

QUE SAVONS NOUS SUR LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE ?

M. Deville, Journal Club, 22 mai 2015

Plan

- Qu'est-ce qu'une cigarette électronique ?
- Quelle est la composition des e-liquides ?
- Quelle est la toxicité de la e-cigarette?
- Quels sont les effets de la e-cigarette sur la santé?
- La e-cigarette présente-t-elle d'autres risques?
- Comment est-elle réglementée ?

2

Qu'est-ce qu'une cigarette électronique ?

3

Définitions



- Cigarette électronique
- e-cigarette
- Vaporisateur personnel
- Electronic Nicotine Delivery System

- (Fumée)
- (Vapeur)
- Aérosol



Vapoter → Vapoteur

20% fumeurs
2% vapoteurs

- www.newsmokesensation.be
- www.belgiumvap.be
- www.inspire-vapstore.be
- www.powervap.be
- www.le-vapoteur.be

4

Quelle est la composition des e-liquides ?

5

Composition - en théorie

MARQUES	FABRICATION	PG <small>Propylène Glycol</small>	VG <small>Glycérine Végétale</small>	ALCOOL	ARÔMES	DOSAGES EN NICOTINE DISPONIBLES	FLACON
	Europe	52%	33%	Oui	Alimentaires	x5 	10mL
	Europe	68%	32%	Oui	Alimentaires	x3 	10mL
	Europe	70%	30%	Oui	Alimentaires - naturels pour les saveurs fruits	x2 	10mL
	France	47%	53%	Non	Naturels	x4 	10mL
	Etats-Unis	80%	20%	Oui	Alimentaires	x3 	7mL
	Europe	78%	22%	-	Naturels 10%	x4 	10mL
	France	80%	20%	Oui	Alimentaires moins de 2%	x5 	10mL
	France	80%	20%	Oui selon les solvants éthanol	Naturels selon les parfums	x4 	10mL
	Allemagne	61%	39%	-	Alimentaires	x4 	10mL
	Chine	80%	20%	Oui	Alimentaires	x4 	10mL
	France	70%	30%	Oui	Naturels	x5 	10mL

- Propylène glycol
- Glycérine
- Arômes (→ 12%)
- (Nicotine → 2%)
- Eau (→ 20 %)
- Alcool (→ 8%)

6

Exemple d'arômes

> 7000 arômes recensés (peu en rapport avec le tabac)

<p>Le tabac original ! Saveurs Tabac</p>	<p>La puissance de la Menthe Saveurs Menthe</p>	<p>Saveurs originales Saveurs Dégustation</p>	<p>Mojito</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>	<p>Pain d'Epices</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>
<p>Laissez vous tenter Saveurs Découverte</p>	<p>L'explosion des fruits Saveurs Fruitées</p>	<p>La douceur sucrée Saveurs Gourmandes</p>	<p>Pina Colada</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>	<p>Poire Chocolat</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>
<p>Ratour au Japon Saveurs Bonbon</p>	<p>Gamme BIO-Based Saveurs BIO</p>	<p>Signature Vapor Liquid Five Pawns</p>	<p>Thé Fleuri</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>	<p>L'Interdit</p> <p>ALTER SMOKE 5,90 €</p>

Composition - en théorie

1-0

ACÉTYLALDÉHYDE	←	ACIDE CYANHYDRIQUE
ACROLEÏNE	←	☠ TOLLUIDINE
ACÉTONE (dissolvant)	←	
DIMETHYLNITROSAMINE	←	← AMMONIAC (détergent)
NAPHTALÈNE	←	☠ URÉTHANE
NICOTINE	←	← PHÉNOL
NAPHTYLAMINE ☠	←	← BUTANE
MÉTHANOL (carburant de fusée)	←	☠ DIBENZACRIDINE
PYRÈNE ☠	←	← TOLUÈNE (solvant industriel)
CADMIUM ☠	←	← ARSÈNIC (poison violent)
	←	☠ POLONIUM 210
MONOXYDE DE CARBONE	←	← STYRÈNE
BENZOPYRÈNE ☠	←	← DDT (insecticide)
CHLORURE DE VINYLE ☠	←	☠ GOUDRONS
MERCURE	←	← PLOMB

Composition – en pratique

- PG et glycérine
- Composition en nicotine
 - Présente dans des liquides déclarés sans (2009)
 - Actuellement: [75-125%]
 - Impuretés:
 - cotinine, anabasine, myosmine, β -nicotyrine,...
 - Nitrosamines spécifiques du tabac:
 - N-nitrosornicotine, 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, N-nitrosoanabasine, N-nitrosoanatabine,
 - 105 liquides: 54 à 89% en contiennent
 - Quantité de nicotine délivrée \approx cigarettes classiques

9

Composition – en pratique

- Arômes:
 - Très populaires:
 - Vanilline – éthylvanilline
 - Maltol – éthylmaltol
 - Benzaldéhyde – alcool benzylique
 - Ethyl butyrate – éthyl acétate
 - Mais aussi: menthol, limonène, pulegone, piperitone, linalool, cis-carane...
 - Risque des arômes:
 - Attirer les plus jeunes – non fumeurs?
 - Sans danger par ingestion – quid par inhalation?
 - Produits de dégradation à température élevée

10

Composition – en pratique

- HAP:
 - peu d'études
- Métaux:
 - taux 10 à 50 x plus faibles que les niveaux autorisés dans les médicaments à inhaler
- Médicaments:
 - amino-tadalafil et rimonabant

11

Composition – en pratique

Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12(5), 4796-4815; doi:10.3390/ijerph120504796 [Open Access](#)

Article
Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes
 Vincent Varlet¹ , Konstantinos Farsalinos^{2,3} , Marc Augsburger¹ , Aurélien Thomas^{1,4}  and Jean-François Etter^{2,3} 
 Authors' affiliations
 Received: 18 February 2015 / Revised: 15 April 2015 / Accepted: 28 April 2015 / Published: 30 April 2015

42 liquides

ICH
 Ph.Eur.
 GMP arômes

- Microorganismes: absents
- DEG < 4 µg/g; ETG < 10 µg/g (17-20-67); Ethanol < 3,7 mg/g
- Hydrocarbures (terpènes): < 25 µg/g (5: 790 → > 100000 µg/g)
- NST < 1 µg/g → Limonène, pinène, terpinène,...
- Formaldéhyde (0,1 → 9 µg/g) et acétaldéhyde (0,05 → 10,2 µg/g) + acroléine (3) + propionylaldéhyde (17) + butyraldéhyde (8) + benzaldéhyde (30)
- Solvants: acétate d'éthyle surtout + acétone, cyclohexane, 1-propanol, 1-butanol

12

Composition de l'aérosol Machine à fumer



13

Composition de l'aérosol

- Comparaison vs cigarette et inhalateur (12 modèles)

Goniewicz et al., Tob Control 2014

		E-cigarette	Inhalateur	Cigarette	
15 carbonylés recherchés	Formaldéhyde	3 → 56	2	X 9 (!?)	} ng 150 puffs
	Acétaldéhyde	2 → 14	1	X 450	
	Acroléine	N.D → 42	ND	X 15	
	0-methylbenzaldéhyde	1,3 → 6	0,7	-	
11 VOC recherchés	Toluène	0,2 → 6,3	ND	X 120	
	NNN	ND → 4,3	ND	X 380	
	NNK	ND → 28	ND	X 40	
12 recherchés	Cd	0,01 → 0,22	0,03	-	
	Ni	0,11 → 0,29	0,19	-	
	Pb	0,03 → 0,57	0,04	-	

Hétérogénéité!

14

Composition de l'aérosol

- PM: la distribution (taille) et le nombre de particules \approx cigarette traditionnelle ?
- HAP: la somme de 7 HAP classés IARC 1 ou 2 augmente de 20% après vapotage
- Métaux: surtout \uparrow Al (x2)



15

Quelle est la toxicité de la e-cigarette ?

Fumer
provoque le
cancer mortel
du poumon

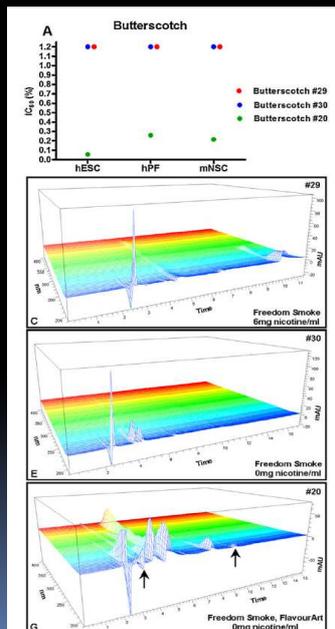
16

Produits potentiellement toxiques

- Propylène glycol et glycérine:
 - peu toxiques, non cancérogènes, non toxiques pour la reproduction **MAIS** manque de données sur l'inhalation chronique
- Propylène Glycol:
 - Inhalation chronique chez l'enfant: induit ou ↑ le risque de rhinite, d'asthme, d'eczéma
 - ↓ de la fonction respiratoire (+fatigue, céphalées) observée chez des personnes exposées de manière chronique à de la fumée dans l'industrie du spectacle
- Formaldéhyde, NNN, NNK: IARC groupe 1

17

Etudes de cytotoxicité



- Screening (36 liq.): varie de non cytotoxique à hautement cytotoxique
- La cytotoxicité dépend du nombre et de la concentration des arômes
- Arôme cannelle: cinnamaldéhyde et 2-(methoxy)cinnamaldéhyde: cytotoxiques aux doses trouvées dans les liquides

Bahl et al, Reprod Toxicol, 2012
Behar et al, Toxicol in vitro, 2014

18

Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12(5), 4796-4815; doi:10.3390/ijerph120504796 [Open Access](#)

Article

Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes

Vincent Varlet¹, Konstantinos Farsalinos^{2,3}, Marc Augsburger¹, Aurélien Thomas^{1,4} and Jean-François Etter^{5,6}

Received: 18 February 2015 / Revised: 15 April 2015 / Accepted: 28 April 2015 / Published: 30 April 2015

- Toxicité aigüe par ingestion:
 - <<< LD 50
 - Pas de toxicité aigüe (excepté nicotine) - Synergie?
- Toxicité chronique par ingestion (3g /j) « Chronic oral toxicity associated with intended use »
 - Postulat:
 - La composition ne change pas après chauffage / évaporation
 - La concentration est la même dans la vapeur
 - H60376:
 - Limonène > 10 x MSDI (Maximized Survey-Derived Intake de l' European Food Safety Agency)
 - α-pinène > 6 x MSDI
 - β-pinène, γ-terpinène > 100 x MSDI
 - 2,3-butanedione (diacetyl): 3 échantillons dont 1 > NIOSH

19

Produits potentiellement toxiques

- Métaux: comparaison des expositions estimées à des normes
 - 2,6 à 384 x < PDE de l'USP (Cd, Cr, Cu, Pb, Ni)
 - 365x < MRL de l'ATSDR (Mn)
 - 665 à 77514 x < REL du NIOSH (Al, Ba, Fe, Zn, Ti, Zr)
 - 13 liquides testés, différences significatives
- Comparaison aux TLV :
 - Rassurant car bien en dessous (<< 1% TLV)
 - PG et glycérine?!?

20

Quels sont les effets de la e-cigarette sur la santé?

Fumer tue

Fumer nuit gravement à votre santé et à celle de votre entourage

21

Effets recherchés

- *Throat hit* = sensation d'arrivée de la vapeur au fond de la gorge.
- Substitut nicotinique ([] cotinine identique)
- Efficacité
 - Pas toujours de groupe contrôle
 - Comparaison avec et sans nicotine
 - Comparaison avec substituts nicotiques
 - Pas de différence significative
 - Double usage plus fréquent que arrêt total

22

Effets indésirables

- Rapportés par les consommateurs (59%, 19353):
 - Douleur/sécheresse bouche/gorge (39%)
 - Problème gingivaux (13%)
 - Toux (13%)
 - Palpitations (5%)
- Système cardio-respiratoire
 - Pression artérielle, fréquence cardiaque et échographie: effets moindres comparé à la cigarette classique; ↑ R voies aériennes
- FeNO ↑ uniquement si nicotine; pas de modification de la formule sanguine, ni des marqueurs inflammatoires
- Case reports:
 - Fibrillation auriculaire paroxystique
 - Pneumonie lipidique (glycérine) / à éosinophiles

23

Risque de « vapotage » passif

- Cigarette classique (2^{ème} – 3^{ème} main)
 - Courant primaire: inhalé par le fumeur
 - Courant secondaire: libéré par la cigarette allumée, mais pas inhalé par le fumeur
 - Courant tertiaire: exhalé par le fumeur
 - 4^{ème} Courant: mélange de 2 et 3 = tabagisme passif
- Exposition à la nicotine:
 - La concentration dans l'air de maison e-cig ≈ celle de maison non fumeur < maison fumeur
 - Cotinine identique chez les non fumeurs exposés à la e-cigarette/cigarette classique
 - Limites (consignes, nombre, liquides)
- **« Vapotage » passif réduit car $t_{1/2}$ dans l'air limité**

24

La cigarette électronique présente-t-elle d'autres risques?

25

Risque d'explosion...



26

Risque d'ingestion... Rapports aux centres anti-poisons

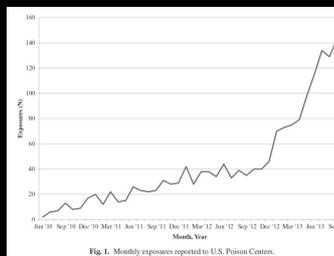


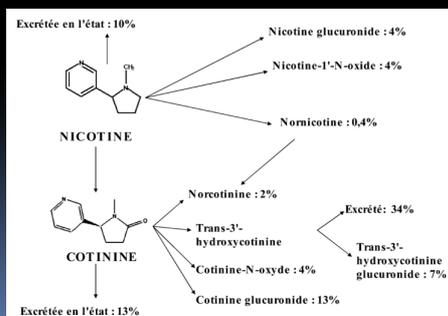
Fig. 1. Monthly exposures reported to U.S. Poison Centers.
Vakkalanka et al, Clinical Toxicology 2014

- La moitié concerne des enfants, 84% par ingestion
- La majorité: pas d'effet ou effets mineurs
 - Nausées, vomissements, irritation
 - Céphalées
 - Tachycardie
- Un décès par injection IV: convulsions, arrêt cardiovasculaire

27

Ingestion des e-liquides

- Nicotine
 - Dose létale = 0,5-1 mg/kg
 - Adultes: 30-60 mg
 - Cartouche: 1 ml
 - Recharges: 6-12-16-24-36 (voire 54 ou 72 mg/ml) en flacons de 10 - 20 - 50 (voire 100 ml)
 - → 1960 mg de nicotine



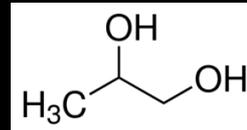
28

Intoxication à la nicotine: symptômes

Systèmes	Signes
SNC	Céphalées, vertiges, léthargie, irritabilité, confusion, désorientation, incoordination, agitation, irritabilité, tremblements, délire, convulsions, coma, évanouissement
Cardiovasculaire	Hypertension, tachycardie → hypotension, bradycardie, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, constriction artère coronaire
Gastro-intestinal	Brûlures, nausées, vomissements, hypersalivation, douleurs abdominales, diarrhée
Neuro-musculaire	↓ réflexes, hypotonie, faiblesse musculaire, insuffisance respiratoire
Pulmonaire	Respiration rapide, difficile, sifflante, bronchospasme, dépression respiratoire
Autre	Myosis → mydriase, irritation, pâleur, sudation

29

Ingestion des e-liquides



■ Propylène glycol

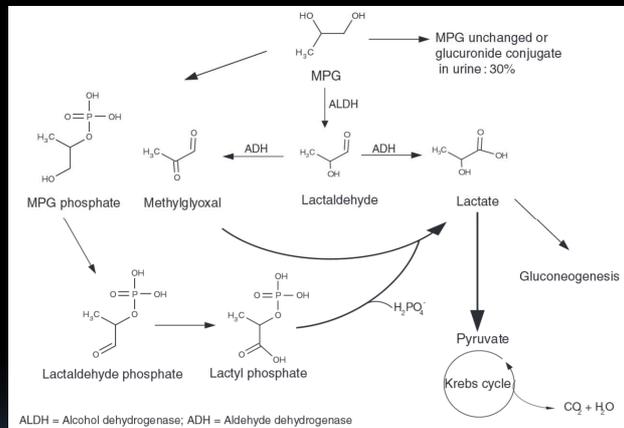
- Usages:
 - Fluides hydrauliques, antigel, liquide de frein
 - Produits de nettoyage
 - Intermédiaire (résines synthétiques)
 - Solvant, émulsifiant, humectant, conservateur dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique (Lanoxin sol., Diphantoine IV, Valium IV, Lorazepam IV,... 25 à 80% v/v), dans les cosmétiques et produits d'hygiène corporelle (lingettes)



Generally Recognized As Safe

30

Propylène glycol: métabolisme



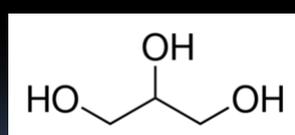
**Acidose lactique
Trou anionique ↑**

- Dose toxique adulte: 69 g/jour ? (USI, enfants!)
- Symptômes: Dépression SNC, insuffisances rénale et hépatique, hémolyse, arythmies, convulsions, coma, arrêt cardiorespiratoire

31

Ingestion des e-liquides

- Glycérol
 - Largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique, alimentaire,...
 - Métabolisme



Synthèse des triglycérides

Glucose/glycogène

CO₂ + H₂O

32

Comment est-elle réglementée ?

33

Réglementation

- Nicotine = principe actif
- Indications d'aide à l'arrêt
- Mais...
- Avril 2014 (UE): directive tabac (2 ans)
- Interdiction dans les lieux publics fermés

Médicament
→ AMM



34

CONCLUSIONS

35

Conclusions

- Grande hétérogénéité
 - des produits retrouvés
 - de la toxicité potentielle
- Marché en constante évolution
- Effets à long terme inconnus
 - Effet inconnu du PG inhalé de manière chronique
- Si les cigarettes électroniques ne peuvent pas être considérées comme sûres, elles sont probablement moins dangereuses que les cigarettes traditionnelles

36