

Les dangers de la cigarette électronique : la toxicité des e-liquides

Perrine Vautrot

▶ **To cite this version:**

Perrine Vautrot. Les dangers de la cigarette électronique : la toxicité des e-liquides. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01733281

HAL Id: hal-01733281
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733281

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 / 2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Février 2016
sur un sujet dédié à :

Les dangers de la cigarette électronique :
la toxicité des e-liquides

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Perrine VAUTROT

née le 20/07/1989

Membres du Jury

Président : Pr. Bertrand RIHN, Professeur

Directeur de thèse : Pr. Luc FERRARI, Professeur
Juges : Pr. Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur
Dr. Joël MINSTER, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

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
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
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
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER

Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY ¤	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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*

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*
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*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY ¤	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE		
Alexandre HARLE ¤	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ *En attente de nomination*

**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

Je tiens à remercier :

Mon directeur, M. Ferrari pour ses compétences, sa disponibilité et ses conseils malgré la distance,

M. Rihn pour sa participation, sa bonne humeur, et pour ses cours de biochimie passionnants,

Mme Capdeville-Atkinson pour son enthousiasme et pour avoir réussi à rendre la pharmacologie intéressante,

M. Minster sans qui je ne serai pas la pharmacienne que je suis aujourd'hui, merci de m'avoir accueillie et formée, et merci de m'avoir fait réaliser que notre métier est un beau métier.

Je tiens également à remercier ma famille, et tout particulièrement mes parents incroyables, pour avoir fait de moi ce que je suis, pour leurs conseils, leur accompagnement, leur amour et leur soutien infaillible.

Matthieu, bien sur, qui me supporte depuis toutes ces années. Merci d'être toujours là pour moi.

Enfin, merci à mes amis nancéens et autres, mes compères pharmaciens, mes collègues d'amphithéâtre, mes binômes de TP et mes colocataires, pour avoir rendu ces 7 années à la faculté probablement les meilleures de ma vie.

Table des matières

INTRODUCTION **3**

I. DEFINITION ET FONCTIONNEMENT D'UNE CIGARETTE ELECTRONIQUE **6**

1) DEFINITION, STATUT ET REGULATION 6

2) FONCTIONNEMENT 10

3) FUMEE, VAPEUR OU AEROSOL ? 15

II. LES E-LIQUIDES **16**

1) LES PRODUITS UTILISES ET LEURS DANGERS CONNUS 16

1. Propylène glycol *16*

2. Glycérine végétale *19*

3. Nicotine *22*

4. Arômes *27*

5. Autres *32*

2) LA REALITE DU MARCHE 36

1. Provenance et qualité des matières premières *36*

2. Concordance entre l'étiquette et le produit *37*

III. LES VOIES D'ENTREES : LE VAPOTAGE **40**

1) COMPOSITION CHIMIQUE DE LA « VAPEUR » 40

1. Les composés carbonylés *40*

2. Les particules fines *45*

3. Les métaux *46*

2) CINETIQUE, EXPOSITIONS ADMISES ET EFFETS SUR L'ORGANISME 48

3) LE « VAPOTAGE PASSIF » 56

1. Composition de la vapeur expirée *56*

2. Impacts sanitaires de l'utilisation d'une e-cigarette en milieu clos *57*

IV. EXPOSITIONS ACCIDENTELLES ET RISQUE DE MESUSAGE **60**

1) INGESTION 60

2) EXPOSITIONS CUTANEES, ALLERGIES, BRULURES 62

3) TRANSFORMATION ARTISANALE DES E-LIQUIDES 63

CONCLUSION **67**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **69**

Table des figures

Figure 1 - Les différentes générations d'e-cigarettes [62] 13

Figure 2 - Exemples de clearomiseurs [12] 14

Figure 3 - Formule chimique du propylène glycol 16

Figure 4 - Formule chimique du glycérol 19

Figure 5 - Formule chimique de la nicotine 22

Figure 6 - Etiquette d'e-liquide aromatisé "energy drink" [65] 28

Figure 7 - Pictogrammes AFNOR pour les e-cigarettes et e-liquides 39

Figure 8 - Schéma de l'oxydation du PG et de la GV en composés carbonylés [31] 41

Figure 9 - Test e-CDS par JF Etter [68] 54

Figure 10 - Illustration trouvée sur un site de vente en ligne [57] 63

Figure 11 - Exemple de fiche de calcul Excel pour DIY trouvée sur forum [58] 65

Table des tableaux

Tableau I – Les législations existantes dans le monde [9]……..... 9

Tableau II - Quantités de nitrosamines retrouvées dans les produits avec nicotine [3]…….. 32

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le tabac, ce fléau, est responsable de près de 6 millions de décès dans le monde chaque année, dont 600 000 concernent des non-fumeurs. Ce chiffre pourrait atteindre les 8 millions horizon 2030 d'après l'OMS. En France, le tabagisme actif serait à l'origine de 90% des cancers du poumon et provoquerait 75000 décès prématurés par an, soit environ un fumeur régulier sur deux, en faisant la première cause de mortalité évitable[1] de l'hexagone.

C'est donc un objectif prioritaire de santé publique à l'heure actuelle, et à ce titre toute tentative de sevrage doit être soutenue et encouragée.

Les méthodes de sevrages disponibles sont plutôt nombreuses et variées : substituts nicotiniques sous diverses formes, traitements médicamenteux, acupuncture, hypnose, etc. Pour autant, aucune de ces méthodes ne s'avère complètement satisfaisante, et pour plusieurs raisons : le prix élevé des produits, le fait que chaque cas est différent, et la difficulté que représente un sevrage tabagique complet dans la vie d'un fumeur.

Et c'est là que la cigarette électronique fait son entrée. Ce substitut de cigarette dont l'invention est attribuée à un chinois du nom de Hon Link en 2003, pourrait, si son efficacité est prouvée, permettre à terme d'élargir l'offre des méthodes de sevrage, en combinant un apport de nicotine plus ou moins important et l'acte de fumer. Elle a d'ailleurs connu un vrai engouement ces dernières années, et on estime le nombre de vapoteurs réguliers en France à l'heure actuelle à environ 1,5 millions, pour 3 millions de vapoteurs occasionnels [1]. Le marché de la cigarette électronique a connu une croissance exponentielle depuis les années 2010, et entre 2012 et 2013, son chiffre d'affaire a quasiment triplé, passant de 114 à 275 millions d'euros. En 2014, il culminait à 450 millions d'euros d'après la Fivape[2]. Le nombre de boutiques spécialisées a suivi le même schéma et en 2014 on estimait ce nombre aux alentours de 2500 rien que sur le territoire français [2], quand il était de 138 en 2011. L'e-cigarette capterait désormais 1,5% des ventes de produits dérivés du tabac.

Pourtant 2015 semble représenter l'année du changement : la concurrence énorme d'internet, ainsi que des gros groupes de l'industrie du tabac (qui s'intéressent désormais à ce marché florissant) ou encore la « menace » d'un renforcement de la législation (avec la nouvelle loi santé 2015, et la nouvelle directive européenne des produits du tabac applicable en 2016) ont freiné ce développement incroyable et le marché serait en train de se stabiliser voire de se

[1] Chiffres INPES 2014 : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
[2] Fédération interprofessionnelle de la VAPE

restructurer : les boutiques ferment, elles ne seraient déjà plus que 2000 aujourd'hui, mais les sites de vente en ligne se portent bien, et les buralistes ont également repris une partie du marché.

Les vapoteurs, les utilisateurs de cigarettes électroniques, représentent une communauté très active et engagée, notamment grâce aux nouvelles technologies (internet, applications smartphones etc.) ce qui est finalement un vrai avantage pour eux : blogs, forums, sites spécialisés pullulent sur le net. Cela a d'ailleurs beaucoup contribué au succès de l'e-cigarette. Mais c'est aussi source d'erreurs et de rumeurs dans lesquelles il est difficile de démêler le vrai du faux, car elles n'ont souvent aucune base scientifique reconnue ou ne sont appuyées par aucune donnée officielle.

Malgré son succès indéniable, toutes les recommandations officielles déconseillent toujours d'utiliser ce genre de dispositif pour le moment, et pour cause : il n'a pas été prouvé que l'e-cigarette était un moyen efficace d'aide au sevrage tabagique, les autorités craignent également une renormalisation des produits du tabac, et d'après eux elle serait une porte d'entrée vers le tabagisme, notamment pour les jeunes (phénomène de mode, publicité, arômes variés).

Mais surtout, la préoccupation principale reste que les données actuelles concernant la toxicité et la sécurité, notamment au long terme, sont trop peu nombreuses…

En effet, la cigarette électronique, du fait de son statut de produit de consommation courante n'a pas eu à remplir les conditions de mise sur le marché des autres substituts nicotiniques considérés comme des médicaments : essais cliniques, processus de vérification, qualité et sécurité. Ces dispositifs électroniques, mais surtout leurs liquides de recharge, appelés e-liquides, ont été mis sur le marché sans contrôle et sans surveillance. La DGCCRF[3] vient d'ailleurs de déclarer que 90% de ces derniers seraient non conformes (erreurs d'étiquetage, composition inadaptée, sécurité enfant, etc.) d'après les résultats d'une étude qu'ils ont menée en 2014 [13].

Dans ce travail, je me penche donc sur l'aspect sécurité et toxicité de cette cigarette électronique, et tout particulièrement sur les liquides qui sont utilisés pour recharger cette cigarette. En effet, ce sont eux qui sont susceptibles d'entraîner des effets sur l'organisme à court ou long terme. Quelles sont nos connaissances aujourd'hui sur les différents composants : propylène glycol, glycérine végétale/glycérol, arômes, nicotine ? Que se passe-

[3] Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

t-il quand ils sont chauffés puis vaporisés ? Comment sont-ils absorbés ? Quelles sont les conséquences sanitaires de l'utilisation d'une e-cigarette, sur la santé des vapoteurs mais aussi celle de leur entourage ? Des mesures sont-elles alors nécessaires pour encadrer cette utilisation ?

Les études sur le sujet sont nombreuses, mais elles peuvent être contradictoires selon les sources. Le nombre incroyable de fabricants et de marques d'e-liquides à disposition des vapoteurs ne facilite pas les choses et établir des faits généraux pour tous les e-liquides existants est très compliqué. Nous verrons qu'il est difficile de comparer un e-liquide avec un autre car les paramètres qui entrent en jeu sont très nombreux.

Les études au long terme, elles, sont inexistantes, et pour cause, l'e-cigarette a en réalité à peine 5 ans.

L'objectif de ce travail est de déterminer si oui ou non les e-liquides, et donc l'e-cigarette, sont inoffensifs comme le clament ses défenseurs, et si la réponse est non, à quel point elle peut être dangereuse.

J'ai donc essayé de faire le point, et le tri, dans les nombreuses données disponibles aujourd'hui, pour essayer d'en tirer une conclusion qui sera probablement partielle, mais je l'espère objective.

I. Définition et fonctionnement d'une cigarette électronique

1) Définition, statut et régulation

Le rapport d'experts sur la cigarette électronique de l'office français de prévention du tabagisme (OFT)[3] définit l'e-cigarette comme suit : « la cigarette électronique, ou e-cigarette, est un dispositif fonctionnant à l'électricité, sans combustion, mais permettant la production d'un brouillard de fines particules appelée communément « fumée artificielle » ou « vapeur » ressemblant visuellement à la fumée produite par la combustion du tabac ».

Elle est aussi parfois désignée par l'acronyme ENDS : Electronic Nicotine Delivery System.

Cette production de vapeur est possible par la présence d'une résistance alimentée par une batterie qui, en chauffant, permet de transformer l' « e-liquide » en gaz. C'est l'utilisateur lui-même qui déclenche cette hausse de température lors de l'aspiration : l'e-liquide s'échauffe et la vapeur produite est inhalée par ce dernier.

Elle permet, du fait de sa forme - un cylindre un peu plus long qu'une cigarette classique - et de son utilisation, de reproduire l'acte de fumer, ce qui explique d'ailleurs son succès auprès des fumeurs de « vraies » cigarettes désireux d'arrêter de fumer. La fumée produite, complètement artificielle donc (elle ne résulte pas d'une combustion), est aromatisée. Parmi les nombreux arômes disponibles sur le marché, beaucoup reproduisent celui du tabac. Elle peut également contenir de la nicotine, le choix étant laissé au consommateur. On trouve également sur le marché des « e-pipes » et des « e-cigares », basés sur le même principe, bien que plus anecdotiques.

Cette e-cigarette pourrait donc prétendre appartenir à la catégorie des produits du tabac. Mais elle ne contient pas de tabac, et de ce fait elle n'est pas rattachée à cette catégorie.

On pourrait également la rapprocher des produits du sevrage tabagique comme les substituts nicotiniques puisqu'elle est capable de délivrer de la nicotine, mais tous les e-liquides ne contiennent pas de nicotine, et il n'a encore pas été prouvé que l'e-cigarette est un moyen efficace de sevrage tabagique. Donc elle ne rentre pas dans cette catégorie non plus.

L'ANSM (AFSSAPS à l'époque) précise tout de même dans son communiqué de Mai 2011[4], que les cigarettes électroniques devraient « répondre à la règlementation du médicament lorsqu'elles présentent l'un des trois critères suivants :

- elles revendiquent 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.

Pour ces 3 situations, le dispositif électronique constituant la cigarette répond à la définition de dispositif médical et doit à ce titre disposer d'un marquage CE. »

Aucun fabricant d'e-cigarette n'ayant officiellement revendiqué le statut de produit d'aide au sevrage tabagique, ou déposé de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce sens, la cigarette électronique se trouve alors dans un vide juridique, ne dépendant ni du régime des produits du tabac, ni de celui des produits du sevrage tabagique et des médicaments. Elle tombe alors, par défaut, dans celui des « biens de consommation courante ». A ce titre, elle doit uniquement répondre à l'obligation générale de sécurité conformément aux dispositions du code de la consommation.

L'OMS[4] dans le cadre de la FCTC (la convention-cadre de la lutte anti-tabac) s'intéresse de près à la cigarette électronique. Dans un rapport de novembre 2009, elle établissait déjà les principales recommandations relatives à la réglementation des inhalateurs électroniques de nicotine, et rappelait les besoins en matière de recherche. [5] En 2012, cette même convention-cadre, en faisant le point sur les connaissances et les diverses réglementations des pays participants, recommandait toujours de limiter au maximum l'utilisation des ENDS, notamment car la qualité et la sécurité de celles-ci n'avaient pas été établies, et en attendant, préconisait que ces systèmes soient rattachés à la réglementation des substituts nicotiniques. Si ce n'était pas possible, il fallait d'après eux au moins interdire leur publicité et leur utilisation dans les lieux publics, et mettre en place des règles concernant l'étiquetage et le contenu [6]. Son rapport d'aout 2014 [7] va toujours dans ce sens, et a d'ailleurs été très mal accueilli par les défenseurs de l'e-cigarette qui estimaient le rapport trompeur et exagéré, notamment à propos des risques encourus par les utilisateurs et de la toxicité présumée [8].

Les législations actuelles dans le monde concernant les cigarettes électroniques sont très variables d'un pays à l'autre et souvent les deux points clés déterminants sont la présence ou non de nicotine, et le fait de se présenter comme un produit à but thérapeutique d'aide au

[4] Organisation Mondiale de la santé

sevrage tabagique. Ce dernier point étant capital, les produits à but thérapeutique doivent répondre à une réglementation toute autre que celle des biens de consommation courante. Le tableau I. représente un aperçu des législations vis-à-vis de l'e-cigarette existantes dans le monde.

L'union européenne de son côté, a effectué une mise à jour de la directive européenne sur les produits du tabac, applicable dès mai 2016. Celle-ci établit la réglementation qui régira la promotion, la vente et l'utilisation des cigarettes électroniques, et traite les questions de qualité et de sécurité de ces derniers (étiquetage, composition…) dans un but d'harmonisation du territoire européen. Cette directive, si elle est appliquée risque de changer grandement le paysage de l'e-cigarette en France : les étiquetages devront remplir des conditions strictes, et les fabricants devront apporter la preuve de l'innocuité de leurs produits avant de les mettre sur le marché. Enfin les volumes des flacons d'e-liquides seront considérablement réduits.

La France, qui a bien pris en compte les instructions de la directive européenne, établit petit à petit une réglementation plus ferme, notamment à travers de la loi santé 2015 : interdiction de la vente aux mineurs, interdiction de vapoter dans certains lieux publics (espaces collectifs clos de travail, établissements accueillant des mineurs, transports en commun) et interdiction de toute publicité à partir de 2016 [61].

Tableau I - Les législations existantes dans le monde [9]

Autorisation			**Interdiction**	
Comme médicament uniquement*	**Sous certaines conditions****	**Sans condition**	**Quel que soit le contenu**	**Si présence de nicotine**
Allemagne Italie	France Etats-Unis Grèce Roumanie Lettonie Croatie Slovaquie	Pologne Lituanie Estonie Russie Grande-Bretagne	Singapour Thaïlande Argentine Brésil Mexique Hong-Kong	Canada Australie Belgique

*Vendues uniquement en pharmacies

**Exemples : pas de vente aux mineurs, volume et quantité de nicotine limités, publicité interdite, interdiction dans les lieux publics

2) Fonctionnement

Pour simplifier, disons qu'actuellement, la cigarette électronique de base la plus courante est composée de 3 parties :

- Le « drip tip » ou embout, la pièce qui entre en contact avec la bouche de l'utilisateur, il en existe de plusieurs formes et de plusieurs matériaux.
- Le clearomiseur (ou cartomiseur) cela correspond à la partie centrale qui contient à la fois l'e-liquide et la résistance. C'est la partie la plus complexe, nous y reviendrons.
- La batterie, c'est elle qui produit le courant électrique qui va alimenter la résistance.

Il existe cependant de nombreux modèles différents sur le marché à l'heure actuelle, et le développement technologique est impressionnant.

Les modèles de première génération, appelés « cigalike » (cf. Figure 1) sont des modèles ressemblant presque trait pour trait aux cigarettes classiques, du fait de leur forme et de leur taille, souvent bien plus petites que les cigarettes électroniques des générations suivantes. Elles sont pour la plupart jetables, mais il existe des modèles rechargeables : il s'agit en fait d'acheter des cartouches pré-remplies que l'on reconnectera à la batterie. Du fait de leur faible autonomie et de leur faible capacité à produire une vapeur dense et riche (les cigalike sont bien souvent dotées d'une tension faible), ces dernières rencontrent un succès mitigé, et bien souvent, l'utilisateur averti passe rapidement aux modèles de deuxième génération.

Les modèles de deuxième génération (cf. Figure 1) correspondent aux modèles les plus courants. Les marques et les gammes disponibles sont nombreuses. Cependant, elles correspondent toutes au même schéma en trois parties : drip-tip, clearomiseur (ou cartomiseur s'il n'est pas transparent) et batterie.

Le clearomiseur (cf. Figure 2) se décompose en plusieurs parties :

- Le réservoir dit « tank » qui est le compartiment étanche qui reçoit l'e-liquide, il est souvent transparent et jaugé (de 1 à 6mL en moyenne). C'est à l'utilisateur de se charger de remplir ce réservoir avec l'e-liquide de son choix. Le volume est à adapter en fonction du modèle.
- La résistance correspond à la partie chauffée grâce à l'alimentation électrique de la batterie, celle-ci est « constituée d'une mèche en fibre de verre ou en silice, entourée d'un fil résistif » [10]. Les mèches s'imbibent de e-liquide et lorsqu'elles sont chauffées

permettent la production de la vapeur. Il faut s'assurer que ces mèches sont parfaitement imbibées, sinon il peut se produire ce que les utilisateurs appellent le « dry hit », cette sensation désagréable voire ce goût de brûlé survenant lorsque la résistance chauffe sans liquide. Le fil résistif quant à lui est fait de kanthal, de nichrome ou encore d'inox. Son diamètre peut varier : plus celui-ci est grand, plus la résistance sera faible.

- La cheminée : c'est le tube central du clearomiseur par lequel la vapeur peut remonter jusqu'à l'embout buccal.
- La base : c'est ce qui relie le clearomiseur à sa batterie. Les modèles récents (3ème génération) intègrent une bague de réglage d'entrée d'air appelé Airflow.

Un mot sur la résistance : elle est variable d'un modèle à l'autre, elles varient en général de 1,5 à 2,8 ohms. C'est également la partie à changer régulièrement sur la cigarette électronique puisqu'elle « s'encrasse » au fil du temps (un dépôt se forme, ce qui entraîne une diminution de la production de vapeur, un mauvais rendu des saveurs et une coloration foncée du e-liquide [10]). Si celle-ci est trop faible par rapport au voltage de la batterie, la chauffe sera trop importante et vaporisera l'e-liquide plus rapidement que celui-ci est absorbé par les mèches et entrainera un « dry hit ».

Un mot sur la batterie : elle fournit en général une tension de 3,2 à 4,2V (volts) en fonction de sa charge. Certains modèles récents permettent de réguler soi-même cette tension de sortie : ce sont les batteries à voltage variable. Ainsi l'utilisateur peut réguler lui-même la tension qu'il veut appliquer à sa e-cigarette en fonction de la résistance qu'il utilise et de l'effet qu'il veut produire (la sensation du « throat hit » bien connue des fumeurs, lorsque la fumée atteint la gorge, sera plus facile à atteindre avec une tension élevée et une résistance faible, mais cela entraîne une température de chauffe plus haute et une consommation d'e-liquide bien plus importante).

Les modèles de troisième génération restent sur le même principe mais sont des modèles encore plus élaborés, plus « connectés » puisqu'ils sont programmables via un ordinateur par exemple, ils sont également à voltage variable pour la plupart, voire même à « wattage variable ». C'est-à-dire que l'utilisateur définit la puissance qu'il veut, et c'est le microprocesseur qui adaptera le voltage en fonction de la valeur de la résistance installée. Ils disposent ou non d'un air flow. Autant de paramètres que l'utilisateur peut faire varier pour correspondre au mieux à ses besoins et ses préférences.

Enfin, pour les utilisateurs très expérimentés et exigeants, qui ne se satisferaient plus des modèles prêts à l'emploi que nous venons de voir, il existe des « modèles reconstructibles » appelés couramment « mods », qui correspondent à des modèles souvent plus gros, plus

puissants et plus autonomes où toutes les pièces sont interchangeables (de la batterie au fil résistif de la résistance) et que l'utilisateur optimise lui-même pour répondre au plus près à ses préférences et besoins. Le wattage variable est particulièrement adapté pour ce type d'utilisation. Les mods, qui sont souvent plus puissants permettent ainsi de produire une fumée plus dense et plus abondante, qui sera capable de transporter plus de nicotine par exemple. Le hit ressenti est plus intense. Tout ceci est possible notamment grâce à des batteries alimentées par des « accus » (pour accumulateurs) plus puissants, permettant d'augmenter la tension de sortie et des résistances très faibles appelées « sub-ohms ». La température de chauffe est alors bien plus élevée, ce qui entraine une consommation d'e-liquide importante, comme nous l'avons vu plus haut. (Il faut cependant bien prendre garde à adapter son matériel pour qu'il puisse supporter des tensions plus hautes et des résistances plus basses.)

Qu'en est-il de la température de chauffe ? Il est très difficile de déterminer ce paramètre simplement, puisque ce dernier dépend de beaucoup de facteurs. Comme nous l'avons vu, le modèle d'e-cigarette est primordial (la tension de la batterie et la résistance sont deux éléments à prendre en compte), mais la manière d'utiliser la cigarette électronique aura une importance fondamentale sur la température : fréquence, durée des bouffées, utilisation sur la journée… (Une petite expérience montée par des utilisateurs [11] trouvée sur internet nous montre que la température moyenne atteinte par la résistance se situe autour de 151°C, avec un point maximum autour de 170°C, ce qui n'est pas anodin comme nous le verrons plus tard. Cela dit sur les forums d'utilisateurs, toutes les théories sont admises allant de 80°C pour certains à plus de 400°C pour d'autres…)



Cigarette électronique de première génération « ciga-like »

Cigarette électronique de deuxième génération avec clearomiseur

Cigarette électronique de troisième génération à wattage variable

Figure 1 - Les différentes générations d'e-cigarettes [62]



Figure 2 - Exemples de clearomiseurs [12]

3) Fumée, vapeur ou aérosol ?

Le terme de vapotage utilisé couramment maintenant, laisse penser que ce que dégage la cigarette électronique tient de la vapeur. Hors, si la vapeur correspond effectivement à un « gaz invisible » elle est obtenue par l'évaporation d'un liquide alors que l'on a plutôt affaire ici à une « vaporisation ». Le terme de fumée serait également impropre puisque la fumée contient des gaz mais aussi toutes sortes de particules solides ou liquides, ce qui n'est pas non plus le cas de la cigarette électronique.

L'OFT dans son rapport évoque le terme d'aérosol [3] qui correspondrait le mieux à l'e-cigarette. L'aérosol est une « dispersion en particules très fines d'un liquide, d'une solution ou d'un solide dans un gaz » (Larousse) ou encore une « suspension de particules fines dans un gaz » (Reverso).

Il est vrai que c'est ce que l'on retrouve dans le cas de l'e-cigarette, une suspension dans l'air de particules fines de liquides contenant entre autres glycérol et/ou propylène glycol.

Bien que non approprié, c'est le terme de vapeur sera employé par la suite, à l'usage c'est celui que les utilisateurs d'e-cigarette emploient le plus.

II. Les e-liquides

1) Les produits utilisés et leurs dangers connus

1. Propylène glycol

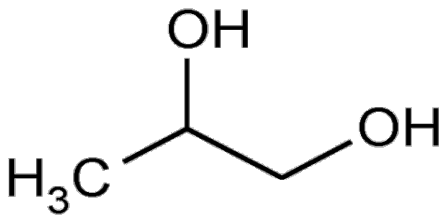


Figure 3 - Formule chimique du propylène glycol

a. Définition, propriétés et emplois courants

Le propylène glycol (ou 1,2-dihydroxypropane) est un liquide incolore, légèrement visqueux, peu volatile et quasiment inodore, de formule chimique CH3-CHOH-CH2OH, et de masse molaire 76,1 g/mol.

Ce liquide est très hygroscopique, il est soluble dans l'eau et dans de nombreux solvants organiques (éthanol, acétone…) mais insoluble dans les hydrocarbures.

C'est un produit stable dans les conditions normales de pression et de température. Il possède un point d'ébullition à 188°C et est modérément inflammable.

A température élevée, le propylène glycol s'oxyde et se transforme en propionaldéhyde et en acides lactique, pyruvique et acétique.

Il est couramment utilisé dans l'industrie alimentaire (c'est un additif alimentaire, le E1520), pharmaceutique, cosmétique et de l'hygiène corporelle (comme émulsifiant, solvant, conservateur ou humectant). Il entre dans la composition des fluides hydrauliques, des liquides de freins, des liquides réfrigérants et dans les antigels. On le retrouve également dans les encres d'imprimerie, les produits de nettoyage liquide, les détergents… C'est aussi un intermédiaire dans la fabrication de résines synthétiques.

b. Métabolisme, effets sur l'organisme et toxicité [14]

Lorsque le propylène glycol est absorbé par voie digestive, il est oxydé au niveau du foie par des déshydrogénases en acide lactique, lui-même métabolisé en acide pyruvique (source d'énergie de l'organisme).

L'élimination dépend de la dose administrée. Il est principalement excrété par voie urinaire sous forme glucurono-conjuguée, mais jusque 45% du produit peut être éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination du sang est de 2h et celle de l'organisme est de 4h.

Le propylène-glycol est un produit très utilisé et connu pour sa faible toxicité. Il ne présenterait que peu de risques pour l'homme dans des conditions normales d'utilisation. Toutefois, comme l'affirme l'INRS, des « mesures de prévention sont nécessaires dans certaines situations, en particulier si le produit est utilisé à chaud, s'il peut y avoir formation d'aérosols, également s'il existe un risque d'exposition cutanée prolongée ou étendue ».

Sa toxicité pour l'homme après une exposition aiguë se traduit essentiellement par une irritation au niveau des yeux, et parfois une irritation cutanée (après contact avec le produit non dilué ou contact cutané occlusif).

Après ingestion de forte dose de propylène-glycol, aucun effet biologique ou métabolique n'a été détecté, excepté un effet sédatif. L'inhalation pendant une heure d'un aérosol à 10% de propylène glycol ne provoque aucun effet sur les sujets [14].

Par contre, l'exposition de volontaires à un brouillard contenant 309mg/m³ pendant une minute se traduit par une irritation oculaire et respiratoire. On constate également une légère diminution du rapport VEMS/CV[5], traduisant une atteinte des bronches. Mais cette concentration est beaucoup plus élevée que ce que l'on peut trouver habituellement, même en milieu professionnel.

Pour ce qui est de la toxicité chronique, on retrouve la possibilité de troubles métaboliques (acidose lactique, élévation de l'osmolalité plasmatique, hémolyse) après administration par voie orale, parentérale ou transcutanée (sur lésions préexistantes) - troubles qui guérissent sans séquelle après arrêt de l'exposition et traitement, et qui sont en fait dus à la production d'acides lactique et pyruvique [14].

[5] Volume d'Expiration Maximal par Seconde/Capacité Vitale : rapport qui traduit l'atteinte des bronches. La capacité vitale étant en fait la somme de la capacité inspiratoire et le volume de réserve expiratoire, si le rapport VEMS/CV diminue, cela traduit une atteinte des bronches et des petites voies aériennes proximales.

Les tests expérimentaux sur les animaux n'ont pas montré d'effet mutagène ou cancérigène, ni d'effet sur la reproduction ou la fertilité. Le propylène-glycol n'est que peu toxique en exposition répétée ou prolongée, et seulement à doses élevées : par voie orale, la NOAEL[6] est de 1700 à 2100mg/kg/j pour le rat. Elle est de 2000mg/kg/j chez le chien, et les effets observés aux doses supérieures sont des modifications hématologiques légères. Chez le chat, après un gavage d'une durée d'au moins 90 jours, on observe la formation de corps de Heinz dans les érythrocytes (résultant de la précipitation des molécules d'hémoglobine suite à leur oxydation), ainsi qu'une diminution de leur durée de vie [14].

La DL50[7], quant à elle, oscille entre 18 et 24g/kg (souris, rat, lapin, cobaye, chien). Des effets sur le système nerveux central ont été observés avant le coma et la mort (baisse de l'activité motrice, dépression respiratoire, hypothermie…).

Toutes ces données nous indiqueraient donc un niveau de toxicité du propylène-glycol très faible. Cependant, il persiste un doute sur les effets que pourraient provoquer une inhalation à long terme. Au Royaume-Uni d'ailleurs, il existe une valeur limite d'exposition professionnelle dans l'air des locaux fixée, à 150 ppm.

c. Utilisation du propylène-glycol dans la cigarette électronique

Le propylène glycol est utilisé dans les e-liquides comme solvant, mais c'est surtout le produit qui permet d'avoir un effet « fumée » imitant celle de la cigarette classique. En effet, il permet la production d'une « vapeur », qui est en fait un aérosol composé de fines gouttelettes de liquide une fois chauffé. Il est d'ailleurs classiquement utilisé au cinéma et dans les concerts pour simuler de la fumée [3].

C'est aussi un exhausteur de goût, permettant de mettre en avant les arômes utilisés dans les e-liquides. Sa présence permettrait également un meilleur « transport » de la nicotine quand celle-ci est présente dans le e-liquide.

C'est l'un des composants majoritaires des e-liquides, il est présent en différentes proportions selon les marques, entre 70 et 80% la plupart du temps. On le retrouve dans la « vapeur » aux mêmes proportions. A noter qu'il existe des e-liquides sans propylène-glycol.

[6] NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) : dose la plus élevée à laquelle aucun effet indésirable n'est observé.
[7] DL50 : dose d'un produit provoquant la mort de 50% des sujets auxquels il est administré.

2. Glycérine végétale

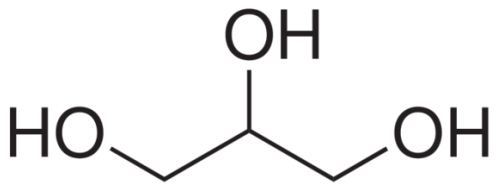


Figure 4 - Formule chimique du glycérol

a. Définition, propriétés et emplois courants

La glycérine végétale, ou glycérol, encore appelé 1,2,3-propantriol, est un liquide incolore, inodore et au goût sucré. Il est très visqueux dans les conditions normales de pression et de température. Son point d'ébullition se situe à 290°C. Il est soluble dans l'eau et l'éthanol grâce à ses trois fonctions hydroxyles, mais il est insoluble dans le chloroforme. Il est également hygroscopique.

Sa formule chimique est : CH2OH-CHOH-CH2OH. Il possède une masse molaire de 92,1 g/mol.

Tout comme le propylène glycol, le glycérol est utilisé dans de nombreux domaines : industriels, professionnels, consommation courante. Il sert d'intermédiaire dans la fabrication du savon, il est utilisé dans de nombreux cosmétiques comme solvant, hydratant, ou lubrifiant. C'est également un additif alimentaire (E422) et un émulsifiant. On le retrouve dans les peintures, les résines, les papiers mais aussi dans l'industrie pharmaceutique puisqu'il est largement utilisé dans la fabrication de suppositoires, de sirops ou de préparations magistrales.

b. Métabolisme, effets sur l'organisme et toxicité [15]

Après ingestion, le glycérol est absorbé rapidement au niveau de l'estomac et des intestins, puis phosphorylé essentiellement au niveau du foie (80-90%) et un peu au niveau des reins (10-20%) par une glycérol-kinase en alpha-glycérophosphate. Il est ensuite incorporé dans les voies métaboliques classiques de synthèse de glucose et de glycogène. On peut également

trouver la glycérol-kinase au niveau des muqueuses intestinales, dans le tissu adipeux et lymphatique, dans le pancréas et les poumons.

Le glycérol peut également être utilisé dans la lipogenèse (acides gras et/ou triglycérides, eux même distribués au niveau du tissu adipeux ensuite).

En ce qui concerne la santé humaine, le glycérol est depuis longtemps reconnu comme un produit très faiblement toxique, que ce soit après ingestion, inhalation ou contact avec la peau.

Après ingestion à très forte dose, on peut observer : *tremor*, hyperhémie du tractus gastro-intestinal, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, céphalées… Et après ingestions à doses plus faibles répétées, on n'observe quasiment pas d'effets secondaires, si ce n'est une irritation du tractus gastro-intestinal.

Son utilisation dans l'alimentation (directe, ou en tant qu'additif alimentaire) est reconnue comme sans danger et autorisée par différents organismes (OMS, JECFA[8], European SCF[9]…).

Il n'est pas irritant pour les yeux ou la peau.

L'inhalation ou l'exposition à des aérosols de glycérol peuvent provoquer, quant à elle, une faible irritation des voies respiratoires ainsi qu'une faible irritation de la peau et des muqueuses. Certaines études ont d'ailleurs défini une NOAEC[10] équivalente à 165mg/m³ pour ce qui est des effets locaux (voies aériennes supérieures) et à 662mg/m³ pour ce qui est des effets systémiques [15].

Les différentes études sur les animaux n'ont pas montré d'effet génotoxique du glycérol : il n'induit en effet aucune mutation génétique sur les bactéries, aucun effet sur les chromosomes de cellules mammaires, et aucun dommage sur les cellules in vitro. Des doutes persistent sur les informations recueillies in vivo, mais qui apparaissent comme insignifiantes statistiquement.

Le glycérol n'est pas non plus considéré comme cancérigène. Il n'aurait aucun effet sur la reproduction ou sur la fertilité, il n'y a pas de toxicité mère-enfant, et pas d'effet tératogène. On sait cependant qu'il traverse le placenta chez l'humain.

[8] Comité d'experts sur les additifs alimentaires
[9] European Scientific Committee on Food
[10] NOAEC : No Observed Adverse Effect Concentration, concentration pour laquelle on n'observe aucun effet secondaire.

Le glycérol est donc une substance utilisée depuis très longtemps, bien connue et considérée comme très peu toxique. On ne sait cependant rien de son utilisation en inhalation sur le long terme, et c'est ce qui va poser problème pour la cigarette électronique. En France, comme au Canada et en Belgique, il existe une limite d'exposition professionnelle aux aérosols de glycérol : la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) admise des contaminants de l'air est de 10mg/m³ sur environ huit heures.

De plus, on sait que, chauffé, le glycérol se transforme en acroléine, une molécule beaucoup plus toxique. Mais cette réaction requiert une température supérieure à 250°C, qui, à priori, n'est jamais atteinte au niveau de la résistance d'une e-cigarette. On verra que ce constat n'est pas entièrement vrai.

c. Utilisation de la glycérine végétale dans la cigarette électronique

La glycérine végétale est, comme le propylène glycol, utilisée comme solvant et stabilisateur. Elle permet également la production d'une « fumée » et c'est un exhausteur d'arômes, mais moins puissant que le propylène glycol. On le retrouve souvent dans les e-liquides à hauteur de 20 à 30% de la composition totale.

3. Nicotine

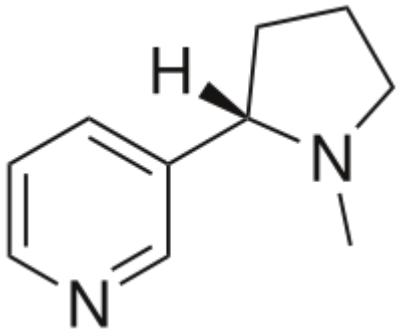


Figure 5 - Formule chimique de la nicotine

a. Définition, propriétés et emplois courants

La nicotine, ou 3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine, est un alcaloïde de formule brute C10H14N2 et de masse molaire 162,2 g/mol. C'est un liquide huileux incolore et hygroscopique à odeur caractéristique et au goût amer, qui devient marron au contact de l'air (oxydation). Il réagit très violemment au contact d'oxydants forts et est capable de former des sels avec certains acides. Il est soluble dans l'eau.

La nicotine est présente naturellement dans les plantes de la famille des solanacées (tomates, aubergine, pomme de terre, etc.), mais plus particulièrement dans les feuilles et tiges du tabac (la très justement nommée *Nicotiana tabacum*) où sa concentration pourrait atteindre jusqu'à 5% du poids total dans ces organes. Elle servirait d'acaricide et d'insecticide naturel [63].

Actuellement, bien qu'elle soit encore présente dans certains insecticides devenus rares (et interdits en France), son utilisation se résume essentiellement au tabagisme et aux traitements de substitution dans le cadre du sevrage tabagique. En effet, synthétisé pour la première fois en 1903, ce produit bien connu est en grande partie responsable de l'addiction des fumeurs au tabac classique, et ceci à cause de son effet sur le système nerveux central et périphérique.

b. Métabolisme, effets sur l'organisme et toxicité

La nicotine est une substance toxique. L'OMS la classe d'ailleurs dans la catégorie des pesticides dits « très dangereux » (classe Ib), dans un classement basé sur leur degré de

toxicité par voie orale et dermique et sur leur forme physique (allant d'extrêmement dangereux pour la classe Ia à peu dangereux pour la classe III) [21].

Les voies d'absorption sont diverses : inhalation, ingestion, exposition cutanée, et toutes peuvent mener à des intoxications.

Après ingestion, la nicotine est rapidement absorbée et se retrouve dans le sang sous forme ionisée à environ 70%. Seulement 5% se lie aux protéines plasmatiques. Elle atteint alors très rapidement le cerveau (une minute environ chez la souris par exemple) et son effet sur celui-ci est également très rapide. Il diminue au fur et à mesure que la nicotine est distribuée aux autres organes. La demi-vie de distribution est d'environ neuf minutes, alors que la demi-vie d'élimination approcherait les deux heures [16].

La nicotine subit un effet de premier passage hépatique très important puisqu'elle est métabolisée à environ 80% par le foie. Le principal métabolite obtenu est la cotinine, molécule « marqueur » utilisée pour estimer la quantité de nicotine absorbée par l'organisme puisqu'on la retrouve dans de nombreux liquides physiologiques (salive, urines…)

Lorsqu'elle est inhalée, il apparaît que la nicotine atteint le cerveau presque aussi rapidement qu'après une injection intraveineuse. Cette rapidité d'action est due essentiellement à deux facteurs :

- Les poumons représentent une très grande surface d'absorption, très fine et très vascularisée.
- La nicotine est soluble à pH physiologique, ce qui facilite son passage à travers les membranes cellulaires, notamment pulmonaires [16].

De ces deux facteurs découlent des spécificités d'une inhalation par rapport à une injection intraveineuse : le « hit » ressenti par le fumeur est plus intense et le temps de latence entre l'absorption de nicotine et les premiers effets est plus court. Ceci pourrait d'ailleurs être un des facteurs favorisant la dépendance des fumeurs à la nicotine.

Notons aussi que -et c'est important- la nicotine est très bien absorbée par contact cutané, provoquant sensation de brûlure et rougeurs mais aussi effets systémiques…

Les effets sur l'organisme : ils sont nombreux ! La nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, nombreux au niveau du système nerveux autonome, des jonctions neuromusculaires et dans le circuit dopaminergique dit de récompense. Elle entraîne une libération d'adrénaline, mais aussi de dopamine, pouvant provoquer :

- Des effets systémiques aigus à forte dose : sueurs, céphalées, agitation, confusion, fatigue, troubles auditifs et visuels, mais aussi une hypertension artérielle transitoire, une bradycardie, une fibrillation auriculaire paroxystique, et des arrêts cardiaques ont été observés. Tachypnée initiale puis dyspnée, rythme respiratoire ralenti voire cyanose puis coma.
- Des effets locaux : sensation de brûlure au niveau de la gorge, hyper-salivation, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées.
- Des effets chroniques cardiovasculaires : la nicotine est responsable à plus long terme d'une hypertension artérielle, d'une tachycardie, d'une vasoconstriction périphérique (voire de vasospasmes) et donc d'une intensification du travail du cœur. Elle peut provoquer des arythmies cardiaques.

  Elle est également un facteur favorisant le développement de plaques d'athérosclérose au niveau des vaisseaux sanguins par son action sur le métabolisme des lipides. Elle favorise les accidents thrombotiques d'une manière générale, par son influence sur les facteurs de l'hémostase (plaquettes, prostacycline et paroi endothéliale) d'une part et par son action sur le cœur qui nuit à une circulation sanguine normale d'autre part (les « turbulences » interférant avec un écoulement du sang normal peuvent déclencher des phénomènes d'hémostase).
- Des effets chroniques pulmonaires : emphysème, bronchoconstriction, aggravation des fonctions respiratoires chez les fumeurs ayant une pathologie pulmonaire préexistante (asthme…)
- Des effets chroniques du système nerveux : symptômes neuromusculaires (faiblesse des muscles, hypotonie, réflexes amoindris…), cholinergiques (stimulation des glandes salivaires et lacrymales, hypersudation, mydriase, etc.)

Elle aurait également un rôle aggravant dans les ulcères gastriques, l'hyperthyroïdisme et le diabète. Ne l'oublions pas, la nicotine est un poison sans antidote connu. Sa DL 50 est estimée entre 30 et 60mg pour un adulte, et autour de 10mg pour un enfant (bien que ces valeurs soient à présent contestées par certains, qui estimeraient en fait la DL 50 de la nicotine plutôt autour de 500 à 1000mg pour un adulte [17,18]). Elle représente un risque tout particulier pour la femme enceinte puisque la nicotine passe la barrière du placenta, elle a « un effet vasoconstricteur sur les artères du placenta et sur l'artère ombilicale, ce qui rend la circulation du sang moins bonne » (données Tabac-Info-Service). Elle se retrouve aussi dans le lait en petites quantités, qui n'affecteraient le fœtus qu'en cas de tabagisme très élevé (nausées et vomissements chez l'enfant) [16]. Il est cependant recommandé d'éviter de fumer au moins une heure avant le moment de l'allaitement pour les jeunes mamans qui n'auraient pas réussi à arrêter complètement.

Rappelons enfin que la nicotine est une substance psychoactive, provoquant chez le fumeur et/ou le consommateur de tabac : « plaisir, détente, stimulation intellectuelle, action anxiolytique, antidépressive et coupe-faim » [64]. C'est pourquoi les consommateurs développent une dépendance bien connue à la nicotine, physique et psychologique et c'est pourquoi il est si difficile d'arrêter de fumer. L'organisme étant habitué à un niveau de nicotine dans le sang, lorsque celui-ci descend en dessous d'un certain seuil, le fumeur développe un phénomène de manque se manifestant par une forte envie de fumer, une irritabilité/nervosité/agitation/anxiété, des troubles du sommeil et de la concentration voire même une humeur dépressive, très difficiles à supporter.

La dépendance au tabac est effectivement due à la nicotine, mais il nous faut différencier ici les risques encourus par les fumeurs dus exclusivement à la nicotine et ceux dus aux autres composants des cigarettes classiques. Le tabac est responsable de beaucoup de maux (cardiovasculaires, cancéreux, effets sur la fertilité, accouchement prématuré, etc) dont beaucoup peuvent être attribués au stress oxydatif cellulaire que provoquent certaines substances chimiques produites lors de la combustion d'une cigarette classique. Il est impossible et inexact d'attribuer ça uniquement à la nicotine. Les nombreux composants que contient une cigarette classique sont très dangereux et bien connus maintenant. D'après les études effectuées sur différents animaux et d'après la littérature on peut cependant retenir que :

- La nicotine ne serait pas un promoteur de tumeur, mais pourrait faciliter leur développement par son action sur l'angiogenèse
- Elle ne serait pas génotoxique et/ou mutagène mais peut provoquer des dommages sur l'ADN d'*E. Coli*
- Elle a des effets tératogènes à hautes doses (malformations, problème d'ostéogenèse, problèmes comportementaux)
- Il existe des interactions avec certains traitements à prendre en compte (induction enzymatique, augmentation du cortisol sanguin, antagonisme d'action avec certain traitement comme l'action hypotensive du propranolol, etc.)

c. Utilisation de la nicotine dans la cigarette électronique

La nicotine est un élément facultatif des e-liquides. Il est présent à différentes concentrations pour répondre le plus largement aux besoins des fumeurs de tabac classique. Les concentrations les plus courantes retrouvées sur le marché sont : 0, 6, 11, 16 et 19,9 mg/ml. En effet les concentrations de nicotine supérieures ou égales à 20mg/ml sont interdites en

France, ou plus précisément au-delà de cette concentration, les produits doivent répondre à la réglementation d'un médicament et ne sont donc encore pas proposés sur le marché français.

Les développeurs d'e-liquide ont ainsi pu répondre à une demande bien précise des fumeurs, qui est celle de pallier le phénomène de manque grâce à un apport de nicotine adapté à leur besoin. C'est en fait le même principe que les substituts nicotiniques utilisés dans le sevrage tabagique (patch, gommes, etc.), sauf que l'e-cigarette présente cet avantage de combiner l'apport de nicotine rapide (et d'un éventuel arôme pour l'agrémenter) et le geste de fumer, chose qui manquait cruellement jusque-là parmi l'offre des substituts nicotiniques existant déjà. Comme nous l'avons vu, les e-liquides sont conçus de telle façon qu'ils permettent même de produire une fumée comme avec une cigarette classique, alors que celle-ci tient plus d'une vapeur ou d'un aérosol de particules très fines et liquides, que d'une fumée à proprement parler (contenant des gaz et d'autres particules solides).

Les équivalences « concentrations en nicotine des e-liquides » / « consommation en cigarette classique » du fumeur sont cependant très difficiles à établir et il n'existe aucun outil de mesure standardisé qui permettrait de dire « tant de cigarettes consommées par jour correspond à un e-liquide à telle concentration en nicotine à raison de x bouffées par jour ».

Le problème provenant du fait que les bouffées en question et les fréquences de ces bouffées sont très variables d'un individu à l'autre. Le modèle d'e-cigarette, la composition du e-liquide et la manière d'utiliser la cigarette électronique aurait aussi une grande influence sur la quantité de nicotine absorbée par l'utilisateur… De plus, comme nous le verrons plus loin, des études ont tendance à montrer que les concentrations affichées sur les étiquettes des flacons, et les concentrations réelles des e-liquides ne correspondent pas tout le temps.

4. Arômes

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) définit les arômes comme des substances chimiques non consommées en tant que telles, mais introduites dans les denrées alimentaires pour leur donner un goût ou une odeur particulière. Ces arômes ou substances aromatisantes, peuvent être d'origine naturelle (végétale, animale ou microbiologique) ou synthétiques. Pour pouvoir être qualifiés de « naturels », les agents aromatisants utilisés doivent être entièrement d'origine naturelle. Ainsi, si la source de l'arôme est mentionnée, au moins 95 % de la partie aromatisante doit être obtenue à partir du matériau de base visé, par exemple arôme de cacao [19].

L'Union Européenne ajoute que ces arômes sont issus ou constitués des catégories suivantes : substances aromatisantes, préparations aromatisantes, arômes obtenus par traitement thermique, arômes de fumée, précurseurs d'arôme ou autres arômes ou leurs mélanges [20].

Ces arômes font la particularité des e-liquides, et ils inondent actuellement le marché. Ils sont très nombreux et très variés, allant des arômes tabac blond, brun, ou autre, aux arômes fruits, chocolat etc. voire même à ceux totalement improbables comme « bubble gum », « cacahuète » ou encore « energy drink ».

Aujourd'hui ce sont ces arômes, dont l'utilisation est réglementée au niveau national et européen, qui sont utilisés dans les e-liquides. Ce sont également eux qui sont responsables de la couleur du liquide. Leur utilisation et leurs dosages sont bien souvent connus et limités dans les aliments, et depuis 2012, il existe une liste des arômes autorisés sur le marché européen [20]. Le problème provient essentiellement du fait que ces arômes sont alimentaires, et donc destinés à être ingérés, et non inhalés. Toutes les données de sécurité/toxicité dont nous disposons à l'heure actuelle ne sont donc pas vraiment pertinentes quant à leur utilisation dans les cigarettes électroniques. De plus, quand on s'intéresse d'un peu plus près aux étiquettes des flacons des e-liquides décrivant leur composition, toutes font référence à des « arômes » sans plus de précision… (cf. Figure 6)

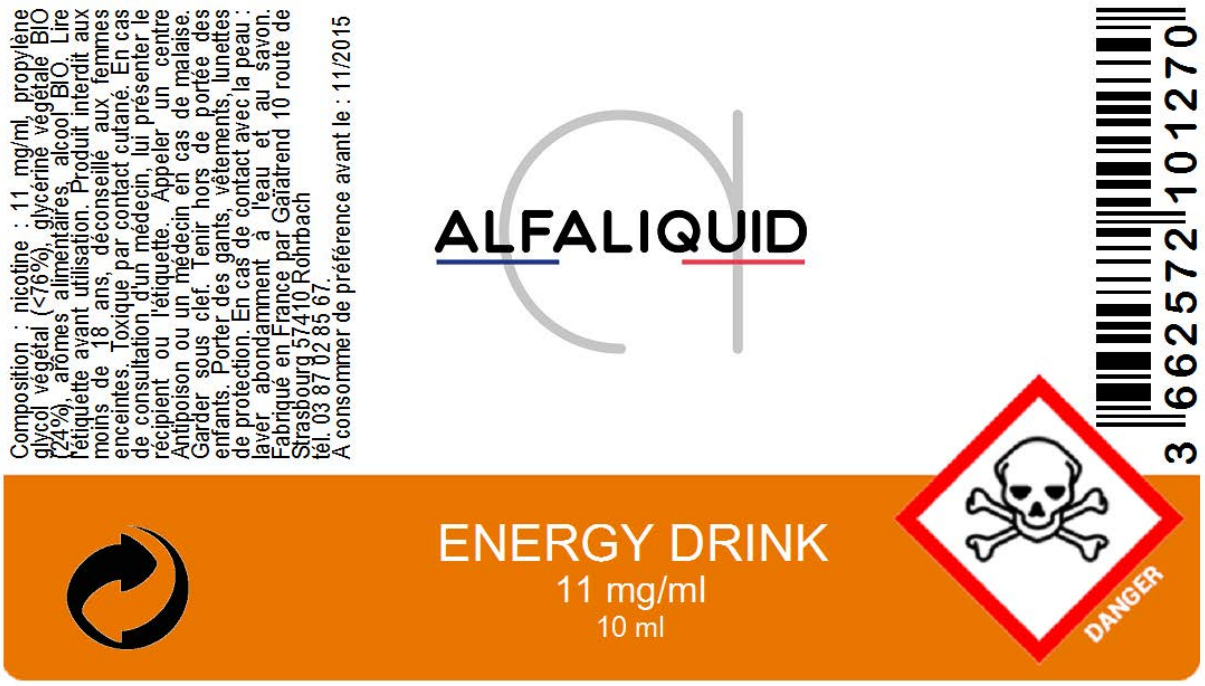


Figure 6 - Etiquette d'e-liquide aromatisé "energy drink" [65]

Mais on peut cependant retenir quelques informations :

- Les arômes sont généralement utilisés en quantité faible voire très faible, et donc représentent, *à priori*, un danger relativement peu élevé… Cette affirmation est à nuancer bien sûr, notamment à cause du schéma d'utilisation : les quantités sont certes faibles mais répétées et potentiellement sur plusieurs années.
- Il existe des concentrations limites d'utilisation pour quelques-uns d'entre eux dont on sait qu'ils sont potentiellement toxiques au-delà d'une certaine teneur (souvent exprimée en mg/kg d'aliments). Par exemple, la pulegone, molécule retrouvée dans les arômes menthe, peut se dégrader en menthofurane qui est une molécule hépatotoxique [34]. Celle-ci n'aurait pas d'impact sur la santé humaine lorsqu'utilisée comme arôme alimentaire puisque les doses utilisées sont bien loin des doses toxiques. Mais les incertitudes sont les mêmes : qu'en est-il des doses certes faibles mais répétées que pourraient apporter l'e-cigarette ?
- Certains de ces arômes seraient résistants à la chaleur, mais pour d'autres leur résistance à la température n'a pas été testée alors que celle-ci pourrait vraisemblablement modifier leur nature chimique…

Pour prendre l'exemple du menthol, il apparaît comme pouvant être utilisé sans danger dans la vie courante (alimentation, cosmétique…). Pourtant, après combustion d'une cigarette mentholée, bien qu'il soit retrouvé en quasi-totalité sous forme inchangée, une petite partie du menthol (0,5%) se transforme en benzo(a)pyrène et en benzène, molécules reconnues comme cancérigènes pour l'homme [35].

Cela montre bien que les données toxicologiques disponibles quant aux additifs utilisés dans les e-cigarettes sont encore très limitées et qu'il est nécessaire que d'autres études soient réalisées.

Cas particulier de l'arôme cannelle

Certaines études se sont penchées sur le cas de l'arôme de cannelle utilisé dans la cigarette électronique. Une étude de Behar et al. de 2013 [36] montrait que cet arôme était le plus toxique parmi les 36 testés. L'équipe s'est ensuite intéressée à la cytotoxicité in vitro de cet arôme particulier, mettant en contact avec des cellules souches embryonnaires et des fibroblastes adultes, huit différents e-liquide aromatisés à la cannelle. Ils ont montré que ces produits, très volatiles, ont tous perturbé - à un degré différent selon les marques d'e-liquides – la survie de ces cellules situées dans un environnement proche. Tous les e-liquides à la cannelle testés ont donc été considérés comme cytotoxiques. Ils ont alors identifié quatre composants chimiques de l'arôme cannelle et ont conclu que seulement deux d'entre eux (le cinnamaldéhyde « CAD » et le 2-methoxycinnamaldehyde « 2MOCA ») étaient hautement cytotoxiques. Le degré de cytotoxicité des différents e-liquides cannelle était d'ailleurs corrélé avec leur concentration en CAD et de 2MOCA, concentrations très variables d'une marque à l'autre.

Cette méthode d'étude de toxicité pose le problème de l'utilisation réelle de l'e-cigarette et de ses e-liquides. Les e-liquides étudiés l'ont été sous forme liquide, et non sous forme de vapeur. Cette étude aurait tout de même poussé l'un des fabricants américains d'e-liquides à retirer du marché tous ses liquides contenant de l'arôme cannelle, qui les a depuis remis en vente sur son site, où il prend la peine de citer ces études en bas de page [37].

L'équipe de Farsalinos et al. de son côté, qui avait bien noté ce problème de méthodologie, a étudié la cytotoxicité in vitro de 20 e-liquides aux arômes différents (en comparaison à un e-liquide de base composé à 50% de propylène glycol et à 50% de glycérine végétale) mais cette fois sous forme de vapeur [38]. Ils ont donc utilisé une cigarette électronique et produit une vapeur se rapprochant ainsi beaucoup plus des conditions réelles d'utilisation. Ils ont également comparé ces 20 e-liquides à 4 échantillons de fumée de cigarette classiques. Ils

ont étudié la viabilité des cellules myocardiques en présence des vapeurs de ces e-liquides à des dilutions différentes : 100% (non dilués), 50%, 25%, 12,5% et 6,25% et à deux voltages différents (tension classique 3,7 volts pour tous et haute tension 4,5 volts pour 4 d'entre eux pris au hasard).

Notons que parmi ces 20 arômes, 4 d'entre eux ont été fabriqués à partir de feuilles de tabac séchées pour en extraire l'arôme.

Les résultats montrent non seulement que la fumée de cigarette classique reste bien plus toxique sur ces cellules que la vapeur provenant d'un e-liquide et ce, même à des dilutions faibles (>6,25%), mais surtout que le degré de cytotoxicité reste très faible voire nulle pour la plupart des e-liquides à toutes les dilutions, sauf pour ceux fabriqués à partir de feuilles de tabac séchées (dilués à 100 et 50%) et celui aromatisé « cannelle-cookie » qui est, de manière assez anecdotique, cytotoxique lorsque utilisé pur (100%).

Cependant, plusieurs remarques sont faites par les auteurs de cette étude, qui rejoignent d'ailleurs les résultats de l'étude présentée précédemment :

- Les essais faits à haute tension montrent une cytotoxicité tout de même plus élevée, même si statistiquement insignifiante, en notant bien que seulement 4 échantillons ont été testés, ce qui est peu. Ceci mériterait d'autres études plus approfondies, mais nous verrons par la suite que ce n'est pas anodin.
- La cytotoxicité observée lors de cette étude est selon eux, à attribuer à l'arôme du le e-liquide puisque c'est la seule variable présente. L'auteur précise d'ailleurs que la cytotoxicité ici n'est pas en corrélation avec le taux de nicotine présent dans les échantillons. On remarque que trois des échantillons considérés comme cytotoxiques font partie de ceux dont l'arôme a été fabriqué à partir de feuilles de tabac, et on peut raisonnablement attribuer la cytotoxicité à des impuretés (on parle souvent des nitrosamines) provenant de ces feuilles.
- L'arôme cannelle est remis en cause ici aussi puisque l'échantillon « cannelle cookie » s'est avéré cytotoxique. On sait que le composant principal de l'arôme cannelle, le cinnamaldéhyde est instable à la chaleur. Au-delà de 60°C, il y a production de benzaldéhyde, ceci pourrait expliquer cette cytotoxicité.
- Une des limites de cette étude, c'est qu'on ne peut pas l'extrapoler à tous les e-liquides du marché. En effet, chaque fabricant utilise une formule particulière pour ses arômes, comme c'est son droit pour le moment, avec des quantités de composants très variables d'un e-liquide à un autre. Idéalement, il faudrait donc se pencher sur chacun d'entre eux et déterminer des concentrations qui pourraient être considérées comme sans danger.

- Enfin, il faut comparer la toxicité de la cigarette électronique avec celle de la cigarette classique. Lorsqu'on considère la cigarette électronique comme une aide au sevrage tabagique, il faut s'assurer que celle-ci sera moins dommageable pour la santé humaine que la cigarette classique. C'est ce que montre beaucoup d'études jusque-là : l'idée étant qu'entre deux maux, il est toujours préférable de choisir le moindre.

La fumée de cigarette classique reste effectivement extrêmement toxique et contient plus de 4000 produits chimiques dangereux pour la santé humaine et notamment de l'acroléine, du formaldéhyde, du monoxyde de carbone et des métaux lourds. Certains de ces composants sont susceptibles d'être retrouvés dans les vapeurs de cigarette électronique à cause de la présence de propylène glycol et de glycérine végétale, mais à des concentrations bien en dessous de celles de la fumée de cigarette, ce sur quoi nous reviendrons.

Cependant, lorsqu'on considère l'e-cigarette seule sans la comparer à la cigarette classique, pour des utilisateurs qui ne sont pas fumeurs ou anciens fumeurs, l'approche se doit d'être différente, et cette toxicité, bien que plus faible doit être prise en compte.

5. Autres

On a vu que les composants principaux d'un e-liquide restent le propylène glycol, la glycérine végétale et les arômes, additionnés ou non de nicotine. Mais d'autres composants sont retrouvés dans les e-liquides, toujours à des concentrations très faibles et parfois difficilement détectables. Ceux-ci n'apparaissent pas toujours sur les étiquettes.

a. Impuretés et produits de dégradations de la nicotine

Les nitrosamines sont des substances cancérigènes retrouvées en grande quantité dans le tabac classique, fumé ou non. Elles ont été retrouvées sous forme de traces dans certains e-liquide, et proviendraient en fait de résidus présents dans les feuilles de tabac utilisées pour extraire la nicotine. Nous avons vu qu'elles étaient également responsables d'une certaine cytotoxicité in vitro. Il est possible d'en retrouver dans certains substituts nicotiniques médicamenteux présents sur le marché à l'heure actuelle [3], comme le traduit le tableau II.

Tableau II - Quantités de nitrosamines retrouvées dans les produits avec nicotine [3]

Produit	**Nitrosamines totales retrouvées (en ng/g)**
E-cigarette	8,18
Gommes	2
Patchs	8
Winston®	3365
Camel®	7450
Marlboro®	11190

A cette concentration on pourrait donc théoriquement ne pas s'en inquiéter. A l'heure actuelle cependant, il est impossible d'affirmer ou d'infirmer quoique ce soit.

Une étude d'Etter *et al*. [22] ayant analysé 20 e-liquides parmi 10 marques populaires est un peu plus inquiétante puisqu'elle montre bien la présence à des niveaux élevés de produits dérivés de la nicotine (anabasine, anatabine, myosmine, cis-N-oxyde et trans-N-oxyde) : entre 0 et 4,4%, provenant probablement des méthodes d'extraction et résultant en partie de son oxydation. Par comparaison, pour un médicament contenant de la nicotine, la pharmacopée européenne autorise des impuretés spécifiques de la nicotine extraite du tabac à hauteur de 0,3% (+ 0,1% par impureté « non spécifique » dans la limite de 0,8% au total). Cette étude affirme cependant que ces impuretés sont moins puissantes et moins toxiques que la nicotine, alors que certaines d'entre elles capables d'agir de la même manière que la nicotine (anabasine et anatabine sont également des agonistes des récepteurs à l'acétylcholine du système nerveux par exemple).

La nicotine utilisée pour la fabrication de ces produits aujourd'hui est le plus souvent pure à 99 voire 99,9%, comme nous le verrons plus tard. Il apparaît difficile d'éliminer complètement les impuretés liées à l'extraction, et les produits dérivés de la nicotine de cette dernière mais il sera donc tout de même préférable de s'assurer de leur absence dans n'importe quel processus de fabrication d'e-liquide, par simple principe de précaution.

Il est de fait essentiel de s'assurer de la qualité de toutes les matières premières utilisées pour la fabrication (méthodes d'extraction et de purification de la nicotine notamment), mais aussi des conditions de conditionnement (le plastique utilisé est-il inerte ?), de stockage (avant et après ouverture du flacon : l'oxydation de la nicotine entraîne l'augmentation de ces impuretés), voire de transport. Le produit fini devra être stable. Devrait-on appliquer des bonnes pratiques de fabrication ? Et des contrôles qualité ? Ces procédures sont certes lourdes, mais elles pourraient assurer la qualité et la stabilité de ces e-liquides.

b. L'éthylène glycol

Une étude de 2014 [23] a trouvé que dans un certain nombre d'e-liquides, l'éthylène glycol remplacerait le propylène glycol, ce qui soulève d'autres préoccupations plus graves puisqu'il n'est pas aussi « inoffensif » que le propylène glycol… Il peut entraîner dans le cadre d'une toxicité aigüe des troubles digestifs ainsi qu'une dépression du système nerveux central. Ses métabolites sont responsables à terme d'une acidose métabolique, de convulsions, de troubles rénaux et cardiaques [24]. Cependant, d'autres études qui ont analysé la composition

d'un certains nombres d'e-liquides sont loin de constater la même chose, celle d'Etter et al. [22] précise même l'absence totale des e-liquides analysés d'éthylène glycol et de diéthylène glycol, ce qui est plutôt rassurant.

c. L'ambrox

C'est un additif très connu des parfumeurs puisqu'il remplace l'ambre gris de cachalot. Il a une odeur de tabac. Il est évoqué dans certains articles concernant la cigarette électronique [66] mais il apparait que les fabricants ne l'utilisent pas du tout et s'assurent plutôt de son absence dans leur e-liquides. Difficile d'obtenir des données sur sa toxicité éventuelle.

d. Les parabènes

Ces conservateurs ayant beaucoup fait parler d'eux ces dernières années, notamment dans leur utilisation chez la femme enceinte, les fabricants d'e-liquide le mentionnent presque tous : leurs liquides sont sans parabènes.

e. Le diacétyle

Là encore, les fabricants aiment ajouter que leurs produits sont sans diacétyle. Pourquoi ?

Le diacétyle est une cétone issue de processus de fermentation qu'on retrouve dans des bières, des vins, mais aussi des produits laitiers. Elle serait utilisée pour son odeur caractéristique de beurre, et on la retrouve à ce titre dans de nombreux aliments de fabrication industrielle (pop corn, croustilles de pommes de terre…) [25]. Le problème provient du fait que ce diacétyle serait à l'origine d'une maladie pulmonaire appelée bronchiolite oblitérante chez les travailleurs en contact direct et/ou répété avec celui-ci. Il est d'ailleurs reconnu comme « toxique si inhalé » par l'OMS et la commission européenne [26]. Il est donc effectivement indispensable pour les fabricants de se passer de cette substance aromatisante dans leurs e-liquides.

f. L'alcool

Il est aujourd'hui certain qu'une partie des e-liquides contiennent encore de l'alcool (cf. Figure 6). C'est un exhausteur de goût et également un fluidifiant. L'avis des consommateurs diffère sur la question.

Sur les forums, certains utilisateurs estiment que comme les taux retrouvés sont très faibles (entre 4 et 5% maximum), il n'y a pas de souci. De plus, ils pensent que l'alcool n'a pas le temps de se retrouver dans l'organisme puisqu'il s'évapore avant ça [27].

D'autres, plus sceptiques, pensent que personne ne peut dire à l'heure actuelle si cette faible quantité d'alcool est un danger potentiel - à court et long terme – ou non. Il faut également penser à toutes les personnes qui par choix ou par nécessité refusent d'ingérer de l'alcool (convictions religieuses, risque de rechute pour les alcoolo-dépendants, etc.). Enfin, pour beaucoup d'utilisateurs, l'e-cigarette est un moyen de s'éloigner du « poison » qu'est le tabac, ce n'est donc pas pour ingérer d'autres composants nocifs…

Difficile de trancher sur la question. Il apparaît que « le volume [d'alcool] nébulisé est faible » [3], et on sait que l'alcool est utilisé dans de nombreux autres domaines dans ces proportions (cosmétiques), il est même naturellement présent dans certains aliments. Est-ce que cette faible quantité d'alcool arriverait tout de même jusqu'aux poumons du fumeur ? Et alors, est ce que cet alcool ingéré régulièrement même à petites doses peut se révéler toxique ? Il n'existe pas de données permettant de répondre à ces questions à l'heure actuelle.

Dans tous les cas, la présence d'alcool devra nécessairement être indiquée sur l'étiquette des e-liquides.

2) La réalité du marché

1. Provenance et qualité des matières premières

La toxicité de ces e-liquides dépend bien sûr de la dose ingérée, mais également de la qualité des différents composants utilisés. Nous avons vu que c'était tout particulièrement vrai pour la nicotine.

Lorsqu'on s'intéresse à la question, on voit que le marché a beaucoup évolué ces dernières années avec le succès grandissant de la cigarette électronique. Beaucoup de fournisseurs prétendent que leurs e-liquides sont français ou européens, ça rassure le consommateur. Légalement, cela signifie seulement que l'assemblage final des différents composants est effectué en France ou en Europe. Ils ne précisent que très peu d'où viennent leurs matières premières.

Les certifications USP et/ou EP sont très souvent utilisées. Que signifient-elles réellement ? USP ou United States Pharmacopeia et EP, European Pharmacopeia, sont la marque que les composants utilisés répondent aux exigences de ces différentes pharmacopées, et sont donc de « qualité pharmaceutique ». Il faut y voir un gage de pureté et c'est aussi une preuve que les méthodes de synthèse et/ou d'extraction suivent un protocole et des standards bien définis. On a déjà évoqué le fait que malgré toutes ces certifications, il est possible de retrouver des impuretés dans ces e-liquides, comme c'est le cas avec les nitrosamines ou encore des dérivés de la nicotine (anabasine, anatabine) [3] retrouvées sous forme de traces dans les e-liquides contenant de la nicotine.

On a vu aussi il y a quelques années des fabricants « expérimenter » avec leurs liquides : ajouts de colorants, conservateurs ou encore médicaments [28] (pratique interdite en France). Précisons cependant qu'à l'heure actuelle, et étant donné le doute (raisonnable) que provoque la cigarette électronique auprès des consommateurs du fait de sa relative nouveauté, les fabricants d'e-liquides populaires en France et en Europe essaient de se montrer aussi transparents que possible. D'après bon nombre de leurs sites internet, ils utilisent tous ou presque des produits de qualité pharmaceutique, sans conservateurs, et de provenance considérée « sure » (France ou Europe) mais sans précision autre... La mention « arômes » reste également très vague. Il n'est, tout de même, plus question de colorants ou de médicaments. On voit même apparaître des glycérines végétales « bio » …

2. Concordance entre l'étiquette et le produit

Une étude de l'AFSSAPS datant de 2011 intitulée « Enquête sur des solutions et des cartouches pour cigarettes électroniques » [67] s'intéressait déjà à la concordance entre la teneur en nicotine annoncée sur l'étiquette des cartouches ou flacons de e-liquides et celle réellement retrouvée dans ces solutions. Dans cette enquête, les teneurs en nicotine sont exprimées ainsi : absence, faible, moyenne, forte. On peut y voir qu'aucun flacon ou cartouche ne dépasse les 20mg/ml imposés par la réglementation française (ou les 10mg de nicotine par cartouche). Par contre, les teneurs retrouvées selon les fournisseurs sont, elles, très variables. Ainsi, une teneur dite « faible » d'un fournisseur X peut correspondre à une teneur « forte » d'un fournisseur Y. Pire encore, certaines cartouches annonçant l'absence de nicotine peuvent en réalité contenir des concentrations faibles de nicotine.

Une étude américaine [28] (datant également de 2011) fait le même constat et montre même que selon les fournisseurs, certaines cartouches supposées contenir de la nicotine n'en contiennent pas du tout ou très peu (cartouches affichant pourtant des concentrations de 24mg/cartouche !) et inversement, ce qui est nettement plus inquiétant…

On est donc en droit de se demander si ce genre d'anomalie est toujours d'actualité aujourd'hui et si des contrôles concernant la concordance entre l'étiquette et la vraie composition du produit ne devraient pas être rendus obligatoires… Notons tout de même que les études plus récentes sont plutôt rassurantes : une étude publiée en 2013 [29] et analysant 7 différentes solutions de recharge d'e-cigarette montre que les concentrations moyennes retrouvées sont inférieures ou égales à ce qu'annonce l'étiquette, ce qui s'avère « moins pire » que ce que l'on trouvait deux années plus tôt sur le marché. Le rapport du Public Health England [18] fait également ce constat : l'exactitude des étiquettes des flacons est bien meilleure qu'elle ne l'était, sur 263 liquides de 13 marques différentes, ils ont observé une variation de -17 à +6% par rapport au dosage réel. Selon eux, la régularité des taux de nicotine dans les e-liquides par rapport à ceux annoncés sur leur étiquette équivaudrait à celle des nébuliseurs médicaux. L'OFT dans son rapport de Mai 2013 [3] affirmait qu'il existait encore de grosses « imprécisions » sur les étiquettes, ce qui justifie une vigilance.

Est-ce le cas pour tous les fabricants ? Qu'en est-il aussi des autres composants des e-liquides ? Peut-on se fier aux étiquettes et à leurs affirmations ? Qu'en est-il des arômes ? Ces questions peuvent être considérées comme secondaires, mais elles devraient être posées aussi dans un esprit d'acuité et de qualité.

Pour éviter toutes ces problématiques, ne serait-il pas préférable d'établir des standards de fabrication et aller ainsi vers une harmonisation des très différents et très nombreux e-liquides présents sur le marché ?

Si l'e-cigarette est l'avenir du traitement de substitution nicotinique comme beaucoup le prétendent, un long chemin reste à parcourir. Les grandes différences retrouvées entre les cartouches d'e-liquide en fonction du fabricant ont forcément un impact sur les utilisateurs, notamment sur leur façon de vapoter (par exemple : moins de nicotine dans la cartouche que prévu => multiplication des bouffées pour pallier le manque => surchauffe de la batterie => formation de composé toxique comme le formaldéhyde… ?). On voit bien qu'il n'est pas seulement question de toxicité pure ici mais de comment les utilisateurs consomment le produit ; l'harmonisation et la standardisation des e-liquides semblent indispensables.

L'organisme AFNOR[11] vient de mettre en place deux normes concernant les exigences et les méthodes d'essai pour la cigarette électronique elle-même d'une part, pour les e-liquides d'autre part, appelées respectivement XP D90 300-1 et XP D90 300-2. Ces normes constituent « un socle de solides recommandations pour concevoir et tester les produits avant leur mise sur le marché ». Ce sont les premières du genre et ce sont des normes dites volontaires, les fabricants sont libres de « s'auto-déclarer respectueux de la norme (…) et engagent alors (leur) responsabilité » [30]. La première des deux revient essentiellement sur les problèmes liés à la surchauffe, l'explosion, le revêtement de la cigarette électronique alors que la deuxième présente une liste de produits interdits, des notions concernant la sécurité du flacon ainsi que la qualité des ingrédients et préconise une information fiable.

L'AFNOR a également mis en place deux pictogrammes, l'un pour l'e-cig, l'autre pour l'e-liquide, qui ont pour but d'éviter l'exposition accidentelle aux liquides. Nous y reviendrons.

[11] Association Française de Normalisation

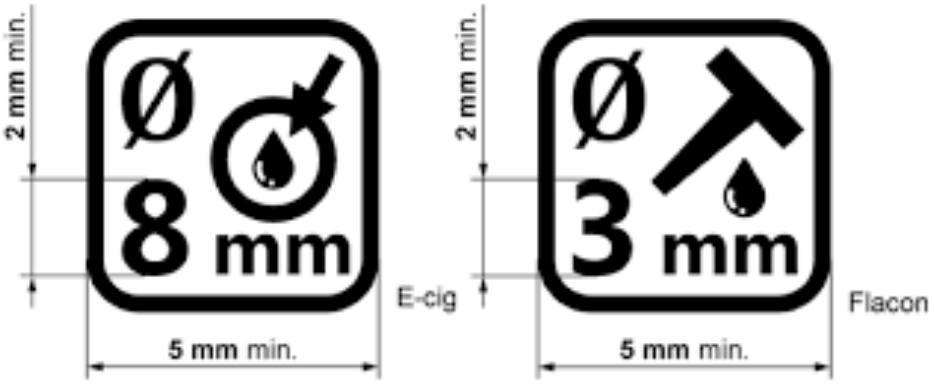


Figure 7 - Pictogrammes AFNOR pour les e-cigarettes et e-liquides

III. Les voies d'entrées : le vapotage

Nous avons donc vu en détail ce que contenaient les e-liquides sous forme liquide. Mais nous avons compris que ce qui impacte vraiment la santé du consommateur c'est l'utilisation qui en est faite et comment cet e-liquide est absorbé dans l'organisme à savoir : sous forme de « vapeur » (ou aérosol).

C'est l'acte de vapoter : faire chauffer cet e-liquide pour qu'il passe sous forme de vapeur et l'inhaler. Mais nous savons aujourd'hui que ce chauffage, en fonction de la température atteinte, peut transformer et changer la nature des produits de base, à savoir le glycérol et le propylène glycol, mais aussi très probablement les arômes… Alors, qu'absorbe-t-on vraiment lorsqu'on utilise une cigarette électronique ?

1) Composition chimique de la « vapeur »

1. Les composés carbonylés

Comme nous l'avons dit précédemment, la « fumée » obtenue par vapotage est en fait un aérosol de gouttelettes de liquides composées de différents éléments. On retrouve en grande quantité les deux éléments principaux des e-liquides : le propylène glycol et la glycérine végétale, constituant plus de 90% de la vapeur créée. Le reste étant surtout de l'eau, et des composants dérivés des arômes des e-liquides. Mais l'analyse ne s'arrête pas là.

Un article intitulé « Carbonyl compounds generated from Electronic Cigarettes » [31] (traduire « les éléments carbonylés produits par les cigarettes électroniques ») nous montre qu'à plusieurs reprises et dans plusieurs études (en plus de la leur) on retrouve dans la vapeur d'e-cigarette et ce, en quantité non négligeable, des composés carbonylés : formaldéhyde, acétaldéhyde, acétone, acroléine, propanal, crotonaldéhyde, butanal, glyoxal, et méthylglyoxal. Ces composés carbonylés sont en fait générés par oxydation du propylène glycol et de la glycérine, suite au chauffage de la résistance et du contact avec le fil en nichrome.

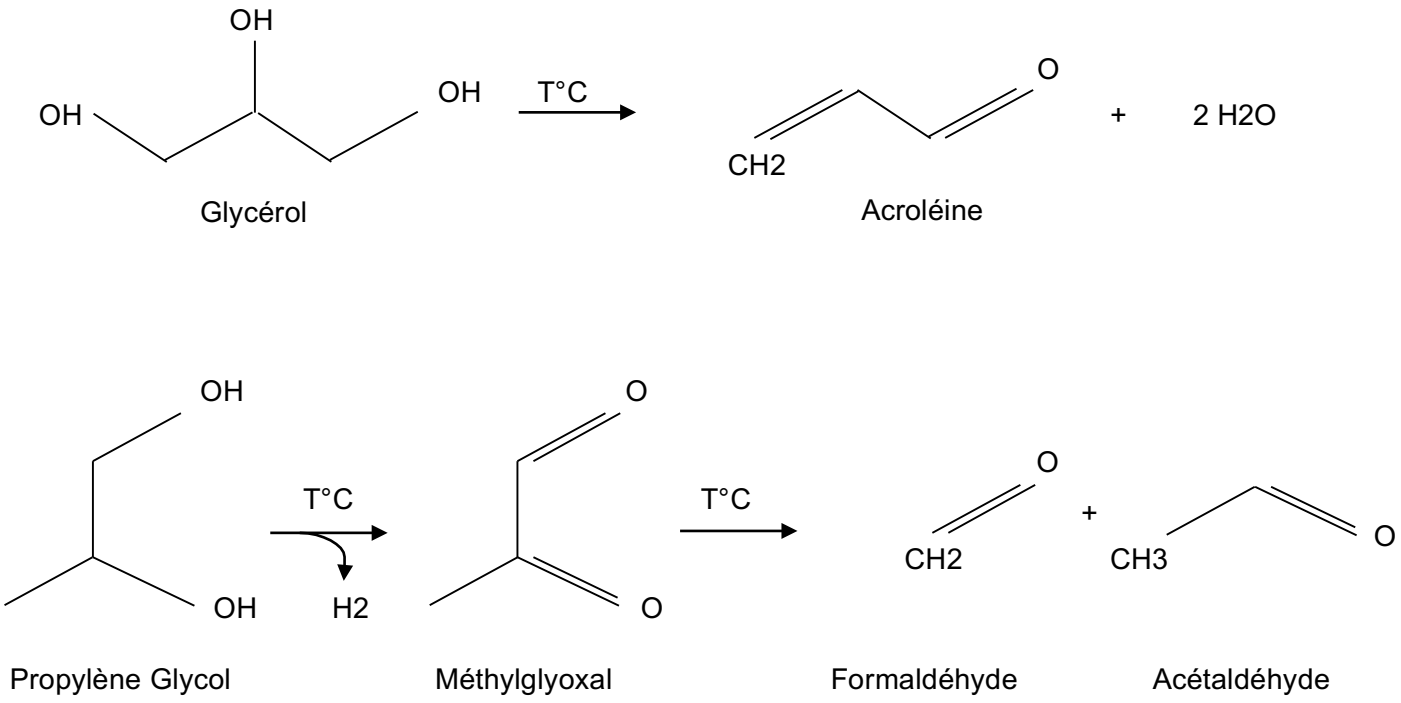


Figure 8 - Schéma de l'oxydation du PG et de la GV en composés carbonylés [31]

Le problème étant que parmi ceux-là, certains d'entre eux sont reconnus comme toxiques :

Le formaldéhyde : par inhalation, c'est un irritant plus ou moins sévère des muqueuses respiratoires et c'est aussi un irritant oculaire. Pour des concentrations atmosphériques supérieures à 50ppm, le formaldéhyde peut être responsable d'une toxicité aigüe sévère : bronchospasme, œdème aigu du poumon, ou encore ulcérations trachéales et bronchiques. Pour ce qui est de la toxicité chronique, il est soupçonné d'être responsable de symptômes évoquant des pathologies respiratoires : lésions de l'épithélium respiratoire, altération des fonctions respiratoires, etc. Enfin, il est classé comme cancérigène connu pour l'homme (groupe 1 de la classification du CIRC[12]).[13]

L'acroléine : c'est un toxique pour l'homme. C'est un puissant irritant respiratoire, muqueux, cutané et oculaire. Il provoque dyspnée, toux et expectoration. Dans les intoxications plus graves, on a pu observer des lésions importantes des voies aériennes : œdème sous muqueux

[12] Centre international de recherche sur le cancer
[13] Fiche toxicologique de l'INRS n°7. Ce classement pourrait être revu « à la baisse » dans un futur proche d'après l'INRS, puisqu'aucune preuve formelle n'a été apportée jusque là.

du larynx, trachée et bronches, un décollement de la muqueuse associé à un exsudat abondant, un œdème hémorragique au niveau alvéolaire. L'INRS rapporte même des cas d'intoxications accidentelles parfois mortelles suite, notamment, à une inhalation.

Il existe d'ailleurs une valeur limite d'exposition (VLE) professionnelle fixée par le ministère du travail de 0,1ppm soit 0,25mg/m³.

L'acétaldéhyde : il fait partie du groupe 2B de la classification CIRC, c'est-à-dire possible cancérigène pour l'homme. Les données toxicologiques sont hélas très peu nombreuses sur la toxicité à long terme, mais on sait que c'est un irritant oculaire et un irritant des voies aériennes supérieures.

Le glyoxal (et méthylglyoxal) : c'est aussi un aldéhyde, et de ce fait il est lui aussi irritant pour la peau (eczéma de contact) et les muqueuses. La toxicité chez l'homme n'a été que très peu étudiée. Les études expérimentales animales nous confirment cependant son potentiel irritant (peau, yeux et muqueuses), et nous indiquent une toxicité subchronique légère. Elles évoquent aussi un potentiel mutagène, génotoxique, clastogène (provoque des cassures de chromosomes) et promoteur de tumeur. Le glyoxal est spécifique de la cigarette électronique, c'est un des seuls éléments toxiques que l'on ne retrouve pas dans la cigarette de tabac classique.

Influence du modèle de l'e-cigarette sur la production de composés carbonylés

L'équipe de Uchiyama et al, qui a testé 13 marques de e-cigarettes japonaises dans des conditions identiques (à savoir : volume des bouffées 55mL, durée des bouffées 2 secondes, intervalle entre les bouffées 30 secondes, 10 bouffées en tout), détecte des composés carbonylés dans « seulement » 9 d'entre elles [32]. Parmi ces neuf-là, on constate des taux en carbonyles très variables, allant par exemple, dans le cas du formaldéhyde, de 3 à plus de 30µg pour les 10 bouffées en moyenne. L'étude précise que parmi une même marque d'e-cigarette, ces taux sont également très variables : pour 10 e-cigarettes d'une marque donnée, les taux peuvent varier entre 1 et plus de 60 mg/m³ (exemple du formaldéhyde toujours). Notons que dans d'autres études, notamment une étude polonaise [31], ces taux peuvent monter à plus de 50µg mais dans des conditions différentes (150 bouffées).

L'explication donnée par Uchiyama et son équipe est que les composés carbonylés sont produits pendant le chauffage par oxydation (cf. Figure 8), lorsque le glycérol et le propylène glycol entrent en contact par accident avec le filament de nichrome contenu dans l'atomiseur. C'est ce caractère « accidentel » qui explique alors les grosses différences entre les taux

retrouvés d'une marque à l'autre et au sein d'une même marque. Ceci pourrait en fait correspondre au phénomène du « dry hit » que nous avons déjà évoqué : lorsque les mèches de la résistance ne sont pas proprement imbibées d'e-liquide ou lorsque la résistance est trop faible par rapport à la tension provenant de la batterie, cela provoque une surchauffe et cela « brûle » les composés… D'ailleurs l'étude montre bien que les mèches imbibées de e-liquides contenues dans le clearomiseur qui ont généré des niveaux élevés de formaldéhyde ont brûlé et sont devenus noires.

Il est donc difficile de définir une toxicité exacte et précise, puisqu'il faut alors prendre en compte – en plus du e-liquide lui-même - la modèle, voire la marque, de la cigarette électronique : les modèles qui sont le plus à même de produire des composés carbonylés, qui vont probablement correspondre aux modèles les plus puissants, et à ceux qui sont réglables (voltage/wattage réglable) lorsqu'ils sont au maximum. Sachant que même ainsi, les taux retrouvés seront variables d'une e-cigarette à l'autre, puisque l'utilisation qui en est faite par le consommateur est un facteur majeur. Qu'en est-il alors des « mods » ces modèles construits par l'utilisateur lui-même : sont-ils susceptibles de produire plus de composés carbonylés que les modèles standards ? Si on prend en compte la puissance qu'ils sont capables d'atteindre grâce à leur wattage très variables, théoriquement la réponse est oui.

Influence de l'utilisation de l'e-cigarette sur la production de composés carbonylés

Il est aujourd'hui nécessaire de prendre en compte le fait que ces molécules toxiques pour l'homme sont bel et bien présentes dans les vapeurs de cigarette électronique. Bien sûr, il faut relativiser ces informations avec les taux réels retrouvés dans ces vapeurs. Ceux-ci peuvent varier considérablement en fonction de la marque de la cigarette électronique, comme nous venons de le voir, mais aussi en fonction de l'utilisation qui en est faite par l'utilisateur.

Par exemple, l'équipe de Kosmider et al. a étudié ces concentrations en changeant la tension appliquée à la batterie [33] : ils sont passés d'une tension de 3,2V à 4,8V et ils ont constaté une augmentation des concentrations des composés carbonylés dans la vapeur de 4 à plus de 200 fois leur niveau initial (formaldéhyde, acétone et acétaldéhyde essentiellement). Les niveaux de formaldéhyde retrouvés sont alors quasi équivalents à ceux d'une cigarette de tabac classique (1,6 à 52 µg/cigarette). Remarquons que les niveaux les plus hauts sont retrouvés dans les échantillons avec propylène glycol.

Ce constat a été fait également par l'équipe d'Uchiyama et al. [32] qui affirme que les concentrations en composés carbonylés augmentent lorsque la tension appliquée à la batterie est supérieure à 3V.

Une e-cigarette comportant une batterie de 4 à 5V serait donc suffisante pour générer des niveaux importants de composés carbonylés, et ces voltages sont d'autant plus faciles à atteindre avec l'amélioration des modèles de cigarettes électroniques, comme nous l'avons déjà vu.

D'après le rapport du Public Health England [18], toutes ces données sont en fait à relativiser, et il donne plusieurs raisons à cela. En prenant en compte un certain nombre d'études parues récemment, il affirme que les niveaux de formaldéhyde susceptibles d'être retrouvés dans la vapeur d'e-cigarette représentent environ 1/50^{e} des niveaux retrouvés dans la fumée du tabac, et que le plus haut niveau retrouvé lors de ces études était encore six fois moins élevé que celui d'une cigarette classique. Il va même plus loin, puisqu'il explique que les plus hauts niveaux de formaldéhyde retrouvés dans les vapeurs ne correspondent à aucune utilisation réaliste de la cigarette électronique puisque les conditions d'études sont inadaptées : les cigarettes électroniques sont de troisième génération le plus souvent avec des réglages au maximum (tension et puissance), elles sont utilisées par des machines et donc incapables de détecter des « dry puff » qu'un être humain ne supporterait pas, et les fréquences et durées des bouffées sont inadaptées (4 secondes selon eux, ce qui ne correspond pas à l'utilisation des vapoteurs). Il précise que lorsque ces mêmes études tentent d'imposer ces réglages aux vapoteurs, ceux-ci ont tout de suite détecté ce « dry puff » et n'ont pas pu continuer dans ces conditions.

Ce même rapport nous indique que les niveaux d'acroléine retrouvés dans les urines des vapoteurs sont toujours plus bas que celui des fumeurs. Les fumeurs ayant d'ailleurs changé pour passer à la cigarette électronique voient également ces niveaux largement diminuer.

Le vapotage régulier considéré comme normal ne devrait donc pas selon eux poser de problème quant aux composés carbonylés, puisque les niveaux générés dans la vapeur sont très bas, et quand bien même ces niveaux augmenteraient, ils sont tout de suite détectés par les utilisateurs car très aversifs.

Le point de vue de ce rapport est tout à fait acceptable, mais comme toujours, seulement si l'on compare cigarette électronique et cigarette de tabac. Est-il acceptable que des outils permettant de générer des niveaux de formaldéhyde considérables (même si toujours inférieurs à ceux de la cigarette classique) soient accessibles à tous comme c'est le cas aujourd'hui en France ?

2. Les particules fines

Une étude italienne de Pellegrino et al. [39] nous montre que la cigarette électronique est aussi productrice de particules fines, tout comme la cigarette classique. Ce constat est également fait par l'équipe de Schober et al. dans une étude de 2013 [40] : il constate que les « PM2,5 » (c'est-à-dire les particules d'une taille inférieure à 2,5 micromètres de diamètre correspondant bien à des particules fines) augmentent jusqu'à un niveau atteignant 197µg/m³, pour une concentration totale en particules de 49 à 88.10³ part./cm³ après une session de 2h dans une pièce ventilée. (Pour comparaison, la concentration atmosphérique limite acceptable en particules fines se situe à 40µg/m³ et le seuil d'alerte est de 80µg/m³)[14]. Les pics de concentration correspondent à des particules d'un diamètre compris entre 24 et 36nm. Ces particules sont saturées en propylène glycol, ce qui est logique puisque c'est souvent le composant principal du e-liquide.

Les particules fines sont également évoquées dans un rapport de l'OMS [7] sur les cigarettes électroniques (Electronic Nicotine Delivery Systems).

Ce serait donc également un facteur à prendre en compte. Les particules fines représentent en effet un danger pour la santé humaine. Inférieures à 10 micromètres de diamètre, voire même à 2,5 micromètres pour les particules très fines, elles sont capables de créer des dépôts dans les poumons puisqu'elles peuvent pénétrer jusqu'aux alvéoles pulmonaire. De là, elles peuvent alors pénétrer dans les vaisseaux sanguins, augmentant ainsi les risques cardio-vasculaire et les thromboses.

On a beaucoup parlé des particules fines ces derniers temps à cause de la pollution, ces dernières sont produites en grande quantité lors de combustion de bois mais aussi d'énergies fossiles. Et c'est là que réside le paradoxe puisqu'il n'y a pas de phénomène de combustion lors de l'utilisation d'une cigarette électronique. Farsalinos fait d'ailleurs la remarque [41] que la composition de ces particules fines n'a rien à voir avec les particules fines produites lors de la combustion d'une cigarette classique. Il précise d'ailleurs que ces microparticules sont très probablement des gouttelettes de propylène glycol et de glycérine, et donc leur impact sur la santé humaine serait drastiquement différent des particules fines mentionnées plus haut puisqu'elles ne seraient pas un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires ou pour les maladies pulmonaires. C'est ce qu'affirme également le rapport du Public Health

[14] Données de l'association Airparif

England [18], les particules fines ne constituent pas selon eux une préoccupation pour la santé des utilisateurs et de leur entourage.

Une étude de Fuoco et al. [42] va plus loin dans la recherche puisqu'il a cherché à définir les paramètres qui influencent la taille et la concentration de ces particules. Il arrive à une concentration moyenne en particules de 4,39.10^9 particules/cm³ pour la cigarette électronique contre 3,14.10^9 particules/cm³ pour une cigarette classique, soit un ordre de grandeur identique (bien qu'il ne nous dit rien sur la composition de ces mêmes particules). Il note bien cependant que cette concentration moyenne augmente avec la présence de nicotine dans l'e-liquide, et qu'elle est plus faible lorsqu'il n'y a pas de nicotine dans l'e-liquide. De même, ce nombre augmente lorsque la durée des bouffées augmente (ceci s'expliquerait par le fait que la résistance chauffe plus et donc elle est plus efficace pour vaporiser le liquide).

Pour ce qui est de la taille de ces particules, elle oscille entre 120 et 165nm, ce qui est similaire à la cigarette.

La composition de ces particules fines reste une question essentielle, puisque selon leur composition, il est évident que les conséquences sanitaires seront bien différentes. Le propylène glycol est probablement un élément majeur, mais ce ne serait pas le seul, comme nous allons le voir.

3. Les métaux

Là encore, bon nombre d'études font état de concentrations en métaux considérables dans la vapeur générée par une cigarette électronique, et ce à des niveaux équivalents à ceux générés par une cigarette classique. On parle essentiellement de l'aluminium, du fer, du plomb, du nickel, du cuivre, voire même du mercure [43]. L'OFT met en garde contre ces métaux [3] puisque ce sont en grande partie des nanoparticules et à ce titre, elles sont capables de pénétrer profondément dans le poumon. Elles entreraient donc aussi dans la composition de ces fameuses particules fines.

L'étude de Schober [40] qui a analysé la composition de l'air ambiant suite à l'utilisation d'une e-cigarette a constaté une élévation de la concentration en aluminium pouvant aller jusqu'à un facteur 4 par rapport au niveau de base. Une autre étude, de Williams et al. [44] fait également état de la présence de métaux dans l'aérosol d'une cigarette électronique, à des niveaux

proches de ceux d'une cigarette classique : étain, argent, fer, nickel, aluminium et silice. Certains étaient même présents sous forme de nanoparticules, c'est-à-dire des particules de diamètre inférieur à 100nm.

Les intoxications aux métaux lourds peuvent avoir des répercussions très importantes pour la santé humaine : selon leur état chimique et leur dose, ils sont capables de s'accumuler au sein de l'organisme et ainsi perturber les fonctions organiques vitales : foie, rein, cœur et bien sûr poumons sont des cibles privilégiées : insuffisance respiratoire et maladies pulmonaires peuvent être causées par ces métaux.

Ces métaux doivent donc être traqués tout au long du processus de fabrication afin de réduire au minimum leur présence.

2) Cinétique, expositions admises et effets sur l'organisme

Pour définir ces paramètres, il faudrait établir des « standards » quant à l'utilisation d'une cigarette électronique. Or nous avons vu que c'était très difficile, tant le nombre de variables à considérer est grand. D'après Farsalinos et son équipe, les seuls standards établis auxquels se référer est la méthode appelée ISO 3308 utilisée pour les cigarettes classiques (bouffées de 35mL et d'une durée de 2secondes, intervalle de 60s entre deux bouffées), or il fait clairement le constat [45] que l'utilisation d'une e-cigarette est totalement différente d'une cigarette classique : par exemple, il constate que la durée d'une bouffée d'une cigarette électronique est d'environ 4secondes, soit le double d'une cigarette classique. De même l'intervalle de temps moyen entre deux bouffées de cigarette électronique est de 20 à 30 secondes.

En utilisant un e-liquide contenant de la nicotine à une concentration de 9mg/ml, et en mesurant le liquide consommé à 5 puis 20 minutes, son équipe a pu établir qu'en moyenne, des e-liquides concentrés à environ 21mg/ml en nicotine délivreraient 1mg de nicotine à l'organisme en 5 minutes. Ainsi, elle affirme qu'utiliser des e-liquides à des concentrations en nicotine supérieures à 24mg/ml reviendrait –en termes de nicotine- à consommer une cigarette classique…

Pourtant, il apparaît au fil des études qu'il n'est pas aussi simple d'évaluer la quantité de produit administré lors de l'utilisation d'un e-cigarette. En effet, les paramètres « mécaniques » du modèle d'e-cigarette utilisée (tels que : puissance et/ou résistance, rendement de la batterie, types de mèches utilisées, ventilation, etc.) ainsi que l'utilisation propre qui en est faite par le consommateur font varier grandement la « cinétique de vaporisation » … On parle souvent d'une « topographie » de vapotage (vaping/puffing topography en anglais). On va alors s'intéresser à la nicotine, qui va servir de marqueur à la vaporisation, surtout que son métabolisme est bien connu. Le rapport du Public Health England [18] nous montre bien que tous ces paramètres ont une influence majeure sur la quantité de nicotine administrée. Mais il est très difficile de comparer les études entre elles puisque toutes utilisent des schémas d'utilisation différents (durée des bouffées, intervalle de temps entre celles-ci, volume nébulisé). Si on utilise une bouffée réelle de 4secondes comme le suggère Farsalinos, les risques de surchauffe du liquide sont réels (surtout si on considère les modèles de dernières générations, dont la puissance et la résistance sont réglables), et les quantités de nicotine vaporisée seront totalement différentes. En témoigne cette étude de Talih et al [46] de 2015, qui, après avoir fait varier bon nombre de paramètres (durée des bouffées, concentration en nicotine du e-liquide, voltage, wattage, etc.) nous montre qu'une e-cigarette est capable de

produire de la nicotine d'un facteur variant 1 à 15. Elle précise alors qu'en fonction de l'utilisation, une e-cigarette produira bien moins ou bien plus de nicotine qu'une cigarette classique.

L'OFT nous montre d'ailleurs dans son rapport [3] que les anciennes e-cigarettes, moins puissantes, n'étaient pas capables de délivrer autant de nicotine à l'utilisateur que les récentes qui sont bien plus efficaces : en effet ces dernières peuvent maintenant délivrer plus de 50% de la nicotine contenue dans le réservoir, et les niveaux de nicotine sérique retrouvés après utilisation sont bien plus élevés, de l'ordre d'une dizaine de ng/ml (contre 1à 3,5ng/ml pour les anciens modèles).

Il apparaît, d'après le rapport britannique, tout autant difficile de faire le lien entre la quantité de nicotine contenue dans le liquide de recharge et la quantité réelle administrée, bien que cette information reste pertinente pour l'utilisateur. Les études montrent qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre le taux de nicotine du liquide et celui retrouvé dans la vapeur, puisque cela dépend essentiellement de la manière d'utiliser la cigarette électronique. Pour autant, un gros fumeur, qui aura besoin de doses de nicotine élevée, aura plus de facilité à atteindre ce but en utilisant un liquide fortement concentré en nicotine qu'un liquide faiblement concentré.

Ajoutons à cela, que la différence entre un utilisateur novice (souvent mentionné dans les études) et un utilisateur expérimenté a aussi une influence sur la délivrance de nicotine, de la même manière que les préférences personnelles de l'utilisateur (la durée de ses bouffées, l'intervalle de temps entre celles-ci etc.) influencent les taux retrouvés dans la vapeur.

Le Public Health England propose donc deux pistes pour résoudre ces différents problèmes :

- Comme les concentrations des e-liquide en nicotine ne sont que peu pertinentes pour un utilisateur mais pas inutiles, il propose d'indiquer sur le flacon la « force » du liquide comme on parle de la « force » d'un café.
- Pour établir des standards, il serait bon de prendre en compte le modèle d'e-cigarette utilisé. Par exemple ancienne ou nouvelle génération, modèle avec réservoir ou non (les modèles avec réservoirs ont une capacité de distribution de la nicotine plus efficace que les modèles jetables, de même que les mods peuvent être encore plus performants).

Pour ce qui est de la cinétique, si on regarde d'un peu plus près la nicotine, la plupart des études comparent les taux sanguins de nicotine avant, pendant et après le vapotage. Elles s'intéressent aussi à la cotinine, métabolite principal de la nicotine à demi-vie longue qui reflète sa consommation à plus long terme. On en retient plusieurs points :

- Les taux sanguins de nicotine plasmatique retrouvés après 5 minutes de vapotage se situent autour des 5ng/ml, sauf pour les vapoteurs expérimentés qui arrivent à atteindre des pics plasmatiques 3 voire 4 fois plus hauts, ce qui rejoint les taux atteints lors de la consommation d'une cigarette classique (on retient 15ng/ml en moyenne). En comparaison, une gomme à mâcher à 2mg de nicotine ne permet d'atteindre cet ordre de grandeur (3 à 5 ng/ml) qu'au bout de 30 minutes.
- On sait que le « hit » provoqué par la cigarette de tabac classique n'est possible que grâce à une cinétique rapide essentiellement due à la surface très étendue, très fine et très vascularisée que représente la muqueuse pulmonaire, ce qui permet à la nicotine d'atteindre le cerveau en moins de 10 secondes. Ce « hit » à priori, n'est que peu ou pas présent chez les vapoteurs, La cinétique d'absorption serait en effet plus lente et se rapprocherait alors de celle des substituts nicotiniques utilisés dans le sevrage tabagique… On admet cependant qu'une partie de la nicotine passerait par les poumons, mais également par les muqueuses buccales et les voies aériennes supérieures, qui sont des routes plus lentes. Rien n'est prouvé jusque-là, surtout que les études ne proposent que des dosages plasmatiques à quelques minutes et non à quelques secondes. Le professeur Dautzenberg en a pour preuve que la plupart des fumeurs ayant essayé l'e-cigarette ne l'adopte pas car cela ne leur plaît pas, il manque cette sensation de « throat hit » [47]. On retrouve aussi cette idée que le hit n'existe pas quand on sait que chez les jeunes, 50% de ceux qui essayent la cigarette deviennent des fumeurs à long terme alors que très peu d'entre eux continuent la cigarette électronique après l'avoir essayé. C'est ce manque de sensation qui pourrait pousser les consommateurs à régler leur e-cigarette au maximum, et ils prennent ainsi le risque de s'exposer à des composés toxiques type formaldéhyde.
- La cotinine, ce fameux marqueur à long terme de la nicotine, a été dosé chez les vapoteurs réguliers : les taux retrouvés dans leur salive ou dans leur plasma restent toujours inférieurs ou égaux à ceux observés chez les fumeurs quotidiens.
- Enfin, il existe un dernier facteur capable d'influencer la distribution de nicotine à l'utilisateur et c'est la composition en PG et GV de son e-liquide. En effet, le glycérol seul est moins efficace pour distribuer la nicotine que les mélanges PG/GV. Le propylène glycol permettrait en fait de vaporiser la nicotine plus rapidement et plus efficacement que le glycérol.

Qu'en est-il des effets sur l'organisme ?

Il faudra d'abord prendre en compte les différents éléments composant l'e-liquide, puisque nous avons vu que la composition de la vapeur est somme toute très proche de la composition du liquide.

A court terme donc, les effets secondaires principaux sont très peu présents. Ils seront dus au propylène glycol, à la glycérine végétale et bien sûr à la nicotine.

Les effets immédiats sont communément : irritation de la gorge et bouche sèche. Une toux apparaît aussi régulièrement lors des premières semaines d'utilisation chez plus d'un tiers des utilisateurs [3], cependant ce serait une toux d'origine ORL et non bronchique comme dans le cas du tabac. A noter que les fumeurs qui arrêtent de fumer, peu importe la méthode de sevrage, développent une toux bronchique lors des premières semaines, qui correspond au fait que les bronches retrouvent peu à peu leur sensibilité et évacuent les sécrétions encombrantes.

Il n'existe pas ou peu de données concernant le risque infectieux des voies respiratoires, ou encore sur les effets sur les dents, la peau, les cheveux, la diminution du goût et de l'odorat : tous ces éléments qui sont impactés chez les fumeurs de tabac.

Pour ce qui est des effets respiratoires, la cigarette électronique a un impact sur la fonction pulmonaire, mais bien moindre que celui dû à la cigarette classique. En effet une étude citée dans le rapport de l'OFT [3] montre une augmentation de la résistance des voies aériennes suite à un vapotage de 5 minutes chez des fumeurs « sains », de 182 à 206%, sans préciser si cette valeur a un effet clinique important. Une autre étude met en évidence une augmentation du rapport VEMS/CV [3] (ce qui correspond à une obstruction bronchique, probablement due au propylène glycol comme nous l'avons vu plus haut) de 3%, contre 7,2% chez les fumeurs classiques. L'effet est plus faible, mais il existe.

Côté cardiaque, les effets restent également très faibles : la vapeur d'e-cigarette ne contient ni monoxyde de carbone, ni particules fines, et ce sont ces éléments qui ont un impact important sur la sphère cardiaque chez les fumeurs, puisqu'ils diminuent l'apport d'oxygène au cœur. Cette privation d'oxygène aurait aussi des effets sur le cerveau des fumeurs, effet qui serait donc inexistant chez les vapoteurs.

Qu'en est-il du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ? Du fait de la présence de nicotine, les risques d'accidents thrombotiques sont théoriquement plus élevés, mais aucune étude n'en fait mention jusque-là. Une étude polonaise montre juste une légère accélération du pouls

ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle diastolique, mais avec des effets cardio-vasculaires bien moindres qu'avec une cigarette de tabac. [3]

Pour ce qui est des effets biologiques, on ne sait pas grand-chose, si ce n'est qu'il n'y a pas de polynucléose (augmentation des polynucéaires neutrophiles dans la NFS[15]) chez les vapoteurs, contrairement à ce qu'on peut retrouver chez les fumeurs. Les effets sur les facteurs de l'inflammation sont imprécis.

Une étude [18] sur les souris a mis en évidence que la vapeur d'e-cigarette provoque chez ces dernières une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une diminution des niveaux de glutathion pulmonaire (qui intervient dans les processus de détoxification de la cellule et de protection du stress oxydatif). Les souris étaient alors plus à risque de perte de poids et de décès. Une autre étude met aussi en évidence un stress oxydatif et une augmentation de l'inflammation au niveau des poumons de souris exposées. Cependant, comme nous le fait remarquer la publication du Public Health England, il est difficile de faire correspondre ces données avec un modèle humain. Les conditions de stress auxquelles sont soumises ces souris peuvent être le facteur expliquant leur réponse inflammatoire, bactérienne et virale, et la perte poids, l'immunité affaiblie et les décès sont plutôt attribuables à l'empoisonnement à la nicotine qu'à l'exposition à la vapeur d'e-cigarette uniquement. De plus, aucune comparaison avec la fumée de cigarette n'est faite : les radicaux libres générés lors de ces études seraient présents à des niveaux beaucoup plus faibles que ceux générés par la fumée de cigarette. Cependant, l'étude de Schober et al mentionnée plus haut [40] nous indique que dans le cadre de son expérimentation, les taux sanguins de monoxyde d'azote (NO), molécule de l'inflammation, ont augmenté chez 7 des 9 utilisateurs d'e-cigarette qui avaient effectué six sessions de 2h dans une pièce ventilée. Il est tout de même difficile d'imaginer que la nicotine aussi faiblement présente soit-elle dans la vapeur n'aurait aucune influence sur les paramètres biologiques (phénomènes de l'inflammation, notamment pulmonaires). Il faut prendre cela en compte lorsque la cigarette électronique est utilisée en présence d'enfants, ou de personnes sensibles (asthmatiques…), ou tout simplement chez les non-fumeurs.

Et la dépendance dans tout ça ?

Même si ce n'est pas prouvé pour l'instant, beaucoup d'anciens fumeurs arrivent à palier leur dépendance au tabac grâce à… celle qu'ils ont envers la cigarette électronique. Bien sur la présence de nicotine dans la cigarette électronique ne fait en fait probablement qu'entretenir

[15] Numération Formule Sanguine

la dépendance du fumeur à celle-ci (voire la créer chez les utilisateurs qui ne seraient pas d'anciens fumeurs), mais cela permet tout de même d'éliminer bon nombre de composés toxiques et/ou cancérigènes absents des e-liquides, provoquant les maladies bien connues liées au tabac. Aucune étude ne montre cependant pour l'instant que l'e-cigarette provoque une dépendance chez les utilisateurs « non anciens fumeurs », car ce n'est pas la cible principale visée par les études (et les vendeurs de cigarette électronique). Mais la présence de nicotine, l'attraction des jeunes par les arômes variés et le phénomène de mode sont autant de facteurs qui théoriquement peuvent générer une dépendance physique et psychologique.

A quel point la cigarette électronique peut-elle entraîner une telle dépendance ? On pourrait mesurer cela en utilisant le test de Fagerstrom qui évalue la dépendance à la nicotine, avec quelques adaptations. Il existe même un test CDS (Cigarette Dependance Scale) adapté à la cigarette électronique appelé e-CDS qui est en fait une échelle de dépendance à la cigarette électronique, créé par JF Etter, mais les interprétations des résultats de ce test ne sont pas encore vraiment au point.

Combien de bouffées tirez-vous par jour sur votre cigarette électronique, en moyenne?	**1 =** 0 à 20 **2 =** 21 à 80 **3 =** 81 à 120 **4 =** 121 à 200 **5 =** 201+ bouffées / jour
D'habitude, combien de temps après votre réveil tirez-vous votre première bouffée sur votre cigarette électronique?	**5 =** 0 à 5 **4 =** 6 à 15 **3 =** 16 à 30 **2 =** 31 à 60 **1 =** 61+ minutes
Pour vous, arrêter définitivement d'utiliser la cigarette électronique serait:	**5 =** Impossible **4 =** Très difficile **3 =** Plutôt difficile **2 =** Plutôt facile **1 =** Très facile
Indiquez par un chiffre entre 0 et 100 quel est votre degré de dépendance des cigarettes électroniques: Je NE suis absolument PAS dépendant des cigarettes électroniques = 0 Je suis extrêmement dépendant des e-cigarettes = 100	Dépendance de 0 à 100: **1 =** 0 to 20 **2 =** 21 to 40 **3 =** 41 to 60 **4 =** 61 to 80 **5 =** 80 to 100

Veuillez indiquer si vous êtes d'accord avec chacune des affirmations suivantes:	**1 =** Pas du tout d'accord **2 =** Plutôt pas d'accord **3 =** Plus ou moins d'accord **4 =** Plutôt d'accord **5 =** Tout à fait d'accord

Après quelques heures passées sans vaporer, je ressens le besoin irrésistible d'utiliser la cigarette électronique	**1 – 2 – 3 – 4 - 5**
Je suis stressé à l'idée de manquer d'e-cigarettes ou d'e-liquides	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Avant de sortir, je m'assure toujours que j'ai une cigarette électronique sur moi	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Je suis prisonnier des cigarettes électroniques	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Je vapote trop	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Il m'arrive de tout laisser tomber pour utiliser la cigarette électronique	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Je vapote tout le temps	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**
Je vapote malgré les risques que cela entraîne pour ma santé	**1 – 2 – 3 – 4 – 5**

Ajouter les points des 12 questions ci-dessus: **Score total e-CDS = _____ points**

Interprétation: Nos études ont montré que les personnes qui ont obtenu un score de 43 points au test CDS sont susceptibles d'être dépendantes des cigarettes.[81] Toutefois, nous n savons pas encore si le test CDS fonctionne de façon similaire pour les cigarettes électroniques. Néanmoins, si vous avez un score de 43 ou plus, suivez les conseils que vous trouverez ci-dessus dans notre chapitre sur la façon de traiter la dépendance à la cigarette électronique.

Figure 9 - Test e-CDS par JF Etter [68]

Il demeure toujours la question des effets à long terme à laquelle il est impossible de répondre formellement actuellement. Mais l'avis général demeure : la cigarette électronique serait moins nocive que le tabac. Et si on peut affirmer cela aujourd'hui ce n'est que « parce que le tabac tue la moitié de ses fidèles consommateurs » [47]. La cigarette électronique ne comporte quasiment aucun des éléments toxiques causant les maladies liées au tabac, et nous avons vu que le peu de molécules présentes à risque ne le sont qu'en très faible quantité, voire de manière accidentelle.

Ceci expliquerait le fait que les fumeurs asthmatiques ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire et leurs symptômes.

La méfiance reste tout de même de rigueur : toutes les études citées précédemment sont incomparables entre elles à cause de problèmes de méthodologie (par exemple, les modèles d'e-cigarettes utilisés ne sont pas les mêmes, or nous avons vu que cela pouvait changer les choses, et les résultats obtenus ne sont pas applicables d'un modèle à l'autre), et selon les origines, les conclusions sont différentes du tout au tout. De plus, elles ne reflètent pas tout le temps une utilisation réelle d'une e-cigarette en imposant différents critères aux vapoteurs, et parfois même c'est une « machine à vapoter » qui est utilisée. Parfois, elles font appel à des novices pour utiliser les cigarettes électroniques, or leur manière de l'utiliser sera différente de celle d'un utilisateur expérimenté, etc.

Les données biologiques et toxiques à long terme ne sont encore pas connues : rappelons-nous qu'il nous a fallu un grand nombre d'années avant de reconnaître le tabac comme nocif et responsable en grande partie d'un nombre important de maladies. Les expositions répétées au propylène glycol et au glycérol sur le long terme, à des taux finalement proches des taux limites de sureté sont susceptibles d'avoir des conséquences réelles, même s'ils sont considérés comme plutôt inoffensif en règle générale.

Enfin, dans les données disponibles actuelles, il est énormément question d'une comparaison avec la cigarette classique, et bien que cette comparaison soit légitime puisque la cigarette électronique s'adresse aux fumeurs désireux d'arrêter, n'oublions pas que la cigarette électronique, du fait de son statut actuel est accessible par tout le monde sans restriction, les e-liquides aux arômes et aux couleurs variées ont pour but d'attirer le plus grand nombre, et notamment les jeunes qui représentent une cible de choix pour les vendeurs.

Même si la cigarette électronique est moins dangereuse que la cigarette classique (ce qui reste à prouver sur le long terme), elle n'est pas totalement inoffensive, tout particulièrement pour les novices et à ce titre devrait être régulée de manière sérieuse.

3) Le « vapotage passif »

1. Composition de la vapeur expirée

Pour arriver à définir un schéma pertinent quant à l'impact de l'e-cigarette sur l'organisme humain –vapoteur et son entourage- il serait bon d'examiner aussi la vapeur expirée par l'utilisateur. Cette analyse serait en effet judicieuse, surtout pour parler de « vapotage passif ».

Une étude de 2014 [48] a analysé la composition de la fumée expirée par les utilisateurs provenant de deux modèles d'e-cigarette courants aux États-Unis. La composition de la fumée expirée des modèles testés dans cette étude est celle-ci : glycérine (environ 25%), eau (environ 74%) et nicotine (0,05%). Mais ça ne s'arrête pas là, l'équipe a aussi voulu tester la présence de composés carbonylés et de phénols. Et elle conclut que les taux de ces derniers sont soit indétectables dans la fumée expirée (en dessous des limites de quantification) soit équivalentes aux taux retrouvés dans l'air ambiant. Or, nous avons vu qu'il est difficile d'établir une conclusion si finale pour toutes les cigarettes électroniques, puisque ces résultats sont grandement variables en fonction du voltage et du modèle d'e-cigarette utilisés. Notons tout de même que l'auteur de cette étude est employé par Lorillard qui est une entreprise fabricante de cigarettes classiques et maison mère de l'entreprise ayant fabriqué les e-cigarettes utilisées dans cette étude.

Nous avons vu que l'utilisation d'une cigarette électronique en milieu clos impacte clairement la composition de l'air. Comme il n'y a pas de production de vapeurs « au repos » (à la différence d'une cigarette classique qui se consume toute seule), les différences observées sur la composition de l'air ambiant lors de l'utilisation d'une e-cigarette proviennent uniquement des vapeurs expirées par l'utilisateur lui-même.

Retenons :

- Les émissions de vapeurs (= l'air expiré par l'utilisateur d'une e-cigarette) peuvent affecter la qualité de l'air ambiant [40, 42, 44] et de ce fait il existe bel et bien un vapotage passif sur lequel nous reviendrons. Cependant, il apparaît que les composés toxiques ou « à risque » que nous avons vu précédemment (formaldéhyde, acroléine etc.) sont indétectables dans l'air ambiant d'une pièce où sont utilisées des e-cigarettes, ou en quantités très faibles correspondant à des taux « naturels ». Une étude évoque des taux de 9 et 450 fois plus faibles dans la vapeur générée directement par l'e-cigarette (de première main) que dans la fumée de cigarette… [49]

- Ce n'est pas le cas de la nicotine, qui se retrouve bel et bien dans l'air ambiant suite à l'utilisation d'une e-cigarette [50]. C'est la principale préoccupation ici : il faut déterminer si oui ou non cela pourrait avoir un impact sur la santé des personnes exposées aux vapeurs d'e-cigarette.
- Les particules fines restent un sujet préoccupant, bien qu'il reste encore à définir ces « particules fines ».

Cet impact sur la qualité et la composition de l'air ambiant est à relativiser et toujours à mettre en parallèle avec ce qui se passe lors d'une combustion d'une cigarette de tabac classique. De nombreux toxiques comme les goudrons, ou le monoxyde carbone résultant d'une combustion ne sont absolument pas produits lors de l'utilisation d'une e-cigarette. Mais les métaux et les particules fines sont retrouvés aux mêmes niveaux. Et cela devrait être une raison suffisante pour mettre en place des régulations et des limites d'utilisation, notamment en milieu clos.

2. Impacts sanitaires de l'utilisation d'une e-cigarette en milieu clos

A quel point l'utilisation d'une cigarette électronique impacte-t-elle la santé de son entourage ? Comme on parle de tabagisme passif, il est légitime de se poser la question de l'existence ou non d'un vapotage passif. Cependant, une première grande différence existe entre ces deux processus : le tabagisme passif est dû à plus de 80% à la fumée qui se dégage suite à la combustion simple d'une cigarette allumée (« au repos »), et que très peu à la fumée que dégage le consommateur lui-même. Ce « side stream »[16] n'existe pas pour la cigarette électronique. Celle-ci n'émet une vapeur uniquement lorsque l'utilisateur le décide et enclenche son utilisation. Le vapotage passif sera donc, en termes d'intensité et de volume dégagé, beaucoup plus léger qu'un tabagisme passif. Ce n'est pas pour autant qu'il faut le négliger : doit-on autoriser l'utilisation des cigarettes électroniques dans les lieux publics, et surtout les lieux clos ? Est-ce que cela constitue un risque réel pour les populations plus sensibles comme les femmes enceintes et les enfants ?

Pour répondre à ces questions, des chercheurs se sont intéressés par exemple à la numération sanguine des sujets exposés à des vapeurs de cigarette électronique [51]. On sait que la cigarette classique provoque une augmentation des globules blancs dans le sang (lymphocytes et granulocytes) lors du tabagisme passif. Il s'est avéré qu'il n'en était rien pour

[16] Terme anglais correspondant à la fumée se dégageant d'une cigarette allumée

l'e-cigarette, apparemment le vapotage passif n'affecte en rien la numération sanguine des personnes exposées aux vapeurs.

Certaines études nous montrent que les exhalations de vapeur contiennent environ huit fois moins de nicotine que la fumée d'une cigarette classique [18]. Nous avons vu que ce n'était pas toujours le cas puisque ces résultats sont toujours à mettre en relation avec les liquides utilisés et la manière de vapoter de chacun.

D'autres études se sont intéressées aux foyers des fumeurs comparés à ceux des vapoteurs : l'air ambiant des maisons des vapoteurs contient six fois moins de nicotine que l'air des maisons des fumeurs. De même les résidus de nicotine qu'on peut retrouver en surface sont négligeables dans les maisons de vapoteurs : les niveaux sont 169 fois plus faibles que ceux retrouvés chez les fumeurs [18].

Les taux de cotinine retrouvés dans la salive et les urines des partenaires de vapoteurs réguliers sont de l'ordre de 0,19ng/ml (salive) et de 1,75ng/ml (urines) soit 1000 fois moins qu'un fumeur classique, et ces taux seraient équivalents à ceux retrouvés chez une personne qui aurait mangé une tomate… [18].

Colard et al. ont présenté en 2015 un modèle pour estimer l'exposition sur un lieu de travail d'un non-utilisateur évoluant dans le même bureau qu'un vapoteur [50]. Ils ont pris en compte et fait varier plusieurs critères : la distance entre les deux protagonistes, la vitesse de propagation de l'aérosol, sa vitesse de sédimentation, le taux de renouvellement de l'air dans la pièce (ventilation efficace ou non), et ont extrapolé les résultats sur une journée de travail de 8h, avec une pause déjeuner d'une heure, et un vapoteur utilisant son e-cigarette toutes les 5 minutes. Ils ont logiquement constaté que la concentration en nicotine de l'aérosol arrivant jusqu'au « spectateur » est proportionnelle à la concentration en nicotine expirée par le vapoteur, et qu'elle diminue lorsque la distance entre les 2 augmentent et que le renouvellement de l'air est plus efficace (équivalent à 1,2 ou 3 renouvellements totaux de l'air/heure). Dans leur scénario, ils ont considéré que le vapoteur inhale 60µg de nicotine par bouffée (quantité volontairement surestimée) et que le taux de rétention de nicotine par le vapoteur était de 50%, c'est-à-dire que 30µg de nicotine se retrouve dans l'air ambiant à chaque bouffée. Ils ont alors calculé que sur une journée, l'exposition du spectateur à la nicotine sur la journée est de 1,8µg/m³, et potentiellement il absorberait 4 à 8µg de nicotine/jour. Alors que l'utilisateur en aura absorbé jusqu'à 1527 fois plus, de l'ordre de 6000µg.

Pour comparaison, les limites d'exposition anglaises à la nicotine sur un lieu de travail sur une journée de 8h est de 500µg/m³. Les quantités retrouvées selon cette modélisation ne seraient

donc pas préoccupantes pour la santé des sujets exposés aux vapeurs d'e-cigarette, pour ce qui est de la nicotine. D'après les données, ce modèle se rapproche assez fidèlement d'une utilisation réelle, et il serait alors intéressant de l'utiliser pour déterminer l'exposition aux toxiques, comme par exemple le formaldéhyde.

Le vapotage passif serait donc réel mais faible. L'exposition des sujets exposés aux toxiques comme les composés carbonylés ne serait pas un sujet de préoccupation, surtout si on compare cela au tabagisme passif. Pour autant nous avons vu que les particules fines et les métaux se retrouvent aussi dans l'air ambiant, ce qui théoriquement peut entraîner des conséquences sanitaires, idem pour la nicotine. Pour cette raison, et par mesure de précaution, le vapotage devrait aussi être interdit dans les lieux publics fermés et sur les lieux de travail. Le plan anti-tabac va normalement permettre la mise en place de certaines de ces limitations.

Certains lieux, comme les bars, ont déjà pris cette précaution depuis quelques années. C'est le cas aussi de certaines communes comme celle de St-Lô qui a généralisé cette interdiction dans tous les lieux publics [52]. Le maire de St-Lô avance le fait que « la cigarette électronique n'est pas neutre dans l'environnement immédiat, avec ce que ça dégage comme odeur et un peu de fumée : on peut incommoder des personnes ». Cette décision intervient après plusieurs plaintes de non-fumeurs incommodés par des vapoteurs à la bibliothèque municipale. Car c'est aussi ça, le vapotage passif.

IV. Expositions accidentelles et risque de mésusage

Il n'existe pas encore de réglementation propre pour ce qui est des e-liquides, ils sont considérés comme des produits de consommation courante, et de ce fait chaque fabricant y va de son modèle et de son flacon. Or, beaucoup de ces accidents et de ces mésusages pourraient être évités avec une législation claire et adaptée. Par exemple aujourd'hui, il existe encore sur le marché des flacons sans sécurité enfant [13], ils ne sont pas hermétiques et beaucoup de e-liquides se présentent sous forme très colorées et attirantes, au goût bubble gum ou encore barbe à papa… Quand on sait qu'une dose de 0,2mg/kg de nicotine peut déclencher de sérieux symptômes cliniques [53], il est alors évident que la législation doit évoluer.

1) Ingestion

L'ingestion accidentelle d'e-liquide concerne d'abord essentiellement les enfants et tout particulièrement les enfants de moins de 5 ans. La préoccupation principale provient évidemment de la présence de nicotine dans les e-liquides, c'est un poison sans antidote, capable de déclencher des symptômes chez un enfant même avec des doses très basses, dès 0,1mg/kg. Les autres composants (propylène glycol, glycérine végétale) ne seraient capables de provoquer l'apparition de symptômes qu'en cas d'ingestion massive en termes de volume, difficilement atteignables avec des flacons de 30mL maximum.

Prenons l'exemple de la Grande-Bretagne : les appels aux centres antipoison concernant une ingestion accidentelle d'e-liquide ont explosé ces dernières années, ce qui correspond bien sûr à la popularisation de la cigarette électronique, et tout particulièrement ceux concernant des jeunes enfants. Des cas d'intoxication ont été rapportés, mais aucun ne s'est avéré fatal. Le cas le plus sévère s'est soldé par une hospitalisation suite à une irritation de la cavité buccale, des vomissements, une conjonctivite, de l'anxiété et un impact sur la fréquence cardiaque.

C'est le cas également des Etats-Unis, où les cas d'intoxications sont très nombreux puisque les dosages et les volumes ne sont pas limités comme en France. En 2013, 1315 appels aux centres antipoison concernaient ces substances [54], ce qui représentait une hausse de 300% par rapport à 2012.

Pour les utilisateurs, ces risques concernant les enfants peuvent être évités avec quelques consignes de sécurité simples, ainsi que des recommandations quant au stockage de leur matériel. Pour les fabricants, des standards concernant les types de flacons et de fermetures à utiliser (sécurité enfant), ainsi que quelques recommandations sur les étiquettes : pictogrammes, consignes à suivre en cas d'incident (comme pour les produits ménagers) seront indubitablement à mettre en place de manière obligatoire.

Certains blogs et forums mentionnent l'ingestion d'e-liquide lors du vapotage : les vapoteurs tirent sur leur e-cigarette et ingurgitent par accident un peu de liquide [55]. Cela revêt un caractère accidentel et rare : du e-liquide passe malencontreusement au travers de l'embout buccal lorsque le vapoteur aspire. Mis à part le fait que cela ne doit pas être très agréable, l'ingestion en très petite quantité d'e-liquide dans ce cadre ne représente qu'un danger très faible. Même avec une concentration en nicotine très élevée, un adulte exposé à la nicotine par cette voie n'ingérera en fait qu'une dose minime, ce qui n'aura que peu ou pas d'effet secondaire notable si ce n'est une bouche sèche et une légère irritation buccale, si le liquide n'est pas rincé avec de l'eau immédiatement.

Notons que chez l'adulte, une intoxication à la nicotine se ressent très rapidement puisqu'elle entraîne nausées, vomissements, pâleur, palpitations, ce qui expliquerait le peu de cas sérieux d'empoisonnement. Il est donc « difficile » de sérieusement s'empoisonner accidentellement à la nicotine avec les e-liquides présents sur le marché. Ajoutons à cela qu'un fumeur de longue date aura une tolérance à la nicotine bien plus élevée qu'un non-fumeur, puisqu'il aura déjà développé de nombreux récepteurs à la nicotine.

La préoccupation restante proviendra des liquides « DIY » (pour « do it yourself »), c'est-à-dire les liquides que les consommateurs fabriquent eux-mêmes, à l'aide parfois de liquides à diluer achetés sur le net et très fortement concentrés en nicotine (bien loin des limites requises par la loi française).

En Grande Bretagne, une issue fatale a été reportée suite à une tentative de suicide : l'homme a avalé l'équivalent de 3 flacons entiers de liquide, correspondant à une dose totale en nicotine de l'ordre de 10000mg [18].

De manière anecdotique, ce risque est également valable pour les animaux domestiques pour qui la nicotine est également un poison… Comme le confirme un cas survenu en Angleterre où un chiot de 14 semaines est décédé après avoir mâché un flacon de recharge d'e-liquide. [56]

2) Expositions cutanées, allergies, brûlures

Les expositions cutanées résultent là encore bien souvent d'accidents : les débutants ou les personnes mal aisées pour recharger leur e-cigarette avec leur flacon de recharge peuvent s'exposer à la nicotine par ce biais. La nicotine pourrait théoriquement provoquer une intoxication par voie cutanée puisqu'elle peut être absorbée par la peau et les muqueuses, surtout à pH basique [16].

Nous avons vu que les autres composants sont bien souvent inoffensifs par voie cutanée, sauf peut-être le propylène glycol dans des cas particuliers (volume important, lésions préexistantes). Dans tous les cas, une irritation peut apparaître si le liquide n'est pas rincé rapidement et abondamment avec de l'eau.

Les nouvelles normes AFNOR [30] ont bien pris en compte ce risque et ont mis en place deux pictogrammes précisant la taille de l'embout du flacon d'e-liquide et la taille de l'orifice de remplissage de la cigarette électronique (cf. Figure 7). Ainsi, les consommateurs peuvent prendre en compte ces deux paramètres lorsqu'ils achètent leur matériel, et ainsi verser le liquide de recharge sans s'exposer. Quand cela ne suffit pas, le port de gants peut être une autre solution.

Les cas de brûlures rapportés ne proviennent pas des e-liquides puisqu'ils correspondent le plus souvent à des problèmes provenant de la batterie de la cigarette électronique : des incompatibilités chargeurs/batteries peuvent en effet provoquer des explosions, notamment dans le cas des batteries au lithium régulièrement utilisées par les vapoteurs. De plus, dans le cas des mods, ces cigarettes reconstructibles, c'est le consommateur lui-même qui assemble ses pièces : il doit s'assurer que les batteries qu'il utilise, les « accus » (pour accumulateurs) et les résistances qu'il assemble sont compatibles pour ne pas provoquer des surtensions.

Dans ce cas, les problèmes se rapportent en fait à ceux de n'importe quel appareil électrique, et des modes d'emplois clairs et des standards de qualité et de sécurité (réglementations sur les chargeurs etc.) doivent être obligatoires pour diminuer les risques au maximum.

Aucun cas d'allergie n'a été mis en avant jusque-là, mais cela n'est pas à exclure pour autant bien sûr.

3) Transformation artisanale des e-liquides

C'est la grande mode du DIY, le « Do It Yourself ». Les forums et les sites de vente en ligne ont tous une partie attribuée à cette pratique [57] : acheter les composants d'e-liquides soi-même et créer son propre liquide avec des mélanges d'arômes plus ou moins inédits.



Figure 10 - Illustration trouvée sur un site de vente en ligne [57]

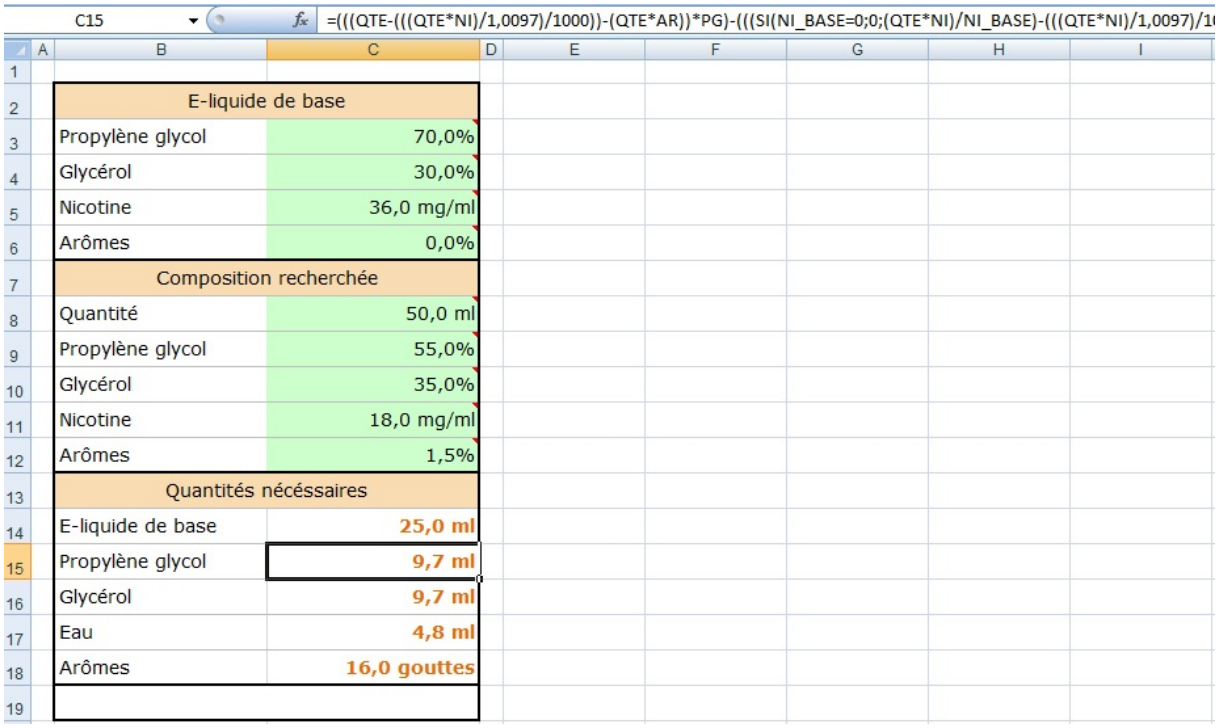
Il est ainsi possible de trouver du propylène glycol seul, de la glycérine végétale, des arômes ou encore des « bases » qui mélangent propylène glycol et glycérine végétale en proportions différentes, qui peuvent être nicotinées ou non. Dans ce cas-là, les flacons représentent un danger encore plus important : les concentrations qu'on retrouve en ligne montent bien au-delà des limites légales françaises… [37]

Deux grandes inquiétudes se dégagent de cette pratique :

- Les utilisateurs manipulent des produits qui peuvent être bien plus concentrés et bien plus volumineux que ce qui est normalement autorisé : il est possible d'acheter en ligne des flacons de 5L de propylène glycol, des flacons d'arômes d'1L, mais aussi des bases nicotinées à 36mg/ml. Les risques d'intoxication (accidentelle ou non) sont de ce fait bien plus importants...
- Des produits inappropriés pourraient être utilisés lors de ces manipulations, et entraîneraient des risques « nouveaux » : arômes alimentaires inadaptés, huiles essentielles, cannabis…

Dans le premier cas, le fait que la communauté des vapoteurs soit très active sur internet est un atout : cela permet de se renseigner au maximum sur cette pratique avant de se lancer et d'éviter pas mal d'erreurs. Malheureusement c'est aussi un inconvénient : aucune source fiable et bien souvent aucune preuve scientifique ne viennent appuyer leurs dires.

Par exemple, il est possible de trouver sur les forums des feuilles de calculs créées par les utilisateurs eux-mêmes permettant de savoir en fonction des liquides de base utilisés, le volume de ces derniers à ajouter à la préparation pour obtenir un e-liquide avec une proportion PG/GV « x » et une concentration en nicotine « y ». Est-ce que les calculs sont exacts ? Qu'en est-il des erreurs de conversion quand les résultats sont en ml et qu'il les faudrait en gouttes ? Il existe également une application pour smartphone qui remplit cette fonction.



C15 =(((QTE-(((QTE*NI)/1,0097)/1000))-(QTE*AR))*PG)-(((SI(NI_BASE=0;0;(QTE*NI)/NI_BASE)-(((QTE*NI)/1,0097)/1

	B	C
2	E-liquide de base	
3	Propylène glycol	70,0%
4	Glycérol	30,0%
5	Nicotine	36,0 mg/ml
6	Arômes	0,0%
7	Composition recherchée	
8	Quantité	50,0 ml
9	Propylène glycol	55,0%
10	Glycérol	35,0%
11	Nicotine	18,0 mg/ml
12	Arômes	1,5%
13	Quantités nécéssaires	
14	E-liquide de base	25,0 ml
15	Propylène glycol	9,7 ml
16	Glycérol	9,7 ml
17	Eau	4,8 ml
18	Arômes	16,0 gouttes
19		

Figure 11 - Exemple de fiche de calcul Excel pour DIY trouvée sur forum [58]

La grande inconnue reste la question des arômes : les quantités utilisées sont-elles appropriées ? Certains utilisateurs pourront augmenter les quantités pour un goût plus prononcé de leur vapeur : quelles conséquences cela peut-il avoir sur la composition de la vapeur et sur sa santé ? Bien souvent, les sites mettant à disposition ces produits ont des recommandations quant aux quantités à utiliser (« x » gouttes pour 10mL de produit fini par exemple), ce qui est une bonne chose, mais sur quelles données s'appuient-ils ?

Pire encore, il existe également des additifs pour arômes : des composés chimiques permettant de rendre le liquide plus sucré, plus acide, vanillé, mentholé etc. selon ses goûts…Ces composés sont-ils sans danger une fois inhalés ? Prenons l'exemple de l'éthyl-maltol qui est un additif retrouvé régulièrement sur les sites de ventes proposants du DIY. Il est utilisé pour rendre les préparations plus sucrées (arômes bonbons par exemple…) : il n'existe pas de donnée toxicologiques permettant d'affirmer que ces composés sont inoffensifs lorsqu'ils sont inhalés [59], surtout quand on ne connaît pas les quantités utilisées par les consommateurs…

Les données scientifiques sont quasiment inexistantes sur ces pratiques, tant le champ d'étude est vaste, bien plus encore que pour des liquides prêts à l'emploi que nous avons vu plus hauts. Chaque utilisateur est capable de créer un e-liquide unique avec une composition

singulière. Malheureusement, c'est probablement le temps qui nous apprendra si ces pratiques sont inoffensives...

Pour ce qui est des produits inadaptés qui pourraient être utilisés, on a beaucoup parlé des huiles [3]. En effet, l'utilisation d'huiles parfumées ou minérales non solubles pourraient en théorie augmenter le risque de pneumopathie lipidique. Cette pathologie provoquée par l'accumulation d'huile dans le poumon peut entraîner une insuffisance respiratoire plus ou moins grave. Il y aurait eu jusque-là deux cas déclarés de pneumopathie lipidique due à la cigarette électronique, mais la relation de causalité n'est pas bien établie. Les huiles essentielles sont également en cause : les contre-indications de ces dernières sont nombreuses mais pas forcément connues (femmes enceintes, asthmatiques, épileptiques, allergies etc.).

Certains utilisateurs pourraient également se tourner vers les arômes alimentaires. Mais malheureusement tous ne sont pas adaptés à l'inhalation, le système pulmonaire n'est pas doté du même arsenal enzymatique et métabolique que le système digestif. C'est le cas du diacétyle par exemple, que nous avons vu plus haut : cet additif alimentaire apporte un goût de beurre, et bien qu'adapté pour un usage alimentaire, il est nocif en inhalation répétée. Il est à l'origine d'une maladie pulmonaire appelée bronchiolite oblitérante et doit donc être évité à tout prix dans les e-liquides. Pourtant, si on ne se renseigne pas sur la question, il est impossible de le savoir, aucune mise en garde n'existe pour ce genre d'utilisation très récente.

Pour ceux qui aimeraient ajouter de l'alcool à leur préparation, rien ne les empêche d'utiliser de l'alcool dénaturé que l'on trouve en pharmacie, alors que ceux-ci sont totalement impropres à la consommation…

Cette tendance du DIY devrait peut-être faire l'objet de mise en garde plus ciblée, et bien que la population des vapoteurs échange beaucoup sur le net, des incidents ne sont pas à exclure.

CONCLUSION

La cigarette électronique rassemble plusieurs critères très intéressants dans le cadre d'un sevrage tabagique : un apport en nicotine plus rapide que la plupart des substituts nicotiniques existants, une production d'une fumée artificielle, le geste associé, et enfin son prix relativement peu élevé. C'est une réponse prometteuse au manque physique et psychologique des fumeurs. Pour le moment, le fait que celle-ci ne soit pas interdite dans les lieux publics est également un facteur encourageant son utilisation par des fumeurs désireux d'arrêter.

Il est nécessaire à l'heure actuelle, au vu de son succès, de déterminer si cette e-cigarette est toxique. Et ce qu'on sait aujourd'hui, c'est uniquement qu'elle est moins toxique que la cigarette de tabac classique, en tout cas pour de nombreux critères : absence de composés cancérigènes, de monoxyde de carbone, de goudrons etc. dans la composition initiale des e-liquides, et les composés toxiques retrouvés dans la vapeur le sont en quantités plus faibles ou égales à celles de la cigarette classique, en règle générale.

Pour cette raison, l'avis de beaucoup de professionnels de santé aujourd'hui est que les fumeurs réguliers qui souhaitent arrêter de fumer en utilisant la cigarette électronique doivent être plutôt encouragés [60], car les données montrent jusqu'ici qu'elle serait moins dommageable pour la santé que la cigarette classique, qui elle reste une des premières causes de mortalité en France. La publication du Public Health England [18], organisme rattaché au gouvernement britannique (un équivalent d'une HAS[17] française) va également dans ce sens, elle soutient et encourage vivement le développement de la vapoteuse.

Cependant, et c'est important, on ne sait rien des effets à long terme pour l'instant et c'est une inconnue de taille : les e-liquides chauffés et inhalés apportent à doses faibles mais répétées des molécules dont on ne sait pas grand-chose, additifs et arômes tout particulièrement.

La question de la dépendance reste aussi à préciser : pour l'instant on ne sait pas si la cigarette électronique est capable d'entretenir voire de créer une dépendance pour son utilisateur au même titre que le tabac.

Pour ces deux raisons, les vapoteurs qui ont réussi à cesser de fumer grâce à leur e-cigarette devraient à un moment donné envisager d'arrêter complètement le vapotage également.

Beaucoup des études sur la cigarette électronique aujourd'hui posent les problèmes de méthodologie et de conflits d'intérêts notamment avec l'industrie du tabac (qui essaient de se

[17] Haute Autorité de Santé

recycler, les ventes de cigarettes classiques n'ont fait que diminuer sur les dix dernières années) : les résultats sont souvent incomparables entre eux et parfois contradictoires. Les conclusions sont donc susceptibles d'évoluer au fil du temps.

Les inquiétudes concernant le vapotage passif sont justifiées : celui-ci est réel, et bien que les conséquences sanitaires soient moins sérieuses que celles entraînées par le tabagisme passif, il devrait être pris en compte pour son rôle propre, à savoir son impact sur l'air ambiant.

Le fait que l'e-cigarette est utilisable et accessible par tous, sans contrôle et sans régulation est une erreur. Nous avons affaire ici à un dispositif capable de délivrer de doses de nicotine aussi importantes que du tabac classique (surtout grâce à l'amélioration des modèles et les capacités grandissantes des produits disponibles récemment) et susceptible d'entraîner des dommages à plus ou moins long terme sur la santé des utilisateurs et de leur entourage. Des régulations et des limitations sont nécessaires ; l'amélioration de la qualité des produits et notamment des e-liquides, et de leur concordance de plus en plus précise avec les étiquettes sont bien sûr des signes encourageants, mais des bonnes pratiques de fabrication, des contrôles qualité/sécurité, et enfin l'interdiction de son utilisation en lieux clos, ou encore sur les lieux de travail semblent appropriés. Les textes de lois, et les normes qui apparaissent petit à petit vont dans ce sens.

Pour autant, imposer une législation trop stricte, aussi lourde que celle des médicaments ou aussi restrictive que celle des produits du tabac par exemple, aurait probablement des effets néfastes. Si l'e-cigarette est tellement utilisée aujourd'hui, c'est que son potentiel est réel : le fait de limiter les quantités des flacons, ou d'imposer des taux de nicotine aussi faible que ce que propose l'union européenne pourrait faire reculer le marché de manière considérable alors qu'il représente un réel espoir pour les fumeurs - à condition que les études de toxicité et d'efficacité futures soient concluantes bien sûr.

Pour finir, il faut préciser qu'il existe une catégorie de vapoteurs qui ne sont pas d'anciens fumeurs. Les données disponibles les concernant sont très peu nombreuses et l'approche qu'on fait de la cigarette électronique devrait alors être toute autre : les composés carbonylés dérivés du propylène glycol et du glycérol, même en quantité faible, les particules fines, les métaux et potentiellement la nicotine représentent alors des poisons ayant une incidence toute autre sur des poumons et un organisme sains, ce qui justifierait une régulation stricte.

L'e-cigarette et ses e-liquides sont un réel espoir pour les fumeurs dans le sevrage tabagique, mais elle devrait être considérée pour ce qu'elle est dans tous les autres cas, à savoir un moyen de vaporiser des produits comme la nicotine et potentiellement des molécules toxiques avec tout ce que cela entraîne comme conséquences sur l'organisme humain.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] ARTIVET D. Le marché de la e-cigarette se tasse en France [en ligne]. Disponible sur http://www.lefigaro.fr/conso/2015/03/29/05007-20150329ARTFIG00123-le-marche-de-la-e-cigarette-se-tasse-en-france.php Page consultée le 27/09/2015.

[2] JUTHIER J-E. Le marché de la cigarette électronique pèse 275 millions d'euros en France [en ligne]. Disponible sur http://www.journaldunet.com/economie/distribution/marche-de-la-cigarette-electronique-selon-xerfi.shtml Page consultée le 27/09/2015.

[3] DELRIEU A, OSMAN J, SOMMERO P, BARIL S, Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette, Office Français de prévention du Tabagisme (OFT), Mai 2013, 212p.

[4] ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) Cigarette électronique – Point d'information [en ligne]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cigarette-electronique-Point-d-information/%28language%29/fre-FR Page consultée le 30/09/2015.

[5] OMS (Organisation mondiale de la santé) Rapport des comités d'experts et groupes d'études, 126ème session, point 9.1 de l'ordre du jour, EB 126/37, 12 Novembre 2009, 5p.

[6] OMS - FCTC (Framework Convention on Tobacco Control) Electronic Nicotine Delivery Systems, including electronic cigarettes, Report by the convention secretariat, 5ème session, item 6.5, 18 Juin 2012, 11p.

[7] OMS - FCTC Inhalateurs électroniques de nicotine, rapport de l'OMS, 6ème session, item 4.4.2, 21 juillet 2014, 17p.

[8] SCIENCES ET AVENIR avec AFP, E-cigarettes : les experts dénoncent « le rapport trompeur » de l'OMS, SCIENCES ET AVENIR [en ligne]. Disponible sur http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140908.OBS8488/e-cigarette-des-experts-denoncent-le-rapport-trompeur-de-l-oms.html Page consultée le 29/09/2015

[9] FREMONT A-L, Cigarette électronique : une réglementation très variable selon les pays [en ligne]. Disponible sur http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/09/25/22821-cigarette-electronique-reglementation-tres-variable-selon-pays?position=3&keyword=cigarette+electronique Page consultée le 27/09/2015.

[10] LE PETIT VAPOTEUR, L'anatomie d'un clearomiseur [en ligne]. Disponible sur http://www.lepetitvapoteur.com/fr/content/22-

clearomiseur#De%20quoi%20est%20compos%C3%A9%20un%20clearomiseur%20%3F Page consultée le 10/09/2015

[11] CIGARETTE ELECTRONIQUE R&D, Température d'atomiseur de cigarette électronique : Part 1 [en ligne]. Disponible sur http://cigarette-electronique-recherche.fr/recherche/temperature-atomiseur-cigarette-electronique-part-1/ Page consultée le 10/09/2015

[12] BOLLECKER J-R, Comment fonctionne une cigarette électronique ? Première partie [en ligne]. Disponible sur http://www.linternaute.com/homme/expert/55319/comment-fonctionne-une-cigarette-electronique---premiere-partie.shtml Page consultée le 28/09/2015

[13] L'OBS, Cigarette électronique : 90% des e-liquides seraient non conformes [en ligne]. Disponible sur http://tempsreel.nouvelobs.com/sante/20150930.OBS6750/cigarette-electronique-90-des-liquides-seraient-non-conformes.html Page consultée le 30/09/2015.

[14] INRS (Institut National de Recherche et Sécurité), Fiche Toxicologique TF 226 Propylène Glycol, Edition 2010, 6p.

[15] OECD (Organisation for Economic Cooperation and Developpement) Screening Information DataSet, Glycérol CAS n° 56-81-5, UNEP Chemicals Publications, 2002, 178p.

[16] IPCS INCHEM, Nicotine [en ligne]. Disponible sur http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm Page consultée le 27/07/2014

[17] FARSALINOS K.E, VOUDRIS V, E-cigarette use and indoor air quality: Methodological limitations. Response to W.Schober et al.'s "Use of e-cigarettes impairs indoor air quality and increases FeNO level of e-cigarette consumers". International journal of hygiene and environnemental health 217 (2014) p.705-706.

[18] Mc NEILL A, BROSE LS, CALDER R, HITCHMAN SC, HAJEK P, MC ROBBIE H, E-cigarettes: an evidence update, Public Health England publications, Aout 2015, 111p.

[19] ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), Les arômes, définition et cadre réglementaire [en ligne]. Disponible sur https://www.anses.fr/fr/glossaire/580 Page consultée le 01/10/2014

[20] EUR-LEX, Arômes alimentaires [en ligne]. Disponible sur http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV:sa0006 Page consultée le 01/10/2014

[21] OMS, The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2004 [en ligne]. Disponible sur

http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_rev_3.pdf Page consultée le 10/09/2014

[22] ETTER JF, ZÄTHER E, SVENSSON S, Analysis of refill liquids for electronic cigarettes, Addiction n°108, Avril 2013, pp 1671-1679

[23] HUTZLER C, PASCHKE M, KRUSCHINSKI S, HENKLER F, HAHN J, LUCH A, Chemicals hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes, Arch Toxicol. n°88, 2014, pp 1295-1308.

[24] INRS, Fiche toxicologique FT 25 Ethylène Glycol, Edition 2006, 6p.

[25] UITA (Union internationale des travailleurs de l'alimentation, de l'agriculture, de l'hôtellerie-restauration, du tabac et des branches connexes), Arôme alimentaire, le diacétyle est lié à une maladie pulmonaire mortelle [en ligne]. Disponible sur http://www.iuf.org/cgi-bin/dbman/db.cgi?db=default&uid=default&ID=4691&view_records=1&ww=1&fr=1 Page consultée le 28/01/2015.

[26] IPCS-INCHEM, 2,3-Butanedione ICSC 1168 [en ligne]. Disponible sur http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1168.htm Page consultée le 10/01/2014.

[27] CIGAVERTE, Questions sur les e-liquides [en ligne]. Disponible sur http://www.cigaverte.com/content/12-questions-sur-les-e-liquides Page consultée le 10/01/2014.

[28] TREHY M, YE W, HADWIGER M, MOORE T, ALLGIRE J, WOODRUFF J, AHADI S, BLACK J, WESTENBERGER B, Analysis of Electronic Cigarette cartridges, refill solutions and smoke for nicotine and nicotine related impurities, Journal of Liquid Chromatography and related technologies, n°34, 2011, pp 1442-1458.

[29] CAMERON J, HOWEL D, WHITE J, ANDRENYAK D, LAYTON M, ROLL J, Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarettes nicotine solutions, Tob. Control 2014, n°23, pp77-78.

[30] AFNOR (Association Française de Normalisation), Afnor publie les premières normes au monde pour les cigarettes électroniques et les e-liquides [en ligne]. Disponible sur http://www.afnor.org/groupe/espace-presse/les-communiques-de-presse/2015/avril-2015/afnor-publie-les-premieres-normes-au-monde-pour-les-cigarettes-electroniques-et-les-e-liquides Page consultée le 02/09/2015

[31] BEKKI K, UCHIYAMA S, OHTA K, INABA Y, NAKAGOME H, KUNUGITA N, Carbonyls compounds generated from electronic cigarettes, International Journal of Environmental Research and Public Health, 2014, n°11, pp 11192-11200.

[32] UCHIYAMA S, OHTA K, INABA Y, KUNUGITA N, Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarettes using silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high performance liquid chromatography, Analytical sciences, Décembre 2013, vol.29, pp 1219-1222.

[33] KOSMIDER L, SOBCZAK A, FIK M, KNYSAK J, ZACIERA M, KUREK J, GONIEWICZ M, Carbonyls compounds in electronic cigarette vapors: effect of nicotine solvent and battery output voltage, Nicotine & Tobacco Research, Volume 16, n°10, Octobre 2014, pp 1319-1326.

[34] IPCS-INCHEM, WHO food additives series 46: pulegone and related substances [en ligne]. Disponible sur http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je10.htm Page consultée le 23/09/2015.

[35] DKFZ (Centre allemand de recherche sur le cancer) NAIR U, Fiche Menthol reléguée par la LNE (Laboratoire National de métrologie et d'essais) [en ligne]. Disponible sur http://www.lne.fr/composition-tabac/fiches-additifs/fr-be-menthol.pdf Page consultée le 02/02/15

[36] BEHAR RZ, DAVIS B, WANG Y, BAHL V, LIN S, TALBOT P, Identification of toxicants in cinnamon flavoured electronic cigarettes refill fluids, Toxicology in vitro n°28, 2014, pp 198-208.

[37] MT BAKER VAPOR, Cinnamon Roll E-Juice Baker Vapor [en ligne]. Disponible sur https://www.mtbakervapor.com/nicotine-juice/cinnamon-roll-e-juice-baker-vapor/ Page consultée le 15/09/2015.

[38] FARSALINOS K, ROMAGNA G, ALLIFRANCHINI E, RIPAMONTI E, BOCCHIETTO E, TODESCHI S, TSIAPRAS D, KYRZOPOULOS S, VOUDRIS V, Comparison of cytotoxic potential of cigarette smoke and Electronic Cigarette vapor extract on cultures myocardiac cells, Int. J. Environ. Res Public Health, 2013, n°10, pp 5146-5162.

[39] PELLEGRINO RM, TINGHINO B, MANGIARACINA G, MARANI A, VITALI M, PROTANO C, OSBORN JF, CATTARUZZA MS, Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM), Ann.Ig. 2012 n°24, pp 279-288.

[40] SCHOBER W, SZENDREI K, MATZEN W, OSIANDER-FUCHS H, HEITMANN D, SCHETTGEN T, JORRES R, FROMME H, Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers, Int. J. of Hygiene and Environment Health 2014, n°217, pp 628-637.

[41] FARSALINOS K, VOUDRIS V, E-cigarette use and indoor air quality: methodological limitations. Response to W. Schober et al's "use of e-cigarettes impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers", Int. J. of Hygiene and Environment Health 2014, n°217, pp 705-706.

[42] FUOCO FC, BUONANNO G, STABILE L, VIGO P, Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes, Environmental Pollution n°184, 2014, pp523-529.

[43] PISINGER C, DOSSING M, A systematic review of health effect of electronic cigarettes, Preventive medicine n°69, 2014, pp 248-260.

[44] WILLIAMS M, VILLARREAL A, BOZHILOV K, LIN S, TALBOT P, Metal and Silicates particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol, Plos One, Mars 2013, Volume 8, Issue 3, 11p.

[45] FARSALINOS K, ROMAGNA G, TSIAPRAS D, KYRZOPOULOS S, VOUDRIS V, Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities' regulation, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2013, n°10, pp 2500-2514.

[46] TALIH S, BALHAS Z, EISSENBERG T, SALMAN R, KARAOGHLANIAN N, EL HELLANI A, BAALBAKI R, SALIBA N, SHIHADEH A, Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions, Nicotine Tob Res., Février 2015; 17(2) : 150-7.

[47] DAUTZENBERG D, DAUTZENBERG MD, La cigarette est-elle fiable et efficace ? Presse Med. 2014, n°43, pp 858-864.

[48] LONG G, Comparison of Select Analytes in Exhaled Aerosol from E-Cigarettes with Exhaled Smoke from a Conventional Cigarette and Exhaled Breaths, Int. J. Environ. Res. Public Health 2014, n°11, pp 11177-11191.

[49] GONIEWICZ M, KNYSAK J, GAWRON M, KOSMIDER L, SOBCZAK A, KUREK J, PROKOPOWICZ A, JABLONSKA-CZAPLA M, ROSIK-DULEWSKA C, HAVEL C, JACOB P,

BENOWITZ N, Levels of selected carcinogens and toxicants in vapor from electronic cigarettes, Tob Control. Mars 2014 ; n°23(2): pp 133–139.

[50] COLARD S, O'CONNELL G, VERRON T, CAHOURS X, PRITCHARD J, Electronic Cigarettes and Indoor Air Quality: A Simple Approach to Modeling Potential Bystander Exposures to Nicotine, Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, n°12, pp 282-299.

[51] FLOURIS A, POULIANITI K, CHORTI M, JAMURTAS A, KOURETAS D, OWOLABI E, TZATZARAKIS M, TSATSAKIS A, KOUTEDAKIS Y, Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count, Food and Chemical Toxicology, 2012, n°50, pp3600-3603.

[52] MIMAUT C, Saint-Lô interdit la cigarette électronique dans les lieux publics [en ligne]. Disponible sur http://www.franceinfo.fr/actu/societe/article/saint-lo-interdit-la-cigarette-electronique-dans-les-lieux-publics-301487 Page consultée le 23/09/2015

[53] FROMME H, SCHOBER W, Waterpipes and e-cigarettes: Impact of alternative smoking techniques on indoor air quality and health, Atmospheric Environment 2015, n°106, pp 429-441.

[54] ALLODOCTEURS, Cigarette électroniques : des cas d'intoxications aux e-liquides [en ligne]. Disponible sur http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-cigarette-electronique-des-cas-d-intoxication-aux-e-liquides_12993.html Page consultée le 14/09/2015

[55] ARMAND G, Avaler du e-liquide lorsqu'on tire sur la e-cigarette [en ligne]. Disponible sur http://www.ma-cigarette.fr/avaler-du-e-liquide-lorsque-lon-tire-sur-la-e-cigarette/ Page consultée le 11/09/2015

[56] GUIDE DU CHIEN, Un chiot décède après avoir mâché une recharge de cigarette électronique [en ligne]. Disponible sur http://www.guide-du-chien.com/vigilance-chiot-decede-apres-avoir-mache-recharge-de-cigarette-electronique/ Page consultée le 16/09/2015

[57] LABORATOIRE FRANÇAIS INDUSTRIEL, Comment fabriquer soi-même son e-liquide ? [en ligne]. Disponible sur http://www.l-f-i.fr/comment-fabriquer-soi-meme-son-eliquide/ Page consultée le 23/09/2015

[58] Forum e-cigarette, feuille de calcul composition e-liquide [en ligne]. Disponible sur http://www.forum-ecigarette.com/discussions-problemes-et-questions-f1377/feuille-de-calcul-composition-e-liquide-t14521.html Page consultée le 16/09/2015

[59] USP (United State Pharmacopeia) Safety Data Sheet Ethyl Maltol, version 2, Juillet 2008, 6p.

[60] BERREBI P. 100 médecins lancent un appel en faveur de la e-cigarette [en ligne]. Disponible sur http://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Vu-dans-la-presse/4309-100-medecins-lancent-un-appel-en-faveur-de-la-e-cigarette Page consultée le 12/01/14.

[61] LE POINT.FR, Tiers payant, tabac, jeunes… : Le contenu du projet de loi santé. [en ligne]. Disponible sur http://www.lepoint.fr/sante/tiers-payant-tabac-jeunes-le-contenu-du-projet-de-loi-sante-14-04-2015-1921089_40.php Page consultée le 29/02/16.

[62] POWELL R, E-cigarettes & professional workplaces [en ligne]. Disponible sur https://www.linkedin.com/pulse/e-cigarettes-professional-workplaces-randall-powell Page consultée le 29/02/16.

[63] SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Produit du jour : Nicotine. [en ligne]. Disponible sur http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/nicotine.html Page consultée le 02/08/2014.

[64] TABAC INFO SERVICE, Dépendance [en ligne]. Disponible sur https://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/Dependance2 Page consultée le 29/02/2016

[65] ALFALIQUID, Energy Drink [en ligne]. Disponible sur http://www.alfaliquid.com/e-liquide/toutes-les-saveurs/energy-drink.html Page consultée le 29/02/2016.

[66] DE MALIERES H, Santé : ce qui ce cache derrière la cigarette électronique… [en ligne] Disponible sur http://www.bioaddict.fr/article/sante-ce-qui-se-cache-derriere-la-cigarette-electronique-a4112p1.html Page consultée le 22/10/2014

[67] AFSSAPS, Enquête sur des solutions et des cartouches pour cigarette électroniques, Juin 2011, 4p.

[68] Société Française de tabacologie, Habitudes d'utilisation de la cigarette électronique et son potentiel addictif : enquête auprès des internautes vapoteurs quotidiens. [en ligne] Disponible sur http://societe-francaise-de-tabacologie.com/dl/DIU2013-Morant.pdf Page consultée le 29/02/2016.

N° d'identification :

TITRE

Les dangers de la cigarette électronique : la toxicité des e-liquides

Thèse soutenue le 16 Février 2016

Par Perrine Vautrot

RESUME :

La cigarette électronique a pris un essor considérable ces dernières années. Elle a connu un vrai succès notamment auprès des fumeurs désireux d'arrêter la cigarette classique. Pour autant, du fait de son statut de bien de consommation courante, elle a complètement échappé à la législation. Aucune étude et aucune autorisation n'étant requise pour sa commercialisation, on ne sait donc pas grand-chose des conséquences sanitaires qu'elle est susceptible d'entraîner, et particulièrement tout ce qui concerne son impact sur l'organisme humain.

Ce travail fait le point sur les connaissances actuelles concernant la toxicité de l'e-cigarette, et tout particulièrement sur les e-liquides utilisés avec celles-ci, dont les composés sont plutôt connus : propylène glycol, glycérine végétale, nicotine arômes. Leur comportement une fois chauffés, difficile à établir clairement, dépend en fait de beaucoup de facteurs : composition de l'e-liquide, modèle et puissance de l'e-cigarette, durée et fréquence des bouffées effectuées, etc. et leur cinétique varie d'un extrême à l'autre lorsque ces facteurs changent. L'e-cigarette peut donc s'avérer toxique puisqu'elle est potentiellement productrice de composés carbonylés (comme le formaldéhyde), de particules fines ou encore de métaux. Elle est ainsi capable d'influer sur la santé du consommateur mais aussi sur celle de son entourage en modifiant significativement la composition de l'air ambiant.

Bien qu'il reste encore beaucoup d'inconnues (effets à long terme, comportement et impact sanitaire des additifs et arômes utilisés en inhalation à des doses répétées, efficacité de son rôle dans le sevrage tabagique), il apparaît que la cigarette électronique reste moins toxique que la cigarette classique, mais qu'il ne faut pas pour autant la considérer comme inoffensive et à ce titre, adapter la législation : le contrôle et la standardisation des e-liquides semblent indispensables.

MOTS CLES : Cigarette électronique, e-liquides, vapotage, propylène glycol, glycérine végétale, nicotine, arômes, toxicité, inhalation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Luc FERRARI	**EA 3452 - CITHEFOR** **Faculté de Pharmacie de Nancy**	**Expérimentale** □ **Bibliographique** ☒ **Thème** □

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 16 Février 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Perrine VAUTROT

Sujet : La dangers de la cigarette électronique : la toxicité des e-liquides

Jury :

Président : M. Bertrand RIHN, Professeur
Directeur : M. Luc FERRARI, Professeur
Juges : Mme CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur
M. MINSTER, Pharmacien

Vu,
Nancy, le 14-01-16

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. RIHN B. M. FERRARI

Professeur B. RIHN
Université de Lorraine

Vu et approuvé,
Nancy, le 19.01.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le
25 JAN. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9055