éviter

l'incitation des jeunes à commencer à fumer (Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, 2015).

Position de l'Ordre National des Pharmaciens

Selon le président du conseil central de la section A de l'Ordre des Pharmaciens, « la position de l'Ordre est de se conformer à la législation en vigueur. Les cigarettes électroniques aidant au sevrage tabagique et dépassant un certain seuil de nicotine (plus de 10 mg dans la cartouche ou plus de 20 mg/ml dans la solution de recharge) sont considérées comme des médicaments, et devraient donc être vendues dans les officines pour cette raison, en France » (Ordre national des Pharmaciens, 2014).

Le conseil national de l'Ordre des Pharmaciens rappelle que, pour le moment, aucune demande d'autorisation de mise sur le marché n'a été déposée et que la cigarette électronique est toujours considérée comme un produit de consommation courante ne figurant pas sur la liste des marchandises autorisées à la vente en pharmacie. Les pharmaciens ne sont autorisés à vendre que les produits figurant dans l'arrêté du 15 février 2002 en application de l'article L.5125-24 du code de la santé publique (CSP).

Académie nationale de Pharmacie

Selon l'Académie nationale de Pharmacie (AnP), la lutte contre le tabagisme doit être une priorité de santé publique. Elle considère que les études publiées ont démontré que la cigarette électronique constituait un élément important de la minimalisation des risques et ceci du fait de l'absence de combustion du tabac.

En ce qui concerne les caractéristiques des appareils et des accessoires, l'AnP recommande que la composition qualitative et quantitative des produits utilisés dans les recharges soit précisée et contrôlée dans le cadre de la norme AFNOR. Elle recommande également que la température obtenue à la sortie de l'atomiseur soit contrôlée et limitée afin d'éviter la transformation de la glycérine en acroléine, substance très toxique. Quant à l'usage de la cigarette électronique, l'AnP prône qu'il soit exclusivement réservé aux personnes en cours de sevrage nicotinique, afin d'éviter que la cigarette électronique soit une porte d'entrée vers le tabagisme classique et qu'il soit interdit dans les lieux publics (Académie nationale de Pharmacie, 2015).

7. Synthèse des différentes données et avis sur l'intérêt de l'utilisation de la cigarette électronique

7.1. Bénéfices à l'égard du tabagisme ou simple transfert de dépendance ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la motivation première de l'utilisation de la cigarette électronique est la volonté de cesser de fumer. Détaillons quelques études s'intéressant à l'efficacité de l'e-cigarette dans le sevrage tabagique.

7.1.1. Efficacité de la cigarette électronique et comportement des vapoteurs

Une étude, réalisée entre 2011 et 2013 par Jean-François Etter de l'université de Genève et Chris Bullen de l'université d'Auckland, a évalué sur 12 mois le changement de comportement chez les utilisateurs de cigarettes électroniques (ETTER et BULLEN, 2014). Recrutés via des sites internet dédiés aux e-cigarettes et au sevrage tabagique, l'utilisation de la cigarette électronique et du tabac a été évaluée sur une cohorte au moment d'un entretien, après un mois (477 personnes) et après un an (367 personnes).

72 % des participants étaient d'anciens fumeurs et 76 % utilisaient leur cigarette électronique quotidiennement. Au début de l'enquête, les usagers vapotaient en moyenne depuis 3 mois, inhalaient 150 bouffées par jour et rechargeaient leur réservoir avec des e-liquides dosés en nicotine à 16 mg/ml. Après le premier interrogatoire à un mois, la quasi-totalité des personnes (98 %) utilisaient toujours leur e-cigarette et 89 % à un an. De plus, le nombre de bouffées quotidiennes reste inchangé un an après. 6 % des vapoteurs quotidiens ont recommencé à fumer après un mois et 6 % de plus après un an. Parmi les fumeurs utilisant en parallèle une cigarette électronique, 22 % ont arrêté de fumer après un mois et 46 % après un an et pour ceux n'ayant pas arrêté, la consommation de cigarettes quotidiennes a diminué de 5,3 cigarettes (de 11,3 à 6 cigarettes par jour) après un mois, mais reste inchangée à la fin de l'étude.

Trois résultats peuvent découler de cette étude. Les cigarettes électroniques pourraient aider les fumeurs à abandonner le tabac ou réduire leur consommation, mais également contribuer à la prévention des rechutes chez les anciens fumeurs. Cependant, une notion de dépendance à la cigarette électronique peut ressortir de cette enquête. Cette étude, toutefois, montre quelques faiblesses. En effet, sur les 1329 participants recrutés initialement, 773 avaient fourni une adresse mail pour le suivi, et seuls 477 répondaient après un mois et 367 après un an. Un biais d'attrition est donc très envisageable, car il y a certainement un lien entre le fait d'arrêter de vapoter ou de reprendre la cigarette et de ne plus répondre aux mails. Les mauvais résultats concernant la dépendance à la cigarette électronique peuvent entre autres s'expliquer par le fait que le recrutement des participants s'est effectué sur des sites dédiés à l'e-cigarette. Nous sommes donc davantage en présence de personnes passionnées par le vapotage (biais de

sélection) que de personnes s'inscrivant dans le cadre d'un sevrage tabagique. Néanmoins, la question de dépendance à l'e-cigarette peut se poser et nous tâcherons d'y répondre par la suite.

Publiée en 2014 dans l'International Journal of Environmental Research and Public Health, une enquête mondiale portant sur plus de 19 000 vapoteurs a étudié les caractéristiques, les effets secondaires perçus et les bénéfices de l'utilisation de la cigarette électronique à travers un questionnaire diffusé via une plateforme en ligne (FARSALINOS, ROMAGNA, TSIAPRAS *et al.*, 2014).

Sur les 19414 vapoteurs inclus dans l'enquête, 88 ont déclaré n'être, ni fumeurs, ni anciens fumeurs au moment de leur initiation au vapotage. Les anciens fumeurs étaient plus fortement dépendants au tabac que les fumeurs actifs avec une consommation journalière de cigarettes supérieure. La concentration moyenne des e-liquides en début de vapotage était de 18 mg/ml. Mais pour 21,5 % des répondants, cette concentration dépassait les 20 mg/ml et seulement 3,5 % utilisaient des liquides sans nicotine. Pour la majorité des participants, l'expérimentation de la cigarette électronique s'est faite pour réduire les risques liés au tabagisme, et éviter l'exposition des membres de la famille au tabagisme passif. On retrouve donc les principales raisons d'utilisation de l'e-cigarette avancées précédemment dans le bulletin de santé 2014 de l'INPES. La plupart considère l'e-cigarette moins nocive que le tabac et 11 % la voit comme totalement inoffensive.

Près de 60 % des participants ont signalé des effets secondaires qui ont dans la plupart des cas, soit partiellement, soit totalement disparus par la suite. Les plus courants étaient des sensations de bouche ou de gorge sèche.

Après une durée moyenne d'utilisation de la cigarette électronique de 10 mois, 81 % des participants déclarent avoir totalement cessé de fumer et pour les autres, leur consommation quotidienne de cigarettes est passée de 20 à 4. Ils rapportent également d'importantes améliorations de leur état physique et de pathologies préexistantes comme l'asthme ou la bronchite pulmonaire chronique obstructive.

Ces résultats nous montrent que la cigarette électronique peut s'avérer efficace comme alternative au tabagisme, même chez les fumeurs fortement dépendants. En outre, la principale faiblesse de cette enquête et de la majorité d'autres sondages présents sur les sites dédiés à l'e-cigarette vient du fait qu'y répondent principalement les vapoteurs « motivés » et pour l'essentiel inscrits sur des forums d'échanges (biais de sélection).

Le bulletin de santé de l'INPES vient corroborer ces résultats en déclarant que 88 % des fumeurs vapoteurs estiment que la cigarette électronique leur permet de réduire leur consommation de tabac et que pour 82 %, elle pourrait aider à les faire arrêter. En 2014, la diminution moyenne de tabac atteint même 8,9 cigarettes par jour. On remarque, par ailleurs, une plus forte envie de stopper le tabac chez les vapoteurs fumeurs que chez les simples fumeurs (respectivement 69 % contre 54 %). L'INPES chiffre à environ 400 000 le nombre de personnes ayant réussi à se sevrer du tabac grâce à la cigarette électronique (INPES, 2015).

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact que pouvait avoir la cigarette électronique sur la réduction de la consommation de tabac et sur l'abstinence tabagique.

L'étude de 2011 de Polosa et son équipe est une des premières études à avoir mis en évidence la capacité de la cigarette électronique à permettre une réduction durable voire l'arrêt complet du tabagisme (POLOSA, CAPONNETTO, MORJARIA *et al*, 2011). 40 personnes, 26 hommes et 14 femmes, ont été incluses au lancement de l'expérimentation. Des visites de contrôle ont été organisées au début de l'étude puis à la 4^e, 8^e, 12^e et 24^e semaine. Le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, le nombre de cartouches utilisées et le niveau de monoxyde de carbone exhalé ont été recensés à chaque visite. 27 personnes ont participé à tous les bilans. Les 13 autres, ayant abandonné l'expérimentation, ont été considérées comme échec au sevrage.

Les résultats indiquent 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 réduite de plus de 80 % passant de 30 cigarettes fumées par jour à 3 cigarettes quotidiennes. Une abstinence complète du tabagisme lors du bilan à 6 mois a été constatée chez 22,5 % des participants, soit 9 personnes. L'étude révèle également que sur ces 9 personnes, 5 utilisaient toujours la cigarette électronique lors du bilan final.

Le Professeur Polosa reconnaît que le nombre de participants à l'étude est trop faible pour qu'une preuve statistique de l'efficacité de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique soit significativement assurée.

L'étude ECLAT (CAPONNETTO, CAMPAGNA, CIBELLA *et al.*, 2013) réalisée par un groupe de chercheurs italiens, dirigée par le professeur Polosa, est la première étude en double aveugle à avoir évalué l'efficacité et la sécurité des cigarettes électroniques en tant que traitement de substitution nicotinique. 300 fumeurs non motivés par l'arrêt du tabac, qui fumaient plus de 10 cigarettes par jour depuis plus de 5 ans, ont participé à cette enquête.

Ces personnes ont été réparties en 3 groupes de 100 personnes dont un groupe a reçu des cartouches dosées à 7,2 mg/ml (groupe A), le deuxième, des cartouches dosées à 7,2 mg/ml pendant 6 semaines, puis des cartouches dosées à 5,4 mg/ml (groupe B) et le dernier des cartouches sans nicotine (groupe C). Chacun a utilisé la cigarette électronique pendant 12 semaines.

Les chercheurs ont mesuré un taux d'arrêt complet de 10,7 % à 12 semaines et 8,7 % à 1 an (Figure 22). La baisse significative du nombre de cigarettes journalières concernait 22,3 % des participants à 12 semaines et 10,3 % des participants à 1 an. Étonnamment, les taux d'arrêt et de baisse du tabagisme sont très peu reliés à la concentration en nicotine des cigarettes électroniques utilisées. De plus, dans les questionnaires remplis à chaque visite, les médecins ont enquêté sur une liste de symptômes typiques liés à la cigarette. Que ce soit la toux sèche, l'irritation buccale, le souffle court, l'irritation de la gorge ou les maux de tête, des baisses fortes et durables ont été mesurées dans les 3 groupes.

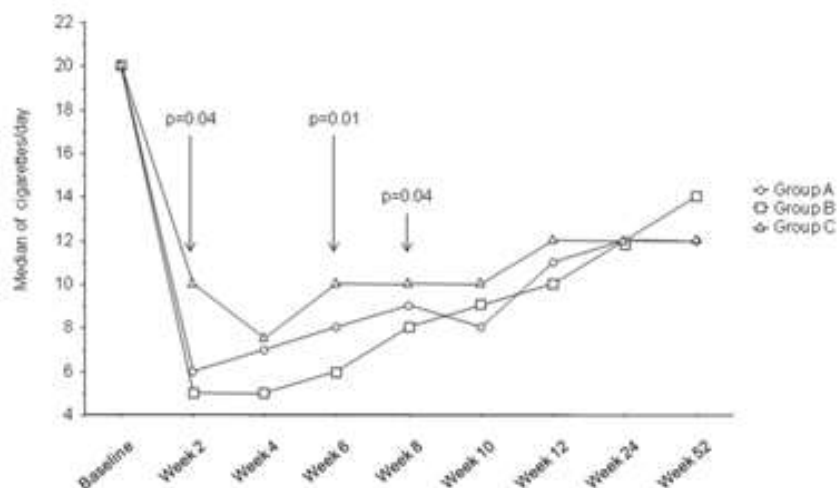


Figure 22 : Réduction du nombre de cigarettes fumées par jour au cours de l'étude (CAPONNETTO, CAMPAGNA, CIBELLA *et al.*, 2013).

Les résultats de cette étude sont encourageants et démontrent que les cigarettes électroniques peuvent avoir un intérêt dans le sevrage tabagique, ou tout au moins dans la réduction de la consommation de tabac ainsi que dans la prévention des rechutes pendant le sevrage (Tableau III). De plus, il faut souligner que les participants n'avaient, avant l'étude, aucune intention d'arrêter de fumer. Ensuite, les essais ont été réalisés avec des cigarettes électroniques de première génération reconnues moins performantes que les modèles actuels. Ceci pourrait nous faire penser que laisser le choix du parfum du liquide et l'utilisation de e-cigarettes récentes, permettraient d'obtenir de meilleurs résultats.

L'étude ASCEND (BULLEN, HOWE, LAUGESSEN *et al.*, 2013), étude néozélandaise publiée dans le journal *The Lancet* et présentée en septembre 2013 au congrès annuel de la European Respiratory Society à Barcelone, a comparé l'efficacité de la cigarette électronique par rapport aux dispositifs transdermiques dans le sevrage tabagique (Tableau III). L'étude a été menée sur un échantillon de 657 personnes suivies pendant 13 semaines (âge moyen 43 ans, 60 % de femmes, début du tabagisme vers 15 ans). Les fumeurs ont été répartis dans 3 groupes, 295 ont reçu des patches dosés à 21 mg de nicotine, 289 ont utilisé des cigarettes électroniques avec des cartouches pré-remplies d'un liquide à 16 mg/ml de nicotine et 73 personnes ont utilisé des cigarettes électroniques sans nicotine.

Les résultats de l'étude montrent que 7,3 % des personnes ayant utilisé la cigarette électronique avec nicotine étaient totalement abstinentes au tabac à 6 mois contre 5,8 % pour les personnes ayant eu recours aux patches et 4,1 % dans le groupe e-cigarette sans nicotine. Autre résultat intéressant : 60 % des utilisateurs de cigarettes électroniques avec nicotine ont réduit de moitié leur consommation de cigarettes contre 41 % des personnes traitées par substituts nicotiniques. Cette étude montre donc d'une part, que l'e-cigarette serait au moins

aussi efficace pour arrêter de fumer que les timbres, et d'autre part, qu'elle aiderait davantage à réduire la consommation de tabac d'un fumeur.

Tableau III : Récapitulatif des résultats obtenus dans les études s'intéressant à l'efficacité de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique

(modifié d'après MONTAUFRAY, 2015).

		Durée de l'étude	Réduction tabagique de plus de 50 %	Réduction tabagique de plus de 80 % *	Abstinence tabagique totale
		Sujets concernés (%)			
Polosa <i>et al.</i> , 2011		6 mois	32,5	12,5	22,5
Caponnetto <i>et al.</i> , 2013	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 <i>et al.</i> , 2013	Groupe A	6 mois	-	-	7,3
	Groupe B		-	-	5,8
	Groupe C		-	-	4,1

* Parmi les réducteurs de tabac de plus de 50%

Suite aux résultats relativement satisfaisants des précédents travaux portant sur l'impact de la cigarette électronique dans la réduction du tabagisme ou de l'abstinence tabagique, un groupe de chercheurs a supposé que ces résultats pouvaient être reproduits chez des patients difficiles atteints de schizophrénie (CAPONNETTO, AUDITORE, RUSSO *et al.*, 2013). Les patients atteints de troubles psychiatriques, et plus particulièrement de schizophrénie, constituent un groupe problématique caractérisé par une très forte prévalence au tabagisme avec un excès de mortalité qui en découle.

14 patients schizophrènes, n'ayant pas l'intention de cesser de fumer, ont été suivis pendant un an. Au terme des 12 mois d'étude, 64,3 % des participants avait réduit leur consommation de 50 %, passant ainsi de 30 cigarettes par jour à 15 cigarettes quotidiennes. L'abstinence complète a été observée chez 14,3 % des patients, soit 2 personnes. Malgré le trop faible nombre de participants inclus dans cette étude, les auteurs ont toutefois montré pour la première fois que l'utilisation de la cigarette électronique diminuait considérablement la consommation de cigarettes, sans provoquer d'effets secondaires importants chez des personnes souffrant de troubles psychiatriques.

7.1.2. Dépendance à la cigarette électronique

L'éventuelle toxicité de la cigarette électronique est la principale interrogation que se pose les scientifiques, mais une autre question est également très importante : existe-t-il une dépendance à la cigarette électronique? La question est double : l'e-cigarette peut-elle créer une dépendance chez un non fumeur et peut-elle entretenir la dépendance chez un fumeur qui tente de se sevrer ? (OFT, 2013).

Le pouvoir addictif de l'e-cigarette n'est toujours pas connu à ce jour du fait du manque d'études, mais on sait que la nicotine est addictive. Il est important de connaître la

vitesse d'absorption de la nicotine issue des cigarettes électroniques. En effet, le pouvoir addictif de la nicotine est lié à sa cinétique artérielle et à sa rapidité d'arrivée au cerveau, donc de son effet « *shoot* ». Avec la cigarette traditionnelle, la nicotine arrive au cerveau en moins de 10 secondes alors que les patchs la libèrent très lentement dans l'organisme. Les autres substituts nicotiques ont une cinétique d'absorption intermédiaire. Farsalinos et son équipe ont comparé les taux d'absorption de la nicotine délivrée par des cigarettes électroniques de première et de dernière générations (FARSALINOS, SPYROU, TSIMOPOULOU *et al*, 2014). Les sujets participant à l'étude ont été invités à utiliser le même e-liquide dosé à 18 mg/ml dans les deux types de dispositifs. La nicotémie a été mesurée à 5 minutes, puis toutes les 15 minutes pendant une heure durant lesquelles ils ont pu vapoter librement. Ils ont comparé les résultats obtenus à la nicotémie mesurée après la consommation d'une cigarette traditionnelle grâce à une étude de 2010 réalisée par Vansickel (Figure 23).

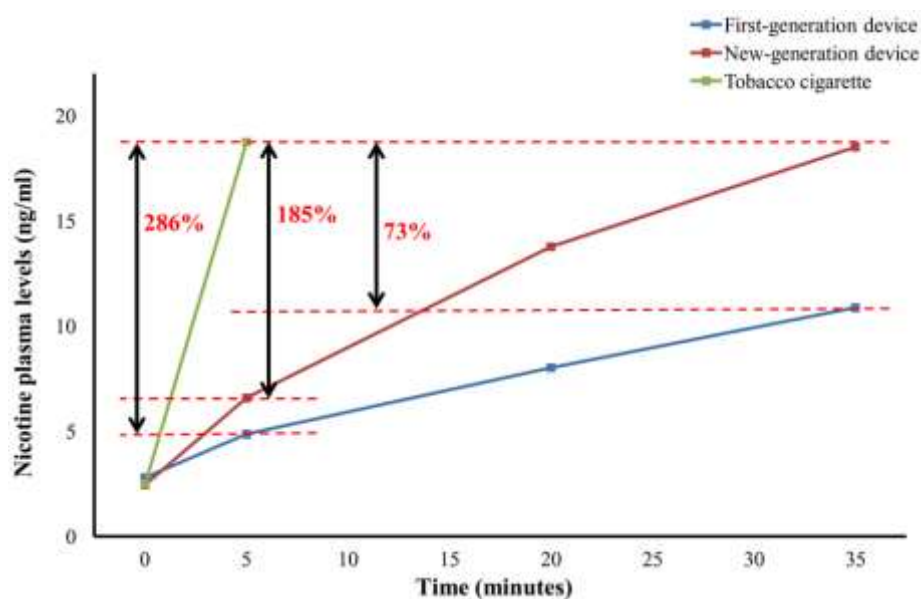


Figure 23 : Evolution de la nicotémie en fonction du temps d'utilisation de cigarettes électroniques de première et nouvelle générations ainsi que d'une cigarette traditionnelle (FARSALINOS, SPYROU, TSIMOPOULOU *et al*, 2014).

Nous ne retrouvons indiscutablement pas l'effet « *shoot* » observé avec la cigarette classique. Le fait de fumer une cigarette augmente la nicotémie de 16,7 ng/ml. Les concentrations de nicotine plasmatique mesurées après 5 minutes de vapotage sont de 4,13 ng/ml et 2,07 ng/ml avec, respectivement, les cigarettes électroniques de dernière et première générations. D'après Farsalinos, il faudrait utiliser pendant 35 minutes une e-cigarette de nouvelle génération pour obtenir la même nicotémie que fournirait la consommation d'une cigarette de tabac. Avec les concentrations en nicotine des e-liquides limitées législativement à 20 mg/ml, il n'est pas possible de retrouver l'effet « *shoot* » saturant les récepteurs nicotiques tant apprécié des fumeurs. Mais, ces résultats sont à nuancer car ces dernières années, d'énormes progrès ont été réalisés dans la fabrication des cigarettes électroniques. Ceci se confirme dans l'étude de Vansickel publié en 2013 dans laquelle il retrouve des taux de nicotine plasmatique atteignant 11 ng/ml avec des modèles actuels, s'approchant ainsi des quantités de nicotine délivrées par une cigarette traditionnelle (VANSICKEL et EISSENBERG, 2013). S'il est confirmé par des

études ultérieures que la nicotine des e-cigarettes est délivrée en « *shoot* », on peut craindre que l'utilisation des cigarettes électroniques augmente ou entretienne les dépendances à la nicotine, en particulier chez les jeunes qui sont tentés par les différentes saveurs de e-liquides proposées à la vente.

7.2. Synthèse des différentes données et avis sur la place de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique

Actuellement, la majorité des scientifiques admettent que la cigarette électronique est de loin une alternative moins nocive que la cigarette traditionnelle due à l'absence de tabac et de combustion. Les résultats des études précédemment décrites ou mentionnées vont dans ce sens. En effet, même si certaines substances toxiques sont libérées dans l'aérosol de la cigarette électronique, les niveaux sont nettement inférieurs à ceux de la fumée de tabac. Un certain risque résiduel associé à l'utilisation de l'e-cigarette existe bien sûr, mais il est probablement minime par rapport aux conséquences dévastatrices du tabagisme. Se pose la question des conséquences sur la santé d'un vapotage au long cours. Du fait de la nouveauté du produit, aucune étude ne peut certifier l'innocuité de la cigarette électronique après un usage prolongé. De ce fait, davantage de recherches sont nécessaires, que ce soit dans la conception, dans les matériaux des appareils, afin de réduire la toxicité des émissions ou les ingrédients des e-liquides, en particulier les arômes pour connaître leur éventuelle toxicité par inhalation (ZYOUN, AL-JABI, SWEILEH, 2014).

La diminution des risques vis-à-vis de la fumée du tabac signifie-t-il pour autant que la cigarette électronique a sa place dans le sevrage tabagique ? Sur le million et demi de vapoteurs quotidiens en France, la majorité déclare utiliser la cigarette électronique dans le but de stopper ou réduire leur consommation de tabac. L'image du produit est donc fortement liée à l'idée de sevrage tabagique. Sa popularité peut être due à sa capacité à pallier à la fois, la dépendance physique (nicotine), et la composante comportementale (le geste main-bouche, la « fumée » expirée visible) de la dépendance au tabac. La simulation du comportement des fumeurs par la manipulation de la cigarette électronique ne se retrouve pas dans les autres traitements de substitution nicotinique ou des médicaments par voie orale. C'est pour cette raison que même si la cigarette électronique permet une réduction réelle des risques, son efficacité dans l'arrêt de la dépendance tabagique fait émettre encore des doutes :

- la dépendance comportementale subsiste,
- la dépendance à la nicotine persiste,
- la dépendance psychologique disparaît.

Cependant, l'arrêt de l'intoxication à la fumée de tabac signifiant que des vies seront sauvées, n'est-il pas une avancée dans la lutte anti-tabac ? On constate tout de même qu'une grande majorité des vapoteurs continue parallèlement à fumer. Même si la cigarette électronique leur a permis de diminuer grandement leur quantité de cigarettes quotidiennes, les données nous indiquent que la durée de l'exposition à la fumée de tabac est nettement plus

dangereuse que la quantité de cigarettes fumées. Compte tenu de cette constatation, ne serait-il pas envisageable de mieux encadrer les utilisateurs en leur proposant un suivi permettant de mieux adapter leur dosage en nicotine des e-liquides pour éviter la consommation simultanée de tabac et de cigarette électronique ?

A l'image des traitements reconnus dans l'aide au sevrage tabagique, la cigarette électronique ne peut pas se substituer à l'envie d'arrêter de fumer. Cependant, on peut lire sur divers forums d'utilisateurs de cigarettes électroniques quelques raisons expliquant l'arrêt de l'e-cigarette et malheureusement, le retour à la cigarette traditionnelle. Il y a tout d'abord le regard d'autrui. Le vapotage peut susciter la curiosité des personnes avoisinantes. Certains n'osent pas s'afficher en société avec cet instrument atypique. De ce fait, ils se tournent vers des modèles discrets et donc moins performants, avec des capacités de batteries limitées. La cigarette électronique nécessite un entretien plus ou moins complexe avec une recharge des batteries, un remplissage des réservoirs avec les liquides, le changement des clearomiseurs, ce qui peut en rebuter quelques-uns. La qualité du matériel joue également un rôle primordial. Des problèmes de fuites, des batteries qui se déchargent rapidement, des e-liquides de mauvais goût, sont souvent des causes d'arrêt de l'utilisation de la cigarette électronique. Tout comme avec les substituts nicotiniques, l'adaptation du dosage en nicotine des e-liquides à la dépendance du fumeur est indispensable à une compliance optimale.

Les pouvoirs publics redoutent que la cigarette électronique soit une porte d'entrée vers le tabagisme. Au regard des enquêtes réalisées chez les vapoteurs, l'e-cigarette semble constituer plutôt une solution de sortie du tabagisme qu'une porte d'entrée. Mais qu'en est-il chez les jeunes et les adolescents ? Même si l'industrie du tabac a toujours nié le fait de vouloir initier les jeunes de plus en plus tôt au tabagisme, les techniques de *marchandising* prouvent le contraire. Packaging attrayant, cigarettes aromatisées sont autant de techniques pour attirer les adolescents dans le tabagisme. Il n'y a aucune preuve pour le moment pour affirmer que la cigarette électronique suit le même chemin. Cependant, les fabricants la décrivent comme un produit nouveau, moderne, sain et peu coûteux. Les nombreux parfums disponibles pour les e-liquides, la large variété de modèles, la facilité d'achat sur internet, sont des facteurs attractifs pour les jeunes en quête de nouvelles expérimentations. Le Professeur Dautzenberg, via son association Paris Sans Tabac (PST), réalise tous les ans une enquête auprès d'un échantillon représentatif de 2 % des collégiens et lycéens parisiens. Il a remarqué que la part des fumeurs quotidiens ou occasionnels parmi les adolescents, âgés de 16 à 19 ans, est passée de 42,9 % en 2011 à 33,5 % en 2014. Chez les collégiens âgés de 12 à 15 ans, la part des fumeurs quotidiens et occasionnels a diminué dans la même proportion, de 20,2% en 2011 à 11,1% en 2014 (GLOVER-BONDEAU, 2014). Parallèlement, la part de ces adolescents ayant expérimenté la cigarette électronique, est passée de 10 % en 2011 à 39 % en 2014. L'effet passerelle (passage de l'e-cigarette au tabac) n'est donc pas observé. Au contraire, selon les dires du Professeur Dautzenberg, il est probable que la cigarette électronique « ringardise » la cigarette traditionnelle chez les jeunes. Cependant, d'autres études, faites sur le long terme, sont nécessaires pour savoir si l'e-cigarette est capable d'induire une dépendance nicotinique chez des non-fumeurs, et si cette dépendance est créée, peut-elle conduire les jeunes à passer au tabac ? C'est d'ailleurs au nom du principe de

précaution que l'interdiction de la vente de cigarettes électroniques aux mineurs a été mise en place en France.

Le mésusage de la cigarette électronique peut être également redouté. Certains fabricants proposent à la vente des e-liquides saveur cannabis, sans pour autant contenir de substance psycho-active. Cependant, depuis que le cannabis peut être vendu sur ordonnance comme médicament en Californie, certaines sociétés commercialisent des e-liquides contenant du cannabis. Les cigarettes électroniques sont alors transformées en e-joints. De nombreuses techniques de manipulations sont également disponibles sur internet pour ajouter des préparations contenant du tétrahydrocannabinol aux liquides de recharge. Le cannabis étant illégal en France, la commercialisation et la consommation d'e-joint sont donc tout aussi illégales (Office Français de Prévention du Tabagisme (2013).

La nouvelle directive sur les produits du tabac (Directive n° 2014/40/UE, 2014) votée par le parlement européen et plus particulièrement l'article 20 consacré à la cigarette électronique, va changer beaucoup de choses concernant l'avenir de cette cigarette. Actuellement, aucune standardisation des matériels n'est exigée et c'est sûrement une des raisons de la popularité des cigarettes électroniques et de sa certaine efficacité dans l'arrêt du tabac. La « bricole » du vapoteur qui consiste à changer son matériel pour tester les nouveautés, de goûter les nombreuses saveurs de e-liquides, renforce son engagement dans le processus de sevrage tabagique. Les nouvelles réglementations qui viennent durcir les modalités de fabrications des cigarettes électroniques seront sûrement à double tranchant. D'un côté, elles permettront d'assurer au consommateur une sécurité accrue par rapport aux matériels commercialisés, en évitant, comme par exemple récemment, des explosions de batterie, mais, d'un autre côté, elles limiteront les innovations et décourageront les petites entreprises à se lancer sur le marché. Ceci aura vraisemblablement pour effet de favoriser l'industrie du tabac qui, pour compenser ses pertes de profits, commence déjà à racheter les brevets et certaines entreprises de cigarettes électroniques. Le but devrait être d'atteindre un équilibre dans la réglementation, qui donnerait confiance aux consommateurs, tout en retirant du marché les produits douteux. Ces nouvelles normes ne devraient pas imposer des coûts, des charges ou des restrictions qui rendraient impossible l'existence des petits acteurs du marché et qui changerait radicalement les produits disponibles actuellement, ou qui empêcherait l'innovation (BATES, 2015).

CONCLUSION

La cigarette électronique est une innovation radicale qui est certainement responsable du recul des marchés du tabac et du sevrage tabagique même si aucun lien de causalité n'a pour le moment, pu être clairement établi. Elle apparaît la majorité du temps, chez les utilisateurs, comme une alternative plus sûre aux produits du tabac, ce qui explique la croissance fulgurante du marché en 4 ans d'existence seulement. Le vide juridique qui entoure la cigarette électronique a jusqu'ici favorisé l'essor du marché et le produit lui-même, mais les nouvelles réglementations plus strictes, votées par le parlement européen en 2014, concernant sa fabrication, sa distribution et son usage, pourraient bien ralentir cette progression.

Nul ne peut prétendre que la cigarette électronique est sans danger. Cela reste à prouver et ne pourra être établi sans de nombreuses années d'études. Pour autant, les experts s'accordent à dire que, par rapport au tabac, les risques du vapotage sont nettement moindres et que l'utilisation de l'e-cigarette pourrait avoir un effet bénéfique sur la santé des fumeurs si ces derniers réussissaient à abandonner la cigarette au profit du dispositif électrique. Il n'est cependant pas autorisé de dire que la cigarette électronique est un outil du sevrage tabagique. Les données scientifiques sur l'efficacité des e-cigarettes, comme méthode de sevrage tabagique, sont limitées et ne permettent pas de tirer de conclusions. De plus, même si elle peut aider certains fumeurs à stopper complètement leur consommation de tabac, pour un grand nombre, elle aura seulement pour impact de diminuer leur quantité de cigarettes fumées par jour, et le double usage aura bien moins d'effets bénéfiques sur leur santé que le sevrage complet.

En tant que professionnel de santé, le message central de la lutte anti-tabac doit rester clair. La solution la plus bénéfique pour la santé des fumeurs est de renoncer complètement au tabac et à la nicotine. De ce fait, l'usage médicinal de la nicotine est une option de santé publique, mais pas son usage récréatif. Avant de considérer les cigarettes électroniques comme des aides potentielles au sevrage tabagique, il faut inciter les fumeurs à arrêter de fumer et à se libérer de la dépendance nicotinique en ayant recours aux traitements déjà approuvés. L'autre préoccupation importante est d'éviter que les non fumeurs, et plus particulièrement les jeunes, ne commencent à consommer de la nicotine.

La cigarette ne pouvant pas être considérée comme un outil du sevrage tabagique, mais plutôt comme une alternative plus sûre au tabac, nous pouvons légitimement nous poser cette question : une cigarette électronique, correctement réglementée, qui permet de diminuer la prévalence tabagique dans le monde, n'est-elle pas une grande avancée en terme de santé publique ?

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Evolution du marché français de la cigarette électronique.....	2
Figure 2	Brevet d'un vaporisateur électrique déposé en 1927 par Joseph Robinson.....	3
Figure 3	Brevet « Smokeless non-tobacco cigarette » de 1963 déposé par Herbert A. Gilbert.....	4
Figure 4	Premier prototype de cigarette électronique de Hon Lik en 2003.....	4
Figure 5	Brevet « Electronic atomization cigarette » de Hon Lik déposé en 2004.....	5
Figure 6	Anatomie d'une cigarette électronique.....	5
Figure 7	Anatomie d'un cartomiseur.....	7
Figure 8	Anatomie d'un clearomiseur.....	7
Figure 9	Exemples de cigarettes électroniques disponibles sur le marché.....	9
Figure 10	Pictogrammes de danger figurant sur les flacons de e-liquides.....	14
Figure 11	Pictogramme « interdiction pour les femmes enceintes » prochainement obligatoire sur les flacons de e-liquides.....	14
Figure 12	Proportions d'expérimentateurs et d'utilisateurs de la cigarette électronique chez les hommes et les femmes âgés de 15 à 75 ans.....	19
Figure 13	Proportions d'expérimentateurs, d'usagers récents et d'usagers quotidiens de la cigarette électronique selon la classe d'âge en 2013.....	20
Figure 14	Ancienneté d'utilisation de la cigarette électronique dans la population française en 2014.....	21
Figure 15	Statut tabagique et taux d'expérimentation en fonction de ce statut de l'e-cigarette en 2014 en France.....	21
Figure 16	Raisons d'utilisation de la cigarette électronique indiquées par les Français en 2014.....	22
Figure 17	Structure chimique de la nicotine.....	24
Figure 18	Principaux métabolites issus de l'élimination de la nicotine.....	26
		60

Figure 19	Test de dépendance à la cigarette de Fagerström.....	30
Figure 20	Rôle physiologique des différentes structures du circuit de récompense.....	31
Figure 21	Evolution des ventes des traitements du sevrage tabagique de 1998 à 2014.....	40
Figure 22	Réduction du nombre de cigarettes fumées par jour au cours de l'étude.....	53
Figure 23	Evolution de la nicotémie en fonction du temps d'utilisation de cigarettes électroniques de première et nouvelle générations ainsi que d'une cigarette traditionnelle.....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Liste non exhaustive d'arômes pour e-liquides.....	12
Tableau II	Taux de substances toxiques issues d'aérosols de cigarette électronique par rapport à l'inhalateur de nicotine et la fumée de cigarette.....	16
Tableau III	Récapitulatif des résultats obtenus dans les études s'intéressant à l'efficacité de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique.....	54

BIBLIOGRAPHIE

AnP (Académie nationale de Pharmacie)

Cigarette électronique : Usage à réserver au seul sevrage tabagique

Communiqué du 03 février 2015. Disponible sur :

http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_cigarette_Electronique_VF_2015.02.03.pdf

(Page consultée le 15/04/2015)

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)

Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac- Argumentaire, 2003. Disponible sur :

<https://www.tabac-info->

[service.fr/var/storage/upload/24.AfSSAPS_reco_de_bone_pratique.pdf](https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/24.AfSSAPS_reco_de_bone_pratique.pdf) (Page consultée le 20/03/2015)

ALPERT H.R., CONOLLY G.N., BIENER L.

A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation

Tob. Control., 2013; 22, pp. 32-37

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

ZYBAN® (bupropion) : sevrage tabagique - bon usage et sécurité d'emploi, 2001, Disponible sur :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/ZYBAN-R-bupropion-sevrage-tabagique-bon-usage-et-securite-d-emploi> (Page consultée le 08/05/2015)

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

Cigarette électronique – Point d'information, 30 mai 2011, Disponible sur :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cigarette-electronique-Point-d-information> (Page consultée le 16/04/2015)

APA (American Psychiatric Association)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, 2013. Disponible sur :

<http://www.terapiacognitiva.eu/dwl/dsm5/DSM-5.pdf> (Page consultée le 19/05/2015)

Assurance Maladie

L'arrêt du tabac : une prise en charge des substituts nicotiques, Mars 2015. Disponible sur :

http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/l-arret-du-tabac_moselle.php (Page consultée le 15/04/2015)

AUBIN H.R., LUQUIENS A., DUPONT P, BORGNE A.

Stratégies thérapeutiques contre la dépendance tabagique

Rev. Prat., 2012, 62, pp.347-355

BAHL V., LIN S., XU N., DAVIS B., WANG Y.H., TALBOT P.

Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models
Reprod. Toxicol., 2012, 34, pp.529-537

BATES C.

E-cigarettes, vaping and public health: A summary for policy-makers, 2015. Disponible sur :
<http://www.clivebates.com/documents/vapebriefing.pdf> (Page consultée le 16/04/2015)

BENOWITZ M.D., NEAL L.

Nicotine Addiction

N. Engl. J. Med., 2010, 362, pp. 2295-2303

BONNARD N., BRONDEAU M.F., FALCY M., JARGOT D., SCHNEIDER O.

INRS fiche toxicologique FT 226 Propylène-glycol, 2010. Disponible sur :

<http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20226> (Page consulté le 15/03/2015)

BULLEN C., HOWE C., LAUGESSEN M., MCROBBIE H., PARAG V., WILLEMANN J., WALKER N.,

Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial

The Lancet, 2013, 382, pp. 1629-1637

CAPONNETTO P., AUDITORE R., RUSSO C., CAPPELLO G.C., POLOSA R.

Impact of an Electronic Cigarette on Smoking Reduction and Cessation in Schizophrenic Smokers: A Prospective 12-Month Pilot Study

Int. J. Environ. Res. Public Health, 2013, 10, pp.446-461

CAPONNETTO P., CAMPAGNA D., CIBELLA F., MORJARIA JB., CARUSO M., RUSSO C., POLOSA R.

Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study

PLoS One, 2013, 8. Disponible sur :

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066317> (Page consultée le 16/04/2015)

COE J.W., BROOKS P.R., VETELINO M.G., WIRTZ M.C., ARNOLD E.P., HUANG

J., SANDS S.B., DAVIS T.I., LEBEL L.A., FOX C.B., SHRIKHANDE A., HEYM J.H.,

SCHAEFFER E., ROLLEMA H., LU Y., MANSBACH R.S., CHAMBERS L.K., ROVETTI

C.C., SCHULZ D.W., TINGLEY F.D., O'NEILL B.T.,

Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation.

J. Med. Chem., 2005, 48, pp. 3474-3477

CSST (Commission de la Santé et de la Sécurité au Travail)

Répertoire toxicologique : Glycérine, 2009. Disponible sur :

http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=4366 (Page consultée le 11/03/2015)

COSTANTINI M.

Quatre ans après, le phénomène e-cigarette s'essouffle, 2014. Disponible sur : <http://www.bfmtv.com/societe/quatre-ans-apres-phenomene-e-cigarette-sessouffle-777133.html> (Page consultée le 06/03/2015)

DAUTZENBERG B.

Arrêt du Tabac : processus de dépendance et méthodes de sevrage tabagique
Ministère de l'éducation nationale, journée des référents en matière de sevrage tabagique, 2007. Disponible sur : http://cache.media.eduscol.education.fr/file/Action_sanitaire_et_sociale/97/5/arret_du_tabac_115975.pdf (Page consultée le 09/04/2015)

DAVID S.P., CHU I.M., LANCASTER T., STEAD L.F., EVINS U.E., PROCHASKA J.J.

Systematic review and meta-analysis of opioid antagonists for smoking cessation
Br. Med. J., 2014, 4. Disponible sur : <http://bmjopen.bmj.com/content/4/3/e004393.full> (Page consultée le 09/04/2015)

DELAGE C.

Le sevrage tabagique en 2008, Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, Université de Lorraine, 2008, 144p.

DHOUHA H.M

Dosage de cotinine urinaire : intérêt pour l'évaluation du statut tabagique, 2006. Disponible sur : http://www.memoireonline.com/03/08/965/m_dosage-cotinine-urinaire-interet-evaluation-statut-tabagique19.html (Page consultée le 14/03/2015)

DIEBOLT J.M.

Aide au sevrage tabagique : DIU de Tabacologie 2010. Disponible sur : <http://diebolt.jimdo.com/une-rose-a-l-agonie/crivain-public/aide-au-sevrage-tabagique> (Page consultée le 13/03/2015)

Directive n° 67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE n° L 196 du 16 août 1967)

Directive n° 1999/45/CE du 31/05/99 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses (JOCE n° L 200 du 30 juillet 1999 et rectificatif JOCE n° L 153 du 8 juin 2001)

Directive n° 2001/37/CE du 05/06/2011 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 (JOCE n° L 194/26 du 18 juillet 2001)

Directive n° 2014/40/UE du 03/04/2014 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 et des produits connexes, et abrogeant la directive 2001/37/CE (JOCE n° L 127/1 du 29 avril 2014)

DOROSZ guide pratique des médicaments
Ed. Maloine, Paris, 34^{ème} édition, 2015

EMMEL E.

De quels moyens et méthodes non-pharmacologiques dispose le médecin généraliste en consultation de sevrage tabagique ? Thèse de doctorat en médecine, Nancy, Université de Lorraine, 2011, 71p.

ETTER J.-F.

La vérité sur la cigarette électronique
Ed. Fayard, Paris, France, 2013, 168p

ETTER J.F., BULLEN C.

Electronic Cigarette : Users Profile, Utilization, Satisfaction and Perceived Efficacy
Addiction, 2011, 106, pp. 2017–2028

ETTER J.F., BULLEN C.

A longitudinal study of electronic cigarette users
Addict Behav., 2014, 39, pp.491-494

ETTER J.F., STAPLETON J.

Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high impact factor journals
J. Clin. Epidemiol., 2009, 62, pp. 831-837

EUROPEAN COMMISSION

Existe-t-il des gènes du tabagisme? Des scientifiques européens découvrent un premier élément plaidant pour une dépendance génétique à la nicotine, 2008. Disponible sur : http://europa.eu/rapid/press-release_IP-08-524_fr.htm?locale=en (Page consultée le 21/04/2015)

FARSALINOS K.E., ROMAGNA G., TSIAPRAS D., KYRZOPOULOS S., VOUDRIS V.
Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers
Int. J. Environ. Res. Public Health, 2014, 11, pp. 4356-4373

FARSALINOS K.E., TSIAPRAS D., KYRZOPOULOS S., SAVVOPOULOU M., VOUDRIS V.

Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes
BMC Cardiovascular Disorders, 2014, 14. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077146/> (Page consultée le 21/04/2015)

FARSALINOS K.E., POLOSA R.

Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review

Ther. Adv. Drug. Saf. 2014, 5, pp. 67-86

FARSALINOS K.E., ROMAGNA G., ALLIFRANCHINI 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

Int. J. Environ. Res. Public Health, 2013, 10, pp. 5146-5162

FARSALINOS K.E., SPYROU A., TSIMOPOULOU K., STEFOPOULOS C., ROMAGNA
G., VOUDRIS V.

Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-
generation devices

Scientific Reports, 2014, 4. Disponible sur :

<http://www.nature.com/srep/2014/140226/srep04133/full/srep04133.html> (Page consultée le
15/04/2015)

FDA (Food and Drug Administration)

Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes. 2009. Disponible sur :

<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm> (Page consultée le
21/04/2015)

FILATRIAU S.

Qui a vraiment inventé la cigarette électronique, Février 2014. Disponible sur :

<http://www.absolut-vapor.com/addiction-tabac/inventeur-cigarette-electronique/> (Page
consultée le 08/03/2015)

FLOURIS A.D., CHORTI M.S., POULIANITI K., JAMURTAS A.Z., KOSTIKAS K.,
TZATZARAKIS M.N., WALLACE HAYES A., TSATSAKIS A.M., KOUTEDAKIS Y., P.
Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung
function

Inhal. Toxicol., 2013, 25, pp. 91-101

Forum des utilisateurs de cigarette électronique

Appel à vos talents de photographe et votre altruisme. Mars 2012. Disponible sur :

[http://www.forum-ecigarette.com/vous-et-le-forum-f91/appel-a-vos-talents-de-photographe-
et-votre-altruisme-t42999-20.html](http://www.forum-ecigarette.com/vous-et-le-forum-f91/appel-a-vos-talents-de-photographe-et-votre-altruisme-t42999-20.html) (Page consultée le 10/03/2015)

FREMONT A.L.

Cigarette électronique : une réglementation très variable selon les pays, Septembre 2014.

Disponible sur : [http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/09/25/22821-cigarette-electronique-
reglementation-tres-variable-selon-pays](http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/09/25/22821-cigarette-electronique-reglementation-tres-variable-selon-pays) (Page consultée le 11/03/2015)

GILBERT H.A.

Smokeless non-tobacco cigarette
Brevet US 32008219 A. 17/04/1963

GILLET C.

Addictions et conduites dopantes : chapitre tabac. 2013. [en ligne]. In : Université de médecine de Montpellier, France. Site disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/ECN/Addictologie/MIB_Addictologie_ECN_45.pdf (Page consultée le 05/04/2015)

GLOVER-BONDEAU A.S.

La cigarette électronique chez les jeunes, 2014. Disponible sur : <http://www.stop-tabac.ch/fr/usage-de-le-cig-chez-les-jeunes> (Page consultée le 15/05/2015)

GRANA R., BENOWITZ N., GLANTZ S.A.

E-Cigarettes: A Scientific Review
Circulation, 2014, 129, pp. 1972-1986

GUICHENEZ P., CLAUZEL I., CUNGI C., QUANTIN X., GODARD P., CLAUZEL A.M.

Apport des thérapies cognitivo-comportementales dans le sevrage tabagique
RMR, 2007, 24, pp. 171-182

GUICHENEZ P., PERRIOT J., DUPONT P., RENY J.L., CLAUZEL I., CUNGI C.,
CLAUZEL A.M.

La conduite du sevrage tabagique
Revue Sang Thrombose Vaisseaux, 2006, 18, pp. 136-148

HARTMAN A.H., MABRY P.L., GIBSON J.T., LEISCHOW S.J.

Effectiveness of Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation?
National Cancer Institute survey of 8200 smokers trying to quit, 2007. Disponible sur : http://whyquit.com/NRT/studies/Hartman_NCI_NRT.pdf (Page consultée le 20/03/2015)

HAS (Haute Autorité de Santé)

Recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence ». Octobre 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/reco2clics_arret_de_la_consommation_de_tabac_2014_2014-11-13_10-51-48_441.pdf (Page consultée le 08/05/2015)

HUGUES J.R., STEAD L.F., LANCASTER T.

Anxiolytics for smoking cessation
Cochrane Database Syst. Rev., 2000. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002849/pdf> (Page consultée le 08/04/2015)

HUGUES J.R., STEAD L.F., HARTMANN-BOYCE J., CAHILL K., LANCASTER T.

Antidepressants for smoking cessation

Cochrane Database Syst. Rev., 2014. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub4/pdf> (Page consultée le 08/04/2015)

INCa (Institut National du Cancer)

Sevrage tabagique et prévention des cancers. Collection fiches repère, 2011. Disponible sur :

https://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9444-sevrage-tabagique-et-prevention-des-cancers+%&cd=8&hl=fr&ct=clnk&gl=fr (Page consultée le 19/05/2015)

INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé)

Brochure : La dépendance au tabac, 2007

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/621.pdf> (Page consultée le 22/03/2015)

INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé)

Premiers résultats tabac et e-cigarette Caractéristiques et évolutions récentes. Résultats du Baromètre santé Inpes 2014, 2015. Disponible sur :

<http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/15/dp150224-def.pdf> (Page consultée le 06/03/2015)

INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médical)

Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Expertise collective.

Les éditions INSERM, 2004, p473

INRS (Institut national de recherche et de sécurité)

Classification et étiquetage des produits chimiques. Février 2009. Disponible sur :

http://www.amsn.fr/iso_album/etiquettes_produits_chimiques.pdf (Page consultée le 20/05/2015)

JUTHIER J.-E.

Le marché de la cigarette électronique pèse 275 millions d'euros en France, 2014. Disponible sur :

<http://www.journaldunet.com/economie/distribution/marche-de-la-cigarette-electronique-selon-xerfi.shtml> (Page consultée le 06/03/2015)

LANTERI C., HERNANDEZ VALLERO S.J., SALOMON L., DOUCET E.L., GODEHEU G., TORRENS Y., HOUADES V., TASSIN J.P.

Inhibition of Monoamine Oxidases Desensitizes 5-HT1A Autoreceptors and Allows Nicotine to Induce a Neurochemical and Behavioral Sensitization

J. Neuroscience, 2009, 29, pp. 987-997

LEBARGY F.

Composition de la fumée de tabac. Pharmacologie de la nicotine. Bases

physiopathologiques de la dépendance au tabac. Diplôme Inter-Universitaire de tabacologie et d'aide au sevrage tabagique. Facultés de Nancy, Reims, Strasbourg. 2006.

LIK H.

Flameless electronic atomizing cigarette
Brevet US 20060196518 A1. 08/03/2004

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes
Consommation de tabac en France en 2014 : Marisol Touraine annonce des premiers résultats.
Communiqué de février 2015. Disponible sur : <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiques,2322/consommation-de-tabac-en-france-en,17688.html> (Page consultée le 13/05/2015)

MONTAUFRAY A.

Point sur les normes législatives en vigueur et sur la sécurité des cigarettes électroniques à ce jour, Thèse de doctorat en pharmacie, Rouen, Université de Haute Normandie, Faculté de médecine et pharmacie de Rouen, 2015, 116p.

MOLIMARD R.

Historique du tabagisme, 2002. Disponible sur :
<http://www.tabac-humain.com/wp-content/uploads/2010/04/Historique-du-tabagisme1.pdf>
(Page consultée le 12/03/2015)

MOLIMARD R.

Avec la cigarette électronique, est-ce « du sérieux » ?, 2013. Disponible sur :
<http://www.formindep.org/Avec-la-cigarette-electronique-est.html> (Page consultée le 10/03/2015)

MOLIMARD R., SAINT-JALM Y.

Technologie du tabac et de la cigarette, 2010. Disponible sur :
<http://www.tabac-humain.com/enseignement-daltertabacologie-2/le-tabac/technologie-du-tabac-et-de-la-cigarette/> (Page consultée le 08/03/2015)

OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

Prévalence, comportements d'achat et d'usage, motivations des utilisateurs de la cigarette électronique. Note n°2014-01: résultats de l'enquête ETINCEL-OFDT, 2014. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxalu2.pdf> (Page consultée le 06/03/2015)

OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

Ventes de substituts nicotiques - Évolution depuis 1998, 2015. Disponible sur :
<http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-des-ventes-de-substituts-nicotiques/> (Page consultée le 07/05/2015)

OFT (Office Français de prévention du Tabagisme)

Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette, 2013, 212p. Disponible sur :
http://www.ofta-asso.fr/docatel/Rapport_e-cigarette_VF_1.pdf (Page consultée le 06/03/2015)

Ordre national des Pharmaciens

Tabac et produits apparentés : Que retenir de la nouvelle réglementation européenne ?
Dossier publié dans le journal numéro #36 de l'Ordre national des pharmaciens en mai 2014,
pp. 7-9

OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

Les principaux avantages de l'arrêt du tabac, 2010. Disponible sur :
<http://www.who.int/tobacco/quitting/benefits/fr> (Page consultée le 29/05/2015)

OMS (a) (Organisation Mondiale de la Santé)

Tabagisme. Aide mémoire n°339, 2014. Disponible sur :
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr/> (Page consultée le 15/05/2015)

OMS (b) (Organisation Mondiale de la Santé)

Inhalateurs électroniques de nicotine : Rapport de l'OMS
Conférence des Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, 2014.
Disponible sur : http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-fr.pdf (Page
consultée le 21/04/2015)

PEDROLETTI B.

Hon Lik le père inconnu des vapoteurs. Octobre 2010. Disponible sur :
[http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/10/18/le-pere-inconnu-des-
vapoteurs_3497604_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/10/18/le-pere-inconnu-des-vapoteurs_3497604_1651302.html) (Page consultée le 08/03/2015)

PHILIPON P.

Dopamine et récompense, un lien enfin établi
La Recherche, 2008, n°425, p.20

PIERCE J.P., GILPIN E.A.

Impact of over the counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking
cessation
JAMA, 2002, 288, pp. 1260-1264

POLOSA R., CAPONNETTO P., 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
BMC Public Health, 2011, 11. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203079/> (Page consultée le 21/04/2015)

Règlement (CE) n°1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008
relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges,
modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement
(CE) n° 1907/2006 (règlement CLP)

RIVIERE J.-P.

Lutte contre le tabagisme et l'e-cigarette : les mesures de Marisol Touraine. Mai 2013.

Disponible sur :

http://www.vidal.fr/actualites/13146/lutte_contre_le_tabagisme_et_e_cigarette_les_mesures_annoncees_par_marisol_touraine/ (Page consultée le 09/03/2015)

ROBINSON J.

Electric vaporizer

Brevet US 1775947 A. 03/05/1927

STEAD L.F., LANCASTER T.

Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation

Cochrane Database Syst. Rev., 2012, 10. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008286.pub2/pdf> (Page consultée le 15/05/2015)

STEAD L.F., PERERA R., BULLEN C., MANT D., HARTMANN-BOYCE J., CAHILL K., LANCASTER T.

Nicotine replacement therapy for smoking cessation

Cochrane Database Syst. Rev., 2012, 11. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub4/pdf> (Page consultée le 13/04/2015)

Swiss Laboratory for Doping Analyses (SLDP)

Determination of nicotine metabolites in urine by liquid chromatography-mass spectrometry:

trends of tobacco products use in sport. 2009. [en ligne]. In : Centre hospitalier universitaire

vaudois, Suisse. Site disponible sur : [http://www.doping.chuv.ch/en/lad_home/lad-recherche-developpement-lad-recherche-developpement-projets-actuels/lad-recherche-developpement-projets-actuels-nicotine-lcmsms.htm](http://www.doping.chuv.ch/en/lad_home/lad-recherche-developpement/lad-recherche-developpement-projets-actuels/lad-recherche-developpement-projets-actuels-nicotine-lcmsms.htm)

(Page consultée le 14/03/2015)

TASSIN J.-P., KIRSCH M.

Le tabac : tabac et addiction

La lettre du collège de France, 2010, hors-série n°3, pp. 28-39

THOMAS K.H., MARTIN R.M., DAVIES N.M., METCALFE C., GUNNEL D., WINDMEIJER F.

Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical

Practice Research Datalink: prospective cohort study

Br. Med. J., 2013, 347. Disponible sur : <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5704> (Page

consultée le 06/05/2015)

VANSICKEL A.R., EISSENBERG T.

Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration

Nicotine Tob. Res., 2013, 15, pp. 267-270

VARDAVAS C.I., ANAGNOSTOPOULOS N., KOUGIAS M., EVANGELOPOULOU V., CONNOLLY G.N., BEHRAKIS P.K.

Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide
Chest, 2012, 141, pp. 1400-1406

VIDAL le dictionnaire
91^{ème} édition, Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2015

WENBOURNE N.

In depth : global e-cigarette taxation policies and rates

ECig Intelligence, Regulatory and Market Intelligence for the e-Cigarette Sector. Janvier 2015. Disponible sur : <http://ecigintelligence.com/in-depth-global-e-cigarette-taxation-policies-and-rates/> (Page consultée le 10/05/2015)

ZYOUD S.H., AL-JABI S.W., SWEILEH W.M.

Worldwide research productivity in the field of electronic cigarette : a bibliometric analysis
BMC Public Health, 2014, 14. Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/667> (Page consultée le 19/05/2015)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 juin 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Pierre CHARTON</p> <p><u>Sujet</u> : PLACE DE LA CIGARETTE ELECTRONIQUE DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités Directeur : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur des Universités Juges : Mme Anne MAHEUT-BOSSER, Professeur associé M. Jean-Jacques GROSSE, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 1^{er} juin 2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M.  M. </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 5.06.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président Le Directeur Général des Services</p> <p align="center"> Jean-François MOLTER Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6908</p>

N° d'identification :

TITRE

**PLACE DE LA CIGARETTE ELECTRONIQUE
DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE**

Thèse soutenue le 30 JUIN 2015

Par Pierre CHARTON

RESUME :

Inventée en 2003 par un pharmacien chinois, la cigarette électronique ou e-cigarette est un dispositif qui permet de simuler l'acte de fumer en générant un aérosol destiné à être inhalé. Son marché est en plein essor et on chiffre déjà à 1 million et demi le nombre de vapoteurs quotidiens en France.

L'objectif de ce travail est de statuer sur le rôle éventuel de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique grâce à un état des lieux des données scientifiques actuellement disponibles. Il en ressort que la majorité des scientifiques admettent que la cigarette électronique est de loin une alternative moins nocive que la cigarette traditionnelle due à l'absence de tabac et de combustion. S'il est prouvé qu'elle peut aider certaines personnes à se sevrer du tabac, le double usage, e-cigarette – cigarettes traditionnelles, est souvent observé limitant son impact positif sur la santé des utilisateurs. Les agences sanitaires ne recommandent pas la cigarette électronique comme outil d'aide à l'arrêt du tabac, mais ne découragent pas pour autant les fumeurs qui commencent à vapoter et qui veulent arrêter de fumer. Avant de considérer les cigarettes électroniques comme des aides potentielles au sevrage tabagique, il faut inciter les fumeurs à arrêter de fumer et à se libérer de la dépendance nicotinique en ayant recours aux traitements déjà approuvés.

Des études plus poussées sont nécessaires afin d'assurer l'innocuité de la cigarette électronique à court, moyen et long terme et sa potentielle efficacité dans le sevrage tabagique.

MOTS CLES : Cigarette électronique, sevrage tabagique, nicotine, dépendance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Laboratoire de pharmacologie Faculté de pharmacie, NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle