

Comprendre les sels de nicotine et l'importance de la concentration de nicotine dans les e-liquides

Pr. Bertrand DAUTZEN BERG



Pr Honoraire pneumologie Sorbonne Université/APHP

Tabacologue Institut Arthur Vernes, Paris

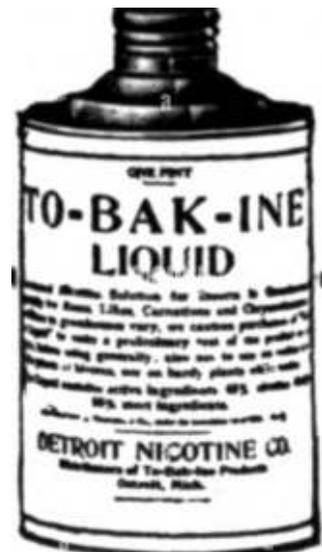
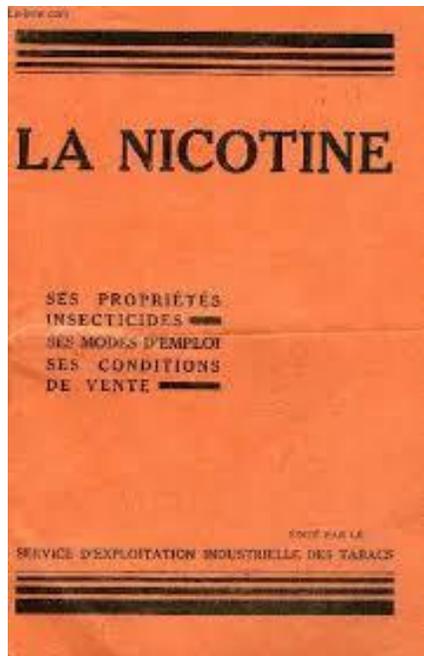
Ancien Président bénévole de la commission AFNOR e-cigarettes, e-liquides
Pas de conflits d'intérêt sur le thème

**Depuis toujours
la nicotine a
une « sale réputation »**



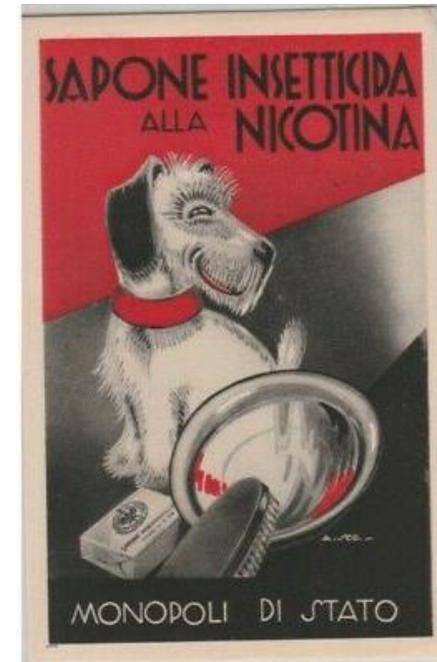
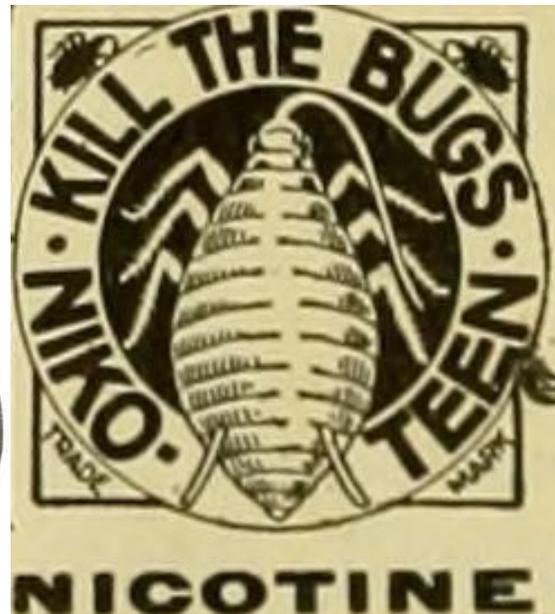
Comprendre la nicotine pour bien la conseiller et la prescrire

La capacité pour les feuilles de tabac de produire la nicotine s'est développée afin de lutter contre les nuisibles.



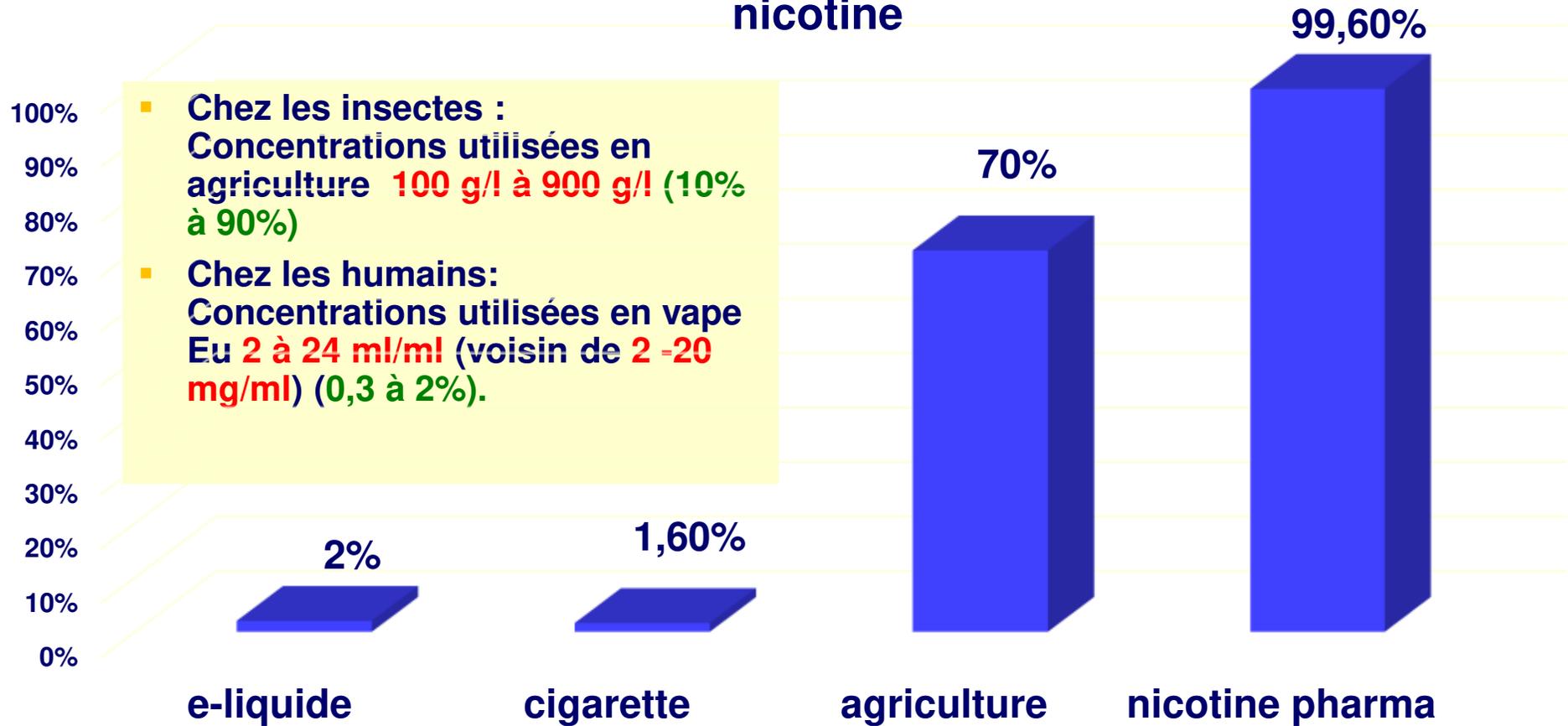
Comprendre la nicotine pour bien la conseiller et la prescrire

La capacité pour les feuilles de tabac de produire la nicotine s'est développée afin de lutter contre les nuisibles.



Des doses de nicotine très variables

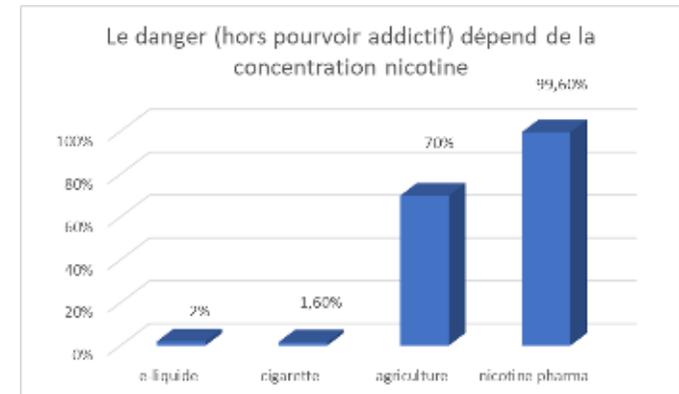
Le danger (hors pouvoir addictif) dépend de la concentration nicotine



Des doses de nicotine très variables

- Chez les insectes : la nicotine tue car utilisée à forte dose

Le tabac tue



- Chez le fumeur **c'est la fumée** qui tue, et non la nicotine (qui joue un rôle marginal) car la nicotine sur le marché Eu 2% max
- Chez les **jamais fumeurs** il existe des débats sur la dose toxique reposant sur des études du siècle dernier. → **attention en particulier pour les enfants (patch usager ou e-liquide)**

Sécurité CLP e-liquides (en dehors du flacon sécurité enfant)

Signe tactile pour
valvoyant



Pas de nicotine

Entre 0,01 et 0,24%mm ($\leq 2\text{mg/ml}$)



Entre 0,25% et 1,66% m/m de nicotine,
pictogramme "nocif en cas d'ingestion".

Limite 16mg/ml



Au-dessus de 1,67% m/m de nicotine, ce sera le
pictogramme "toxique en cas d'ingestion",

Nicotine non classée CLP pour l'inhalation

Quelle nicotine et quelle gamme de doses est utilisée chez l'homme



Les feuilles de tabac sont la source de toute la nicotine utilisée chez le fumeur.

Seule la forme lévogyre de la nicotine est active. Contrairement à la synthèse chimique, la plante ne fait que cette forme racémique lévogyre qui est la seule utilisée.



La concentration de nicotine n'exprime pas de la même façon aux USA et en France (Eu)



Aux USA la concentration de nicotine est exprimée en mg/mg dans les flacons de e-liquides.



En Europe l'assemblage des e-liquides se fait aussi par pesée en mg/mg de nicotine, mais du fait de la réglementation, la valeur est divisée par le densité pour obtenir des mg/ml.

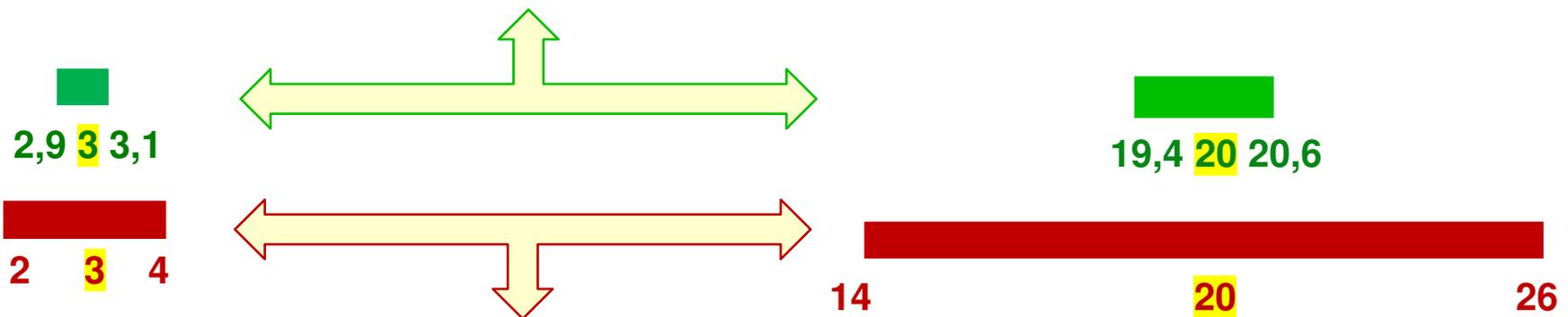
**Nicotine 20mg/mg = 25 mg/ml si VG
= 21mg/ml si PG**

**1.260 g/mL gravité du VG
1.038 g/mL gravité du PG
1.010 g/mL gr. de la nicotine**



dans les e-liquides (0 à 20 mg/ml en Europe)

La précision de la **pesée pour la fabrication** professionnelle de e-liquide permet une grande précision (précision **$\pm 3\%$** mg/ml)



La précision **du dosage de nicotine** dans les e-liquides a une reproductivité faible **$> \pm 30\%$**

Quelle dose de nicotine réclame le corps du fumeurs ?

(le non-fumeur n'a pas besoin de nicotine)

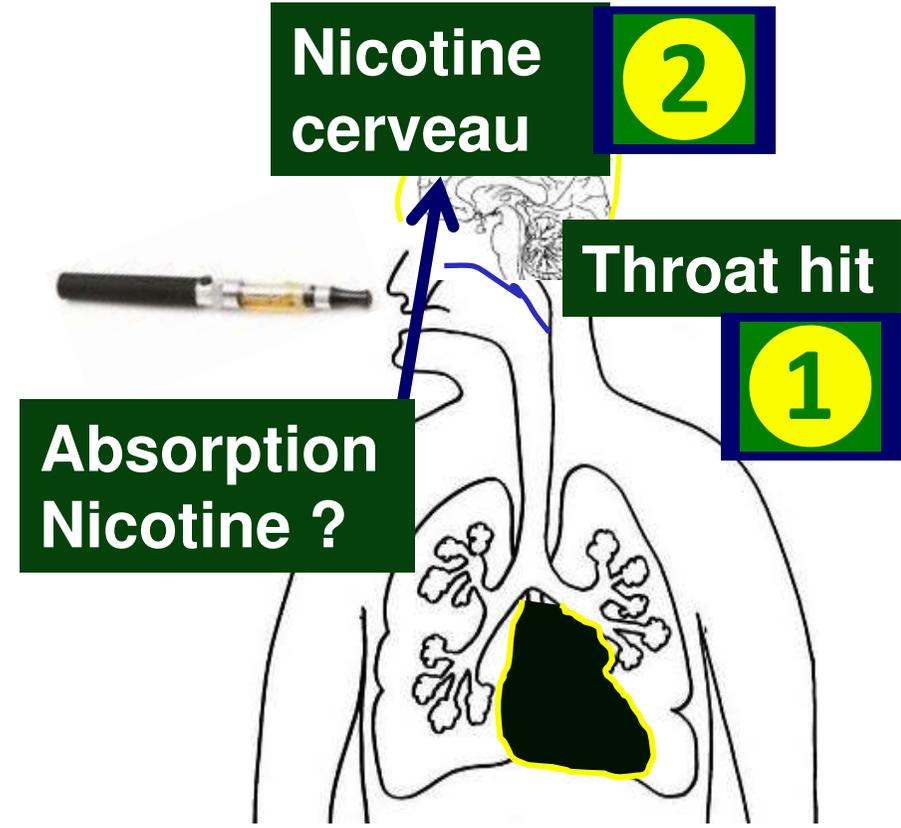
La dose maximum de nicotine tolérée dépend du contexte

- Dose max avant effets secondaires du jamais fumeur
0,3 à 0,9 mg nicotine
 - Dose max avant effets secondaires de l'expérimentateur tabac
1 à 9 mg nicotine
 - Dose max avant effets secondaires du fumeur quotidien
10 à 40 mg nicotine
 - Dose max avant effets secondaires chez très gros fumeur
40 à 300 mg nicotine
- A affiner selon prise rapide
ou répartie sur le journée**

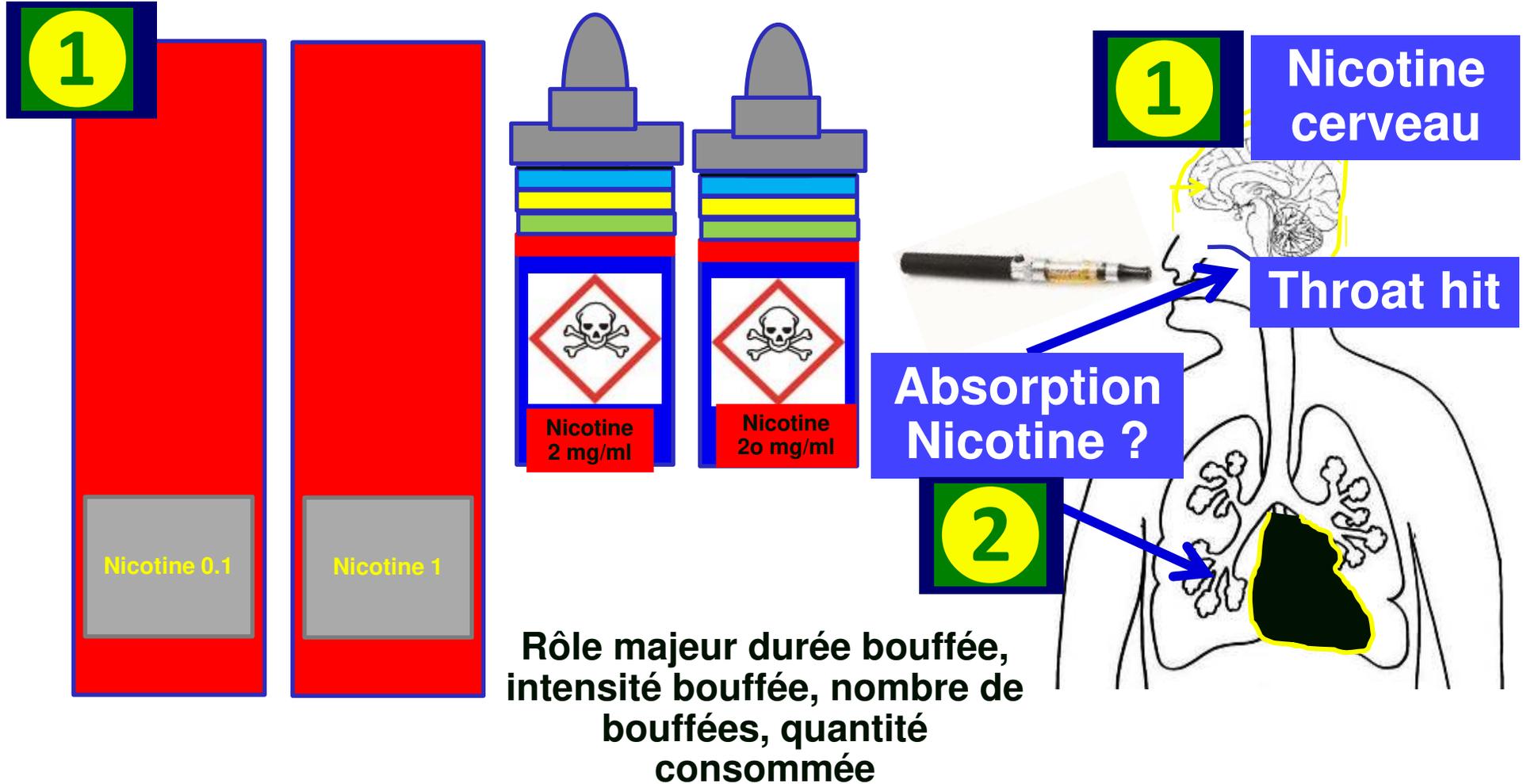
L'e-cigarette doit plaire en ❶ pour être bien utilisée, parfois au détriment de l'apport quotidien de nicotine ❷

❶ Un throat hit qui plaît dans les premières secondes (sans faire tousser).

❷ Un apport satisfaisant et rapide de nicotine au cerveau pour supprimer manque.



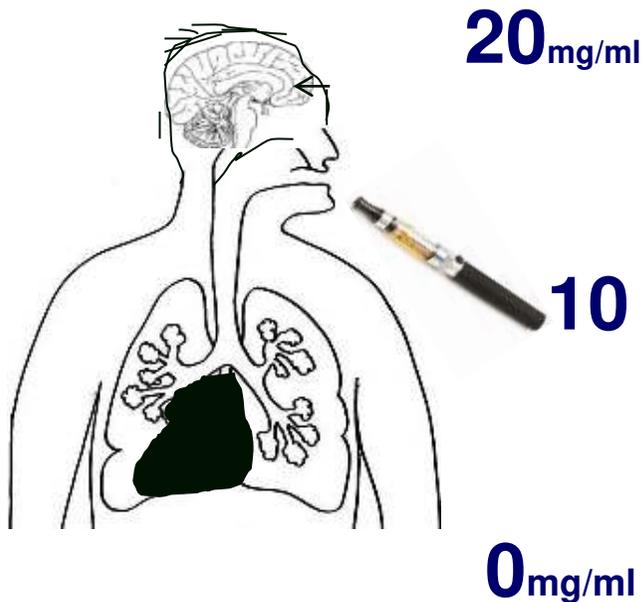
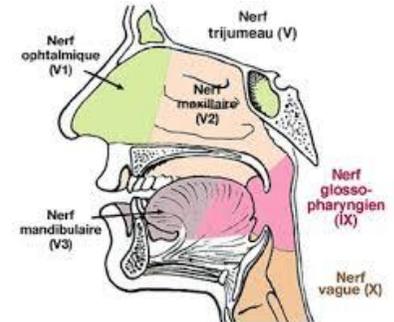
La concentration préférée de nicotine est celle qui plait dans les 5 secondes, mais pas forcément celle qui apporte la bonne dose



Quelle est la bonne dose de nicotine pour la e-cigarette ?

1

Du point de vue de la gorge et du nerf glosso-pharyngien (IX paire crânienne)



Irritation
Souvent toux

Throat hit
satisfaisant

Fade sans goût

Pour le throat-hit ce qui compte c'est la concentration de nicotine (mg/ml)

(grande variation selon le fumeur)

1

Le plaisir améliore la compliance

LE PLAISIR
D'ARRÊTER DE FUMER

Pr Bertrand Dautzenberg



FIRST
Éditions

- Pour apporter au mieux la bonne dose de nicotine, il faut du plaisir.
- Plus la prise est plaisante, plus la compliance est grande que ce soit NRT oraux ou vape

Lutter contre les arômes, effrayer sur la prise de nicotine , inquiéter sur la vape favorise objectivement le retour à la dépendance tabagique et à la mort. (Tout bon pour les cigarettiers)

 Pr Bertrand Dautzenberg

INSTITUT
ARTHUR
VERNES
CENTRE MEDICAL
ET CHIRURGICAL

bdautz@gmail.com 2021



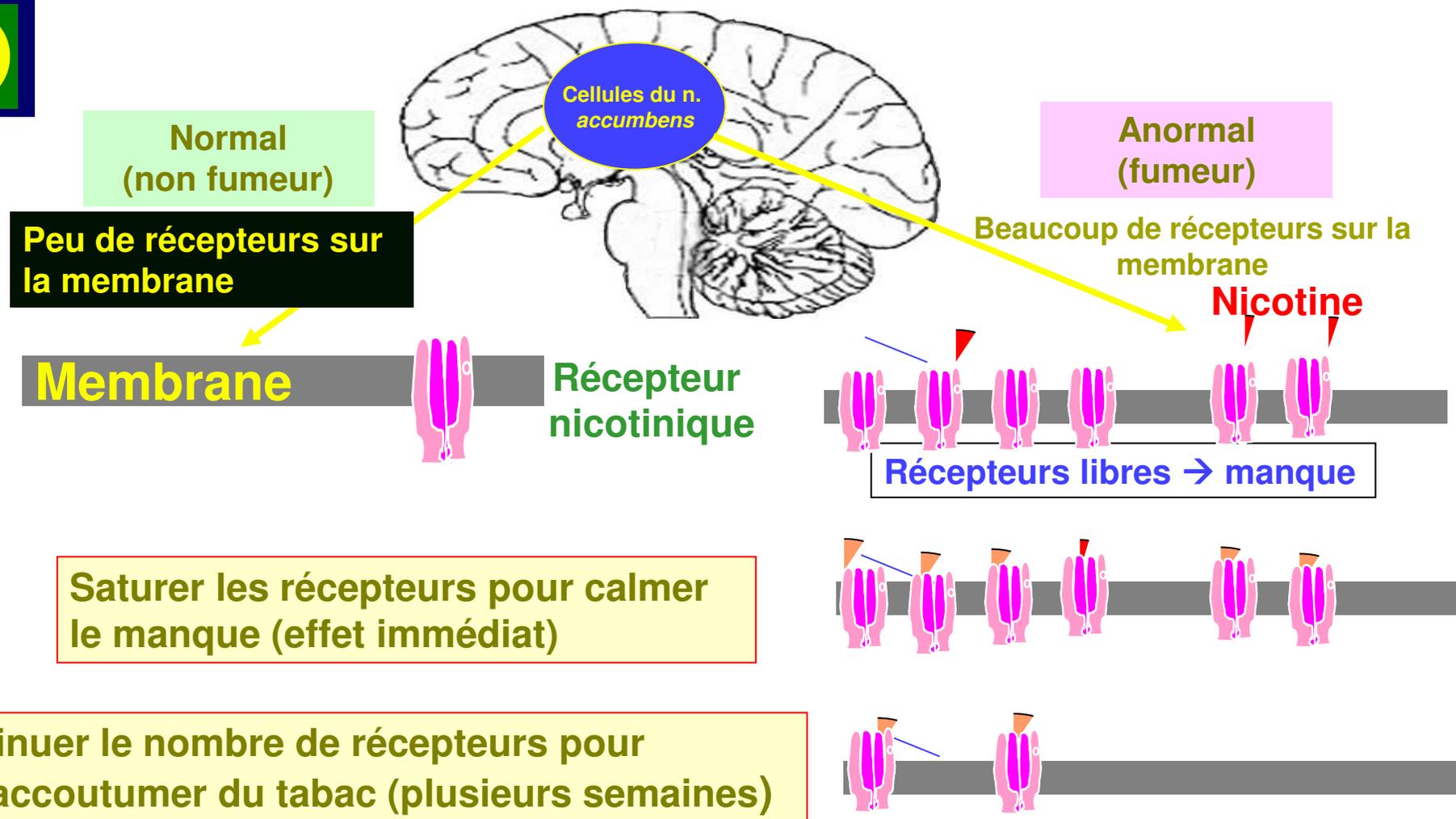
17

Ne pas confondre concentration et dose quotidienne de nicotine dans les e-liquides

- C'est le taux sanguin (donc dose quotidienne) de nicotine et non la concentration du e-liquide qui supprime le manque (vapoter 10 ml de nicotine à 4 mg/ml apporte la même dose que 2 ml à 20 mg/ml).
- A l'inverse le confort en gorge (*throat-hit*) dépend de la concentration du liquide. Les fortes concentrations de nicotine classique entraînent parfois une toux qui repousse les utilisateurs.

- Saturer les récepteurs pour supprimer le manque,
- Supprimer les pics pour laisser baisser leur nombre.

2



Ce que même les plus nuls doivent comprendre de la cinétique de la nicotine pour traiter les fumeurs

Trois paramètres essentiels

- L'aire sous la courbe : elle permet de déterminer la dose délivrée une fois ou un jour et permet de connaître la **posologie quotidienne** délivrée et de prévenir sous dosage ou surdosage.
- Le pic de nicotine, c'est le plus haut niveau de nicotine obtenu après une prise, c'est lui qui **crée l'addiction**
- Le temps d'obtention du pic de nicotine joue également un rôle : plus il est court, plus le pouvoir **addictif** est fort.

Quantification quotidienne de la vape

- Par expérience les vapoteurs sont incapables d'indiquer un nombre de bouffées par jour.
- La question : « **combien dure un flacon de 10 ml est la plus pertinente ?** » : vous en déduisez le nombre de ml/jour.
- En multipliant ml/j par la dose quotidienne en mg/ml vous avez le nombre de mg/jour (posologie quotidienne de nicotine) comme pour les formes orales près de 90% de la dose est réellement délivrée)



Pour traiter la dépendance physique à la nicotine il faut une compensation dose/dose

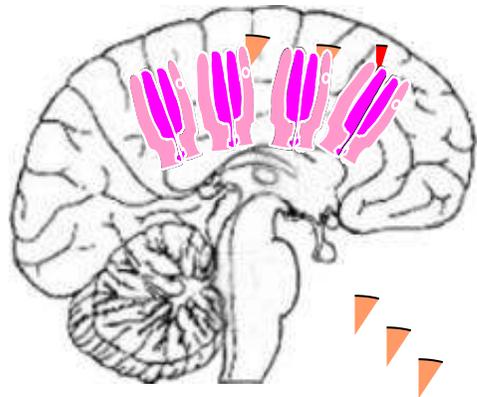


L'objectif du traitement de la dépendance nicotinique est d'apporter progressivement la bonne dose de nicotine non-fumée qui **conduit à rendre les cigarettes mauvaises après 5 bouffées** (signe d'une saturation des récepteurs).

Quelle est la bonne dose de nicotine pour la e-cigarette ?

Du point de vue des récepteurs nicotiques

2

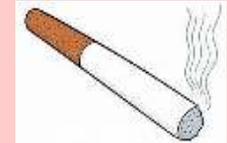


Pour éviter le craving ce qui compte **c'est la dose quotidienne de nicotine (mg/24h)** (grandes variations selon patients)

dose ??

Contient 12 mg nicotine

Délivre 0,6 à 6 mg de nicotine



1,5mg



21mg

Volume e-liquide /24h

X

concentration mg/ml

= dose/24h



A chaque consultation compter combien votre patient prend de nicotine ?

Un exemple de mon tableau utilisé en routine

	03/11/2021	06/11/2021	10/11/2021	17/11/2021	24/11/2021
cigarette	25	11	1	0	0
patch (mg)	0	21	42	42	42
pastille (mg)	0	2	2	0	0
comprimé mg	0	5	4	5	4
gomme (mg)	0	1	0	0	0
vape(mg/24h)	0	12	27	29	23
varenicline	NC	NC	NC	NC	NC
Total nicotine Nfumé	0	41	75	76	69

Besoin initial en nicotine 75 mg jour qui peut être apporté par =

- 3,5 patchs 21 mg
- 3 patchs 21 mg + 2 gommes de 2 mg
- vapoter un flacon en 2,6 6jours de sel de 20 mg/ml
- un mixte de tout (Patch+vape+NRTotal)

**Piloter la concentration et
piloter la dose
quotidienne de nicotine
dans les e-liquides doit
parfois être dissociée**



illustration de la nécessité de bien manier dose quotidienne et la concentration de nicotine

Je ne fume plus, mais je vapote tout le temps

Combien consommez-vous ?

5-6 flacons/semaine (8 ml/j)

Vous semblez vapoter 1200 bouffées/J c'est beaucoup
Quelle concentration ?

Typiquement un fumeur de tabac prend 300 bouffées d'un paquet (15 par cigarette)

Typiquement un vapoteur prend 300 bouffées de 2 ml d'e-liquide

5 mg/ml, j'ai voulu réduire

Votre corps à donc besoin de $5\text{mg/ml} \times 8\text{ ml} = 40\text{ mg/j}$ de nicotine
En prenant du 20 mg/ml vous ne prendrez que 300 bouffées/j

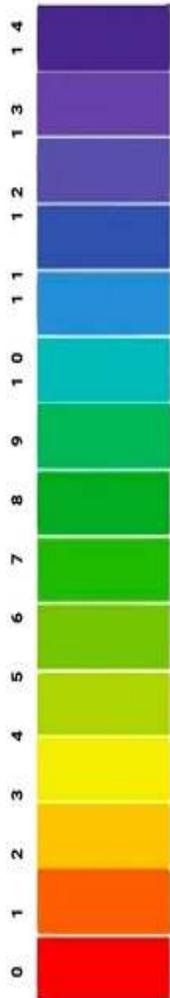
→ Si besoin > 20 mg/j et vapote « trop », monter conc. de nicotine

Autre solution : ajouter un patch

**L'acidification de
la nicotine (sel)
permet de tolérer les fortes
doses et de réconcilier throat
hit et posologie quotidienne
nécessaire**



Corriger le pH du e-liquide en utilisant un sel de nicotine



Ph14

E-liquide 8-9

Sel de nicotine 7

Cigarette 5-6

pH 01



La toux est fréquente à pH8-9

La toux est 4 fois moins fréquente à pH neutre.

Le sel de nicotine permet à quasi tout les fumeurs de tolérer des liquides à 20 mg/ml

Mais que sont les sels de nicotine ?

- La nicotine n'est pas ionisée dans la feuille de tabac : c'est la nicotine base..
- Le pH de ce produit est alcalin (pH8) et ne contient pas de nicotine ionisée.
- Les acides faibles abaissent le pH et ionisent la nicotine-base par gain d'un proton.
- Dans la cigarette le pH est plutôt acide du fait d'acides faibles naturels ou liés à l'ajout d'acide faible comme ingrédient.
- Dans une cigarette la moitié de la nicotine serait sous forme nicotine protonée, l'autre moitié restant sous forme de nicotine base.

Pourquoi utiliser les sels de nicotine ?

- Les e-liquides contenant uniquement de la nicotine base provoquent parfois une irritation excessive de la gorge et de la toux par irritation du nerf glosso-pharyngé.
- La nicotine protonée par l'acide acétique, l'acide benzoïque, l'acide lévulinique ou d'autres acides faibles est moins irritante pour la gorge.
- **Le confort de prise augmente, permettant de tolérer des concentrations plus fortes de nicotine : un effet bénéfique pour les fumeurs en cours d'arrêt du tabac, mais absolument à éviter chez les jamais fumeurs.**
-

Certains cigarettiers utilisent des acides faibles avec des fiches de données de sécurité qui interdisent de les utiliser !!

Acide benzoïque comme ingrédient des e-liquides.

Selon la directive sur les produits du tabac, il ne peut être utilisé comme ingrédient des e-liquides un produit présentant des risques pour la santé humaine.

Directive 2014/40 article 20

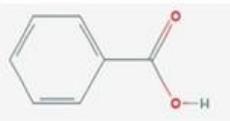
3. Les États membres veillent à ce que:

e) seuls soient utilisés dans le liquide contenant de la nicotine, à l'exception de la nicotine, des ingrédients qui, chauffés ou non, **ne présentent pas de risques pour la santé humaine.**

Les normes AFNOR XP90-300 disent la même chose : pas d'ingrédient classé outre la nicotine.

L'acide benzoïque est classé par la CLP.

Acide Benzoïque N° CAS : 65-85-0



Synonymes : Carboxybenzène, benzoic acid, benzenecarboxylic acid

Formule brute : $C_7H_6O_2$ Formule semi-développée :



Pictogramme(s) de danger selon le règlement CLP :

Mentions de danger selon le règlement CLP :

H372- Risque avéré d'effets graves pour les organes (poumons) à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée (inhalation)

H315 - Provoque une irritation cutanée

H318 - Provoque des lésions oculaires graves

Mais cette fiche est celle de l'acide benzoïque en poudre alors qu'elle ne l'est pas classée H372 sous forme liquide !

**En Europe
on ne peut
utiliser
dans les
e-liquides
des
substances
CMR autre
que la
nicotine**

Une autre façon de ne pas tousser (MTL : bouche/poumon) et non DL (direct lung)

1. Tirer lentement mais sûrement comme une chicha (directe au poumon) DL (direct lung)

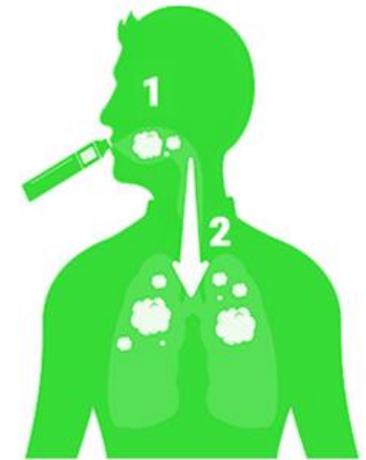
→ fait tousser



TIRAGE DIRECT

1. Tirer en 2 temps comme beaucoup le font avec la cigarette **fait moins tousser** (Bouche au poumon) une cigarette tirages dits « *cigarettes* », « *serrés* », ou « *indirects* » qu'on appelle MTL (Mouth To Lung), qui reprennent les habitudes du fumeur, avec une inhalation en 2 étapes :

- J'inhale et garde un temps en bouche (étape 1)
- J'inspire et je garde dans le poumon (étape 2)



TIRAGE INDIRECT

La baisse de la prise de nicotine quand le tabac est arrêté sous vape



Les notices des patchs précisent décroissance dose

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

	Phase initiale 3 à 4 semaines	Suivi de traitement 3 à 4 semaines	Sevrage thérapeutique 3 à 4 semaines
Score de 5 ou plus au test de Fagerström ou Fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour	Patch nicotine 21 mg/24 h, dispositif transdermique	Patch nicotine 14 mg/24 h, ou Patch 21 mg/24 h	Patch 7 mg/24 h, ou 14mg/24 h, puis 7mg/24 h,

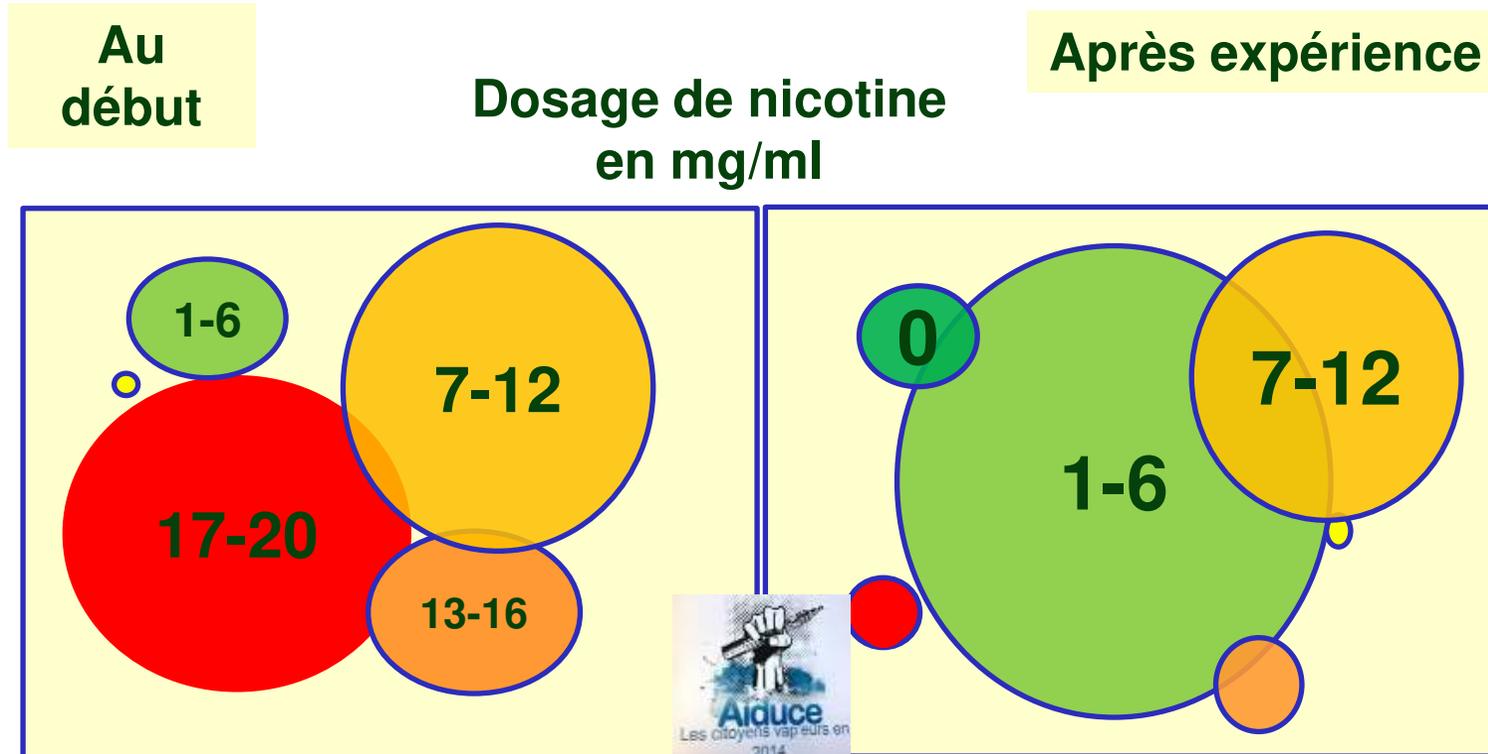
Besoins nicotine
baissent ↘
typiquement
en 100 jours:
(1% par jour)



Ceci traduit la baisse du nombre
des récepteurs nicotiques
après la dernière cigarette

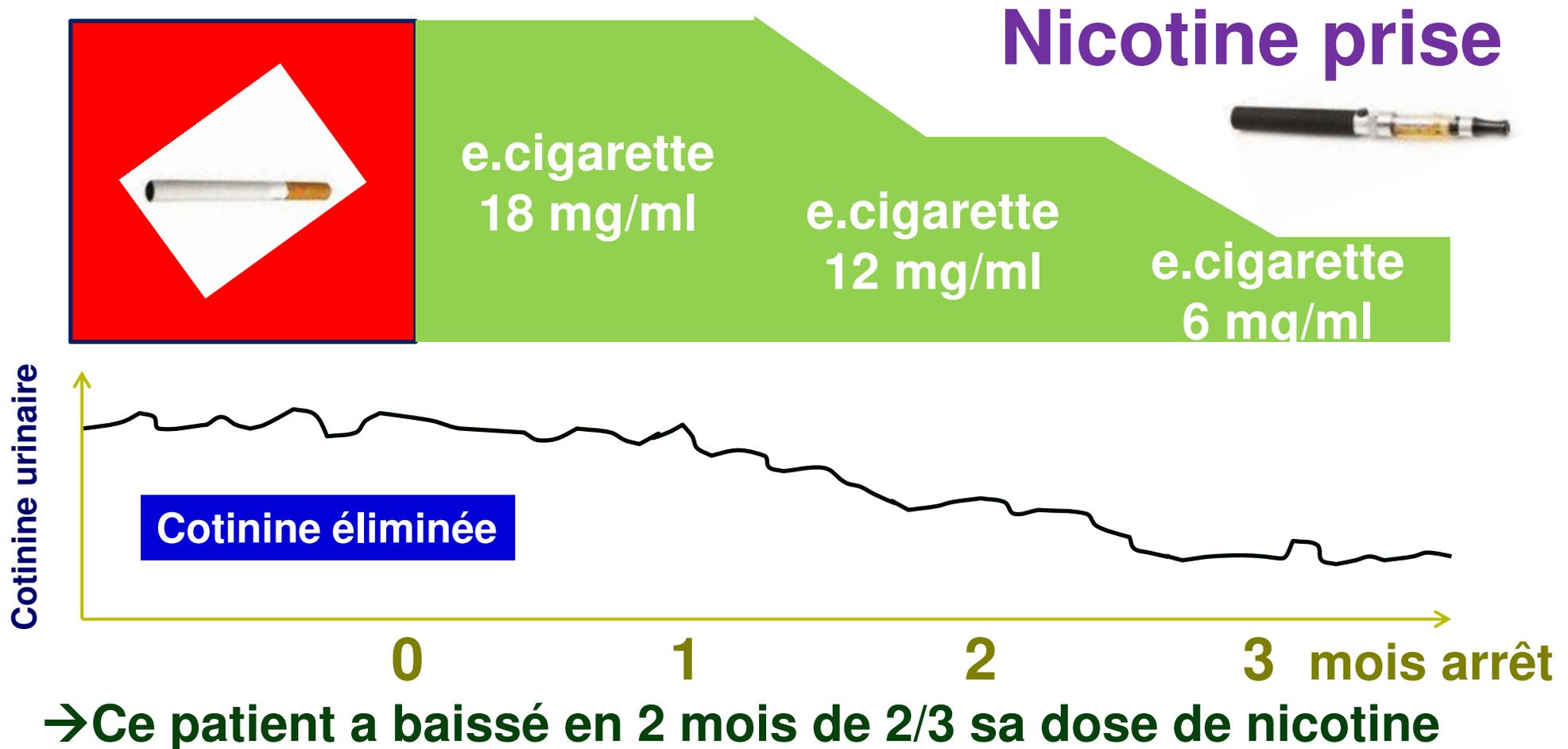
**Nb: cette baisse ne
survient que dans
85-90% des cas**

Vapoteur débute avec de fortes teneurs en nicotine, puis baisse les concentrations



Données enquête AIDUCE 2014

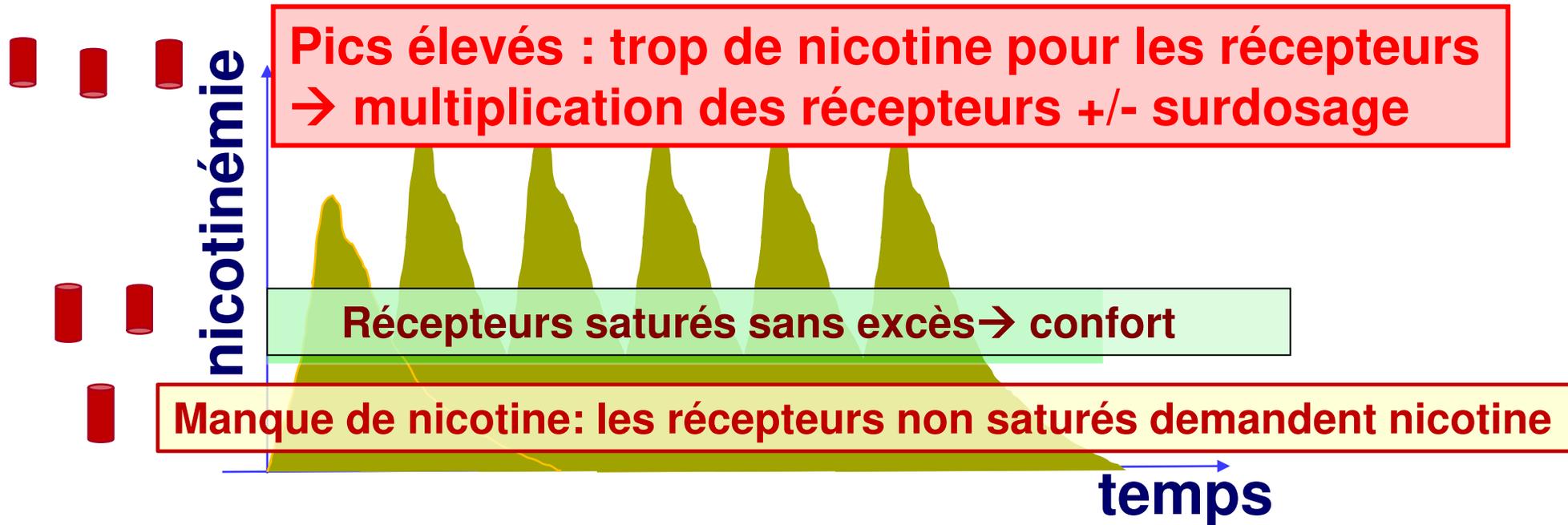
Baisse des dépendances sous e-cigarette



**L'urgence: supprimer les
pics de nicotine qui
débordent les récepteurs
conduisant à la synthèse
de nouveaux récepteurs**



Ce que même les plus nuls doivent comprendre de la cinétique de la nicotine pour traiter les fumeurs



Objectif rester toujours dans la zone de confort (dans le vert)
→ apporter assez de nicotine mais sans pics durant 3 mois

Situations particulières



Vapotage prolongé plus de 6 mois malgré l'arrêt du tabac

Calculer la dose de nicotine quotidienne (concentration * volume quotidien) et....

- Si dose quotidienne nicotine < 10 mg/j \rightarrow le vapotage est avant tout un **comportement**
- Si dose quotidienne $> 20-40$ mg/j \rightarrow **le vapoteur reste dépendant à la nicotine**: continuer la nicotine à la même dose (vape ou patch NRT selon préférence patient).
- Si dose quotidienne > 40 mg/j et vapote tous le temps \rightarrow **le vapoteur reste très dépendant à la nicotine**: augmenter la concentration de nicotine dans les e-liquides et/ou proposer de remplacer une partie de la dose de nicotine de la vape par patch, ou éventuellement introduction de la Varénicline, continuer la nicotine à la même dose (vape ou patch NRT selon préférence patient).

Quelques situations auxquels je pourrais répondre si vos avez des questions

Si les fortes doses de patchs ne sont plus tolérés sur le plan cutané

Si le vapoteur ne peut fumer au travail

Si l'ex-fumeur va à une soirée qu'il prévoit trop arrosé

Si l'ex-fumeur a pris à distance de l'arrêt une cigarette (ou un joint)

Si l'ex-fumeur ex-vapoteur refume depuis 2-3 j.

Conclusions

- Le fumeur en sevrage est souvent sous-dosé en nicotine, restant capable de fumer > 5 bouffées d'une cigarette, **car il craint la nicotine et n'a pas compris l'utilité d'une compensation parfaite en nicotine.**
- Le confort en gorge (*throat-hit*) dépend de la concentration du liquide.
- Si un liquide de 20 mg/ml de nicotine base est mal toléré, **les sels de nicotine doivent être utilisés.**
- C'est la dose délivrée (**mg/j**) et non la concentration du e-liquide (**mg/ml**) qui supprime le manque (vapoter 10 ml de nicotine à 4 mg/ml apporte la même dose que 2 ml à 20 mg/ml).
- c'est par tâtonnement que sera déterminé la **dose de nicotine nécessaire.**

La vape n'est ni DM ni médicament, mais les tabacologues doivent être compétents.

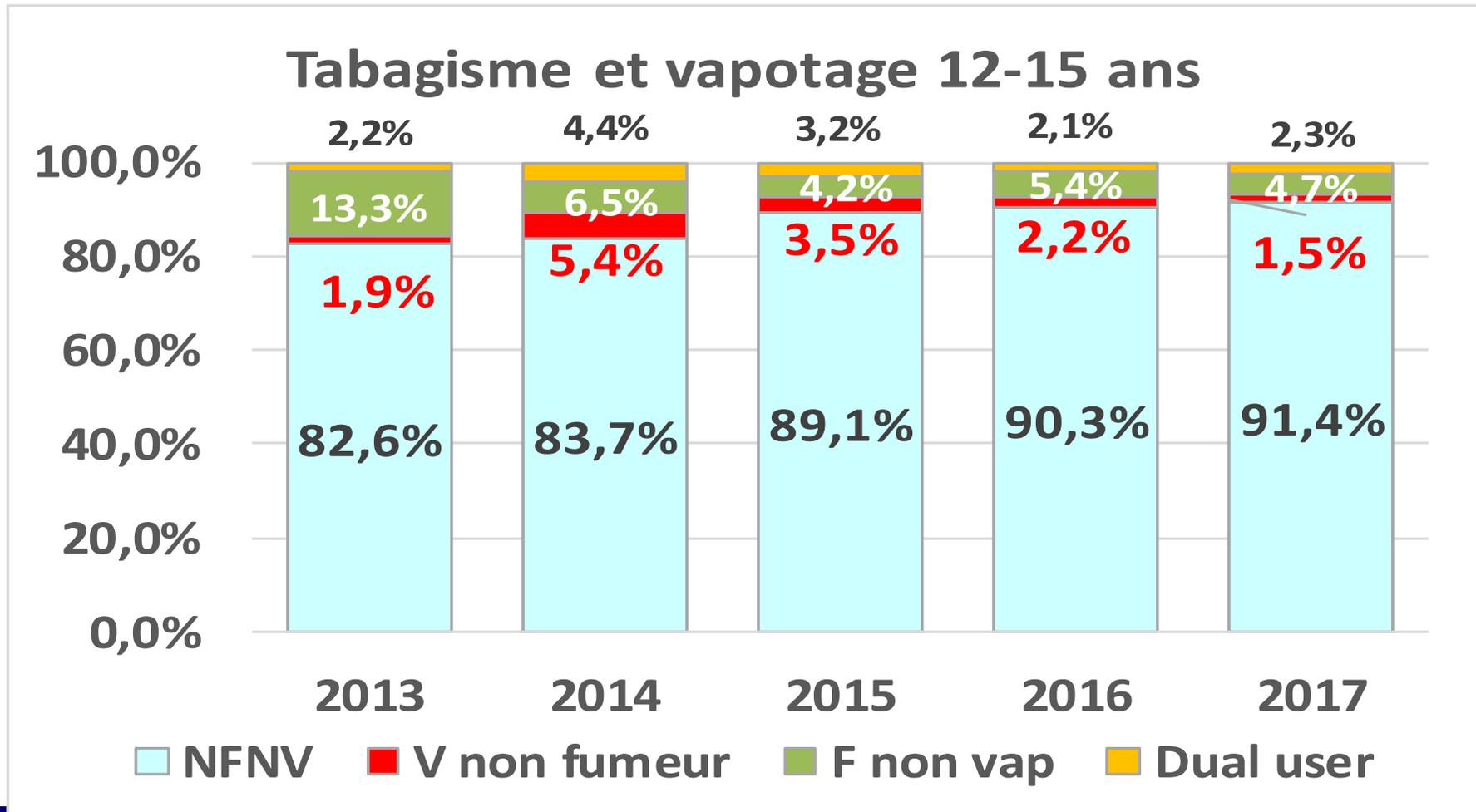
Bonus



**Les pics de nicotine des
cigarettes sont plus cause
d'initiation du tabagisme
que tout autre forme de
nicotine**

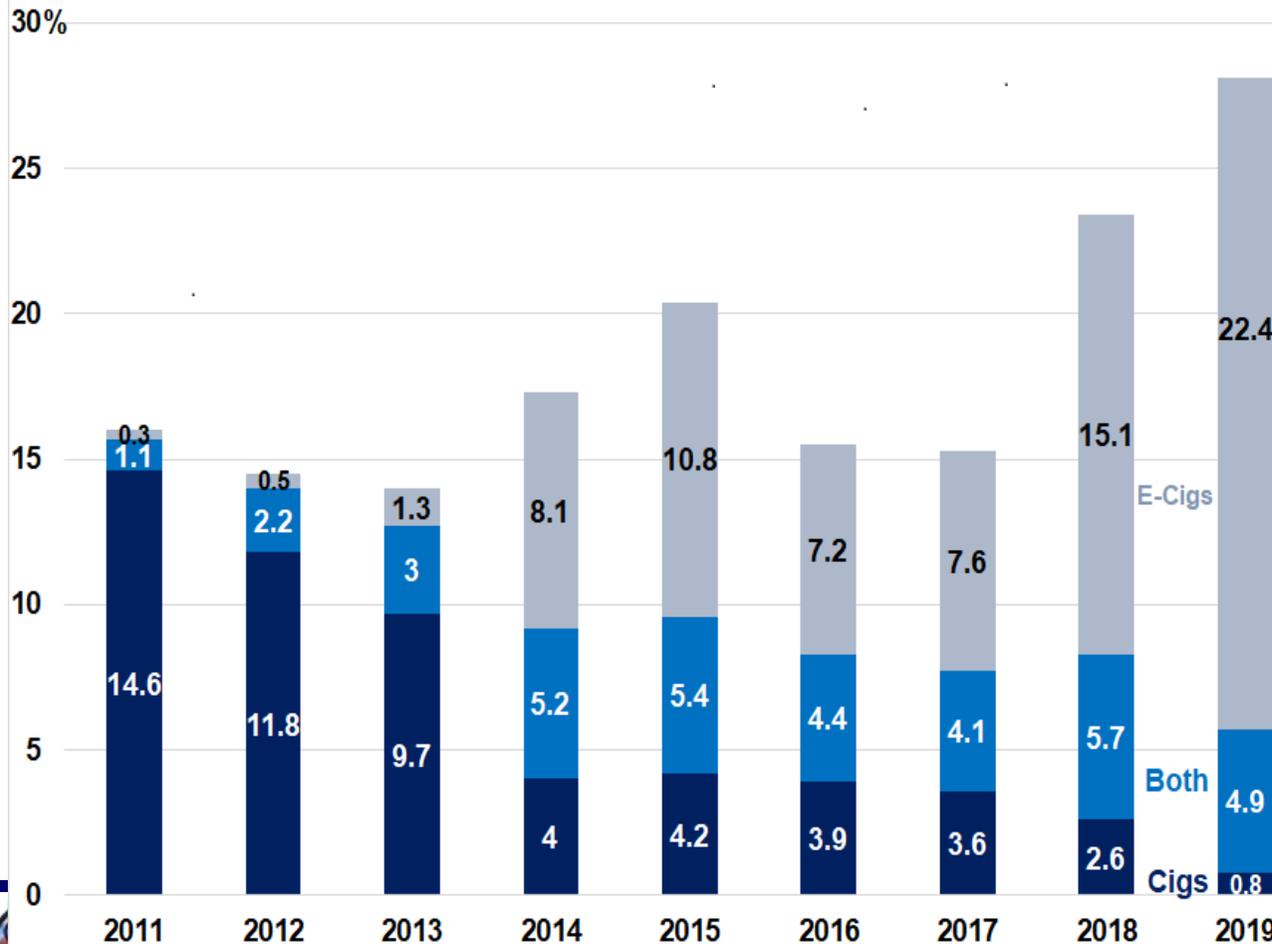


Taux de vapotage, selon tabagisme, des 30j. derniers chez les collégiens Parisiens (12-15 a)



Aux USA le taux d'ado fumeurs s'effondre chez les lycéens

Current (Past 30 Days) E-Cigarette and Cigarette Use Among High School Students in the U.S.



Ecig aux USA :

bcp expérimentation des jeunes, mais peu d'utilisation quotidienne (0,4% des utilisateurs de la vape ces 30 derniers jours sont des non-fumeurs.

Le taux de fumeur de tabac s'est effondré (moins de 2% ces 30 derniers jours !)

Résumé

- Le fumeur en sevrage est souvent sous-dosé en nicotine, restant capable de fumer > 5 bouffées d'une cigarette, car il craint la nicotine et n'a pas compris l'utilité d'une compensation parfaite en nicotine.
- L'apport de nicotine d'une cigarette peut varier de plus de 500% selon la façon dont elle est prise ; c'est donc par tâtonnement que sera déterminé au début de l'arrêt la dose nécessaire de nicotine non-fumée.
- C'est la dose sanguine de nicotine et non la concentration du e-liquide qui supprime le manque (vapoter 10 ml de nicotine à 4 mg/ml apporte la même dose que 2 ml à 20 mg/ml). A l'inverse le confort en gorge (*throat-hit*) dépend de la concentration du liquide. Un liquide de 20 mg/ml de nicotine base est mal toléré par certains alors que les sels de nicotine sont tolérés.
- La nicotine n'est pas ionisée dans la feuille de tabac : c'est la nicotine base. On la retrouve sous cette forme dans la nicotine pharmaceutique purifiée à 99,6% extraite du tabac et vendue à l'industrie pharmaceutique pour fabriquer les substituts et à l'industrie de la vape pour élaborer les e-liquides. Le pH de ce produit est alcalin (pH8) et ne contient pas de nicotine ionisée.
- Les acides faibles abaissent le pH et ionisent la nicotine-base par gain d'un proton. Dans la cigarette le pH est plutôt acide du fait d'acides faibles naturels avec ou non l'ajout d'acide faible. Ainsi dans une cigarette typiquement la moitié de la nicotine est sous forme nicotine protonée l'autre moitié restant sous forme de nicotine base). La fumée de cigarette a un pH 5-6 et donc une absorption pulmonaire, contrairement aux cigares ou substituts nicotiques qui ont un pH élevé et une absorption buccale.
- Les e-liquides contenant uniquement de la nicotine base provoquent parfois une irritation excessive de la gorge et de la toux par irritation du nerf glossopharyngé.
- La nicotine protonée par l'acide acétique, benzoïque, lévulinique ou d'autres acides faibles est moins irritante pour la gorge. Le confort de prise augmente permettant de tolérer des doses plus fortes de nicotine : un effet bénéfique pour les fumeurs en cours d'arrêt du tabac, mais absolument à éviter chez les jamais fumeurs.