

GROUPE D'ÉTUDE DE L'OMS SUR LA RÉGLEMENTATION DES PRODUITS DU TABAC

Rapport sur les bases scientifiques de la réglementation
des produits du tabac :
Quatrième rapport d'un groupe d'étude de l'OMS



**Organisation
mondiale de la Santé**

GROUPE D'ÉTUDE DE L'OMS SUR LA RÉGLEMENTATION DES PRODUITS DU TABAC

Rapport sur les bases scientifiques de la réglementation
des produits du tabac:
Quatrième rapport d'un groupe d'étude de l'OMS



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac : rapport sur les bases scientifiques de la réglementation des produits du tabac : quatrième rapport d'un groupe d'étude de l'OMS.

(OMS, Série de Rapports techniques N° 967)

1. Troubles liés au tabagisme – prévention et lutte. 2. Industrie du tabac – législation. 3. Campagnes de lutte antitabac. 4. Tabac – chimie. 5. Métaux, lourds – effets indésirables. 6. Métaux, lourds – toxicité. 7. Métaux, lourds – normes. 8. Lignes directrices. I. Organisation mondiale de la Santé. II. Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac. III. Série.

ISBN 978 92 4 220967 9

(Classification NLM : QV 137)

ISSN 0373-3998

© Organisation mondiale de la Santé 2012

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillés sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique de l'Organisation mondiale de la Santé.

Imprimé en Suisse

Table des matières

Participants	v
1. Introduction	1
2. Recommandations relatives aux éléments toxiques présents dans le tabac et dans la fumée de cigarette	3
Niveaux des éléments toxiques les plus préoccupants par type de produit du tabac et région géographique	4
Recherches nécessaires	8
Recommandations en matière de réglementation	9
3. Recommandations relatives au fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac	11
Préface	11
Informations générales	12
Terminologie et définitions	15
Précédents et expérience de la réglementation des produits pharmaceutiques	15
Potentiel dépendogène, attractivité des produits et autres facteurs qui modulent la consommation des produits du tabac, le risque de dépendance et les effets nocifs	17
Difficultés de la réglementation des produits du tabac par rapport aux produits pharmaceutiques	18
Politique relative à la nicotine	20
Conclusions	22
Recommandations relatives à une politique réglementaire	24
Recommandations concernant les recherches destinées à orienter les mesures réglementaires pour réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac et à évaluer leur mise en œuvre	25
4. Recommandations générales	27
Recommandations concernant les éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette	27
Recommandations relatives au fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac	29
5. Bibliographie	31
Annexe 1. Éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette	39
Préface	39
Informations générales	39
Portée	41

Instruments couramment utilisés pour analyser le tabac et la fumée	42
Métaux toxiques dans les produits du tabac sans fumée	42
Métaux toxiques dans les produits du tabac à fumer	44
Effets des métaux sur le plan biologique et sur la santé publique	46
Résumé	73
Bibliographie	75

Participants à la sixième réunion du Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac

Buenos Aires (Argentine), 22–24 novembre 2010

Membres

- Dr D.L. Ashley, Chief, Emergency Response and Air Toxicants Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie (États-Unis d'Amérique)
- Dr O.A. Ayo-Yusuf, Associate Professor, School of Dentistry, University of Pretoria (Afrique du Sud)
- Dr Vera Luiza da Costa e Silva, Independent Consultant, Senior Public Health Specialist, Rio de Janeiro (Brésil)
- Dr M. Djordjevic, Program Director, National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Tobacco Control Research Branch, Bethesda, Maryland (États-Unis d'Amérique)
- Dr N. Gray, Honorary Senior Associate, Cancer Council Victoria, Melbourne (Australie)
- Dr S.K. Hammond, Professor of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California at Berkeley, Berkeley, Californie (États-Unis d'Amérique)
- Dr J. Henningfield, Professor (Adjunct), Behavioral Biology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Vice President, Research, Health Policy, and Abuse Liability Pinney Associates, Bethesda, Maryland (États-Unis d'Amérique)
- Dr A. Opperhuizen, Head, Laboratory for Health Protection Research, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven (Pays-Bas)
- Dr C. Robertson, Ruth G. and William K. Bowes Professor in the School of Engineering, Department of Chemical Engineering, Stanford University, Stanford, Californie (États-Unis d'Amérique)
- Dr G. Zaatar (Président), Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, American University of Beirut, Beyrouth (Liban)

Secrétariat de l'OMS (Initiative pour un monde sans tabac, OMS, Genève, Suisse)

- Dr D.W. Bettcher, Directeur
- M. R. Minhas, Administrateur technique
- Mme E. Tecson, Assistante d'administration
- Mme G. Vestal, Administrateur technique

1. Introduction

La sixième réunion du Groupe d'étude de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la réglementation des produits du tabac s'est tenue à Buenos Aires (Argentine) du 22 au 24 novembre 2010. Ce Groupe a pour mission de présenter au Directeur général de l'OMS et à l'usage des États Membres des recommandations scientifiques et solidement étayées concernant la réglementation des produits du tabac. Conformément aux dispositions des articles 9 et 10 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, il propose des mesures aux fins de la réglementation des produits du tabac qui posent d'importants problèmes de santé publique et remettent en cause la politique antitabac.

À sa sixième réunion, après avoir examiné les documents de travail et obtenu des précisions des membres ayant présenté des exposés, le Groupe d'étude a travaillé sur les métaux lourds présents dans le tabac et la fumée de cigarette, les effets pathogènes générationnels et transgénérationnels du tabac et les données disponibles sur les mécanismes épigénétiques, la pollution due aux mégots de cigarettes, une démarche environnementale novatrice pour réduire la consommation de tabac et les raisons de mettre en place un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac.

La réglementation des produits du tabac, conformément aux dispositions des articles 9, 10 et 11 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, est un élément essentiel de la lutte antitabac. Elle répond à des objectifs de santé publique en assurant une surveillance efficace de la fabrication, du conditionnement, de l'étiquetage et de la distribution des produits du tabac. Le fondement scientifique des principes sur lesquels repose l'application des articles crée une synergie entre les pratiques réglementaires décrites dans chaque article, qui se renforcent ainsi mutuellement.

La réglementation des produits du tabac inclut la réglementation de leur composition et de leurs émissions, grâce à des analyses, des mesures et la publication obligatoire des résultats, ainsi que de leur conditionnement et de leur étiquetage. Il incombe aux pouvoirs publics de superviser la fabrication et de veiller à l'application de la réglementation concernant la conception, la composition et les émissions des produits du tabac, ainsi que leur distribution,

leur conditionnement et leur étiquetage, l'objectif étant de protéger et de promouvoir la santé publique.

La réglementation des produits chimiques de consommation fait généralement suite à un examen des données scientifiques relatives aux risques associés à chaque produit, à l'exposition probable, aux schémas d'utilisation et aux messages commerciaux du fabricant. Dans de nombreux pays, les fabricants sont tenus de classer et d'étiqueter les produits selon leurs propriétés dangereuses, d'en éliminer les éléments dangereux ou de limiter la publicité en faveur de ces produits, ainsi que leur promotion et leur parrainage.

Le Groupe d'étude examine les données scientifiques relatives aux sujets liés à la réglementation des produits du tabac et détermine les recherches qu'il convient de mener pour combler les failles de la réglementation dans la lutte antitabac. Il est composé de spécialistes scientifiques nationaux et internationaux de la réglementation des produits, du traitement de la dépendance tabagique et de l'analyse au laboratoire de la composition et des émissions du tabac. En tant qu'entité officialisée de l'OMS, il rend compte au Conseil exécutif de l'OMS, par l'intermédiaire du Directeur général, pour appeler l'attention des États Membres sur le travail de l'Organisation en matière de réglementation des produits du tabac, domaine complexe de la lutte antitabac.

Le présent rapport contient les conclusions et les recommandations du Groupe d'étude à sa sixième réunion sur les éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette et sur le fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac. Les deux sections suivantes présentent les recommandations, un résumé des recommandations générales figurant dans la section 4. Le présent volume inclut également, dans son intégralité, le document de travail qui a servi de base aux délibérations du Groupe d'étude sur les métaux lourds.

Le Groupe d'étude espère que les recommandations contenues dans ce rapport, ainsi que ses autres recommandations et notes consultatives, aideront les pays à appliquer les dispositions de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac relatives à la réglementation des produits.

2. Recommandations relatives aux éléments toxiques présents dans le tabac et dans la fumée de cigarette

La présente note d'orientation s'appuie sur une étude complète qui a servi de document de travail ([annexe 1](#)). On trouve des métaux lourds dans les feuilles de tabac, dans le tabac transformé (qu'il s'agisse des cigarettes ou du tabac sans fumée), ainsi que dans les émissions du tabac à fumer ou sans fumée. Ces métaux sont absorbés par le sol, dans l'air pollué ou proviennent des traitements agricoles associés à la culture, au séchage et à la transformation du tabac. Leur quantité dans les produits est très variable, selon le lieu géographique de la culture des feuilles de tabac.

Les données relatives à la toxicité des différents métaux proviennent pour une large part d'études de l'exposition professionnelle à des niveaux bien supérieurs à ceux qui peuvent être dus au tabagisme. L'impact biologique de métaux ayant des effets toxiques et cancérogènes, mis en contact direct avec le poumon ou la muqueuse buccale, est toutefois préoccupant, surtout lorsqu'ils s'accompagnent d'autres substances cancérogènes connues, de sensibilisateurs (comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le nickel, le cobalt et certaines formes de chrome) et de substances toxiques dans la fumée. Ces facteurs peuvent contribuer aux écarts entre les risques pathologiques associés à différents produits du tabac et les risques associés au même type de produit du tabac dans différentes régions géographiques.

Les expositions ayant une toxicité préoccupante pour l'homme dépendent du métal, certains, à la toxicité aiguë, étant évacués par l'organisme tandis que d'autres deviennent de plus en plus toxiques par accumulation à mesure que se prolonge l'exposition. D'autres encore peuvent sensibiliser divers systèmes organiques aux actions d'autres substances toxiques et allergènes présentes dans le tabac ou dans d'autres produits. Certains des métaux trouvés dans le tabac sont des nutriments essentiels pour l'homme, notamment le fer, le cuivre, le chrome et le manganèse mais, à des niveaux élevés, la présence de ces éléments dans certains systèmes organiques peut avoir des effets préjudiciables.

Au nombre des métaux répertoriés dans les produits du tabac qui se sont avérés cancérigènes figurent l'arsenic, le cadmium, le plomb, le nickel et des substances radioactives telles que le polonium-210 et le plomb-210 (1). L'arsenic, le cadmium et le nickel peuvent être à l'origine d'affections pulmonaires. Le cadmium et le plomb sont particulièrement préoccupants car ils subsistent longtemps dans l'organisme. Les autres sujets d'inquiétude ont trait à la capacité de certains métaux à sensibiliser les tissus, provoquant une réponse immunitaire, des lésions cellulaires et des processus de réparation tissulaire.

Les métaux pour lesquels on a la preuve que les fumeurs sont plus exposés que les non-fumeurs sont notamment l'aluminium, l'arsenic, le cadmium et le plomb.

Niveaux des éléments toxiques les plus préoccupants par type de produit du tabac et région géographique

Arsenic

Des concentrations d'arsenic de 0,13 à 0,29 µg/g de tabac séché ont été trouvées dans des marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis, et une teneur moyenne de 0,19 µg/g de tabac a été signalée dans 17 échantillons de tabac en feuilles vendu comme tabac à mâcher (2). Des concentrations d'arsenic de 0,143 à 0,437 µg/g ont été trouvées dans des marques courantes de tabac sans fumée disponibles sur le marché canadien (3). Des concentrations de 0,1 à 1,2 µg/g ont été trouvées dans des échantillons de tabac à mâcher indien (4) et de 0,11 à 3,5 µg/g dans divers produits de tabac sans fumée indiens (5). Du tabac à priser ghanéen local contenait des concentrations d'arsenic de 0,108 à 0,256 µg/g (6).

La présence d'arsenic dans le tabac a été signalée à des concentrations moyennes de 0,151 µg/g de tabac dans des cigarettes canadiennes nationales (7) et de 0,73 à 0,86 µg/g de masse de tabac dans des cigarettes au Pakistan (8). Des concentrations d'arsenic de 0,250 µg/g de tabac ont été mesurées dans deux marques nationales de cigarettes aux États-Unis et de 0,370 à 1,07 µg/g de tabac dans trois marques de cigarettes de contrefaçon correspondantes (9). Des concentrations d'arsenic < 0,1 à 0,7 µg/g ont été signalées dans le tabac de cigarettes achetées légalement au Royaume-Uni et < 0,1 à 2,1 µg/g dans le tabac des cigarettes de contrefaçon correspondantes (10).

Les niveaux moyens d'arsenic libérés dans la fumée de 48 marques commerciales et expérimentales de Philip Morris USA et Philip Morris International s'échelonnaient entre des niveaux « inférieurs à la limite de détection » et 0,0055 µg/cigarette avec le paramètre de fumage de l'Organisation internationale de Normalisation (ISO) et entre des niveaux « inférieurs à la limite

de détection » et 0,0145 µg/cigarette avec le paramètre de fumage intense de Santé Canada (11).

Cadmium

Du cadmium a été trouvé à des concentrations moyennes de 0,66 à 1,88 µg/g de tabac séché dans des marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis et de 1,44 µg/g de tabac dans 17 échantillons de tabac en feuilles vendu comme tabac à mâcher (2), tandis que des concentrations de 0,73 à 1,58 µg/g de tabac séché ont été trouvées dans huit marques de tabac à priser humecté ou sec (12). Des concentrations de cadmium de 0,300 à 1,086 µg/g de tabac ont été trouvées dans des marques courantes de tabac sans fumée disponibles sur le marché canadien (3). Des concentrations de cadmium de 0,3 à 1,5 µg/g ont été signalées dans des échantillons de tabac à mâcher indien (4) et de 0,1 à 3,1 µg/g dans divers produits de tabac sans fumée indiens (5); Verma et al. (13) ont signalé des concentrations moyennes de cadmium de 0,25 à 0,60 µg/g dans du tabac à priser et du tabac à mâcher en Inde. Des concentrations de cadmium de 1,056 à 1,105 µg/g ont été mesurées dans du tabac à priser ghanéen local (6).

Les concentrations de cadmium extractible dans la salive artificielle étaient de 0,302 à 0,342 µg/g de tabac séché pour cinq marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis (de 21 à 47 % du total) et de 0,351 à 0,508 µg/g en moyenne (de 23 à 30 % du total) pour trois échantillons de tabac en feuilles vendu comme tabac à mâcher (2).

La présence de cadmium a été signalée à une concentration moyenne de 0,930 µg/g de tabac dans des cigarettes canadiennes nationales (7) et de 2,2 à 4,5 µg/g de masse de tabac dans des cigarettes au Pakistan (8). Des concentrations de cadmium de 0,5 à 0,8 µg/g ont été signalées dans le tabac de cigarettes achetées légalement au Royaume-Uni et de <0,2 à 6,1 µg/g dans le tabac des cigarettes de contrefaçon correspondantes (10). Des concentrations moyennes de cadmium de 0,28 à 0,87 µg/g ont été trouvées dans le tabac de cigarettes disponibles en Inde (13).

Les concentrations moyennes de cadmium dans les particules de la fumée de cigarette obtenues avec le paramètre de fumage ISO pour des cigarettes disponibles aux États-Unis en 2002 étaient de 0,0138 à 0,0183 µg/cigarette (ultra-légère), 0,0184 à 0,0324 µg/cigarette (légère) et 0,0384 à 0,0624 µg/cigarette (normale) (14). Les émissions moyennes de cadmium dans la fumée de 48 marques commerciales et expérimentales de Philip Morris USA et Philip Morris International étaient de 0,0016 à 0,101 µg/cigarette avec le paramètre de fumage ISO et de 0,0435 à 0,1971 µg/cigarette avec le paramètre de fumage intense de Santé Canada (11). L'émission moyenne de cadmium dans la fumée obtenue avec le paramètre de fumage ISO pour 247 marques de

cigarettes au Canada en 2004, y compris 15 marques importées, était de 0,0576 µg/cigarette nationale et 0,0523 µg/cigarette importée. Avec le paramètre de fumage intense de Santé Canada, l'émission moyenne de cadmium signalée était de 0,1608 µg/cigarette nationale et de 0,1571 µg/cigarette importée (7).

Plomb

Des concentrations moyennes de plomb de 0,28 à 0,85 µg/g de tabac séché ont été signalées dans des marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux Etats-Unis et une moyenne de 0,55 µg/g de tabac dans 17 échantillons de tabac en feuilles vendu comme tabac à mâcher (2), tandis que des niveaux de 0,27 à 2,96 µg/g de tabac séché ont été trouvés dans huit marques de tabac à priser sec ou humecté alors disponibles (12). On a constaté des concentrations de plomb de 0,233 à 1,202 µg/g dans des marques courantes de tabac sans fumée disponibles sur le marché canadien (3). Des concentrations de plomb de 0,03 à 33,3 µg/g ont été mesurées dans divers produits de tabac sans fumée indiens (5), et des concentrations moyennes de plomb de 1,76 à 13 µg/g ont été trouvées dans du tabac à priser et du tabac à mâcher disponibles en Inde (13).

La concentration de plomb extractible dans la salive artificielle pour le tabac à priser humecté de référence du Kentucky 1S3 était de 0,153 µg/g de tabac séché (8,0 % du total). Les concentrations des autres matières extractibles étaient <0,13 µg/g (2).

Du plomb a été signalé à des concentrations moyennes de 0,257 µg/g de tabac dans des cigarettes canadiennes nationales (7) et de 1,1 à 1,6 µg/g de masse de tabac dans des cigarettes au Pakistan (8). Des concentrations de plomb de 0,604 et 0,607 µg/g de tabac ont été signalées dans deux marques nationales de cigarettes aux Etats-Unis et de 4,54 à 7,93 µg/g de tabac dans trois contrefaçons correspondantes (9). On a indiqué des concentrations de plomb de 0,4 à 0,9 µg/g dans le tabac de cigarettes achetées légalement au Royaume-Uni et de <0,1 à 10,3 µg/g dans le tabac des cigarettes de contrefaçon correspondantes (10). Les concentrations moyennes de plomb dans le tabac de cigarettes disponibles en Inde étaient de 0,79 à 5,79 µg/g (13).

Les concentrations moyennes de plomb dans les particules de la fumée de cigarette obtenues avec le paramètre de fumage ISO pour des marques nationales achetées aux États-Unis en 2002 étaient de <0,0071 à 0,0075 µg/cigarette (ultralégère), de 0,0096 à 0,0172 µg/cigarette (légère) et de 0,0166 à 0,0289 µg/cigarette (normale) (14). Les émissions moyennes de plomb dans la fumée de 48 marques commerciales et expérimentales de Philip Morris USA et Philip Morris International étaient de 0,0039 à 0,0392 µg/cigarette avec le paramètre de fumage ISO et de 0,0257 à 0,0932 µg/cigarette avec le

paramètre de fumage intense de Santé Canada (11). Les émissions moyennes de plomb dans la fumée de 247 marques de cigarettes obtenues au Canada en 2004, y compris 15 marques importées, étaient de 0,0167 µg/cigarette nationale et de 0,0113 µg/cigarette importée avec le paramètre de fumage ISO et de 0,0372 µg/cigarette nationale et de 0,0342 µg/cigarette importée avec le paramètre de fumage intense de Santé Canada (7).

Nickel

Des concentrations de nickel de 1,39 à 2,73 µg/g de tabac séché en moyenne ont été signalées dans des marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis et de 2,32 µg/g de tabac en moyenne dans 17 échantillons de tabac en feuilles vendu comme tabac à mâcher (2). On a constaté des concentrations de nickel de 0,844 à 2,045 µg/g dans des marques courantes de tabac sans fumée disponibles sur le marché canadien (3). Les concentrations moyennes de nickel dans le tabac à priser et le tabac à mâcher disponibles en Inde étaient de 1,33 à 13,05 µg/g (13).

Les concentrations de nickel extractible dans la salive artificielle étaient de 0,554 à 1,153 µg/g de tabac séché pour cinq marques courantes de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis (de 31 à 46 % du total) et de 0,370 à 0,739 µg/g (de 30 à 40 % du total) en moyenne pour trois échantillons de tabac à mâcher (2).

La présence de nickel a été signalée à une concentration moyenne de 0,250 µg/g de tabac provenant de cigarettes nationales du Canada (7) et à des concentrations moyennes de 1,2 à 1,8 µg/g de masse de tabac dans des cigarettes provenant du Pakistan (8). Des concentrations de nickel de 1,132 et 1,180 µg/g de tabac ont été trouvées dans deux marques de cigarettes nationales aux États-Unis et de 0,358 à 0,554 µg/g de tabac dans trois contrefaçons correspondantes (9). Des concentrations de nickel de 1,1 à 2,7 µg/g ont été signalées dans des cigarettes achetées légalement au Royaume-Uni et de 0,9 à 9,2 µg/g de tabac de remplissage de cigarettes de contrefaçon (10). Les concentrations moyennes de nickel dans le tabac de cigarettes disponibles en Inde étaient de 7,21 à 10,24 µg/g (13).

Polonium-210 et plomb-210

Des activités du polonium-210 de 0,16 à 0,64 pCi/g (de 5,9 à 24 mBq/g) ont été mesurées dans le tabac séché de huit marques de tabac à priser humecté ou sec disponibles aux États-Unis en 1987 (12). Une activité moyenne du polonium-210 extractible dans la salive humaine de 8,7 à 13,9 mBq/g de tabac séché et une activité moyenne du plomb-210 extractible de 8,6 à 11,6 mBq/g de tabac séché ont été signalées pour six marques de tabac à priser humecté en vente aux États-Unis (15).

Une activité moyenne du polonium-210 de 10,9 à 27,4 mBq/g et une activité du plomb-210 de 11,9 à 30,2 mBq/g ont été signalées dans le tabac de cigarettes brésiliennes (16). Une activité du plomb-210 de 6,3 à 18,2 mBq/g a été observée dans du tabac grec (17), tandis qu'une activité moyenne du polonium-210 de 3,6 à 17,0 mBq/g et une activité moyenne du plomb-210 de 7,3 à 16,7 mBq/g ont été constatées dans le tabac de remplissage de cigarettes grecques (18). Des activités moyennes de 6,84 à 17,49 mBq/cigarette ont été signalées pour le polonium-210 dans des marques de cigarettes italiennes, y compris certaines marques importées (19); une activité moyenne du polonium-210 de 18 à 29 mBq/g et une activité moyenne du plomb-210 de 17 à 24 mBq/g ont été observées dans le tabac de cigarettes chinoises (20).

Schayer et al. (20) ont signalé le transfert de polonium-210 et de plomb-210 de deux cigarettes chinoises dans la fumée et une absorption moyenne estimative (sur la base de 20 cigarettes fumées/jour) de 1,85 mBq/cigarette de plomb-210 et de 3,0 mBq/cigarette de polonium-210. Aussi la consommation de cigarettes en Chine est-elle peut-être une source majeure d'absorption quotidienne de plomb-210 et de polonium-210 dans la population.

Recherches nécessaires

- Des études complémentaires sont nécessaires sur les concentrations de métaux dans le tabac sans fumée, les additifs du tabac sans fumée et les produits du tabac fumés, cigarettes, cigares, pipes, tabac à rouler et tabac des pipes à eau, produits dans toutes les régions géographiques. Les résultats doivent être obtenus au moyen de méthodes standardisées, de normes certifiées et de substances de référence certifiées ou normalisées, comme du tabac et d'autres substances de référence en feuilles, afin de garantir la reproductibilité et l'exactitude des données.
- Des études complémentaires sont nécessaires sur les concentrations de métaux dans la fumée du tabac obtenues avec les paramètres de fumage ISO et de fumage intense afin d'entretenir les connaissances actuelles sur le transport physique des métaux dans la fumée.
- Des études doivent être faites chez des animaux de laboratoire sur les effets cumulatifs de l'inhalation à long terme de particules fines et ultrafines contenant des ions métalliques neurotoxiques à des concentrations similaires à celles qui sont libérées dans la fumée de cigarette (individuellement et conjointement). D'autres doivent être réalisées sur les interactions entre l'aluminium, le cadmium, le plomb, le cuivre, le fer, le manganèse et le zinc dans le cerveau.
- Des études sont nécessaires sur les relations possibles entre les métaux présents dans le tabac sans fumée et la production ou l'exacerbation par ces métaux de lésions de la muqueuse buccale et d'une fibrose de la

sous-muqueuse buccale. Des études doivent être faites sur l'accumulation de concentrations de métaux dans les cellules épithéliales de la bouche due à la consommation de tabac sans fumée.

- Une surveillance biologique doit être mise en œuvre pour mesurer les taux d'absorption systémique, la distribution, le métabolisme et la clairance des métaux présents dans le tabac sans fumée.
- Les taux d'absorption systémique, la distribution, le métabolisme et la clairance des métaux présents dans le tabac sans fumée consommé dans différentes régions géographiques doivent être comparés.
- Des études complémentaires sont nécessaires sur les relations entre l'inhalation d'ions métalliques (seuls ou en association avec d'autres constituants de la fumée qui sensibilisent les poumons) et les pneumopathies obstructives chroniques et interstitielles.
- Des études doivent être réalisées sur le rôle étiologique des métaux présents dans la fumée secondaire et la prévalence de l'asthme chez les enfants.
- Des études sont nécessaires sur la relation entre le degré d'oxydation du manganèse, du chrome et la physiopathologie pulmonaire.
- Des études doivent être réalisées pour définir les pratiques agricoles nécessaires pour réduire au maximum l'absorption des métaux présents dans le sol, y compris un contrôle approprié du pH et des engrais phosphatés.
- Des normes appropriées, des produits du tabac de référence et des exemples appropriés de produits commerciaux à utiliser à des fins de comparaison doivent être conçus, proposés et utilisés dans les études. Les méthodes et les normes utilisées doivent être décrites dans toutes les publications pour rendre compte des variations entre les produits du tabac de zones géographiques différentes.

Recommandations en matière de réglementation

- Les autorités de réglementation devraient envisager d'exiger des fabricants qu'ils analysent les niveaux d'arsenic, de cadmium, de plomb et de nickel dans le tabac séché acheté à chaque nouvelle source agricole. Les résultats des analyses devraient être communiqués aux autorités de réglementation qui les vérifieront, le cas échéant.
- Les autorités de réglementation devraient envisager de surveiller les mélanges de tabac contenus dans les produits combustibles et non combustibles mis en vente, en exigeant que soient analysés les niveaux d'arsenic, de cadmium, de plomb et de nickel par marque, périodiquement et à

chaque fois que la source du tabac présente une augmentation sensible des concentrations de l'un ou l'autre des métaux analysés. Les résultats des analyses effectuées par les fabricants devraient être communiqués aux autorités de réglementation qui les vérifieront, le cas échéant.

- En cas d'écart important entre les niveaux des métaux trouvés dans différentes marques du même produit du tabac, les autorités de réglementation pourraient envisager de fixer des limites aux concentrations ou adopter d'autres mesures pour limiter l'exposition humaine.

3. Recommandations relatives au fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac

Préface

Le présent document d'orientation scientifique traite du fondement de la mise en place d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène (« addictif ») des produits du tabac. Ces recommandations font écho en particulier à l'article 9 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac:

Réglementation de la composition des produits du tabac

La Conférence des Parties, en consultation avec les organismes internationaux compétents, propose des directives pour les tests et l'analyse de la composition et des émissions des produits du tabac, et pour la réglementation de cette composition et de ces émissions. Chaque Partie adopte et applique, sous réserve de l'approbation des autorités nationales compétentes, des mesures législatives, exécutives, administratives ou autres mesures efficaces concernant ces tests et analyses et cette réglementation.

Ce document d'orientation est également conforme à l'article 14, qui a pour objet la réduction de la demande de produits du tabac moyennant une meilleure efficacité des initiatives liées à la prévention et au sevrage.

Les présentes recommandations ont été formulées parce que les entreprises du tabac conçoivent et fabriquent leurs produits de façon à en accroître le potentiel dépendogène et l'attractivité; elles cherchent à développer la consommation des produits du tabac et la dépendance tabagique en décrédibilisant les mesures liées à la prévention, au sevrage et à la lutte antitabac (21–25). Un cadre réglementaire conçu pour réduire le potentiel dépendogène et l'attractivité des produits du tabac pourrait améliorer la santé publique, et ce en renforçant les campagnes de lutte destinées à réduire la prévalence du tabagisme, ainsi que la morbidité et la mortalité qui en résultent.

Les décideurs et les organismes de réglementation des États Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac ont été de plus en plus nombreux à demander conseil à l'OMS au sujet du fondement scientifique d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac et des moyens de mettre en place un tel cadre. Le présent document d'orientation scientifique propose des bases aux fins d'un examen plus approfondi et de l'élaboration d'un cadre réglementaire. La réglementation du potentiel dépendogène vise tout particulièrement à réduire la prévalence du tabagisme et ses effets nocifs en diminuant le risque de dépendance et la gravité de celle-ci en tant que force biologique contribuant à perpétuer la consommation de tabac.

Informations générales

La mise en place d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac s'appuie sur la connaissance scientifique des déterminants et sur les preuves que leur conception et leur fabrication peuvent augmenter ou diminuer leur potentiel dépendogène. Dans le tabac, la principale substance engendrant la dépendance est la nicotine et son potentiel dépendogène est fonction de son mode de libération au cours de la consommation (22,26). Plusieurs décennies de recherches ont montré que la dose et la vitesse de libération de la nicotine, associées aux stimuli sensoriels et environnementaux connexes, influent directement sur ses effets dépendogènes (26–28). Il est possible de contrôler de nombreuses caractéristiques de la conception des produits du tabac, comme la teneur en nicotine, le pH, la taille des particules dans la fumée et d'autres facteurs pouvant affecter la vitesse de libération et d'absorption de la nicotine. D'autres constituants et des métabolites de la nicotine, notamment l'anabasine, la nornicotine et les substances inhibitrices des mono-amines- oxydases, renforceraient en outre le potentiel dépendogène des produits (29–31).

L'expérience des inhalateurs pharmaceutiques de nicotine et d'autres dispensateurs de principes actifs (opioïdes, stimulants and cannabinoïdes, par exemple) a montré que la conception et la composition d'un produit pouvaient modifier son potentiel dépendogène (32–35). Dans le cas des produits pharmaceutiques vendus sur ordonnance, les cadres réglementaires contribuent à réduire le potentiel dépendogène en basant l'homologation à la fois sur celui-ci et sur d'autres effets nocifs éventuels. Les décisions relatives à l'homologation des médicaments incluent des restrictions visant à limiter l'accès à un médicament et sa commercialisation s'il est approuvé (36). Les fabricants sont ainsi fortement encouragés à concevoir et à commercialiser leurs médicaments de manière à réduire au maximum leur usage abusif, la dépendance qu'ils pourraient engendrer et leur utilisation par des personnes auxquelles ils ne sont pas destinés (33,37–39). Les médicaments

dont le potentiel dépendogène est favorisé par certaines caractéristiques non indispensables de la conception peuvent se voir refuser l'homologation par les organismes de réglementation ou recevoir une autorisation assortie de contrôles, y compris des restrictions postcommercialisation destinées à atténuer les risques et à les détecter, le cas échéant. (Pour la discussion et des exemples, voir 38–42.)

La publication dans les années 1990 de millions de documents de l'industrie du tabac jusque-là secrets a révélé qu'elle ne se contentait pas de fabriquer et de vendre des produits qui, par nature, engendrent la dépendance. Il apparaît maintenant à l'évidence qu'elle a activement étudié les effets de la nicotine et d'autres substances sur le système nerveux dans le but d'accroître l'addictivité (ci-après désignée par le terme technique, plus acceptable, de « potentiel dépendogène ») de leurs produits (21–25). British American Tobacco, par exemple, analysait les effets neurophysiologiques de la nicotine dans les années 1950 (24,43). Le premier modèle abouti d'auto-administration de nicotine par des rongeurs a été élaboré par Philip Morris vers 1981. Les résultats ont soulevé des questions si délicates que cette firme a fermé le laboratoire et fait en sorte d'empêcher la diffusion des observations, lorsque les conseillers juridiques ont pris connaissance des recherches (44–46). Mais ces études n'étaient que la « partie émergée de l'iceberg », l'industrie du tabac se livrant à des travaux destinés à concevoir des produits de plus en plus dépendogènes. Les procès intentés par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'OMS et les enquêtes réalisées ont levé le voile sur des décennies de recherches de ce type menées dans ce secteur (21,24,25,43,47–51).

Les méthodes utilisées par l'industrie du tabac incluaient la manipulation de la capacité de dosage de la nicotine dans ses produits, ceux-ci étant conçus pour accélérer la libération de nicotine et, par conséquent, son effet dépendogène ou stimulant, le contrôle du pH du tabac et de la fumée pour augmenter la fraction non protonée (« base libre ») dans la fumée, le contrôle de la taille des particules dans la fumée pour faciliter la pénétration pulmonaire, l'ingénierie des produits pour accroître la stimulation du nerf trijumeau de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures, et l'utilisation d'un large éventail d'additifs chimiques pour que la fumée paraisse plus douce, plus fraîche et plus agréable, afin de faciliter une inhalation profonde et le passage à la dépendance (35,43,50–55). Ces méthodes, dont l'objet est d'accroître le potentiel dépendogène du tabac, pourraient servir de cibles à un cadre réglementaire qui fixerait des limites ou annulerait les modifications apportées aux produits.

En coordination apparente avec les éléments destinés à accroître le potentiel dépendogène des produits du tabac, la conception a également été utilisée pour les rendre plus attrayants auprès des groupes cibles. C'est ainsi qu'ont été conçus des produits du tabac sans fumée « débutants », libérant

moins de nicotine que les produits « d'entretien » mais aromatisés, conditionnés et commercialisés de manière à attirer davantage les jeunes (25,30). D'autres initiatives ont consisté à concevoir, conditionner et commercialiser des cigarettes destinées à attirer particulièrement certains groupes dans de nombreux pays sur la base du sexe, du statut socio-économique et de l'appartenance raciale ou ethnique. Il s'agit notamment de cigarettes conçues pour donner l'illusion qu'elles sont moins dangereuses pour la santé. Accroître l'attractivité et le pouvoir de séduction d'un produit pour un groupe cible peut consister à ajouter des arômes ou des parfums et à utiliser certaines couleurs et certains graphismes sur le produit et l'emballage, des allégations délibérées ou implicites et un large éventail d'outils supplémentaires de marketing. Tout cela déborde du cadre du présent rapport, mais de nombreux aspects ont été traités ailleurs (25,30,56).

À sa quatrième session, la Conférence des Parties à la Convention-cadre pour la lutte antitabac a accepté le but de « réduire les maladies et les décès prématurés attribuables au tabac en réduisant l'attractivité des produits du tabac, ainsi que leur pouvoir addictif (ou risque dépendogène) ou leur toxicité globale » (57). Ces trois aspects de la réglementation des produits peuvent être traités de diverses manières, selon les exigences des différents pays. Les Parties à la Convention-cadre pour la lutte antitabac ne vont pas toutes suivre la même démarche dans l'immédiat; le Canada, par exemple, a interdit certains additifs, comme la plupart des aromatisants, dans les cigarettes et les petits cigares pour aider à réduire leur attractivité (58).

Une action réglementaire est désormais possible, car les connaissances scientifiques sur les produits du tabac et sur les mesures réglementaires propres à contrôler le potentiel dépendogène des produits pharmaceutiques progressent rapidement depuis les années 1990. Avant la mise en place d'un cadre réglementaire, des initiatives nationales et internationales ont déjà combattu les toxicomanies par la réglementation. Ces précédents incluent des aspects du contrôle pharmaceutique qui sont applicables à la réglementation des produits du tabac, d'autres aspects n'apparaissant ni réalisables ni adaptés. Comme indiqué ci-après, les problèmes liés aux produits du tabac sont peut-être plus complexes à résoudre que ceux que posent les produits pharmaceutiques réglementés.

Le présent document d'orientation contient des conclusions de nature à guider une politique de réglementation pour un cadre dont l'objet est de réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac. Il fait suite aux précédentes recommandations du Comité consultatif scientifique sur la Réglementation des Produits du Tabac et des documents du Groupe d'étude et propose les bases d'une réglementation destinée à faire progresser la lutte antitabac en général (25, 59–63). Il s'inscrit plus particulièrement dans le prolongement du

précédent document d'orientation du Groupe d'étude de l'OMS sur la réduction du potentiel dépendogène et de l'attractivité des produits du tabac (25).

Terminologie et définitions

Potentiel dépendogène: expression choisie par le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance; souvent interchangeable avec « addictivité », terme utilisé par le Comité scientifique des Risques sanitaires émergents et nouveaux, « possibilité d'abus », expression généralement utilisée par le College on Problems of Drug Dependence, et « risque d'abus » (30,42,64); désigne les propriétés pharmacologiques d'un médicament pouvant entraîner un abus et une dépendance.

Possibilité d'abus: expression opérationnelle utilisée par le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance pour évaluer le risque pharmacologiquement déterminé d'abus et de dépendance.

Attractivité ou pouvoir de séduction des produits pour les consommateurs potentiels ou actuels: il est souvent question de la « séduction » exercée sur le consommateur, du « pouvoir de séduction » ou de « l'attractivité » du produit. Ce pouvoir est lié à de nombreux facteurs, dont les caractéristiques de la conception, les caractéristiques sensorielles, comme le goût et l'odeur, la publicité et la promotion, l'image, le coût, la population cible, le positionnement parmi d'autres produits et les allégations concernant les avantages et les risques (56,65–68).

Précédents et expérience de la réglementation des produits pharmaceutiques

La réglementation des produits manufacturés sur la base de leur potentiel dépendogène n'est pas un concept nouveau; les organismes de réglementation pharmaceutique et l'OMS y recourent systématiquement, au moins depuis les années 1960. Le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance, par exemple, évalue le potentiel dépendogène sur la base des données scientifiques issues des études épidémiologiques et de laboratoire pour réglementer les médicaments conformément à trois traités internationaux de contrôle pharmaceutique: la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, qui visait les substances à base d'opium, de coca et de marijuana; la Convention de 1971 sur les substances psychotropes; et la Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes (36,42). Ces traités exemptent le tabac, et il n'est pas recommandé dans le présent document d'orientation de le soumettre à cette réglementation. Si les produits du tabac étaient réglementés sur la base de ces traités, ils devraient être interdits ou exemptés, car la plupart, sinon la totalité, d'entre eux remplissent les critères d'un potentiel dépendogène élevé et ils n'ont aucun

usage médical approuvé. L'expérience de la réglementation pharmaceutique au titre de ces traités a néanmoins conféré à l'OMS et aux organismes de réglementation pharmaceutique des compétences considérables en matière de reconnaissance des caractéristiques de la formulation des substances et des médicaments qui influent sur le potentiel dépendogène.

On sait depuis longtemps que la formulation et la voie d'administration d'un médicament peuvent influencer sur son potentiel dépendogène (27,33,69,70). L'exemple le plus spectaculaire est peut-être celui du crack, mis au point et commercialisé dans les années 1980 par des fabricants et fournisseurs de drogues illicites. L'usage abusif croissant de médicaments vendus sur ordonnance dans de nombreux pays depuis les années 1990 a toutefois stimulé les recherches et les conférences d'experts et encouragé les organismes de réglementation pharmaceutique à porter leur attention sur l'importance de la formulation dans le potentiel dépendogène et l'attractivité des médicaments (p. ex.34). Les formulations des analgésiques opioïdes présentent un intérêt particulier parce que des facteurs tels que la facilité avec laquelle les formulations peuvent être manipulées de façon à donner des produits fumables ou injectables, ou écrasées pour accélérer les effets par voie orale, sont des déterminants majeurs de leur attractivité pour les toxicomanes et de leur potentiel dépendogène (69–71). Comme l'illustrent ces exemples, la dépendance n'est pas simplement imputable à la drogue qui l'engendre mais aussi à la voie d'administration, à la dose, à la formulation et à de nombreux autres facteurs qui affectent les effets pharmacologiques, ainsi qu'à des facteurs comportementaux, et notamment l'attractivité du produit. Sur la base de ce savoir, les autorités de réglementation pharmaceutique exigent une gestion des risques plus restrictive dans la formulation de médicaments qui ont un potentiel dépendogène élevé et une forte attractivité, et elles trouvent des moyens pour réduire les restrictions imposées aux formulations dont le potentiel dépendogène est inférieur.

La réglementation pharmaceutique a permis d'acquérir un demi-siècle d'expérience dans l'évaluation scientifique du potentiel dépendogène. Les documents d'orientation pour la recherche, l'industrie pharmaceutique et les organismes de réglementation sont actualisés à quelques années d'intervalle depuis les années 1980 (p. ex.72). Depuis 2003, le College on Problems of Drug Dependence a publié trois mises à jour (37,39,73,74). Le Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance publie des évaluations annuelles et il a publié, moins fréquemment, des examens des méthodes (42). Le document d'orientation complet le plus récent sur le potentiel dépendogène provient des Etats-Unis (73). L'évaluation des produits du tabac au moyen de ces méthodes a montré que ces produits remplittaient effectivement les critères de substances engendrant la dépendance et que le potentiel dépendogène de la nicotine était très variable, depuis les dispositifs transdermiques engendrant

une dépendance minimale et les gommes à mâcher à la nicotine jusqu'au mode le plus fortement addictif d'administration de la nicotine, la fumée des cigarettes (32,75). En 2010, une conférence d'experts de l'évaluation du potentiel dépendogène et de l'attractivité des produits de consommation a publié un rapport pour guider la recherche, les analyses et la réglementation liées aux produits du tabac en fonction de leur potentiel dépendogène et de leur attractivité (65).

Potentiel dépendogène, attractivité des produits et autres facteurs qui modulent la consommation des produits du tabac, le risque de dépendance et les effets nocifs

La propension à commencer de fumer et le risque de dépendance et de consommation persistante d'un produit du tabac sont liés à la fois à son potentiel dépendogène et à son attractivité (25,30,35,42,65). Ces conclusions reposent sur l'examen des documents de l'industrie du tabac, qui ont mis en lumière les efforts déployés par celle-ci pour concevoir et fabriquer des produits dans le but d'accroître leur potentiel dépendogène et leur attractivité, et sur les évaluations de l'OMS, comme indiqué précédemment. La capacité d'un cadre réglementaire à réduire le potentiel dépendogène passe par une évaluation des facteurs influant sur l'attractivité. Dans les documents de l'industrie du tabac comme dans d'autres travaux de recherche, il ressort que certains facteurs augmentant le potentiel dépendogène peuvent également accroître l'attractivité, et qu'inversement d'autres facteurs renforçant l'attractivité peuvent également accroître le risque de dépendance, même s'ils ne modifient pas les effets pharmacologiques du produit. Ainsi, il n'existe pas de preuve que la manipulation ou l'adjonction d'acétaldéhyde et de composés ammoniacés dans les cigarettes augmente leur attractivité, mais ces composés pourraient renforcer les effets pharmacologiques et le potentiel dépendogène des cigarettes (45,51,53). De même, la manipulation du pH pour modifier les agents chimiques tampons dans les produits du tabac sans fumée est essentielle pour manipuler la libération de nicotine dans un grand nombre de ces produits, l'objectif étant d'engendrer et d'entretenir la dépendance, bien que ces substances n'aient pas la réputation d'attirer les consommateurs (25,76,77).

Inversement, de nombreux facteurs dans la conception des produits du tabac les rendent plus attractifs pour les groupes de consommateurs ciblés et peuvent accroître le risque de dépendance en encourageant leur utilisation et une consommation répétée. Il s'agit notamment de la manipulation des caractéristiques sensorielles par l'adjonction de couleurs et d'arômes, du conditionnement, des promotions commerciales et des allégations implicites concernant leurs effets sur la santé (30,56,67,68,78,79). Le menthol est à l'évidence un instrument important de valorisation de l'image, qui rend certaines marques

de cigarettes plus attirantes pour de nombreux jeunes et des groupes cibles (comme les Afro-Américains au Canada et aux États-Unis); il peut faciliter la création d'une dépendance et accroître l'absorption de fumée en raison de son effet apaisant pour la gorge. On n'a cependant pas clairement établi si le menthol accroît directement les effets pharmacologiques de la nicotine comme c'est le cas, semble-t-il, de l'acétaldéhyde et des composés ammoniacés (79,80). De nombreuses autres substances ajoutées aux produits du tabac, comme l'acide lévulinique et l'urée, peuvent favoriser l'inhalation de fumée et la dépendance en donnant la sensation que la fumée est plus douce et moins irritante; du chocolat peut être ajouté en quantités si faibles que le consommateur, sans reconnaître le goût « chocolaté » dans la fumée, trouve celle-ci plus attrayante (52,79,81). Des caractéristiques physiques de la conception peuvent également contribuer à la dépendance en facilitant l'inhalation de la fumée et le transfert de la nicotine vers les récepteurs cibles (par exemple en augmentant la fraction de nicotine qui se trouve sous forme de base libre dans la fumée), comme la ventilation des filtres et la taille des particules de la fumée (35,51,53,54,82).

À la conception et à la composition des produits, qui modifient le potentiel dépendogène et l'attractivité, s'ajoutent les stratégies commerciales telles que la publicité, les prix promotionnels, la taille des emballages et l'accès, que l'industrie du tabac a utilisées pour favoriser le commencement du tabagisme et la dépendance. Les stratégies de lutte antitabac, et notamment celles qu'énonce la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, sont de plus en plus conçues pour contrecarrer ces approches, et elles ont été efficaces pour réduire la propension à commencer la consommation du tabac, la dépendance et pour soutenir le sevrage. Elles consistent notamment à augmenter le coût (par une hausse des taxes sur le tabac, par exemple), à diminuer l'accès aux lieux où il est permis de fumer et le nombre de ces lieux (en interdisant, par exemple, la vente aux mineurs et en adoptant des lois destinées à préserver la qualité de l'air), à communiquer efficacement sur les effets nocifs, à dénormaliser et à supprimer les images de prestige et de comportement souhaitable, et à offrir un traitement aux personnes dépendantes.

Difficultés de la réglementation des produits du tabac par rapport aux produits pharmaceutiques

L'évaluation du potentiel dépendogène des produits pharmaceutiques s'appuie sur un demi-siècle d'études sur des animaux de laboratoire et chez l'homme, qui ont abouti à des méthodes confirmées et permis de comprendre les limites pour pouvoir les généraliser (37,73). La plupart des produits pharmaceutiques dont le potentiel dépendogène a été évalué ont un principe actif supposé responsable de l'essentiel des problèmes d'usage abusif et de dépendance dans le monde réel. Des études sur la manière dont des associations de médicaments

augmentent ou réduisent leur capacité d'engendrer et de renforcer la dépendance ont également été réalisées avec diverses substances addictives, dont la nicotine (33,45,83–86), et ces méthodes pourraient être utilisées pour examiner plus systématiquement les associations de substances trouvées dans les produits du tabac (75). Depuis ces dix dernières années, l'importance de la manière dont un médicament est formulé a été aussi de plus en plus reconnue par les organismes de réglementation et les laboratoires pharmaceutiques comme un déterminant de son attractivité et de ses effets dépendogènes.

Il est plus difficile d'évaluer pour un produit pharmaceutique complexe que pour un produit relativement simple, qui libère immédiatement le principe actif après son administration orale, par injection ou par une autre voie, la manière dont la conception peut favoriser l'attractivité (33). Les cigarettes et les produits du tabac sans fumée sont des formulations complexes, qui associent des facteurs de conception physique tels que le hachage plus ou moins fin du tabac, la taille des particules dans la fumée et divers éléments pouvant avoir leurs propres effets pharmacologiques ou moduler la vitesse de libération de la nicotine et ses effets (25,62). Les émissions des produits fumés peuvent en outre contenir de nombreuses substances qui ne sont pas présentes avant la combustion mais qui résultent de la pyrolyse (monoxyde de carbone et « goudrons », par exemple) et d'autres qui sont bien présentes, mais sont modifiées ou plus concentrées dans la fumée (acétaldéhyde, par exemple) (25,62,75).

Le potentiel dépendogène des produits du tabac est étudié depuis plusieurs décennies, et les bases scientifiques sur lesquelles repose l'évaluation de ces produits se développent rapidement (25,75). Des rapports récents ont en outre fait la lumière sur la diversité des facteurs favorisant le potentiel dépendogène et l'attractivité des produits du tabac, et montré les difficultés que pose leur évaluation (30,53,75). Si le potentiel dépendogène des produits du tabac est généralement plus complexe et plus difficile à évaluer que celui des produits pharmaceutiques, l'élaboration d'un cadre réglementaire ne doit pas en être différée pour autant. Les connaissances scientifiques dans ce domaine se renforcent, et la réglementation doit continuer à s'appuyer sur des éléments scientifiques, compte tenu cependant des limites éventuelles des données factuelles.

L'application de la réglementation pharmaceutique diffère du cadre proposé pour réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac. Dans le cas des produits pharmaceutiques, la réglementation a pour principal objet d'assurer que les contrôles soient conformes aux traités internationaux et aux cadres de réglementation nationaux. Les dispositions de la loi des États-Unis sur les substances réglementées relatives à l'inscription des médicaments dans les tableaux établis et les cadres similaires qui existent dans de nombreux autres pays encouragent les responsables à concevoir des produits pharmaceutiques

au potentiel dépendogène aussi faible que possible, pour qu'ils satisfassent aux impératifs réglementaires très restrictifs et que la commercialisation de leurs produits soit approuvée (36). Dans le cas des produits du tabac, le cadre réglementaire n'est pas proposé aux fins de l'homologation ou de l'inscription à un tableau de substances réglementées mais pour aider les responsables de la réglementation à fixer des normes pour les produits et les émissions (voir aussi 25,62). Tous les pays n'abordent pas cette réglementation de la même manière. Le Canada, par exemple, interdit déjà de nombreux ingrédients qui sont acceptés dans la plupart des autres pays (41). Les États-Unis, conformément à la loi confiant la réglementation du tabac à la Food and Drug Administration, évaluent les composants des produits à réglementer sur la base de leur capacité à favoriser la dépendance et à avoir des effets nocifs (73,87).

La loi instaurant la réglementation du tabac par la Food and Drug Administration aux États-Unis, du nom de Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act (loi sur la lutte antitabac), contient des dispositions destinées à guider l'évaluation des produits à l'aune de leur potentiel dépendogène et à fournir les bases nécessaires pour détecter les effets potentiels de la réglementation, de sorte que la méthode suivie puisse être modifiée au besoin. En fixant des valeurs de référence et en évaluant des produits nouveaux ou modifiés, la Food and Drug Administration doit examiner:

- les risques et les avantages pour l'ensemble de la population, consommateurs et non-consommateurs de produits du tabac;
- l'augmentation ou la diminution de la probabilité que les consommateurs des produits du tabac arrêtent de les consommer;
- l'augmentation ou la diminution de la probabilité que les personnes qui ne consomment pas de produits du tabac commencent à le faire.

Aux termes de la loi, les effets doivent être évalués au niveau de la population au moyen d'activités de surveillance destinées à détecter rapidement les conséquences pour la santé publique, intentionnelles ou non, et ce afin d'éviter la répétition du problème des cigarettes « légères », dont les effets dévastateurs ont persisté pendant plusieurs décennies. La réglementation s'appuie par conséquent sur les informations scientifiques disponibles, admettant que les conséquences exactes, voulues ou non, peuvent être difficiles à prévoir, mais que, à défaut d'être prévues, elles peuvent être détectées à temps.

Politique relative à la nicotine

La principale substance addictive responsable du potentiel dépendogène des produits du tabac est la nicotine. Aussi, les organismes de réglementation doivent-ils impérativement établir des lignes directrices et des normes pour la réglementer, afin d'éviter qu'elle n'engendre une dépendance chez

les nouveaux consommateurs et de permettre le sevrage des consommateurs actuels en empêchant l'industrie du tabac de l'inclure à des niveaux qui entretiennent ou augmentent le potentiel dépendogène. La nicotine est déjà réglementée dans les produits pharmaceutiques utilisés pour traiter la dépendance et accompagner le sevrage tabagique. Si la composition et la quantité libérée d'un produit pharmaceutique sont déterminantes pour son homologation et pour l'acceptation de sa commercialisation, il n'existe pas de telles normes pour la nicotine dans les produits du tabac. En l'absence de normes et de lignes directrices, les teneurs en nicotine dans les produits commercialisés peuvent varier sur une échelle de 1 à plus de 500 (25,77). Les entreprises du tabac ont ainsi pu fixer librement le niveau de leur choix pour satisfaire à leur objectif, à savoir accroître la consommation de tabac et la dépendance tabagique, en dépit des effets nocifs pour la santé publique. Ces entreprises ont en outre exploité les méthodes de dosage de la nicotine et des « goudrons » au moyen de la machine à fumer de l'ISO et de la Federal Trade Commission des États-Unis pour obtenir des valeurs de nicotine et de « goudrons » qui induisent les consommateurs en erreur car elles sont très inférieures à celles qui peuvent être facilement obtenues par les fumeurs (62,88,89).

Le niveau et la rapidité de la libération de la nicotine par les produits du tabac sans fumée, comme le « tabac à mâcher », le tabac à priser et le *snus*, sont également contrôlés par l'industrie du tabac au moyen d'agents tampons qui modifient le pH, d'où un large éventail d'effets dépendogènes selon les produits (76,90). Ainsi, l'industrie fabrique et commercialise des produits pour « débutants », faiblement dosés, destinés à impulser le tabagisme et la dépendance, et des produits « d'entretien », très fortement dosés, destinés à accroître au maximum la dépendance et à rendre le sevrage très difficile (25,77,90). C'est inacceptable.

Il n'existe pas de normes pour la composition des produits du tabac, mais certains pays et l'Union européenne ont fixé des limites supérieures pour les quantités de « goudrons » et de nicotine qui peuvent être libérées, telles que mesurées par la méthode ISO. L'OMS ne reconnaissant pas la validité de cette méthode (88,91) et l'utilisation de la méthode équivalente aux États-Unis ayant été suspendue par la Federal Trade Commission (92), cette approche n'est pas considérée comme valable pour réglementer la nicotine.

Les bases scientifiques de la réglementation de la nicotine ont été évaluées par des chercheurs ayant participé à une série de réunions (29). Il existe en outre des méthodes qui permettent de doser précisément la nicotine présente dans un large éventail de produits et d'émissions du tabac (82,90). Il est donc possible de la réglementer sur la base de sa teneur réelle et de fournir aux consommateurs des informations en indiquant par exemple la quantité de nicotine par unité de poids dans le produit. On a donc les fondements

scientifiques pour élaborer des politiques destinées à réglementer la teneur en nicotine et ses émissions, afin de réduire, ou du moins d'empêcher d'accroître, le potentiel dépendogène.

Le rapport de Hatsukami et al. (29) décrivait une stratégie de réduction de la nicotine dans laquelle la teneur des cigarettes en nicotine serait en définitive ramenée à des niveaux insuffisants pour entretenir la dépendance pharmacologique, comme indiqué dans des propositions antérieures (93,94). Ces rapports portaient sur les limites des connaissances scientifiques, l'acceptabilité sociale et l'état de préparation des pays pour une telle stratégie; ils recensaient également les domaines dans lesquels des recherches étaient nécessaires, à savoir: la détermination de la dose minimale de nicotine nécessaire pour produire une dépendance, l'évaluation des effets des cigarettes à teneur en nicotine réduite sur le cerveau des personnes qui les fument, l'examen de l'acceptation publique potentielle et l'évaluation des conséquences imprévues. Henningfield et al. (94) ont décrit des initiatives de nature à préparer les pays à une telle politique, y compris l'éducation des professionnels de la santé et des consommateurs de tabac et la garantie d'accès à un traitement pour les personnes qui en ont besoin.

Qu'une politique mondiale ramène la quantité de nicotine à des niveaux n'engendrant pas la dépendance ou autorise une teneur pouvant entretenir la dépendance mais avec un potentiel dépendogène et une attractivité réduites, un grand nombre des questions scientifiques qui se posent et les recherches nécessaires restent les mêmes. Il s'agit de mieux comprendre la relation dose-effet entre l'administration de nicotine et la dépendance et la manière dont divers facteurs pharmacologiques ou non pharmacologiques modifient le potentiel dépendogène et le risque de dépendance. Le présent document ne recommande pas l'adoption de l'approche consistant à ramener la nicotine à des niveaux n'engendrant pas de dépendance. La première étape sera de soumettre à des contrôles réglementaires la teneur en nicotine et les communications relatives à celle-ci, comme indiqué dans le présent rapport et ailleurs (25,59,95). Ce sera là un progrès important sur la voie de l'instauration d'une politique mondiale relative à la nicotine.

Conclusions

- Les produits du tabac sont conçus et fabriqués de manière à en accroître le potentiel dépendogène.
- Le potentiel dépendogène de ces produits est principalement dû à la nicotine qu'ils libèrent.
- Au stade de la conception, on peut agir sur l'effet dépendogène de la nicotine en augmentant ou en réduisant les quantités de nicotine, sa vitesse de libération et son absorption.

- Au stade de la conception, on peut agir sur le potentiel dépendogène d'un produit et de ses émissions en ajoutant, en plus de la nicotine, des ingrédients ayant des effets dépendogènes.
- Les produits du tabac ont été considérablement manipulés, de manière à attirer les groupes cibles et à encourager les gens à commencer et à continuer de consommer du tabac.
- La réduction du potentiel dépendogène et de l'attractivité des produits du tabac contribuerait aux efforts généralement déployés pour faire baisser la consommation de tabac et les maladies qui en résultent.
- Un cadre réglementaire destiné à diminuer le potentiel dépendogène est essentiel pour faire baisser la consommation de tabac et les maladies qui en résultent.
- Un cadre réglementaire destiné à diminuer le potentiel dépendogène devrait inclure un cadre pour réduire l'attractivité des produits.
- Bien que des recherches scientifiques fiables sur le potentiel dépendogène des médicaments aient été appliquées aux produits du tabac, ceux-ci sont plus complexes que la plupart des produits pharmaceutiques, et il pourrait être difficile d'analyser le potentiel dépendogène de produits tels que ceux qui sont fumés et de tenter d'établir par exemple la contribution de la ventilation et de la manipulation de la taille des particules de la fumée au potentiel dépendogène.
- La teneur en nicotine et les doses délivrées dans les produits commercialisés varient sur une échelle de 1 à plus de 500, les doses et les caractéristiques de la libération fixées par les fabricants de produits du tabac n'étant soumises à aucune ligne directrice ou norme (à l'exception des limites reposant sur les dosages réalisés au moyen de machines à fumer avec la méthode ISO, mal conçue et trompeuse).
- La teneur en nicotine et les doses délivrées par les produits du tabac sont choisies par l'industrie pour accroître le potentiel dépendogène et favoriser une consommation persistante, au mépris des objectifs de santé publique.
- Une manipulation non réglementée de la nicotine par l'industrie du tabac peut saper les efforts de la lutte antitabac déployés pour soutenir la prévention du tabagisme et encourager le sevrage tabagique.
- Le potentiel dépendogène pharmacologique des produits du tabac serait probablement éliminé en grande partie si la teneur en nicotine était ramenée à des traces ou à des niveaux n'engendrant pas la dépendance; des études scientifiques sont toutefois nécessaires avant de prendre des décisions concernant la manière la plus efficace de réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac.

Recommandations relatives à une politique réglementaire

- Une politique réglementaire doit être mise en place pour réduire le potentiel dépendogène et l'attractivité des produits du tabac.
- La réglementation relative au potentiel dépendogène doit inclure des lignes directrices et des normes concernant la teneur en nicotine et les émissions.
- Des normes et des approches particulières doivent être appliquées à chaque catégorie de produits. Les produits du tabac sans fumée dits « débutants », à faible teneur en nicotine, par exemple, pourraient être interdits, dans la mesure où ils n'ont pas pour vocation de satisfaire aux besoins des consommateurs existants mais d'entraîner de nouvelles personnes (principalement des jeunes) à consommer durablement de la nicotine et à devenir dépendants.
- Les normes réglementaires applicables à la conception des produits, à leur composition (nicotine comprise), à leurs émissions et à leur attractivité devraient reposer sur leurs effets prévus sur la santé publique, le but général étant de réduire la consommation de tabac, ainsi que la morbidité et la mortalité qui lui sont imputables.
- La réglementation destinée à réduire le potentiel dépendogène devrait s'accompagner d'une surveillance de la population pour en observer à temps les effets, souhaités ou non, pouvoir ainsi la modifier, le cas échéant, et protéger la santé publique. De nouvelles activités de surveillance devront être mises en place autant que de besoin.
- Les approches réglementaires devraient inclure des mécanismes permettant de modifier les normes et les méthodes sur la base des résultats de la surveillance et des études épidémiologiques.
- La politique réglementaire applicable aux produits du tabac devrait être harmonisée, le cas échéant, avec celle destinée à réduire les toxicomanies, l'alcoolodépendance et les maladies associées, compte tenu des différences entre les produits, des effets sur la santé et des facteurs socioculturels.
- Le présent document d'orientation ne recommande pas des approches particulières aux États Parties à la Convention-cadre pour la lutte antitabac, la politique la plus appropriée et la plus viable dépendant en effet des pays et de la nature de leur problème en matière de tabagisme, de leurs ressources et d'autres facteurs. Il préconise néanmoins l'adoption d'une politique relative à la nicotine basée sur les connaissances émergentes et les effets prévus sur la santé publique.
- Les méthodes de laboratoire servant à évaluer les effets de la composition et des caractéristiques de la conception des produits du tabac sur

leur potentiel dépendogène devraient être similaires à celles qui ont été reconnues valables pour évaluer d'autres drogues que le tabac (73,75).

- Il conviendra d'évaluer les cadres de l'OMS et les cadres nationaux de réglementation et de contrôle du potentiel dépendogène des médicaments pour en connaître l'application et les limites du point de vue de la science, du droit et de leur capacité à améliorer la santé publique.

Recommandations concernant les recherches destinées à orienter les mesures réglementaires pour réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac et à évaluer leur mise en œuvre

- Des études quantitatives doivent être faites pour déterminer la teneur et les émissions des substances qui augmentent le potentiel dépendogène (acétaldéhyde, composés ammoniacés, anabasine, nor nicotine, par exemple) et les caractéristiques physiques susceptibles d'agir sur celui-ci, comme la fraction de nicotine non protonée (base libre) dans les produits et leurs émissions, le pH des constituants et des émissions, ainsi que la taille et l'aérodynamique des particules dans la fumée.
- Des études *in vitro* pourraient être effectuées pour mieux connaître les mécanismes d'action de la dépendance, par exemple avec les sous-unités des récepteurs nicotiques et d'autres voies neuronales.
- Des études de la pharmacologie comportementale sur des animaux de laboratoire pourraient être utilisées pour connaître les effets renforçateurs des constituants cibles, isolément ou en association, avec la nicotine et d'autres constituants.
- Des études cliniques devraient être effectuées, dans les règles de l'éthique, pour évaluer le potentiel dépendogène général de divers produits, peut-être modifiés par la présence ou l'absence de conceptions et de constituants préoccupants.
- Des études devraient être faites en population sur l'efficacité de diverses approches de réglementation de la nicotine sur le potentiel dépendogène (réduction de la nicotine, établissement de limites supérieures pour la teneur en nicotine et les compléments nicotiques).

4. Recommandations générales

Le Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac a publié une série de rapports destinés à servir de fondement scientifique dans ce domaine. Conformément aux articles 9 et 10 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, ces documents définissent des approches pour la réglementation des produits du tabac, qui posent d'importants problèmes pour la santé publique et pour la politique antitabac.

Le rapport de la sixième réunion traite de deux aspects importants de la réglementation des produits du tabac: leur potentiel dépendogène et les risques pour la santé liés à l'exposition aux métaux toxiques présents dans les produits du tabac sans fumée et dans la fumée de cigarette. Ce sont là les questions, parmi les sujets examinés par le Groupe à sa sixième réunion, sur lesquelles les experts ont estimé qu'il était le plus important de formuler des recommandations à des fins de réglementation.

Recommandations concernant les éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette

Principales recommandations

Parmi les grandes classes les moins étudiées de produits chimiques cancérigènes présents dans les produits du tabac à fumer et sans fumée, il y a les métaux et les métalloïdes toxiques. Or l'analyse de ceux que l'on retrouve dans le tabac intéresse la santé. Le présent rapport résume les données disponibles sur les risques sanitaires dus à l'exposition aux métaux et métalloïdes toxiques contenus dans les produits du tabac sans fumée et dans la fumée de cigarette. Compte tenu de leur nombre, par suite notamment de l'intégration par les plants de tabac des éléments métalliques présents dans le sol où ils sont cultivés, le rapport ne traite que des métaux toxiques ou cancérigènes signalés à des concentrations importantes. Par conséquent, bien qu'il y ait dans le tabac d'autres métaux toxiques qu'il conviendrait d'étudier, ceux dont il est question dans ce rapport sont considérés comme les plus préoccupants en raison de leurs concentrations dans le tabac ou la fumée, de leur cancérigénicité et d'autres effets toxiques. Un certain nombre de recherches sont donc recommandées à cet effet.

Importance pour les politiques de santé publique

La mesure dans laquelle la consommation d'un certain produit du tabac accroît les risques d'exposition à des métaux toxiques est une question importante. On ne consomme pas de la même manière les produits du tabac sans fumée, les cigarettes et d'autres formes de tabac à fumer. Le mode de consommation, en fumée ou autrement, influe sur l'exposition globale et sur les risques sanitaires qui en découlent directement pour le consommateur et éventuellement pour les personnes à proximité, exposées à la fumée secondaire. Certains des métaux trouvés dans le tabac et la fumée du tabac, par exemple, sont connus pour leurs propriétés cancérigènes. Il existe également des preuves biochimiques et pathologiques solides d'une sensibilisation et d'une inflammation des voies respiratoires, et notamment d'inflammations atopiques, dues à l'exposition aux particules en suspension dans la fumée du tabac. Des études ont aussi montré que les métaux présents dans les particules sont responsables de la production et de la libération de médiateurs inflammatoires par les voies respiratoires. L'exposition orale à certains métaux peut également avoir des effets sur la santé.

Incidences pour les programmes de l'Organisation

On dénombre cinq grandes classes d'agents cancérigènes dans la fumée du tabac, dont certaines ont fait l'objet d'études approfondies corroborant fortement les données sur les risques sanitaires auxquels elles sont associées. L'exposition aux métaux toxiques provenant des produits du tabac sans fumée et les risques sanitaires connexes ont été beaucoup moins étudiés que l'inhalation de métaux à l'état de particules. Il est reconnu que les métaux et métalloïdes toxiques font partie des grandes classes de substances chimiques cancérigènes présentes dans les produits du tabac sans fumée et dans la fumée du tabac qui ont été les moins étudiées. Ainsi, pour mieux conseiller les responsables des États Membres concernant la politique relative aux produits du tabac sans fumée, le rapport recommande de faire des études complémentaires sur les concentrations de métaux, les additifs dans le tabac sans fumée, et le tabac des cigarettes et des pipes à eau produit dans toutes les zones géographiques. Des recherches devraient également être menées pour déterminer les facteurs, et notamment les quantités dans les sols et les conditions environnementales, qui augmentent la teneur des produits du tabac en métaux. Il faudrait recommander de restreindre la culture du tabac dans les régions où le sol est riche en métaux. La consommation d'un produit du tabac particulier augmentant les risques d'exposition à des métaux toxiques, l'OMS devrait recommander d'élargir le programme des recherches, et notamment d'étudier les métaux et métalloïdes appartenant, selon les classifications du Centre international de Recherche sur le Cancer, aux groupes 1 (cancérigènes pour l'homme), 2A (probablement cancérigènes pour l'homme) et 2B (peut-être cancérigènes pour l'homme).

Recommandations relatives au fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac

Principales recommandations

Un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac s'appuie sur une connaissance scientifique des déterminants de la dépendance tabagique et les preuves que la conception et la fabrication des produits du tabac peuvent en augmenter ou réduire le potentiel dépendogène. Le principal constituant du tabac qui engendre la dépendance est la nicotine. Les produits du tabac sont conçus de façon à optimiser les effets addictifs de celle-ci, alors que les traitements de substitution à base de nicotine sont conçus pour les réduire au maximum. Plusieurs décennies de recherches ont montré que les effets dépendogènes de la nicotine étaient directement fonction de la dose absorbée et de la vitesse d'absorption, d'autres ingrédients et caractéristiques de la conception, et des stimuli sensoriels et environnementaux qui s'y associent. Fortes de ce savoir depuis de nombreuses décennies, les entreprises du tabac l'ont utilisé pour contrôler le mieux possible la libération des doses et employer des ingrédients et des conceptions qui optimisent le potentiel dépendogène. Les conceptions et les ingrédients devaient aussi accroître l'attractivité des produits pour les jeunes, les femmes et les autres groupes cibles, et encourager leur propension à commencer de consommer des produits du tabac. La présente recommandation a été formulée parce que rien n'a empêché l'industrie du tabac de concevoir et de fabriquer des produits de façon à en accroître le potentiel dépendogène et l'attractivité; les entreprises visent à augmenter la consommation de produits du tabac et la dépendance tabagique en fragilisant les mesures de lutte destinées à prévenir le tabagisme et à favoriser le sevrage tabagique. Cette recommandation inclut des conclusions et des recommandations particulières aux fins de la mise en place d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac.

Importance pour les politiques de santé publique

L'expérience des inhalateurs de nicotine vendus en pharmacie et d'autres systèmes dispensant des médicaments a montré que la conception du produit pouvait modifier son potentiel dépendogène. Pour les produits pharmaceutiques, y compris les aides au sevrage tabagique, le but explicite des fabricants et des autorités de réglementation est de réduire au maximum le potentiel dépendogène. Bien que les produits du tabac soient exempts des contrôles et des cadres réglementaires de ce type qui existent aux niveaux international et national, il n'en ressort pas moins que le potentiel dépendogène et l'attractivité peuvent être réglementés. Les principes et l'expérience de la réglementation pharmaceutique pourraient être appliqués à la réglementation des produits du tabac pour veiller à ce qu'ils ne soient plus

conçus ni fabriqués dans le but d'optimiser leur potentiel dépendogène et leur attractivité. Le Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac soutient qu'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène et l'attractivité de ces produits pourrait améliorer la santé publique en renforçant l'efficacité de la lutte antitabac et les mesures visant à réduire le nombre des nouveaux fumeurs, la prévalence du tabagisme, ainsi que la morbidité et la mortalité qui en résultent.

Incidences pour les programmes de l'Organisation

Compte tenu des stratégies employées par l'industrie du tabac pour manipuler la capacité de ses produits à contrôler la libération de nicotine et, par conséquent, accroître leur potentiel dépendogène, l'OMS devrait promouvoir des méthodes qui pourraient être utilisées pour au contraire le diminuer en vertu d'un cadre réglementaire. La nicotine étant la principale substance addictive présente dans le tabac, l'OMS devrait conseiller les États Membres au sujet du fondement scientifique et des approches possibles pour la mise en place d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac. Il s'agirait de faire baisser la prévalence du tabagisme et ses effets nocifs en réduisant le risque de dépendance et sa gravité, en tant que force biologique contribuant à perpétuer la consommation de tabac. Certains problèmes liés aux produits du tabac étant plus complexes et peut-être plus difficiles à résoudre que ceux que posent les produits pharmaceutiques réglementés, l'OMS devrait aider à faire mieux connaître la relation dose-effet entre l'administration de nicotine et la dépendance qu'elle engendre et la manière dont différents facteurs pharmacologiques ou autres modifient le potentiel dépendogène et le risque de dépendance.

5. Bibliographie

1. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans*. Lyon, 2011. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (consulté le 1^{er} novembre 2011).
2. Pappas RS et al. Analysis of toxic metals in commercial moist snuff and Alaska iqmik. *Journal of Analytical Toxicology*, 2008, 32:281–291.
3. Rickert WS et al. Chemical and toxicological characterization of commercial smokeless tobacco products available on the Canadian market. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, 53:121–133.
4. Shaikh AN et al. Determination of some toxic trace elements in Indian tobacco and its smoke. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1992, 163:349–353.
5. Dhaware D et al. Determination of toxic metals in Indian smokeless tobacco products. *Scientific World Journal*, 2009, 9:1140–1147.
6. Addo MA et al. Mineral profile of Ghanaian dried tobacco leaves and local snuff: a comparative study. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2008, 277:517–524.
7. Hammond D, O'Connor RJ. Constituents in tobacco and smoke emissions from Canadian cigarettes. *Tobacco Control*, 2008, 17:i24–i31.
8. Kazi TG et al. Determination of toxic elements in different brands of cigarette by atomic absorption spectrometry using ultrasonic assisted acid digestion. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2009, 154:155–167.
9. Swami K, Judd CD, Orsini J. Trace metals analysis of legal and counterfeit cigarette tobacco samples using inductively coupled plasma mass spectrometry and cold vapor atomic absorption spectrometry. *Spectroscopy Letters*, 2009, 42:479–490.
10. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
11. Counts ME et al. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 41:185–227.

12. Hoffmann D et al. Toxic and carcinogenic agents in moist and dry snuff. *Journal of the National Cancer Institute*, 1987, 79:1281–1286.
13. Verma S, Yadav S, Singh I. Trace metal concentration in different Indian tobacco products and related health implications. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48:2291–2297.
14. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44:714–723.
15. Syed U-F, Bari A, Husain L. Leaching of ^{210}Po in human saliva from smokeless tobacco. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281:541–546.
16. Peres AC, Hiromoto G. Evaluation of ^{210}Pb and ^{210}Po from cigarette tobacco produced in Brazil. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2002, 62:115–119.
17. Papastefanou C. Radiation dose from cigarette tobacco. *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 123:68–73.
18. Savidou A, Kehagia K, Eleftheriadis K. Concentration levels of ^{210}Pb and ^{210}Po in dry tobacco leaves in Greece. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2006, 85:94–102.
19. Desideri D et al. ^{210}Po and ^{210}Pb inhalation by cigarette smoking in Italy. *Health Physics*, 2007, 92:58–63.
20. Schayer S et al. ^{210}Po and ^{210}Pb activity in Chinese cigarettes. *Health Physics*, 2009, 96:543–549.
21. Food and Drug Administration. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco to protect children and adolescents; final rule. *Federal Register*, 1996, 61:44396–45318.
22. Royal College of Physicians. *Nicotine addiction in Britain, a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*, London, 2000.
23. National Cancer Institute. *The role of the media in promoting and reducing tobacco use*. Bethesda, Maryland, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2008 (Tobacco Control Monograph No. 19; NIH Pub. No. 07–6242).
24. Organisation mondiale de la Santé. *Advancing knowledge on regulating tobacco products*. Genève, 2001.
25. Organisation mondiale de la Santé. *The scientific bases of tobacco product regulation; report of a WHO study group (TobReg)*. Genève, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 945).
26. United States Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking—nicotine addiction: a report of the Surgeon General*, Washington DC, Government Printing Office, 1988.
27. College on Problems of Drug Dependence. *Policy on nicotine and tobacco*. Philadelphia, Pennsylvania, 1995. Disponible à l'adresse <http://www.cpdd.vcu.edu/Pages/FactSheets/Tobacco.html> (consulté le 4 décembre 2010).

28. Henningfield JE, Benowitz NL. Pharmacology of tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco and public health: science and policy*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2010:155–170.
29. Hatsukami DK et al. Nicotine reduction revisited: science and future directions. *Tobacco Control*, 2010, 19:e1–e10 (doi:10.1136/tc.2009).
30. Comité scientifique des Risques sanitaires émergents et nouveaux. *Addictiveness and attractiveness of tobacco additives*. Bruxelles, Commission européenne, 2010.
31. United States Surgeon General. *The health consequences of smoking: how tobacco causes disease. A report of the Surgeon General*. Washington DC, United States Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, United States Department of Health and Human Services, 2010.
32. Stitzer ML, DeWitt H. Abuse liability of nicotine. In: Benowitz NL, ed. *Nicotine safety and toxicity*. New York, Oxford University Press, 1998:119–131.
33. Grudzinskas C et al. Impact of formulation on the abuse liability, safety, and regulation of medications: the expert panel report. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl.):S77–S82.
34. Sellers EM, Schuster CR. Conference on drug formulations and abuse liability. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl.):S1–S3.
35. Wayne GF, Carpenter CM. Manipulating product design to reinforce tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco: science, policy, and public health*. Oxford, Oxford University Press, 2010:171–195.
36. Spillane J, McAllister WB. Keeping the lid on: a century of drug regulation and control. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl):S5–S12.
37. Expert Panel. Abuse liability assessment of CNS drugs: conclusions, recommendations, and research priorities. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl):S107–S114.
38. Henningfield JE, Schuster CR. Risk management and post-marketing surveillance of CNS drugs: commentary. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl):S56–S64.
39. Johanson C-E et al. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: Expert Panel report. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl):S65–S71.
40. European Medicines Agency. *Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur. Résultat d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée*. Londres, 2010. Disponible à l'adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf (consulté le 4 décembre 2010).

41. Santé Canada. *Questions fréquentes sur les analgésiques opioïdes*. Ottawa, 2010. Disponible à l'adresse: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/opioid-faq-opioides-eng.php#a14> (consulté le 4 décembre 2010).
42. Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance. *Management of substance abuse*. Genève, 2010. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html (consulté le 23 novembre 2010).
43. Slade J et al. Nicotine and addiction: the Brown and Williamson documents. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:225–233.
44. *United States of America v. Philip Morris USA Inc., et al.*, Civil Action No. 99-cv-02496 (GK). Written direct testimony of Victor J. Denoble, II, PhD. Disponible à l'adresse: http://www.justice.gov/civil/cases/tobacco2/DeNoble_USwritten%20direct.pdf (consulté le 29 décembre 2011).
45. DeNoble VJ, Mele PC. Intravenous nicotine self-administration in rats: effects of mecamylamine, hexamethonium and naloxone. *Psychopharmacology*, 2006, 184:266–272.
46. Barry H. Censorship by a tobacco company. *Psychopharmacology*, 2006, 184:273.
47. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 801. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco products to protect children and adolescents; proposed rule analysis regarding FDA's jurisdiction over nicotine-containing cigarettes and smokeless tobacco products; notice. *Federal Register*, 1995, 60:41314–41792.
48. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 801. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco to protect children and adolescents; final rule. *Federal Register*, 61:44396–45318 (1996).
49. Davis RM, Douglas CE, Beasley JK. The Tobacco Deposition and Trial Testimony Archive (DATTA) project: origins, aims, and methods. *Tobacco Control*, 2006, 15(Suppl IV): iv4–iv8.
50. Hurt RD, Robertson CR. Prying open the door to the tobacco industry's secrets about nicotine: the Minnesota Tobacco Trial. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280:1173–1181.
51. Wayne GF, Connolly GN, Henningfield JE. Assessing internal tobacco industry knowledge of the neurobiology of tobacco dependence. *Nicotine and Tobacco Research*, 2004, 6:927–940.
52. Megerdichian CL et al. Internal tobacco industry research on olfactory and trigeminal nerve response to nicotine and other smoke components. *Nicotine and Tobacco Research*, 2007, 9:1119–1129.
53. Wayne GF, Connolly GN, Henningfield JE. Brand differences of free-base nicotine delivery in cigarette smoke: the view of the tobacco industry documents. *Tobacco Control*, 2006, 15:189–198.

54. Wayne FE et al. Tobacco industry research and efforts to manipulate smoke particle size: implications for product regulation. *Nicotine and Tobacco Research*, 2008, 10:613–625.
55. Wayne GF, Henningfield JE. *Tobacco product attractiveness as a contributor to tobacco addiction and disease. Report to Health Canada by commission*. Ottawa, Health Canada, 2008.
56. National Cancer Institute. *Monograph 19: The role of the media in promoting and reducing tobacco use*. Washington DC, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2008 (NIH Pub. No. 07-6242).
57. Organisation mondiale de la Santé. *Projet de directives pour l'application des articles 9 et 10 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac*. Conférence des Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, 2010. Quatrième session, Punta del Este (Uruguay), novembre 2010, point 5.2 de l'ordre du jour, page 5. Genève, 2010. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC_COP4_6Rev1-fr.pdf (consulté le 29 novembre 2010).
58. Gouvernement du Canada. *Loi modifiant la Loi sur le tabac, adoptée le 8 octobre 2009*. Ottawa. Disponible à l'adresse: http://www.parl.gc.ca/content/hoc/Bills/402/Government/C-32/C-32_4/C-32_4.pdf (consulté le 29 décembre 2011).
59. Organisation mondiale de la Santé. *Comité consultatif scientifique sur la Réglementation des Produits du Tabac. Recommandation sur la nicotine et sa réglementation dans les produits du tabac et les autres produits*. Genève, 2003.
60. Organisation mondiale de la Santé. *Recommandation du Comité consultatif scientifique sur la Réglementation des Produits du Tabac concernant les ingrédients et émissions de ces produits*. Genève, 2003.
61. Organisation mondiale de la Santé. *Comité consultatif scientifique sur la Réglementation des Produits du Tabac. Principes directeurs pour l'évaluation des produits du tabac nouveaux ou modifiés*. Genève, 2003.
62. Organisation mondiale de la Santé. *Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac. Recommandation: principes directeurs pour la mise en place des capacités de recherche, d'essai et d'analyse sur les produits du tabac et propositions de protocoles pour la réalisation de tests sur ces produits*. Genève, 2004.
63. Organisation mondiale de la Santé. *The scientific basis of tobacco product regulation; report of a WHO study group (TobReg)*. Genève, 2009 (WHO Technical Report Series, No. 955).
64. Schuster CR, Henningfield JE. Conference on abuse liability assessment of CNS drugs introduction. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70:S1–S4.
65. Henningfield JE et al. Conference on abuse liability and appeal of tobacco products: conclusions and recommendations. *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, 116:1–7.

66. Pierce JP et al. Camel no. 9 cigarette-marketing campaign targeted young teenage girls. *Pediatrics*, 2010, 125:619–626.
67. Rees VW et al. Assessing consumer responses to potential reduced-exposure tobacco products: a review of tobacco industry and independent research methods. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2009, 12:3225–3240.
68. Slovic P. *Smoking: risk, perception and policy*. Thousand Oaks, California, Sage Publishers, 2001.
69. Sellers EM, Schuster CR. Conference on drug formulations and abuse liability. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl 1):S1–S3.
70. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, New York, McGraw-Hill, 2006:607–627.
71. National Institute on Drug Abuse. *Drugs, brains, and behavior: the science of addiction*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2010. Available at <http://www.drugabuse.gov/scienceofaddiction/sciofaddiction.pdf> (accessed 29 December 2011).
72. Balster RL, Bigelow GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl. 3):S13–S40.
73. Food and Drug Administration. *Draft guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs*. Washington DC, 2010. Disponible à l'adresse: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf> (consulté le 29 décembre 2011).
74. Carter LP, Griffiths RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl. 1):S14–S25.
75. Carter LP et al. Abuse liability assessment of tobacco products including potential reduced exposure products. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2009, 18:3241–3262.
76. Fant RV et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans. *Tobacco Control*, 1999, 8:387–392.
77. Comité scientifique des Risques émergents et nouveaux. *Scientific opinion on the health effects of smokeless tobacco products*. Bruxelles, Commission européenne, 2008.
78. Ling PM, Glantz SA. Why and how the tobacco industry sell cigarettes to young adults: evidence from industry documents. *American Journal of Public Health*, 2002, 92:908–916.
79. Wayne GF, Carpenter CM. Manipulating product design to reinforce tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco and public health: science and policy*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2010: 171–195.

80. Tobacco Products Scientific Advisory Committee. *Menthol cigarettes and public health: review of the scientific evidence and recommendations*. Washington DC, Food and Drug Administration, 2010. Disponible à l'adresse: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM247689.pdf> (consulté le 29 décembre 2011).
81. Henningfield JE et al. Reducing tobacco addiction through tobacco product regulation. *Tobacco Control*, 2004, 13:132–135.
82. Ashley DL et al. Approaches, challenges, and experience in assessing free nicotine. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 2006:437–456 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).
83. Goldberg SR, Speelman RD, Goldberg DM. Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science*, 1981, 214:573–575.
84. Goldberg SR et al. Control of behavior by intravenous nicotine injections in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1983, 19:1011–1020.
85. Le Foll B, Goldberg SR. Effects of nicotine in experimental animals and humans: an update on addictive properties. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 2006:335–368 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).
86. Winger G et al. Relative reinforcing effects of cocaine, remifentanyl, and their combination in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 318:223–229.
87. United States Congress. *Family smoking prevention and tobacco control act. Public law # 111-31*. Washington DC, 2009. Disponible à l'adresse: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=111_cong_public_laws&docid=f:publ031.111.pdf. (consulté le 25 juin 2010).
88. Organisation mondiale de la Santé. *Recommendation on health claims derived from ISO/FTC method to measure cigarette yield*. Genève, 2002.
89. National Cancer Institute. *Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields*. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, 2001 (Smoking and Tobacco Control Monograph 13).
90. Djordjevic MV, Doran KA. Nicotine content and delivery across tobacco products. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 2006:61–82 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).
91. Organisation mondiale de la Santé. *Best practices in tobacco control. Regulation of tobacco products. Canada report*. Genève, 2005. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/canadian_best_practices/en/index.html.

92. Federal Trade Commission. *FTC rescinds guidance from 1966 on statements concerning tar and nicotine yields*. Washington DC, 2008. Disponible à l'adresse: <http://www.ftc.gov/opa/2008/11/cigarettesting.shtm> (consulté le 29 décembre 2011).
93. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331:123–125.
94. Henningfield JE et al. Reducing the addictiveness of cigarettes. *Tobacco Control*, 1998, 7:281–293.
95. Hatsukami DK et al. Nicotine reduction revisited: science and future directions. *Tobacco Control*, 2010, 19:e1–e10 (doi:10.1136/tc.2009).

Annexe 1.

Éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette

R.S. Pappas, PhD, Chef d'équipe, Tobacco Inorganic Group, Emergency Response and Air Toxicants Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie (États-Unis d'Amérique)

Préface

La mesure dans laquelle la consommation d'un certain produit du tabac accroît les risques d'exposition à des métaux toxiques est une question importante. De nombreux facteurs doivent être pris en compte, comme la forme du produit, où et dans quelles conditions le tabac qu'il contient a été cultivé, les procédés de fabrication et les traitements qu'il a subis avant d'être commercialisé, son mode de consommation et les habitudes individuelles de consommation. Les produits du tabac sans fumée, les cigarettes et les autres produits à fumer ne sont pas consommés de la même manière. Or le mode de consommation détermine le type d'exposition et les risques sanitaires connexes tant pour le consommateur que pour les personnes pouvant se trouver à proximité immédiate, du fait par exemple de l'inhalation de la fumée secondaire. Le présent rapport résume les données relatives à certains risques sanitaires liés à l'exposition aux métaux toxiques présents dans les produits du tabac sans fumée et la fumée de cigarette.

Informations générales

La nicotine est la substance toxique addictive et neurotératogène, biologiquement disponible dans le tabac, la plus généralement connue, quel que soit le mode de consommation. Elle n'est cependant que l'une des nombreuses substances préoccupantes dans le tabac. La fumée contient cinq grandes classes de substances cancérigènes (1), dont certaines ont été soigneusement étudiées, ce qui a permis d'établir un solide ensemble de données sur les risques sanitaires connexes (2). Les nitrosamines spécifiques, par exemple, sont un groupe bien connu de substances toxiques et cancérigènes biologiquement disponibles dans le tabac. Présentes dans tous les produits, elles ont été trouvées à des concentrations particulièrement élevées dans certains produits du tabac sans fumée (3,4). Les autres constituants biologiquement disponibles dans tous les produits du tabac sont les métaux et les ions métalliques.

Les métaux et métalloïdes toxiques présents dans les produits du tabac sans fumée et la fumée du tabac n'ont pas fait l'objet d'études de grande ampleur. Huit des 40 substances figurant dans le tableau des indicateurs de risque de cancer de Fowles et Dybing (1) sont des métaux ou des métalloïdes, malgré l'absence des silicates. Dans leur tableau récapitulatif des constituants chimiques de la fumée principale de cigarette non associés à un risque de cancer, basé sur une seule cigarette fumée par jour, trois des huit substances agissant sur l'appareil respiratoire, le cadmium, le chrome hexavalent et le nickel, sont des métaux. Une des sept substances comportant un risque cardio-vasculaire est l'arsenic, un métalloïde.

Les métaux et métalloïdes dans le tabac sont généralement présents sous forme ionique, en tant qu'ions positifs ou dérivés polyatomiques chargés positivement ou négativement. Dans la fumée, ils sont issus de la combustion de la biomasse, et notamment du tabac, en général sous forme ionique en tant qu'oxydes, chlorures, carbonates, silicates ou complexes organiques, mais ils peuvent aussi se présenter sous la forme de gaz élémentaires, comme le mercure (5), et de complexes gazeux, comme le nickel et le fer carbonyles, voire à l'état élémentaire (métallique) dans les aérosols. Pour les métaux et métalloïdes toxiques, on utilise souvent la désignation approximative de « métaux lourds », quelle que soit leur masse atomique ou moléculaire.

Certains ions, sodium, potassium, magnésium, calcium, sélénites, iodure, molybdène, cobalt, cuivre, chrome au degré d'oxydation +3 (chrome [III]), manganèse au degré d'oxydation +2 (manganèse [II]), nickel, zinc et d'autres à l'état de traces, par exemple, sont considérés comme des nutriments et donc nécessaires au fonctionnement des cellules et des organes. À des concentrations supérieures, cependant, de nombreux ions deviennent toxiques ou cancérogènes, voire les deux. D'autres, aluminium, antimoine, arsenic, baryum, béryllium, bismuth, cadmium, chrome au degré d'oxydation +6 (chrome [VI]), plomb, manganèse à des degrés élevés d'oxydation, mercure, nickel, polonium et thallium, par exemple, n'ont pas de propriétés bénéfiques connues et sont toxiques (action chimique ou radioactivité) ou cancérogènes, voire les deux.

Les risques liés aux métaux sous leur forme élémentaire n'ont pas été complètement évalués. Le mercure métallique inhalé, par exemple, pénètre rapidement dans la circulation sanguine; non oxydé, il est hydrophobe et peut traverser les membranes, notamment la barrière hémato-encéphalique. Le mercure élémentaire n'est que partiellement oxydé en mercure [II] dans les poumons et les érythrocytes et, après clairance du sang, il peut être oxydé par le cerveau et le foie (6). D'autres métaux peuvent être présents sous leur forme métallique dans les particules de la fumée, mais aucune étude d'autres formes métalliques n'a été trouvée dans la documentation revue par un comité de lecture.

Portée

Qu'un produit du tabac soit fumé ou consommé autrement, l'exposition aux métaux toxiques est directement liée à leur concentration dans les feuilles de tabac, en supposant qu'aucun ingrédient contenant des métaux n'ait été ajouté pendant la fabrication (7–9). Il n'est pas possible d'examiner ici la totalité des métaux et métalloïdes trouvés dans le tabac, les plants pouvant assimiler n'importe quel élément métallique présent dans le sol où ils sont cultivés. Il est plus important d'examiner les métaux et métalloïdes qui ont été classés par les groupes de travail réunis par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) dans le groupe 1, cancérigènes pour l'homme (comme l'arsenic, le cadmium et le nickel), le groupe 2A, probablement cancérigènes pour l'homme (comme le plomb), ou le groupe 2B, peut-être cancérigènes pour l'homme (comme le cobalt), que des métaux plus inoffensifs, comme le calcium, le magnésium, le strontium, le potassium et le sodium. Notre étude portera donc seulement sur les métaux toxiques ou cancérigènes signalés à des concentrations significatives dans les produits du tabac ou leurs émissions.

S'il arrive que des particules en suspension dans l'air déposent en retombant des ions métalliques sur les feuilles de tabac et que des fongicides et des pesticides contenant des métaux toxiques soient pulvérisés sur les plants ou sur les sols (10), les métaux présents dans le tabac cultivé proviennent pour la plupart directement du sol (11–15). Le sol, les traitements du sol, avec des boues (pour l'acidifier), les engrais et l'irrigation avec des eaux polluées sont les principales sources amenant une teneur en métaux caractéristique du tabac, variable selon la zone géographique (16–22). À de fortes concentrations de métaux dans le sol ou dans les traitements des cultures correspondront donc des teneurs élevées dans le tabac cultivé.

En 1980, par exemple, près de 80 % des terres cultivées en Chine étaient pauvres en phosphates, avec moins de 10 mg/kg de sol. Au cours des 30 dernières années, le Gouvernement a adopté des politiques visant à encourager l'utilisation d'engrais phosphatés, à la suite de quoi la teneur moyenne des sols en phosphates a presque triplé (23). Parallèlement à l'augmentation des récoltes, le phosphate, excellent chélateur de nombreux ions métalliques, a aussi enrichi le sol en métaux. Les engrais à base de déchets d'origine animale, qui acidifient les terres et contiennent des excréments riches en métaux toxiques, augmentent la disponibilité des métaux dans les sols. Conjointement, ces deux pratiques ont élevé les teneurs en phosphate et en métaux dans les eaux de ruissellement, dont des eaux usées parfois utilisées pour l'irrigation. Comme on pouvait s'y attendre, les concentrations d'arsenic, de cadmium et de plomb dans le tabac des cigarettes chinoises sont donc maintenant deux à trois fois plus élevées que dans le tabac des cigarettes canadiennes (9).

Instruments couramment utilisés pour analyser le tabac et la fumée

Les méthodes d'analyse utilisées pour le tabac, à l'exception de l'activation neutronique, nécessitent en général la préparation d'échantillons avant la quantification. Celle-ci inclut souvent une digestion sous pression par micro-ondes en présence d'acide nitrique et d'autres réactifs, d'ordinaire dans un récipient à haute ou moyenne pression. L'analyse de la fumée nécessite la génération et la collecte d'échantillons de fumée du tabac. La fumée principale est en général divisée en phase gazeuse et en phase particulaire, même si la fumée totale est parfois piégée. Les concentrations de métaux et d'autres constituants de la fumée du tabac générées par les machines à fumer normalisées dépendent du paramètre de fumage, qui est défini par le volume, la fréquence, la durée des bouffées et les paramètres de la conception physique, y compris le poids du tabac, la porosité du papier, l'efficacité et la ventilation du filtre. La phase particulaire est piégée sur des filtres en verre ou, de préférence, en fibre de quartz ou par précipitation électrostatique. Une machine à fumer utilisée pour analyser la fumée du tabac doit être assez souple pour fonctionner avec des paramètres de fumage-machine types, tels que ceux qui sont définis par l'ISO ou des paramètres de fumage intense tels que ceux utilisés par Santé Canada.

Auparavant, le tabac et la fumée étaient en général analysés par spectrométrie à absorption atomique avec flamme ou four graphite. Cette instrumentation présente notamment l'avantage, en particulier pour ce qui est de l'absorption atomique avec four graphite, d'être économique et fiable; elle est cependant moins sensible que des instrumentations plus récentes et n'a pas la capacité de doser plusieurs éléments simultanément, de sorte que plusieurs analyses successives d'un même échantillon sont nécessaires lorsque différents métaux sont recherchés, d'où une éventuelle baisse de capacité. Par rapport à l'absorption atomique, l'analyse par activation neutronique est plus sensible et permet de doser plusieurs éléments simultanément; elle nécessite toutefois une source de neutrons à haute énergie, comme un réacteur, ou des radionucléides hautement réglementés, et des opérateurs compétents, ce qui exclut son utilisation par la plupart des analystes. L'échantillon, devenu hautement radioactif, doit en outre être éliminé de manière appropriée. La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif est actuellement l'instrumentation de choix des laboratoires qui disposent de fonds suffisants et des installations voulues, de ressources en gaz liquéfié d'une grande pureté et des compétences nécessaires. Elle permet de doser plusieurs éléments et a une capacité supérieure aux autres instrumentations décrites.

Métaux toxiques dans les produits du tabac sans fumée

Le tabac sans fumée a été classé par un groupe de travail du CIRC dans le groupe 1, c'est-à-dire dans les agents cancérogènes pour l'homme au-delà de

tout doute raisonnable (24). Les risques pathologiques inhérents à la consommation de tabac sans fumée viennent de l'exposition cumulative à toutes les substances toxiques, irritantes et cancérigènes qui sont biologiquement disponibles dans les produits; la toxicité et la cancérigénicité étant cependant des processus complexes, les différentes substances sont en général étudiées séparément. La présente annexe traite des conséquences de l'exposition aux métaux et aux métalloïdes dans les produits du tabac.

On a signalé des concentrations de métaux toxiques plus fréquemment dans le tabac à fumer que dans le tabac sans fumée, et l'exposition aux métaux toxiques due à la consommation de tabac sans fumée et les risques sanitaires connexes potentiels ont été encore moins étudiés. Les tissus épithéliaux de la cavité buccale ont un potentiel important de transfert proximal, qui permet l'absorption et le transfert des métaux toxiques des produits du tabac sans fumée à travers eux, comme le montre l'exemple du cadmium ci-dessous. L'œsophage et l'estomac sont exposés aux métaux dissous dans la salive et avalés; une exposition systémique est probable par suite d'une absorption orale directe ou de l'absorption de salive ou de particules de tabac avalées dans le tube digestif. L'exposition dépend de la concentration totale du métal toxique dans le tabac, du transfert direct par contact avec la muqueuse buccale, des taux de transfert des produits et de leur solubilité dans la salive et les liquides digestifs. Les estimations de l'exposition sur la base de la concentration moyenne dans le tabac, un extrait ou la salive ne représentent pas nécessairement la charge buccale ou corporelle réelle.

Quelques auteurs ont donné les concentrations de métaux toxiques extractibles dans la salive artificielle ou humaine exposée au tabac sans fumée. Des études sur l'extraction des métaux dans la salive artificielle montrent que ces métaux sont des substances toxiques et cancérigènes qui sont biologiquement disponibles dans la cavité buccale. La salive artificielle utilisée pour extraire les métaux toxiques dans le tabac incluait 0,1 mol/l de tampon phosphate et plusieurs agents chélateurs puissants (25) ou une solution saturée en phosphate de calcium, des sels inorganiques, des sucres, des enzymes et la mucine (26). Rickert et al. (27) ont cité une formulation utilisée par van Ruth et al. (28) sans préciser de quelle formulation il s'agissait parmi les trois modèles de salive artificielle (eau distillée; sels inorganiques dans de l'eau; et sels inorganiques, mucine et α -amylase) décrits par van Ruth et al., conçus à des fins d'extraction dans divers tests de toxicité, et non à des fins de dosage quantitatif.

Il n'existe pas de formulation standardisée de la salive pour l'extraction du tabac. Plus la formule ressemble à la salive humaine moyenne, plus les résultats seront significatifs sur le plan biologique. Avec une durée d'extraction suffisante, des agents chélateurs puissants comme l'acide éthylène-diamine tétraacétique

(EDTA) ou l'acide diéthylène-triamine pentaacétique (DTPA) peuvent être utilisés pour extraire presque quantitativement de nombreux métaux toxiques du tabac dans une solution, mais l'efficacité de leur extraction dans la salive humaine n'est pas clairement établie. L'eau seule ne représente pas la salive de manière satisfaisante; l'adjonction de sels donne une imitation plus proche, mais l'ajout de phosphate sans protéines et sans mucine ne permettra pas la détection de certains métaux car plusieurs d'entre eux, par coprécipitation, forment des phosphates insolubles lorsque le tabac dans la solution est centrifugé ou filtré. La mucine et des groupes fonctionnels protéiques pouvant chélater les métaux, une formulation incluant ces éléments est plus représentative. Si une formulation contenant les sels appropriés, du phosphate de calcium saturé ou sursaturé, des protéines et de la mucine représente mieux la salive (26), la difficulté de préparation du phosphate de calcium saturé ou sursaturé et le temps nécessaire chaque jour excluent ce composé pour les dosages fréquents. Une formulation de compromis utile pourrait inclure du calcium et du phosphate à 25 % ou plus en dessous du niveau de saturation, de façon à permettre la réfrigération sans précipitation.

Métaux toxiques dans les produits du tabac à fumer

La fumée principale de cigarette, qui est inhalée et traverse la bouche et la gorge, transporte de nombreuses substances dans les poumons, où une partie importante des particules et des substances volatiles est absorbée ou déposée. Un grand nombre de ces substances sont absorbées rapidement à travers les poumons, transférées efficacement dans la circulation sanguine et distribuées rapidement dans tout l'appareil circulatoire. D'autres constituants de la fumée, y compris de 60 à 80 % des particules (29), sont retenus, s'accumulent dans les poumons et se répartissent progressivement entre les voies respiratoires, les tissus et l'appareil circulatoire ou le système lymphatique.

La plupart des ions métalliques et métalloïdes ont une volatilité relativement faible à température ambiante. Le mercure est volatil à l'état de métal pur, mais seules quelques formes ioniques sont volatiles à des températures inférieures à 100°C. La température du tabac incandescent à l'extrémité d'une cigarette peut cependant dépasser 900°C. La fumée inhalée dans la bouche (fumée principale) est à environ 30°C et la température de la fumée latérale, émise à l'extrémité incandescente, retombe à moins de 100°C à 10 cm environ de celle-ci (30). Ainsi, l'extrémité d'une cigarette allumée est assez chaude pour volatiliser de nombreux ions métalliques ou les faire réagir en présence d'autres substances pour former des composés et des complexes volatils. Par conséquent, certains métaux peuvent être présents dans la phase gazeuse sous la forme de métal ou de composés, tandis que d'autres, par condensation, peuvent former une phase particulaire dans la fumée. Si la composition exacte dépend des habitudes tabagiques

individuelles, une bouffée de fumée de cigarette peut comprendre environ 70 % d'air, 17 % d'espèces en phase gazeuse, 8 % de particules et 5 % de composants divers (31). Lorsque la fumée est inhalée ou que la fumée latérale s'élève de la cigarette en panache, la plupart des ions métalliques se condensent avec d'autres matériaux et forment des aérosols, qui renferment une grande partie des particules de la fumée (30).

La fumée de cigarette est une source majeure d'exposition aux particules-fines ultrafines. Cette masse se compose essentiellement de particules d'un diamètre de 0,1 à 1,3 μm , à la fourchette inférieure de la dimension des particules fines (32,33). Si la fraction des particules ultrafines provenant de la fumée du tabac ne constitue pas la plus grande masse, leur petite dimension facilite leur absorption dans les cellules; elles sont beaucoup plus toxiques et causent un stress oxydatif plus important par unité de masse en raison de leur plus grand ratio surface-masse (34).

L'exposition à un métal ou à un métalloïde toxique donné est limitée par sa concentration dans le produit du tabac. Les concentrations des métaux et métalloïdes dans le tabac sont donc proportionnelles aux quantités transportées dans la fumée par les produits de combustion (7-9). Il est plus facile de doser les métaux toxiques présents dans le tabac car les concentrations sont plus élevées que dans la fumée et une machine à fumer n'est pas nécessaire. Bien que de nombreuses études sur les métaux présents dans le tabac (remplissage des cigarettes) aient été publiées, la plupart décrivent mal les méthodes de dosage utilisées et ne donnent que peu ou pas d'informations permettant d'évaluer leur précision; peu d'entre elles décrivent des mesures d'étalonnage appropriées, l'utilisation de normes certifiées ou de tabac ou d'autres feuilles de référence certifiées ou normalisées, éléments indispensables pour garantir l'exactitude et la qualité des données. La présente annexe inclut les rapports les plus récents sur les concentrations de métaux dans le tabac qui, à quelques exceptions près, témoignent au moins d'un minimum d'efforts de précision analytique. Ce tour d'horizon ne doit donc pas être considéré comme exhaustif ni complet.

Dans la plupart des rapports publiés sur les concentrations de métaux dans la fumée de cigarette, des paramètres de fumage-machine standardisés ont été utilisés, sur la base des conditions ISO types (volume de bouffée: 35 ml, durée de la bouffée: 2 s, fréquence des bouffées: 60 s). Peu de résultats ont été obtenus dans les conditions de fumage intense (volume de bouffée: 50 ml, durée de la bouffée: 2 s, fréquence des bouffées: 30 s avec les orifices de ventilation bouchés).

Une fois qu'un métal ou un métalloïde est absorbé dans les poumons, son devenir détermine en grande partie ses effets sanitaires. Des métaux tels que le cadmium et le chrome peuvent s'accumuler et subsister principalement

dans le tissu pulmonaire avec une longue durée de vie biologique (35), une partie pouvant néanmoins être piégée dans le mucus, expectorée ou avalée. La fumée secondaire des cigarettes est une source d'exposition à des substances toxiques pour les personnes qui se trouvent en présence d'un fumeur dans une pièce non aérée. Celles-ci, comme des petits enfants tenus près du fumeur, peuvent être exposées à de faibles concentrations de substances toxiques, parmi lesquelles l'aluminium, le cadmium, le plomb et d'autres métaux, qui sont expirées dans des aérosols humides pendant quelque temps encore après que le fumeur a fini sa cigarette (36).

Effets des métaux sur le plan biologique et sur la santé publique

Relations dose-effet

Une relation dose-effet est une représentation mathématique, pour un organisme, de l'effet d'une exposition à un produit chimique, à des rayonnements ou à un autre facteur d'agression. Cette représentation peut reposer sur divers niveaux d'exposition pour une durée particulière. Avec une durée relativement brève, on parle d'exposition « aiguë ». Par conséquent, à un niveau donné, la relation dose-effet dépend de la durée de l'exposition. Si cette durée est relativement longue ou si l'exposition se répète fréquemment, on parle alors d'exposition « chronique ». La réponse biologique à un facteur d'agression dépend donc à la fois du niveau et de la durée de l'exposition. La réponse à une exposition aiguë peut ne pas être proportionnellement identique à la réponse à une exposition chronique.

Des exemples de réponses biologiques à des expositions aiguës et chroniques à des métaux toxiques dues à la consommation de produits du tabac et à des expositions professionnelles sont donnés ci après. Dans de nombreux cas, les manifestations pathologiques ne sont ni les mêmes, ni aussi intenses en cas d'exposition chronique brève, de faible niveau, par rapport à une exposition aiguë d'un niveau élevé. Ainsi, certaines des conséquences d'une exposition aux métaux décrits ci-après ne sont pas nécessairement dues à une exposition chronique de moindre niveau aux métaux toxiques présents dans les produits du tabac. D'autres facteurs doivent toutefois être pris en compte dans l'évaluation des effets, à savoir la bioaccumulation et la sensibilisation. Si une seule exposition aiguë ou une exposition chronique de faible niveau n'est pas nécessairement suivie d'effets cliniques, la bioaccumulation peut progressivement accroître la réponse pathologique. Plusieurs métaux et métalloïdes décrits ci-après s'accumulent dans les poumons et dans d'autres tissus sous l'effet de la consommation de tabac. Si un tissu est sensibilisé à un métal, une réponse biologique ultérieure sera souvent observée à des concentrations très inférieures. Plusieurs des métaux décrits ci-après sont connus pour leur puissante action sensibilisatrice et certains d'entre eux s'accumulent également dans l'organisme.

Aluminium

Un groupe de travail réuni par le CIRC a trouvé suffisamment de preuves de la cancérogénicité pour l'homme de certaines expositions associées à la production d'aluminium (groupe 1), même si ce n'est pas le cas de toutes les expositions à ce métal (37). On a parfois signalé que l'exposition professionnelle à certaines formes chimiques d'aluminium était responsable de bronchite chronique, de pneumoconiose, de fibrose pulmonaire, de granulomatose et de choc anaphylactique (38–41). Il a été établi que l'aluminium était toxique pour les poumons, les os et le tissu nerveux d'animaux de laboratoire. La sensibilité à la toxicité de l'aluminium pourrait dépendre de l'âge chez l'homme, les enfants étant les plus vulnérables (42).

On a trouvé de l'aluminium dans le condensat de l'air exhalé par des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à des concentrations sensiblement plus élevées que chez les témoins non-fumeurs en bonne santé. En comparaison d'anciens fumeurs et de non-fumeurs, on a observé une augmentation statistiquement significative des concentrations d'aluminium dans le condensat de l'air exhalé par des patients fumeurs atteints de BPCO (36).

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats de dosages des concentrations d'aluminium dans le tabac sans fumée et le tabac de remplissage des cigarettes.

Arsenic

L'arsenic appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogène pour l'homme) (52). Il est largement absorbé après son ingestion orale ou son inhalation et, selon la voie d'exposition, il peut être à l'origine de cancers des poumons, de la peau, d'une sensibilisation cutanée et d'effets cardio-vasculaires. Il est difficile d'établir une corrélation entre l'exposition à l'arsenic et les niveaux mesurés pendant la surveillance biologique car la clairance sanguine est rapide, avec une demi-vie de 3-4 h. L'excrétion urinaire est également fugace (53).

Dans une étude épidémiologique sur les lésions cutanées dues à l'arsenic dans une région du Bangladesh où l'eau des puits en contient des concentrations élevées, 157 femmes qui mâchaient du tabac avaient une augmentation statistiquement significative de l'acide monométhylarsonique, métabolite urinaire, par rapport à 352 femmes ne consommant pas de tabac (intervalle de confiance à 99 %). L'arsenic urinaire total moyen des femmes qui mâchaient du tabac était de 20 µg/l supérieur à celui des femmes ne consommant pas de tabac, mais l'écart n'était plus statistiquement significatif. L'odds ratio moyen des lésions cutanées dues à l'arsenic chez les femmes qui mâchaient du tabac comparé à celui des autres femmes était de 3,8 pour celles dont l'acide monométhylarsonique urinaire se situait dans le tercile inférieur, et de 7,3 et 7,5 pour celles dont l'acide monométhylarsonique urinaire ou l'arsenic

inorganique se situait dans le tercile supérieur, respectivement (54). Si les lésions cutanées peuvent être imputées à l'arsenic présent dans l'eau, les produits du tabac sans fumée semblent avoir eu un effet amplificateur. L'arsenic biologiquement disponible dans les produits du tabac n'était pas considéré comme l'unique cause de l'incidence accrue, mais il est possible qu'il y ait contribué avec d'autres substances toxiques. Dans cette étude, l'odds ratio moyen des lésions cutanées chez les fumeurs de cigarettes de sexe masculin (deux femmes seulement fumaient) était de 4,1 pour ceux qui ne consommaient aucune forme de tabac et de 2,3 pour ceux qui mâchaient du tabac en comparaison des personnes qui ne consommaient aucune forme de tabac. Ces deux chiffres étaient statistiquement significatifs.

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats des dosages des concentrations d'arsenic dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes. Le [Tableau 3](#) résume les résultats des dosages des concentrations d'arsenic dans les particules de la fumée de cigarette obtenus avec les paramètres de fumage ISO et de fumage intense de Santé Canada.

Baryum

L'hypokaliémie est l'effet toxique le plus connu du baryum, un antagoniste des canaux potassiques qui bloque la fuite passive du potassium intracellulaire. Ingré oralement ou inhalé, le baryum peut être à l'origine de tachycardie, d'hypertension et de pneumoconiose granulomateuse. C'est aussi un irritant chimique pour la peau et, selon la concentration de l'exposition, il peut provoquer des lésions cutanées (57,58).

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats des dosages des concentrations de baryum dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes. Une étude utilisant de la salive artificielle pour imiter l'absorption humaine de baryum extractible dans le tabac sans fumée a montré sa facilité d'extraction (26). Si l'efficacité de l'extraction du tabac sans fumée, comme le montre le [Tableau 1](#), était faible dans certains cas, la masse nette de baryum extractible dans la salive artificielle était la plus élevée de tous les métaux examinés.

Béryllium

Le béryllium appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogène pour l'homme) (59). Il est également connu pour provoquer des réactions d'inflammation et de sensibilisation après une exposition cutanée ou par inhalation. Une exposition pulmonaire chronique peut entraîner une béryllose, pneumopathie granulomateuse et fibrogène, s'accompagnant d'un œdème interstitiel et évoluant vers une fibrose obstructive (60).

La concentration du béryllium dans le tabac et, par conséquent, dans les particules de la fumée étant inférieure à celle d'autres métaux, elle reste en général

Tableau 1. Concentrations de métaux et émissions de métaux extractibles signalées dans le tabac sans fumée (µg/g de tabac)

Métal	Pays (référence)									
	Ghana (43)	Canada (27)	Inde (44-46)	États-Unis d'Amérique (47)	États-Unis d'Amérique (26)	Salive artificielle ^a (26)	Phosphate ^a	DTPA, EDTA, DHHA ^a (25)		
Al	3006-5167	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
As	0,108-0,256	0,143- 0,437	0,1-3,5	ND	0,13-0,29	ND	ND	ND		
Ba	110-203	ND	ND	ND	38-158	3,1-19 (3-21 %)	ND	ND		
Be	ND	ND	ND	ND	0,010-0,038	<0,003-0,010 (21-32 %)	ND	ND		
Cd	1,06-1,11	0,30-1,09	0,1-3,1	0,73-1,58	0,66-1,88	0,302-0,508 (21-47%)	5-15 %	81-109 %		
Co	0,056-0,201	ND	ND	ND	0,26-1,22	0,171-0,739 (30-65 %)	ND	ND		
Cr	0,95-1,41	0,71-2,19	5,25-21,9	ND	0,86-3,20	ND	ND	ND		
Cu	18,5-27,7	ND	9,02-61,5	ND	ND	ND	24-39 %	23-54 %		
Fe	2433-6982	ND	354-3213	ND	ND	ND	ND	ND		
Hg	0,007-0,012	ND	0,02-0,11	ND	ND	ND	ND	ND		
Mn	121-139									
Ni	ND	0,84-2,05	1,33-13,1	ND	1,39-2,73	0,370-1,153 (30-46 %)	0-2,5 %	15-64 %		
Pb	ND	0,23-1,20	1,76-13	0,27-2,96	0,28-0,85	<0,13-0,153 (8 %)	ND	ND		

DTPA, acidediéthylène-triamine pentaacétique; EDTA, acide éthylène-diamine tétraacétique; DHHA, dihexylhexanamide; ND, non déclaré
^a Métaux extractibles dans le tabac sans fumée (µg/g de tabac).

Tableau 2. Concentrations de métaux signalées dans le tabac des cigarettes (µg/g de tabac)

Métal	Pays (référence)				
	Canada (8)	Inde (46)	Pakistan (48)	Royaume-Uni (49)	États-Unis (50) États-Unis (51)
Al	ND	ND	431-782	ND	699-1200 ND
As	0,151	ND	0,73-0,86	0,1-0,7	ND 0,250-0,250
Ba	ND	ND	ND	ND	40,7-56,6 68,3-75,1
Be	ND	ND	ND	ND	ND 0,016-0,017
Cd	0,930	0,28-0,87	2,2-4,5	0,5-0,8	ND ND
Co	ND	ND	ND	ND	<0,01-0,94 0,348-0,425
Cr	0,353	2,8-5,0	ND	1,3-3,1	ND 0,484-1,27
Cu	ND	9,01-19,2	ND	11,7-16,2	ND 3,49-4,00
Fe	ND	468-1129	ND	293-576	ND ND
Hg	0,027	ND	ND	ND	ND 0,020-0,021
Mn	ND	ND	ND	ND	155-400 ND
Ni	0,250	7,21-10,2	1,2-2,8	1,1-2,7	ND 1,13-1,18
Pb	0,257	0,79-5,79	1,1-1,6	0,4-0,9	ND 0,604-0,607

en dessous de la limite de détection par les méthodes de dosage appliquées à la fumée du tabac. Les concentrations rapportées dans la littérature ont été mises en tableau (61), mais l'examen des références bibliographiques d'origine montre que ces concentrations correspondaient aux limites de détection des méthodes citées. Aussi est-il difficile d'évaluer l'importance, pour la santé, du béryllium présent dans la fumée du tabac. Dans une étude sur la sensibilisation au béryllium et la béryllose chronique réalisée dans une entreprise d'usinage du béryllium, sur 235 personnes présentant une exposition moyenne pondérée aux particules en suspension dans l'air de 0,024 à 0,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ sur la durée d'une vie, bien en dessous de la limite de l'exposition professionnelle de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ fixée pour prévenir la béryllose chronique, 20 personnes étaient sensibilisées au béryllium (62). La sensibilisation est consécutive à une exposition pulmonaire ou cutanée. Dès lors que la sensibilisation peut être détectée, l'évolution de la maladie obstructive dépend du niveau de l'exposition (63).

Comme l'oxyde, le sulfate de béryllium est une forme ionique insoluble. L'ion béryllium sous forme peu soluble tend à s'accumuler dans les poumons et la concentration augmente jusqu'à atteindre un plateau, lorsque la clairance finit par équilibrer les dépôts lors d'une exposition continue. Une moitié environ du béryllium est éliminée rapidement, principalement par l'intermédiaire du système lymphatique; la partie éliminée plus lentement séjourne plus longtemps dans les poumons et peut contribuer à l'intoxication. Des rates exposées ont eu une clairance moins efficace, une morbidité et une mortalité plus précoces que des animaux non exposés (64). Rhoades and Sanders (65) ont fait état d'une demi-vie de 400 jours pour la clairance de l'oxyde de béryllium dans les poumons de rats. L'inflammation due au béryllium peut donc concerner les fumeurs et les consommateurs de tabac sans fumée.

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats de dosages des concentrations de béryllium dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes; les concentrations signalées dans les références bibliographiques d'origine correspondent toutefois aux limites de détection des méthodes citées (61). L'extraction du tabac sans fumée dans la salive artificielle a donné une concentration mesurable de béryllium extractible pour une seule marque de tabac à priser humecté et pour trois échantillons de tabac en feuilles à mâcher en vente aux États-Unis. Les quatre autres contenaient moins de 0,003 $\mu\text{g}/\text{g}$ de béryllium extractible (la limite de détection; 26). L'efficacité de l'extraction du béryllium était supérieure à celle du baryum.

Cadmium

Le cadmium appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogène pour l'homme) (59). Il est hautement toxique pour les reins, les os, le système nerveux, l'appareil respiratoire et le système circulatoire (66); on associe par ailleurs son accumulation dans le cristallin à la cataracte (67–69). L'augmentation du cadmium sanguin

est étroitement liée à une prévalence accrue de l'artériopathie périphérique (70). Parmi tous les métaux toxiques et cancérigènes présents dans le tabac, le cadmium a l'une des concentrations les plus élevées et, une fois absorbé, il n'est pas rapidement excrété, avec une demi-vie biologique de 13,6 à 23,5 ans (71) et une bioaccumulation progressive (72). De ce fait, c'est l'un des métaux présents dans le tabac les plus étudiés (22,73-76).

Le cadmium rivalise avec le zinc sur les sites de fixation biologiques. Les ratios cadmium-zinc dans le sérum et le tissu prostatique d'hommes en bonne santé ou présentant une hypertrophie prostatique bénigne ont toujours été inférieurs à ceux observés chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate (77). Kazi et al. (78) ont noté une augmentation des concentrations de cadmium et une baisse des concentrations de zinc statistiquement significatives (intervalle de confiance à 99,9 %) dans le sang et les cheveux des patients de sexe masculin atteints d'un cancer de la bouche par rapport aux témoins. Ils ont en outre indiqué que les consommateurs de tabac à mâcher avec de la noix d'arec ou du bétel présentaient des concentrations supérieures pour le cadmium et inférieures pour le zinc dans le sang et les cheveux par rapport aux personnes ne mâchant pas du tabac. Il en allait de même pour les fumeurs, qui avaient des ratios cadmium-zinc plus élevés encore. L'exposition à la fumée du tabac est associée à une exposition accrue au cadmium, comme en témoigne l'augmentation des concentrations de cadmium urinaire (72).

On a signalé des associations entre des concentrations accrues de cadmium urinaire et la parodontolyse (79); l'exposition au cadmium, le tabagisme et le cancer du pancréas (80); et l'exposition au cadmium, le tabagisme et le diabète (81). Une corrélation a été établie entre l'accroissement des niveaux de cadmium dans le tissu pulmonaire et des antécédents de tabagisme, signe que ce métal atteint bien les poumons sous une certaine forme (35). On a observé une augmentation statistiquement significative des concentrations tissulaires en cadmium dans quatre des cinq lobes pulmonaires de fumeurs par rapport aux non-fumeurs. La concentration moyenne de cadmium restait de toute façon plus élevée dans le cinquième lobe des fumeurs par rapport aux non-fumeurs, sans que l'écart soit statistiquement significatif (82). Des niveaux accrus de cadmium dans les graisses de l'organisme (83), dans le sang (84-86), dans les urines (72,84,87) et dans le liquide amniotique (85,88) ont été attribués au tabagisme ou à l'exposition à la fumée secondaire, signe de son absorption systémique à partir des poumons.

On a établi qu'une exposition pulmonaire à des composés de cadmium nébulisés était cause d'emphysème (89). Du cadmium a été trouvé à des concentrations plus élevées dans le condensat de l'air exhalé par des personnes atteintes de BPCO que dans celui de témoins non-fumeurs en bonne santé et à des concentrations plus élevées chez les témoins actuellement fumeurs que

Tableau 3. Concentrations de métaux signalées dans la fumée de cigarette ($\mu\text{g}/\text{cigarette}$)

Métal	Paramètre de fumage (référence)				
	Phillip Morris International ISO (55)	Phillip Morris International Intense (55)	Canada ISO (8)	Canada Intense (8)	Etats-Unis ISO (8)
As	<LOD-0,0055	<LOD-0,0145			
Cd	0,0016-0,101	0,0435-0,1971	0,0576	0,1608	0,0138-0,0624
Hg	0,0011-0,0063	0,0042-0,0107	0,0032	0,0065	
Pb	0,0039-0,0392	0,0257-0,0932	0,0167	0,0372	0,0071-0,0289

LOD, limitée de détection

chez les témoins non-fumeurs. Les statistiques montrent qu'en comparaison avec des anciens fumeurs et des non-fumeurs, il y a une augmentation statistiquement significative des concentrations de cadmium dans le condensat de l'air exhalé par les patients fumeurs atteints de BPCO. On trouve une corrélation positive entre la concentration de cadmium dans le condensat de l'air exhalé et les antécédents de tabagisme en paquets-années (36).

Les Tableaux 1 et 2 résument les résultats des dosages de concentrations de cadmium dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes. Une étude utilisant de la salive artificielle pour imiter l'absorption humaine de cadmium extractible dans le tabac sans fumée a montré la facilité pour extraire ce métal. Les résultats, avec l'efficacité de l'extraction, sont présentés dans le Tableau 1. Celui-ci donne également les valeurs de l'efficacité de l'extraction de Maier et al. (25), qui ont utilisé un tampon phosphate seul ou avec des agents chélateurs tels que le dihexylhexanamide (DHHA), EDTA et DTPA à 0,001 mol/l. Le Tableau 3 résume les résultats des dosages de concentrations de cadmium dans les particules de la fumée de cigarette obtenus avec les paramètres de fumage ISO et de fumage intense de Santé Canada.

La standardisation des émissions de cadmium sur celles de goudron dans les cigarettes des États-Unis a éliminé les écarts significatifs entre les émissions (56). On peut donc attribuer les écarts observés aux niveaux différents de ventilation des filtres. Les niveaux de cadmium transportés dans les particules de la fumée de 21 contrefaçons de deux marques courantes des États-Unis saisies en 2003 et appartenant à six catégories différentes (longueur et minimum de l'émission) étaient entre 2,0 et 6,5 fois plus élevés que dans les marques authentiques achetées en 2003; tous les écarts étaient significatifs (90). Stephens et al. (91) ont signalé des concentrations de cadmium sensiblement plus élevées dans le tabac des cigarettes de contrefaçon saisies au Royaume-Uni que dans les marques authentiques.

Chrome

Le chrome [VI] appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogène pour l'homme) (59). Il provoque également des dermatites allergiques de contact au niveau buccal et cutané et une sensibilisation pulmonaire (92–97). On trouve du chrome [VI] dans la fumée et les cendres de cigarette (98), mais il n'est pas clairement établi s'il provient en totalité de la combustion ou s'il y en a déjà une certaine quantité dans le tabac, du fait d'une absorption à partir du sol.

Si le chrome [III] est un nutriment nécessaire à de faibles concentrations, certains rapports indiquent qu'une exposition importante peut aussi entraîner une sensibilisation allergique de contact (95). Sógor et al. (98) ont signalé la présence de chrome [VI] dans les cendres de cigarette et observé que le chrome [III] était quantitativement oxydé en chrome [VI] lorsqu'il était réduit en cendre à 800°C dans un four à moufle, sa digestion dans de l'acide le réduisant en chrome [III]. L'essentiel du chrome [VI] a été trouvé dans la cendre. Si l'on suppose généralement que l'essentiel du chrome présent dans le tabac se trouve au degré [III] d'oxydation (98), il est établi que les oxydes de manganèse oxydent le chrome [III] en chrome [VI] dans le sol et les solutions (99). Du manganèse à un ou plusieurs degrés d'oxydation étant transporté dans les particules de la fumée, il peut aussi être présent à un certain niveau dans la salive, dans les gouttelettes en suspension dans la fumée et sur les surfaces humides des poumons.

Une corrélation a été établie entre l'accumulation de chrome dans le tissu pulmonaire et des antécédents de tabagisme, confirmant qu'il parvient aux poumons sous une forme ou une autre (35). Les concentrations de chrome dans les tissus pulmonaires excisés de fumeurs étaient sensiblement plus élevées que pour les non-fumeurs, et ce dans les cinq lobes examinés (82). Il n'est cependant pas clairement établi dans quelles proportions le chrome [III] et le chrome [VI] s'accumulent. Les études réalisées à ce jour se sont basées sur des dosages par différence, donnant à penser que les résultats montrent effectivement la formation du chrome [VI] et son éventuel transport dans les particules de la fumée. La déduction d'un résultat des écarts entre les dosages d'éléments distincts ou les résultats de procédures de dosage distinctes est souvent utilisée à défaut d'une méthode de dosage direct. La présence de chrome dans la fumée du tabac pose donc un problème de santé mais, faute d'une caractérisation suffisante du degré d'oxydation du chrome, il est actuellement difficile de déterminer toutes les conséquences d'une exposition orale, pulmonaire ou systémique pour la santé.

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats des dosages de concentrations de chrome dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes.

Cuivre

Le cuivre est un nutriment nécessaire à de faibles concentrations. Inhalé, c'est un irritant respiratoire, responsable d'une migration alvéolaire des macrophages, d'une éosinophilie, de la formation de granulomes histiocytaires et non caséeux contenant des inclusions de cuivre, d'une fibrose pulmonaire, et de la formation de nodules fibro-hyalins semblables à ceux qui sont observés en présence de silicose consécutive à une importante exposition par inhalation dans l'industrie (100). Comme le fer, le cuivre est un métal agissant à la fois comme oxydant et réducteur (couple redox). Le fer étant présent dans le tabac à des concentrations plus élevées que le cuivre, la pertinence de l'activité redox n'est examinée que pour le fer.

Bien que le cuivre ait été signalé à des concentrations sensiblement plus faibles dans le condensat de l'air exhalé par les personnes atteintes de BPCO que dans celui des témoins non-fumeurs en bonne santé (36), on a observé une élévation statistiquement significative des concentrations dans le sang des fumeurs par rapport à celui des non-fumeurs (101).

Les **Tableaux 1** et **2** résument les résultats du dosage des concentrations de cuivre dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes. Le Tableau 1 montre également l'efficacité de l'extraction avec un tampon phosphate seul ou avec des agents chélateurs tels que DHHA, EDTA et DTPA à 0,001 mol/l.

Fer

Le fer est un nutriment nécessaire à de faibles concentrations; on sait toutefois qu'il catalyse la formation du radical hydroxyle hautement réactif à partir de l'ion superoxyde et du peroxyde d'oxygène (réaction de Fenton en deux étapes) (102). Par conséquent, le fer inhalé favorise l'apparition de lésions pulmonaires dues aux radicaux libres.

Thompson et al. (103) ont observé que les charges de fer intracellulaire dans les prélèvements obtenus par lavage broncho-alvéolaire chez des fumeurs asymptomatiques et des fumeurs atteints de bronchite chronique étaient beaucoup plus élevées que celles des non-fumeurs inclus dans l'étude. La charge de fer extracellulaire dans les prélèvements obtenus par lavage alvéolaire chez des personnes atteintes de bronchite chronique était également supérieure à celle des non-fumeurs. Les macrophages alvéolaires réduisent les fortes charges de fer pulmonaire en prélevant le fer extracellulaire libre et en séquestrant le fer [III] associé à la ferritine et, dans une moindre mesure, à la transferrine. À mesure qu'augmente la charge de fer intracellulaire, la ferritine saturée en fer précipite dans les cellules sous forme d'hémosidérine. Wesselius, Nelson et Skikne (104) ont montré que les macrophages alvéolaires chargés en fer provenant de petits et de gros fumeurs libéraient des concentrations plus élevées de fer et de ferritine soluble *in vitro* que les macrophages de non-fumeurs. Moreno

et al. (105) ont montré l'importance physiologique de la libération de fer et de ferritine des macrophages alvéolaires en établissant que les extraits aqueux de la fumée de cigarette pouvaient réduire le fer [III] et provoquer sa libération de la ferritine. L'adjonction de superoxyde dismutase a intensifié la libération de fer. Boyer, Clarke et LaRoche (106) ont modélisé les effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette et observé que les composés phénoliques des végétaux entraînaient la réduction et la libération du fer de la ferritine. Ghio et al. (107) ont observé que les concentrations de fer, ferritine, ferritine sérique et fer non hémique dans les poumons et le foie augmentaient chez les rats après exposition à la fumée de cigarette. On a signalé une baisse statistiquement significative des concentrations de fer dans le condensat de l'air exhalé par des personnes atteintes de BPCO par rapport à des témoins non-fumeurs en bonne santé (36), mais Padmavathi et al. (108) ont trouvé une hausse statistiquement significative des concentrations de fer dans le sérum de fumeurs de longue date par rapport aux non-fumeurs, en concordance avec les résultats obtenus par Ghio et al. (107) chez les rats et chez l'homme. Ces études montrent que la potentialisation de l'oxydoréduction du fer contribue au stress oxydatif et aux lésions pulmonaires dues au tabagisme. Il a été établi que la présence de fer à l'état de traces dans les particules augmente la réaction inflammatoire des poumons à la silice (109–112).

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats du dosage des concentrations de fer dans le tabac sans fumée et le tabac des cigarettes.

Plomb

Le plomb appartient au groupe 2A du CIRC (probablement cancérigène pour l'homme) (113). Il est aussi hautement neurotoxique et on associe de faibles niveaux d'exposition au plomb à des effets neurologiques prénatals préjudiciables et à d'autres effets nocifs pour le développement. Même chez l'adulte, on a établi un lien entre de faibles concentrations sanguines de plomb, considérées comme acceptables (<10 µg/dl) et une élévation de la tension artérielle systémique, ainsi qu'une baisse du débit de filtration glomérulaire (114). Il s'accumule dans les os pendant toute la durée de la vie. Bien que la corrélation soit plus étroite entre les concentrations du plomb dans les os et ses effets pathologiques, on a peu de résultats disponibles, les prélèvements osseux étant plus invasifs que ceux de sang ou d'urine.

Il y avait une augmentation statistiquement significative des concentrations tissulaires en plomb dans quatre des cinq lobes pulmonaires de fumeurs par rapport aux non-fumeurs; dans le cinquième lobe, la concentration moyenne de plomb était aussi plus élevée pour les fumeurs que pour les non-fumeurs, mais l'écart n'était pas statistiquement significatif (82). On a associé au tabagisme l'accumulation de plomb dans le sang et le liquide amniotique chez

des femmes (85) et dans le cordon ombilical de nouveau-nés (115,116). Aux États-Unis, un lien a été établi entre l'élévation du plomb sanguin et une exposition à la fumée secondaire (117).

Du plomb a été signalé à des concentrations plus élevées dans le condensat de l'air exhalé par des personnes atteintes de BPCO que dans celui des témoins non-fumeurs de même que dans celui de fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs. Comparés à des anciens fumeurs et à des non-fumeurs, il y a une augmentation statistiquement significative des concentrations de plomb dans le condensat de l'air exhalé par des patients fumeurs souffrant de BPCO (36).

La standardisation des émissions de plomb dans la fumée des cigarettes aux États-Unis sur celles de goudrons a éliminé tous les écarts statistiquement significatifs entre les catégories d'émissions de fumée; bien que les écarts entre les catégories d'émissions de fumée normale et ultralégère concernant la concentration de plomb standardisée sur la nicotine dans les particules de la fumée soient restés appréciables, ils ne parvenaient pas à être statistiquement significatifs, que ce soit entre les catégories normales et ultralégères ou entre les catégories légères et ultralégères. Les différences de concentrations de plomb comparées dans des variétés identiques achetées en 2004 n'étaient pas statistiquement significatives par rapport aux variétés comparables de 2002 des marques analysées, à une exception près (56). Les concentrations de plomb dans les particules de la fumée principale de 21 contrefaçons de deux marques courantes aux États-Unis saisies en 2003 et appartenant à six catégories différentes (longueur et diffusion minimale de fumée) étaient entre 3,0 et 13,8 fois plus élevées que dans les marques authentiques achetées la même année, soit des écarts statistiquement significatifs (90). Stephens et al. (49) ont signalé des concentrations de plomb significativement plus élevées dans le tabac des cigarettes de contrefaçon saisies au Royaume-Uni que dans les marques authentiques.

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument les résultats de dosages des concentrations de plomb dans le tabac sans fumée et dans le tabac des cigarettes. Une étude utilisant de la salive artificielle pour imiter l'absorption humaine du plomb extractible dans le tabac sans fumée a montré que l'extraction du plomb n'était pas aisée (26). Les résultats ainsi que les valeurs relatives à l'efficacité de l'extraction figurent dans le [Tableau 1](#). Le [Tableau 3](#) résume les résultats des dosages des concentrations de plomb dans les particules de la fumée de cigarette obtenus avec les paramètres de fumage ISO et de fumage intense de Santé Canada.

Manganèse

Bien que le manganèse soit un nutriment nécessaire à faible dose, il est neurotoxique à de fortes concentrations. Il arrive que les symptômes de la

neurotoxicité ne soient pas observables immédiatement et, souvent, ils ne deviennent cliniquement détectables qu'après une exposition sur le long terme (118). Leikauff (119) a cité l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis d'Amérique signalant qu'elle soupçonnait les composés du manganèse d'induire ou d'exacerber l'asthme.

Les degrés d'oxydation du manganèse les plus courants sont +2, +3, +4, +6 et +7 (manganèse [II], [III], [IV], [VI] et [VII]), bien qu'on observe aussi le degré d'oxydation +5 à la suite d'une dismutation à partir des degrés +4 et +6. Le manganèse [II] est le degré d'oxydation le plus stable (120) et l'un des états impliqués dans le cycle redox Mn [III]-Mn [II] en tant que cofacteur pour les métallo-enzymes, comme la superoxyde dismutase humaine. On a retrouvé des complexes de manganèse [II] dans le tabac (121). Bien que l'on trouve habituellement le manganèse [II] à de plus fortes concentrations que d'autres métaux, les études sur les produits du tabac en parlent moins fréquemment en raison des difficultés d'analyse. Le manganèse [IV] est moins courant dans les systèmes biologiques mais existe sous des formes liées à des complexes, comme dans les protéines du photosystème II des végétaux (122) et dans certains systèmes bactériens dans lesquels il y a oxydation systématique du manganèse (123,124). Les degrés [III] et [IV] d'oxydation sont en général plus toxiques, de même que les degrés d'oxydation plus élevés dans les formes non complexes. Les degrés d'oxydation [III], [IV], [V], [VI] et [VII] ont un fort pouvoir oxydant: dans le sol, les oxydes du manganèse oxydent le chrome [III] en chrome [VI] (99). De nouvelles études sont nécessaires pour élucider les relations complexes entre le tabac, l'oxydation du manganèse et le métabolisme de la fumée du tabac, la circulation, l'absorption dans le cerveau et les effets neurologiques.

Matusch et al. (125) ont montré que, dans l'encéphale normal de souris, le manganèse se concentre dans l'hypothalamus médian, le noyau rouge, le noyau oculomoteur accessoire et le locus niger. Reaney et al. (126) ont établi que le manganèse [II] s'accumule dans tout l'encéphale du rat, mais Gómez et al. (127) ont découvert que les concentrations en manganèse dans ce tissu diminuaient avec la durée d'exposition à de très fortes concentrations en aluminium. Or la fumée de cigarette transporte à la fois de l'aluminium et du manganèse, et Uz et al. (128) ont signalé que la teneur sérique en manganèse était en général plus faible chez le fumeur que chez le non-fumeur. Il faut approfondir l'étude de la nature, encore mal caractérisée, du lien entre la consommation des produits du tabac, les concentrations de manganèse dans la circulation et les interactions éventuelles entre le manganèse et d'autres métaux pour ce qui est de la neurotoxicité.

Dans une étude généralement bien conçue, Bast-Pettersen et Ellingsen (129) ont découvert une augmentation des tremblements chez les fumeurs

professionnellement exposés au manganèse par rapport aux non-fumeurs. Ils ont pu faire la distinction clinique entre les tremblements attribuables au seul manganèse et le tremblement du fumeur.

Les [Tableaux 1 et 2](#) résument certains résultats des analyses des concentrations en manganèse dans le tabac sans fumée et le tabac à cigarettes.

Mercur

On ne considère pas en général que le mercure soit cancérogène, mais il est fortement toxique pour l'appareil reproducteur et le système nerveux, sous forme métallique, organique ou inorganique (6,130). On associe au mercure des amalgames dentaires une sensibilisation et des lésions intrabuccales lichénoïdes dans certains cas (131,132). Le mercure métallique et ses composés ont été inscrits dans une liste de 33 polluants de l'air préoccupants en raison de leur toxicité et de leur action irritante sur les voies respiratoires, susceptible d'exacerber l'asthme (119).

Les [Tableaux 1 et 2](#) résument certains résultats des analyses des concentrations de mercure dans le tabac sans fumée et le tabac à cigarettes. Le [Tableau 3](#) résume certains résultats des analyses des concentrations de mercure dans les particules de la fumée de cigarette obtenus avec les paramètres de fumage ISO et de fumage intense de Santé Canada.

Nickel et cobalt

Bien que le cobalt et le nickel soient tous deux des nutriments nécessaires à l'état de traces, le nickel appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogène pour l'homme) (133) et le cobalt au groupe 2B du CIRC (peut-être cancérogène pour l'homme) (134,135). Nous étudions ces deux métaux ensemble car, bien que le cobalt ne soit pas considéré comme un agent cancérogène aussi puissant et qu'il ne soit pas en général présent dans le tabac à des concentrations aussi élevées que le nickel, les deux entraînent une sensibilisation immunologique, se traduisant par une allergie de contact au niveau épidermique et buccal, une dermatose de contact, des inflammations pulmonaires, des pneumoconioses et de l'asthme (93,96,97,136–138). Une fois qu'un sujet est sensibilisé à l'un des deux métaux, on observe souvent une sensibilisation immunologique croisée avec l'autre, les deux partageant la même voie d'activation inflammatoire endothéliale (136,139–141). Bien que le lipopolysaccharide soit le ligand naturel du récepteur de type Toll 4 humain, qui participe à la réponse inflammatoire, le nickel [II] active directement les cascades de signaux pro-inflammatoires en se liant à ce récepteur (142). Dolovich, Evans et Nieboer (143) ont identifié un mécanisme additionnel grâce auquel l'inflammation induite par la sensibilisation au nickel se produit: la liaison sur le site de fixation du cuivre sur l'albumine sérique humaine et la

sensibilisation au complexe métal-protéine qui en résulte. Le cobalt pourrait entrer en compétition avec le nickel pour se lier à l'albumine sérique et au complexe anticorps.

On a rapporté que, dans les cinq lobes pulmonaires, les concentrations tissulaires en nickel étaient sensiblement plus élevées chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (82). On a retrouvé le nickel dans des échantillons de placenta à des concentrations nettement plus fortes chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (88), ce qui indique une absorption systémique probable à partir des poumons.

Les [Tableaux 1](#) et [2](#) résument certains résultats des analyses des concentrations de cobalt et de nickel dans le tabac sans fumée et le tabac à cigarettes. Une étude utilisant de la salive artificielle pour imiter l'absorption par l'homme du cobalt et du nickel extractibles à partir du tabac sans fumée a révélé que les deux métaux étaient facilement extraits (26). Le [Tableau 1](#) montre les résultats de l'efficacité de l'extraction, avec les valeurs pour le tampon phosphate seul ou avec des agents de chélation DHHA, EDTA et DTPA à 0,001 mol/l.

Polonium-210 et plomb-210

On a montré que le polonium était transporté dans la fumée du tabac (144,145). Les calculs de Desideri et al. (146), se basant sur une rétention minimale du polonium-210 et du plomb-210 dans la fumée du tabac par le filtre, tendent à indiquer que le tabagisme pourrait apporter une part considérable de la dose totale provenant de l'exposition évitable à la radioactivité naturelle.

Le polonium-210 et le plomb-210, des produits radioactifs de la désintégration du radon, appartiennent au groupe 1 du CIRC (cancérogènes pour l'homme) (147). Le polonium-210 est le seul isotope du polonium issu de la désintégration du radon ayant une demi-vie dépassant 1 s (138 jours). Le plomb-210 émet avant tout des rayons β et c'est le seul isotope du plomb issu du radon dont la demi-vie dépasse 11 h (22,26 ans). Ce sont donc les seuls isotopes du polonium et du plomb pour lesquels l'étude dans le tabac ou la fumée est faisable. Les rayons α émis par le polonium-210 se composent de particules à très haute énergie et constituent donc une menace ionisante et mutagène pour les tissus épithéliaux, pulmonaires et autres après absorption. Par conséquent, le polonium-210 est à l'origine de la plus grande part de la menace pour la santé associée à l'exposition au radon et à ses produits de désintégration. Bien qu'on les retrouve à de faibles concentrations dans la fumée du tabac, le polonium-210 et le plomb-210 représentent de graves dangers pour la santé (147,148).

Le [Tableau 4](#) résume certains résultats des analyses des concentrations en polonium-210 et en plomb-210 dans le tabac sans fumée et le tabac à

cigarettes. Les concentrations extractibles à partir du tabac sans fumée dans la salive humaine sont également récapitulées dans le [Tableau 4](#). Les calculs de l'exposition, sur la base des quantités de polonium-210 et de plomb-210 apportées par la fumée des cigarettes chinoises, ont montré que, pour les fumeurs, la consommation de cigarettes est la principale source d'exposition à ces métaux radioactifs.

Silicium

Le silicium est absorbé par les végétaux à partir du sol sous la forme disponible, en général du kaolin (silicate d'aluminium). Celui-ci s'accumule dans les plantes hautes et semble jouer un double rôle dans la physiologie végétale, au niveau de la structure et de la résistance au stress (154). Les concentrations en silicate dans les plantes dépassent la solubilité et il se forme des « phytolithes » biogéniques (155), constitués de manière prédominante par des polymères de silice (SiO_2).

La silice cristalline, inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite (des formes de SiO_2), appartient au groupe 1 du CIRC (cancérogènes pour l'homme) (156). Lorsque la fumée du tabac est inhalée, elle transporte des silicates sous forme de silicate d'alumine et de particules de silice et l'on retrouve des particules de silicate d'alumine à de fortes concentrations dans les poumons des fumeurs (157). Lynn et al. (158) ont rapporté que des échantillons de lavage broncho-alvéolaire provenant d'un patient atteint de pneumopathie contenaient 10^{11} macrophages noirs avec des lysosomes proéminents contenant du carbone amorphe, des particules denses arrondies et des cristaux de silicate d'alumine en forme d'aiguilles, pour lesquels aucune autre origine que le tabagisme n'a pu être établie. Choux et al. (159) ont décrit la composition de nombreuses particules de silicate dans les macrophages alvéolaires d'un patient souffrant d'une fibrose pulmonaire associée au tabagisme comme étant des inclusions sous forme de fibres, d'aiguilles ou de lames mesurant 0,2-2 μm . L'aluminium et le silicium en étaient les principaux composants élémentaires, correspondant à la composition de la kaolinite; il y avait aussi du fer et du soufre. Brody et Craighead (160) ont décrit des « inclusions lysosomales des fumeurs » dans les macrophages et les lymphocytes interstitiels et alvéolaires, constituées de manière prédominante par du silicate d'alumine avec des structures en forme de plaques, et ils ont évoqué leur participation à l'apparition de la fibrose pulmonaire. Heckman et Lehman (161) ont signalé que des cellules épithéliales pulmonaires de rats chroniquement exposées à la fumée du tabac renfermaient des inclusions cytoplasmiques allongées. Les macrophages avaient des inclusions semblables, mais plus grandes, composées de silicium, d'aluminium, de phosphore, de fer et de soufre. Il apparaît donc que les particules porteuses de silicates de métaux constituent une part majeure des particules observées dans les poumons des

Tableau 4. Concentrations en polonium-210 et en plomb-210 en mBq/g de tabac et quantités apportées par le tabac sans fumée et le tabac à cigarettes

Produit du tabac	Pays (référence)							
	États-Unis d'Amérique (47)	États-Unis d'Amérique (49)	Brésil (150)	Grèce (152)	Grèce (152)	Italie (146)	Chine (153)	
Tabac sans fumée								
Polonium-210	5,9-24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Plomb-210	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Extractible par la salive								
Polonium-210	ND	8,7-13,9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Plomb-210	ND	8,6-13,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Tabac à cigarettes								
Polonium-210	ND	ND	10,9-27,4	ND	3,6-17,0	6,84-17,49	18-29	
Plomb-210	ND	ND	11,9-30,2	6,3-18,2	7,3-16,7	ND	17-24	
Apports par la fumée (mBq/cigarette)								
Polonium-210	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3,0	
Plomb-210	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,85	

ND, non déclaré

fumeurs. Comme nous l'avons décrit plus haut, la présence de traces de fer augmente la réponse inflammatoire pulmonaire à la silice (109–112). Il peut arriver aussi que des non-fumeurs soient exposés à la silice dans l'environnement, mais à un degré bien moindre, sauf en cas d'exposition professionnelle à des concentrations élevées (162).

De nombreux instruments ne permettent pas un dosage aisé du silicium dans le tabac ou la fumée. Rhoades et White (163) ont signalé des teneurs en silicium <0,07-0,39 µg/cigarette dans les particules transportées par la fumée provenant de trois cigarettes différentes: une cigarette de référence 1R4F, une cigarette légère et une cigarette ultralégère fumées dans des conditions « extrêmes ».

Implication possible des métaux dans les inflammations buccales après consommation de tabac sans fumée

L'exposition à certains des métaux que nous venons d'étudier en relation avec la consommation du tabac a d'autres effets indésirables pour la santé que la cancérogénicité. Comme nous l'avons vu, le béryllium, le chrome, le cobalt, le mercure et le nickel sont connus pour provoquer une sensibilisation aboutissant à une inflammation allergique de contact. L'exposition de la bouche à certains métaux peut aussi avoir des effets sur la santé. On a montré en particulier que la sensibilisation buccale au cobalt, au nickel, au mercure et à d'autres métaux utilisés en dentisterie entraînait une stomatite allergique de contact, des arthralgies, des épidermoréactions positives aux tests d'allergie aux métaux et d'autres manifestations systémiques chez certains sujets (132). Amini et al. (164) ont établi qu'il y avait une augmentation statistiquement significative des concentrations de nickel dans les cellules de la muqueuse buccale des patients portant des appareils orthodontiques fixes par rapport à ceux qui n'en ont pas. Leurs résultats démontrent que l'exposition buccale au nickel n'est pas seulement superficielle: les cellules de la muqueuse l'absorbent également à partir de la salive.

Kazi et al. (78) ont signalé une augmentation des concentrations de cadmium et une baisse des concentrations de zinc statistiquement significatives dans le sang et les cheveux des hommes atteints de cancers de la bouche par rapport aux « sujets de référence ». De plus, les consommateurs de tabac à mâcher avec de la noix d'arec ou du bétel avaient dans le sang et les cheveux de plus fortes concentrations de cadmium et de plus faibles concentrations de zinc que ceux qui ne consomment pas de tabac à mâcher. Une étude distincte a rapporté des observations similaires pour les femmes souffrant d'un cancer de la bouche (167). Ces études indiquent que la consommation orale ou alimentaire du cadmium à partir des produits du tabac sans fumée entraîne une élévation du rapport cadmium/zinc dans le sang et les cheveux pour les personnes utilisant ces produits. Elles illustrent aussi le risque pour la santé provenant d'une absorption cumulative d'un métal cancérogène à partir du

tabac sans fumée ou de la fumée de tabac, alors qu'une seule exposition (parfois analysée comme un moyen de réduire le plus possible les risques pour la santé) poserait probablement un risque minimal.

Certaines associations d'agents irritants, de toxines et d'allergènes présents dans le tabac sans fumée provoquent l'inflammation de contact observée à la suite de sa consommation. La cavité buccale a une paroi constituée d'une muqueuse richement vascularisée, dont certaines parties ont une sensibilité unique aux irritants pouvant pénétrer facilement dans le tissu (166). La sensibilisation ou la toxicité résultant de l'exposition aux métaux extraits par la salive dans le tabac à proximité des tissus de la cavité buccale pourrait contribuer de manière non négligeable à l'hyperkératose, à la leucoplasie, à l'érythroplasie et aux autres lésions inflammatoires observées à la suite de la consommation du tabac sans fumée, en raison de la similitude des lésions provoquées par les métaux seuls et par le tabac sans fumée. Les modifications de concentration et de distribution de la métallothionéine dans la muqueuse buccale, accompagnées de la dysplasie caractéristique avec leucoplasie, apportent une autre preuve à l'appui de cette possibilité. Les concentrations de métallothionéine, ainsi que sa distribution cellulaire et intracellulaire, depuis les couches superficielles jusqu'aux couches profondes de la muqueuse, sont nettement différentes dans le cas d'une muqueuse buccale non dysplasique et d'une muqueuse modérément dysplasique avec une leucoplasie (167). Au cours de l'inflammation, il semble que la muqueuse buccale se protège en empêchant les métaux toxiques de se lier à la métallothionéine. Feron et al. (168) et Mueller (169) ont décrit le risque de cancérogenèse résultant de l'inflammation chronique de divers tissus épithéliaux ou muqueuses, que la cause en soit une irritation, une allergie ou autre chose. L'inflammation chronique de la cavité buccale est donc une conséquence de la consommation de tabac sans fumée, et elle est due à l'exposition aiguë ou chronique aux métaux seuls ou en association avec d'autres composants.

Tabagisme, métaux, inflammation et sensibilisation

Geiser et al. (170) ont exposé des poumons de rats à 4-5 µg de particules insolubles ultrafines (<0.1 µm) d'oxyde de titane et ont observé qu'elles se sont largement distribuées sur les parois lumineuses des voies aériennes et des alvéoles, dans tous les compartiments tissulaires et les cellules, ainsi que dans les vaisseaux capillaires. Ils en ont déduit que ces particules n'étaient pas absorbées par endocytose mais par diffusion. Ferin et Oberdörster (171) concluent cependant que les particules qui ne sont pas phagocytées par les macrophages alvéolaires sont absorbées par endocytose dans les cellules épithéliales des alvéoles. Ils ont observé que l'augmentation du nombre de particules (pour l'essentiel une condition de la surcharge particulaire) ou de la taille des particules favorisait la pénétration interstitielle associée à

l'inflammation. Par conséquent, la dose, la taille et la composition des particules (voir plus bas) pourraient affecter dans une certaine mesure la réponse et le mécanisme de clairance. Comme nous l'avons déjà vu, la diminution de la taille des particules accroît le stress oxydatif potentiel par unité de masse, en raison de l'augmentation du rapport entre la surface et la masse pour les particules ultrafines, de leur plus grande absorption par les cellules épithéliales et du phénomène de transcytose(34).

Il existe des preuves biochimiques et pathologiques solides établissant que la sensibilisation et l'inflammation des voies aériennes, y compris l'inflammation atopique, sont des conséquences de l'exposition aux particules de la fumée du tabac. Le lien semble de plus en plus démontré entre, d'une part, la fumée principale et la fumée latérale et, d'autre part, les maladies provoquées par le stress oxydatif et l'inflammation, comme conséquence directe de l'activité des neutrophiles, des macrophages, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des basophiles et comme conséquence immunologique humorale de la sensibilisation.

Rumold et al. (174) ont étudié la sensibilisation des souris (C57BL/6) immunologiquement mauvaises répondeuses exposées à de l'ovalbumine en nébulisation avec ou sans inhalation concomitante de fumée latérale. L'exposition à celle-ci a induit la sensibilisation à l'ovalbumine, comme on l'observe avec l'immunoglobuline E spécifique de l'antigène, alors qu'il n'y a pas de sensibilisation détectable chez les souris exposées à la seule ovalbumine. En renouvelant l'épreuve, on a détecté une augmentation significative des teneurs en cytokines pro-inflammatoires GM-CSF et IL-2 dans les échantillons de lavage broncho-alvéolaire, même chez les animaux exposés à la seule fumée latérale.

Lors d'une étude sur 70 personnes, Goel et al. (175) ont signalé des concentrations sériques en immunoglobuline E sensiblement plus élevées chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs ou les non-fumeurs. En nombre absolu, il n'y avait pas de différence nette dans la numération des éosinophiles chez les fumeurs et les anciens fumeurs; en revanche, elle était significativement plus élevée pour ces deux catégories que pour les non-fumeurs. Aucune obstruction nette des voies aériennes n'a été mesurée chez les non-fumeurs; en revanche, il y avait une obstruction sensiblement plus grande chez les fumeurs et les anciens fumeurs. On a révélé chez ces derniers une obstruction nettement plus importante des voies aériennes que chez les fumeurs actuels.

Gilmour et al. (176) ont indiqué que l'exposition intratrachéale de rats aux particules des cendres volantes résultant de la combustion du pétrole (ROFA) ou aux éléments métalliques qu'elles contiennent (nickel, vanadium) ont provoqué une inflammation pulmonaire significative (augmentation des teneurs en protéines, du TNF- α , migration des monocytes et des granulocytes) et

qu'elle avait un effet adjuvant pour la sensibilisation aux acariens des poussières de maison, avec la production d'immunoglobuline E. Lambert et al. (177) ont montré que les constituants métalliques solubles des particules étaient les médiateurs de la sensibilisation renforcée. Plus spécifiquement, on a observé une augmentation du nombre des éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire en réponse aux particules ou au fer au cours de la sensibilisation. L'activité de l'immunoglobuline E spécifique des acariens de poussière était plus grande dans les groupes exposés aux particules, au nickel ou au vanadium.

Carter et al. (178) ont étudié les effets inflammatoires de 5-200 $\mu\text{g/ml}$ de particules sur les cellules épithéliales humaines normales des bronches et ont observé l'induction et l'expression des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL-8. Ces particules se composaient, par rapport à la masse, de 2,6 % de carbone et d'hydrogène, 18,8 % de vanadium, 3,75 % de nickel, 3,55 % de fer et de diverses substances. Deux heures après l'exposition, on a détecté l'ARNm pour IL-6 et IL-8 à des concentrations sensiblement plus élevées dans les cellules exposées à 5 $\mu\text{g/ml}$ ou plus de particules par rapport aux cellules exposées au seul tampon. À 24 h, la protéine IL-8 a été décelée à des teneurs nettement plus élevées dans les cellules exposées à 5 $\mu\text{g/ml}$ ou plus de particules; et la protéine IL-6 à un niveau sensiblement plus élevé dans les cellules exposées à 50 $\mu\text{g/ml}$ ou plus de particules par rapport aux cellules exposées au seul tampon. L'ARNm du TNF- α a augmenté après une exposition de 2 h à 50 $\mu\text{g/ml}$ ou plus de particules, et la protéine TNF- α s'est élevée après 24 h. La production de cytokines a été inhibée en incluant un chélateur de métaux, la déféroxamine. Les auteurs en concluent que les métaux présents dans les particules induisent la production et la libération des médiateurs inflammatoires dans l'appareil respiratoire.

Schaumann et al. (179) ont instillé dans les segments pulmonaires contrôlatéraux de 12 volontaires sains des suspensions de 100 μg de particules ($\text{PM}_{2,5}$) correspondant à celles de l'environnement et prélevées dans deux villes allemandes. Les deux instillations ont augmenté le nombre des leucocytes dans le lavage broncho-alvéolaire après 24 h, tandis que les particules de l'une des deux villes ont également accru sensiblement l'afflux de monocytes, de TNF- α et d'IL-6 dans le liquide de lavage, ainsi que la production de radicaux libres dans les cellules du lavage. Les auteurs en ont conclu que l'augmentation de l'inflammation était due à la concentration plus élevée en métaux de transition dans les $\text{PM}_{2,5}$ de la deuxième ville. Les concentrations moyennes en métal dans la suspension de $\text{PM}_{2,5}$ de cette ville étaient les suivantes: 692 $\mu\text{g/l}$ de zinc, 124 $\mu\text{g/l}$ de cuivre, 94 $\mu\text{g/l}$ de fer, 17 $\mu\text{g/l}$ de nickel, 9 $\mu\text{g/l}$ de vanadium, 8 $\mu\text{g/l}$ de plomb, 3 $\mu\text{g/l}$ de chrome et 0,4 $\mu\text{g/l}$ de cadmium. Aussi peut-on s'attendre à une induction de l'inflammation déjà à de faibles concentrations de métaux.

Sanders et al. (180) ont montré que les particules de poussière d'oxyde de nickel [II] et d'oxyde de chrome [III] étaient avant tout phagocytées par les macrophages alvéolaires chez les hamsters, une petite fraction restant dans la lumière de l'alvéole. On a retrouvé une fraction encore plus faible dans les neutrophiles de hamsters également exposés à la fumée de cigarette, ainsi que dans l'épithélium alvéolaire de type I mais pas de type II. Les auteurs ont indiqué avoir rarement observé des neutrophiles dans la lumière des alvéoles des hamsters exposés uniquement à l'oxyde de nickel et signalé que la vacuolisation était plus courante dans les macrophages d'animaux également exposés à la fumée de cigarette. Les macrophages alvéolaires pourraient jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Regland et al. (181) ont rapporté un lien solide entre le tabagisme et l'allergie au nickel.

La charge excessive en fer particulaire dans les poumons résultant du tabagisme a été étudiée en examinant des échantillons de lavage broncho-alvéolaire de 27 sujets en bonne santé, comportant neuf non-fumeurs, neuf petits fumeurs et neuf gros fumeurs (104). Par rapport aux non-fumeurs, les auteurs ont observé trois fois plus de macrophages chez les petits fumeurs et huit fois plus chez les gros fumeurs. Aucun des non-fumeurs n'avait de fer détectable (limite de détection dans le liquide de lavage de 10 ng/ml), alors que la concentration moyenne en fer dans le liquide de lavage se situait à 12,5 ng/ml pour les petits fumeurs et 49,7 ng/ml pour les gros fumeurs. Par rapport aux non-fumeurs, les auteurs ont observé dans le liquide de lavage 7,7 fois plus de ferritine chez les petits fumeurs et 31,3 fois plus chez les gros fumeurs. On a montré que le fer de surface accroissait la réponse inflammatoire à la silice dans les poumons de rats par rapport à la silice seule (109–112).

Lin et al. (182) ont étudié la pneumopathie obstructive chez 6726 personnes au cours de la National Health Assessment Nutrition Examination Survey (III), publiée par les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, après avoir exclu diverses affections. L'odds ratio ajusté était d'environ 1,9 pour une prévalence accrue de la pneumopathie obstructive dans le tercile ayant la plus faible absorption de zinc par rapport à ceux du tercile le plus élevé, quelle que soit la situation vis-à-vis du tabagisme. Les auteurs ont rapporté des odds ratios moyens pour la pneumopathie obstructive de 1,00 pour les sujets n'ayant jamais fumé, 2,60 et 3,37 pour les anciens fumeurs, et 4,38 et 7,66 pour les fumeurs actifs dans deux modèles par régression. Après ajustement de la concentration urinaire en cadmium sur la créatinine, l'effet du tabagisme sur le risque de pneumopathie a diminué considérablement, laissant à penser que l'absorption de cadmium dans la fumée, et pas nécessairement le tabagisme en lui-même, est un facteur de risque majeur de pneumopathie obstructive.

À l'aide d'une micro-analyse aux rayons X, Terzakis (183) a identifié des composés particuliers dans les tissus pulmonaires périphériques obtenus par

autopsie sur deux non-fumeurs et un fumeur de cigares, et il a comparé les résultats avec ceux de 15 personnes atteintes de cancer dans la partie périphérique du poumon, dont 10 fumeurs. Une fibrose était associée aux 15 cas de cancer. Aucun des patients n'avait eu une exposition professionnelle et aucun n'avait des particules d'amiante dans les tissus pulmonaires examinés. Les cas de cancer avaient davantage de pigment carboné dans le tissu fibreux voisin des tumeurs et plus de matières particulaires dans les échantillons d'autopsie. Les particules contenaient du silicium, de l'aluminium, du phosphore, du vanadium, du chrome, du fer, du nickel, du cuivre, de l'arsenic, du cadmium et du plomb. Dans tous les échantillons examinés, le silicium était l'élément principal des particules. Des silicates sous des formes correspondant à la kaolinite, au feldspath, au talc, à la muscovite et à la silice ont été décrits.

Bien que Lynn et al. (158), Choux et al. (159), Brody et Craighead (160), ainsi que Heckman et Lehman (161), cités plus haut, aient décrit des inclusions étendues de silicate d'aluminium dans les macrophages alvéolaires des fumeurs, Becker et al. (184) ont observé que les neutrophiles avaient une plus forte réponse oxydative aux silicates que les macrophages alvéolaires, qui réagissent davantage aux particules des cendres volantes résultant de la combustion du pétrole (à plus forte teneur en métaux de transition et plus faible teneur en silicate, en concordance avec les données de Sanders et al. [180]). Ils pensent que la grande variation de la réponse des macrophages aux oxydes de métaux et à la silice est due à la composition des particules et ils concluent que l'activation oxydante provenant des particules est spécifique des cellules, et qu'à cause du stress oxydatif le poumon atteint d'inflammation est plus sensible aux effets nocifs des particules dans une gamme plus large de taille et de composition.

Les cellules épithéliales des voies aériennes, comme les macrophages des alvéoles, peuvent phagocyter des particules irritantes et, par conséquent, synthétiser des cytokines pro-inflammatoires induisant une inflammation des voies respiratoires et ensuite contribuer aux lésions que l'on observe à ce niveau dans l'asthme et la BPCO (185). Goto et al. (186) ont montré que les macrophages alvéolaires libèrent des facteurs de stimulation des colonies de macrophages, la protéine 1β inflammatoire des macrophages, GM-CSF, IL-6, TNF- α , IL- 1β , IL-8 et la protéine chimiotactique monocyttaire en réponse aux particules PM_{10} . Les monocytes, qui peuvent se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques, sont les principales cellules inflammatoires mobilisées dans les alvéoles à partir de la moelle osseuse après exposition aux matières particulaires, en particulier en présence de concentrations de métaux élevées.

Beamer et Holian (187) ont constaté que des granulocytes étaient mobilisés en grand nombre dans les poumons de souris C57BL6 en réponse à une exposition

à la silice, ce qui concorde avec les observations de Becker et al. (184). Ils ont également vu que le rapport macrophages/cellules dendritiques dans les alvéoles était notablement modifié en faveur des cellules dendritiques par rapport aux souris non exposées, bien qu'un sous-groupe de macrophages alvéolaires inflammatoires CD11b^{high} soient apparus. Beamer et Holian (187) ont avancé que l'apoptose des macrophages alvéolaires induite par la silice pouvait expliquer leur diminution en nombre selon le temps après l'exposition. L'apparition d'un nouveau phénotype et d'autres données semblent indiquer une mobilisation à partir de sources périphériques. Les macrophages alvéolaires comme les cellules dendritiques peuvent jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. En réponse à l'exposition à la silice, certains macrophages et certaines cellules dendritiques ont migré dans l'interstitium, mais seules les cellules dendritiques ont fait augmenter le nombre des lymphocytes CD3⁺ et CD4⁺, ce qui donne à penser que ces cellules sont les principales présentatrices d'antigènes dans ce cas. Bien que la fumée de tabac transporte des silicates dans les poumons, elle fait baisser le nombre des cellules dendritiques dans les poumons de souris (188). La migration des cellules dendritiques dans l'interstitium (187) pourrait expliquer la diminution de leur nombre. Robbins et al. (188) ont cependant montré que la fumée de cigarette compromettait la réactivité immunitaire antivirale, ce qui est peut-être une conséquence de la mobilisation des macrophages et des cellules dendritiques pour la réponse inflammatoire et d'une adaptation de l'immunité à l'agression par la pléthore de constituants dans la fumée du tabac, parmi lesquels des métaux et des silicates.

Les signaux TNF- α et IL-1 β induits par l'exposition à la fumée du tabac, aux particules et aux métaux eux-mêmes participent aussi indirectement à la stimulation de la réponse fibrogène à l'inflammation. Le TNF- α stimule la production de TGF- β 1 qui, à son tour, accroît la production du facteur de croissance du tissu conjonctif, les deux étant des facteurs majeurs de stimulation de la production de collagène (189,190). IL-1 β renforce l'expression du facteur de croissance dérivé des plaquettes AA et de son récepteur α sur les fibroblastes pulmonaires. Ce système hormonal est impliqué à son tour dans la fibrose des voies respiratoires induite par les métaux (191).

Inflammation, sensibilisation et maladie pulmonaire

La prévalence de l'asthme augmente dans le monde entier (192). On a associé la fumée de tabac secondaire au développement de l'asthme chez l'enfant (119,193,194). Gavet et Koren (195) ont rapporté que les particules de l'environnement en suspension dans l'air favorisent la sensibilisation allergique et augmentent les inflammations allergiques et l'hyperréactivité des voies respiratoires. Ils ont aussi indiqué que l'exposition de volontaires humains à des échantillons de particules provenant d'une source d'émission et ayant

de fortes concentrations en fer, nickel et vanadium augmentait les indices de formation des oxydants pulmonaires, en corrélation également avec la quantité de métaux de transition dans les échantillons. Les échantillons de particules ayant de fortes concentrations en métaux de transition sont apparus comme les plus actifs pour favoriser la sensibilisation et exacerber l'asthme préexistant. Ils en ont donc conclu que les échantillons ayant de fortes concentrations en métaux de transition renforcent la sensibilisation, favorisent la formation de dérivés oxygénés réactifs, provoquant des lésions pulmonaires, une inflammation et une hyperréactivité des voies respiratoires, ce qui entraîne une limitation des flux d'air et cause les symptômes de l'asthme. Mutti et al. (36) ont en outre signalé que les concentrations médianes de nickel dans le condensat de l'air exhalé étaient plus élevées chez les sujets asthmatiques que chez les témoins et même que chez les fumeurs sans BPCO. Il en résulte que certains de ces mêmes métaux de transition présents dans les particules de la fumée du tabac pourraient jouer un rôle dans la sensibilisation. On doit donc considérer que la sensibilisation due aux métaux est l'un des mécanismes par lesquels l'asthme atopique et peut-être les BPCO (appelées bronchite chronique, asthme chronique ou emphysème) apparaissent et se développent, avec d'autres facteurs de sensibilisation comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Willers et al. (193) ont étudié les associations entre l'exposition à la fumée de tabac ambiante, les « métaux lourds » et la nicotine (sous forme de son métabolite urinaire, la cotinine) dans les familles de 23 enfants asthmatiques. Ils ont constaté des liens très forts entre l'indice d'exposition à la fumée du tabac d'après les données et la cotinine urinaire, ce qui signe une inhalation de la fumée secondaire. De solides associations ont été aussi découvertes entre ces paramètres et la nicotine dans la poussière des maisons. Il y avait une bonne corrélation entre le cadmium urinaire et la cotinine urinaire, de même qu'avec le plomb, bien que la corrélation entre la cotinine et le plomb ne soit pas statistiquement significative. Les auteurs en ont conclu que les enfants asthmatiques étaient exposés aux « métaux lourds » dans la fumée latérale. Dans un rapport de l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis, 2 % des valeurs pour les PM_{10} et 17 % des valeurs pour les $PM_{2,5}$ dépassaient les normes nationales proposées pour la qualité de l'air ambiant (196). La fumée de tabac ambiante était le facteur le plus important contribuant à de hautes teneurs en particules à l'intérieur des habitations. On a estimé que chaque cigarette fumée apporte environ $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules en suspension dans l'air.

Leikauff (119) a signalé que des mélanges complexes, comprenant de fines particules et de la fumée du tabac, sont associés à des symptômes respiratoires et des admissions hospitalières dues à l'asthme. Les éléments polluants dangereux dans l'air engloberaient des produits « asthmagènes liés au milieu

professionnel » ou des composants agissant comme des adjuvants de sensibilisation. Une fois sensibilisé, un sujet peut réagir à des concentrations remarquablement faibles de ces composés. Les agents irritants peuvent aussi abaisser le seuil de bronchoconstriction. Parmi les 33 polluants dangereux de l'air les plus préoccupants en cas d'exposition, l'Agence de Protection de l'Environnement a indiqué pour les composés du cadmium, du chrome, du manganèse et du nickel « la présomption qu'ils induisent ou exacerbent l'asthme ». Les composés du cobalt ont été également inscrits dans la liste des polluants dangereux de l'air pouvant exacerber ou induire l'asthme, bien qu'ils ne figurent pas dans la liste des composés les plus préoccupants. Le mercure métallique et ses composés ont été inclus dans la liste en raison de leur toxicité, mais on les a aussi décrits comme des agents irritants de l'appareil respiratoire, susceptibles d'exacerber l'asthme plutôt que de l'induire.

La prévalence de la BPCO augmente dans le monde entier, et l'on estime qu'elle passera de la quatrième (en 2004) à la troisième plus grande cause de mortalité d'ici 2030 (197). Comme l'asthme atopique, on associe souvent l'hypersensibilisation allergique à la BPCO. Itabashi et al. (198) ont montré que, même si les résultats des épidermoréactions aux allergènes étaient plus élevés pour les sujets asthmatiques que pour ceux atteints de BPCO, l'immunoglobuline E sérique était sensiblement plus élevée chez les patients âgés souffrant de BPCO ou d'asthme que chez les personnes en bonne santé. Bien que l'asthme soit une maladie distincte de la BPCO, certains sujets asthmatiques développent une obstruction irréversible des voies respiratoires, caractéristique de la BPCO (199). Pacheco et al. (200) ont conclu qu'au moins 17,6 % des patients atteints d'emphysème lié au tabagisme présentaient clairement un profil asthmatique, concordant avec l'hypothèse selon laquelle les maladies obstructives chroniques ont pour origine commune une sensibilisation sous-jacente. Silva et al. (201) ont constaté que l'asthme évolutif s'associait à un facteur de risque moyen de 10 pour le développement d'une bronchite chronique, de 17 pour le développement d'un emphysème et de 12,5 pour « répondre aux critères de BPCO ».

Les projections indiquant une augmentation de la prévalence de la BPCO se fondent principalement sur celles de l'accroissement de la consommation de tabac (197). Comme nous l'avons déjà vu, on a observé de plus fortes concentrations d'aluminium, de cadmium et de plomb dans les condensats de l'air exhalé pour les patients atteints de BPCO que pour les témoins sains non-fumeurs, ainsi que pour les fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs. Pour plusieurs métaux, il y a une augmentation statistiquement significative des concentrations dans les condensats d'air exhalé par les patients atteints de BPCO qui fument, par rapport aux anciens fumeurs ou aux non-fumeurs, avec ou sans BPCO (36). Le rôle des métaux dans la sensibilisation et l'exacerbation d'une BPCO existante justifie de nouvelles études et il faut approfondir

les investigations sur les liens entre les métaux dans la fumée principale et latérale, leur potentiel de sensibilisation, le développement de l'asthme et de la BPCO qui en découle, et l'exacerbation de ces deux maladies.

L'asthme comme la BPCO sont des affections inflammatoires. Feron et al. (168) et Mueller (169) ont décrit le risque de cancérogenèse résultant de l'inflammation chronique de divers tissus épithéliaux et muqueuses. Les rôles des métaux dans la sensibilisation, dans les processus inflammatoires de l'asthme et de la BPCO et dans l'exacerbation de ces deux maladies entraînent des risques cancérogènes allant au-delà de la pathologie pulmonaire immédiate.

Plusieurs des métaux étudiés, notamment ceux qui induisent fortement une inflammation ou une sensibilisation, comme le béryllium, le chrome [VI], le cobalt, le nickel, le silicium (silicate) et ceux qui sont des produits chimiques irritants toxiques, agissant peut-être en produisant des dérivés oxygénés réactifs, provoquent une pneumopathie interstitielle après exposition professionnelle (136). Le concept de pneumopathie interstitielle liée au tabagisme (caractérisée par une dyspnée, une restriction de la fonction pulmonaire, une perturbation des échanges gazeux et des infiltrations œdémateuses diffuses d'éosinophiles dans les poumons) est relativement récent (202). Bien que le sujet reste controversé, de nombreux auteurs ont rendu compte des symptômes cliniques, de la pathologie sous-jacente et des observations radiologiques en rapport avec la pneumopathie interstitielle liée au tabagisme. Selman (203) a dressé une liste des affections correspondantes, bronchiolite, pneumonie interstitielle desquamative, histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans, dont la symptomatologie et les troubles pathologiques comprennent de la dyspnée, de la toux, une restriction de la fonction pulmonaire, des lésions centrées sur les bronchioles, une inflammation interstitielle et des voies respiratoires et une fibrose s'étendant jusqu'aux alvéoles. Caminati et Harari (204) ont décrit de manière plus approfondie la pneumopathie interstitielle liée au tabagisme pour ce qui est des symptômes, des antécédents tabagiques, de la radiologie et de la pathologie. Attili et al. (205) ont décrit les manifestations pathologiques à la radiologie. Comme les métaux et les silicates lors des expositions en milieu industriel, indépendamment de la fumée du tabac, de même que la fumée du tabac contenant des métaux et des silicates, provoquent une inflammation et une sensibilisation et pourraient être à l'origine des pneumopathies interstitielles, il est raisonnable de considérer que ces substances sont impliquées dans les affections interstitielles liées au tabagisme.

On associe au tabagisme un nombre croissant de pneumopathies non cancéreuses. Dans certains cas, les données sur les causes relatives au tabagisme se superposent partiellement avec celles pour des maladies identiques ou

similaires dues aux métaux seuls ou aux particules, y compris pour la fumée ambiante ou celle du tabac. La réponse inflammatoire chronique pourrait, à son tour, accroître le risque cancéreux.

Résumé

Faute d'espace, nous avons limité notre description aux métaux considérés comme étant les plus préoccupants en raison de leur concentration dans le tabac ou la fumée, de leur cancérogénicité et de leurs effets toxiques. Le thallium et le bismuth, par exemple, sont neurotoxiques, mais on les retrouve en général dans le tabac à des teneurs bien plus basses que l'aluminium et le plomb, également toxiques pour le système nerveux.

Les métaux et métalloïdes toxiques constituent l'une des principales catégories d'agents cancérogènes transportés par la fumée du tabac. La toxicité des métaux dans la fumée ne se limite pas à la cancérogénicité: ils ont aussi des effets sur l'immunité. L'immunotoxicité de la fumée du tabac se manifeste sous la forme d'une réaction pulmonaire inflammatoire. Les expositions à certains métaux dans les milieux industriels, même à de très faibles concentrations, provoquent des inflammations pulmonaires, de même que l'exposition à de très faibles concentrations dans les particules présentes dans l'environnement. Il y a une accumulation biologique de certains métaux dans le poumon et d'autres tissus. L'inhalation de la fumée du tabac entraîne une inflammation pulmonaire. Il apparaît que les métaux présents dans les particules de la fumée du tabac jouent le même rôle inflammatoire que ceux présents dans les particules de l'environnement.

L'immunotoxicité de la fumée du tabac se manifeste par des réactions de sensibilisation. L'exposition en milieu industriel à certains métaux, même à de très faibles concentrations, entraîne une sensibilisation pulmonaire, et l'exposition à de très faibles concentrations de particules riches en métaux dans l'environnement provoque une sensibilisation des voies respiratoires chez certaines personnes qui, ensuite, peuvent réagir à des concentrations encore bien plus faibles du métal ou d'autres éléments des particules. On a montré que la teneur de la particule en métaux est un facteur majeur de la réaction. L'inhalation de la fumée du tabac entraîne chez certaines personnes une sensibilisation topique et atopique. Il semble que les métaux présents dans les particules de la fumée du tabac jouent le même rôle pour la sensibilisation que ceux présents dans les particules de l'environnement.

Les réponses de sensibilisation ne se limitent pas à celles vis-à-vis des métaux eux-mêmes. Certains, comme l'aluminium sous forme d'oxyde ou d'hydroxyde, sont utilisés comme adjuvants dans les inoculations contre certains agents pathogènes viraux ou bactériens. Les données montrent que la fumée principale et latérale a des effets adjuvants sur la sensibilisation à des

allergènes courants, de même que les métaux eux-mêmes dans les particules de la fumée ambiante ou de la fumée du tabac. La sensibilisation renforcée aux allergènes, qu'ils soient métalliques ou biologiques, à la suite de l'effet adjuvant des métaux dans la fumée, peut provoquer de l'asthme. Elle semble aussi être un facteur de l'évolution fibrogène observée dans la BPCO.

Le type de manifestation immunologique à la suite de l'exposition à l'inhalation de la fumée du tabac dépend, dans une certaine mesure, de la sensibilité du sujet concerné à la sensibilisation topique ou atopique. Il semble aussi dépendre du degré d'exposition. On a observé une suppression de la réponse immunitaire, en particulier contre les agents pathogènes du poumon, à la suite d'un fort tabagisme.

Les métaux toxiques se trouvent dans la salive et se transmettent aux tissus épithéliaux de la cavité buccale lors de la consommation de tabac sans fumée. On sait que l'inflammation de la cavité buccale par contact en est une conséquence. La sensibilisation par les métaux ou la toxicité résultant de l'exposition aux métaux extraits par la salive du tabac à proximité des tissus de la cavité buccale pourraient contribuer aux lésions inflammatoires de la stomatite qu'on observe à la suite de la consommation de tabac sans fumée. Les lésions dues aux seuls métaux ou au tabac sans fumée sont similaires. La concentration et la distribution de la métallothionéine dans la muqueuse buccale changent avec le développement de la dysplasie caractéristique, accompagnée de leucoplasie, et l'on observe des différences spectaculaires de concentration et de distribution entre les couches de la muqueuse entre une muqueuse buccale non dysplasique et une muqueuse modérément dysplasique. En cas d'inflammation, la muqueuse buccale semble réagir en se protégeant de la fixation des métaux toxiques par la métallothionéine. Cela évoque fortement un rôle des métaux toxiques dans l'inflammation de la cavité buccale.

Les conclusions du présent rapport sont celles de l'auteur et ne représentent pas nécessairement la position officielle des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis ou de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Bibliographie

1. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*, 2003, 12:424–430.
2. Hecht SH. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91:1194–1210.
3. Richter P et al. Surveillance of moist snuff: total nicotine, moisture, pH, un-ionized nicotine, and tobacco-specific nitrosamines. *Nicotine and Tobacco Research*, 2008, 10:1645–1652.

4. Lawler TS et al. Chemical analysis of domestic oral tobacco products: total nicotine, un-ionized nicotine and tobacco-specific nitrosamines. (2010, in internal CDC review).
5. Obrist D et al. Particulate-phase and gaseous elemental mercury emissions during biomass combustion: controlling factors and correlation with particulate matter emissions. *Environmental Science and Technology*, 2008, 42:721–727.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for mercury*. Atlanta, Georgia, 1999:58–72,182–183. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
7. Galazyn-Sidorczuk M, Brzóška M, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2008, 137:481–493.
8. Hammond D, O'Connor RJ. Constituents in tobacco and smoke emissions from Canadian cigarettes. *Tobacco Control*, 2008, 17:i24–i31.
9. O'Connor RJ et al. Cigarettes sold in China: design, emissions and metals. *Tobacco Control*, 2010, 19(Suppl 2):i47–i53.
10. Frank R et al. Metal contents and insecticide residues in tobacco soils and cured tobacco leaves collected in southern Ontario. *Tobacco Science*, 1977, 21:74–80.
11. Schwartz RS, Hecking LT. Determination of geographic origin of agricultural products by multivariate analysis of trace element composition. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1991, 6:637–642.
12. Cheng S. Heavy metal pollution in China: origin, pattern and control. *Environmental Science and Pollution Research*, 2003, 10:192–198.
13. Xiao T et al. Naturally occurring thallium: a hidden geoenvironmental hazard? *Environment International*, 2004, 30:501–507.
14. Xiao T et al. Environmental concerns related to high thallium levels in soils and thallium uptake by plants in southwest Guizhou, China. *Science of the Total Environment*, 2004, 318:223–244.
15. Golia EE, Dimirkou A, Mitsios IK. Heavy-metal concentration in tobacco leaves in relation to their available soil fractions. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 2009, 40:106–120.
16. Adamu CA et al. Residual metal concentrations in soils and leaf accumulations in tobacco a decade following farmland application of municipal sludge. *Environmental Pollution*, 1989, 56:113–126.
17. Bache CA et al. Cadmium and nickel in mainstream particulates of cigarettes containing tobacco grown on a low cadmium soil-sludge mixture. *Journal of Toxicology and Reproductive Health*, 1985, 16:547–552.
18. Bell PF, Mulchi CL, Chaney RL. Microelement concentrations in Maryland air-cured tobacco. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1992, 23:1617–1628.

19. Mulchi CL et al. Long term availability of metals in sludge amended acid soils. *Journal of Plant Nutrition*, 1987, 10:149–161.
20. Mulchi CL et al. Residual heavy metal concentrations in sludge-amended coastal plain soils—I. Comparison of extractants. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1991, 22: 919–941.
21. Mulchi CL et al. Residual heavy metal concentrations in sludge-amended coastal plain soils—II. Predicting metal concentrations in tobacco from soil test information. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1992, 23:1053–1069.
22. Rickert WS, Kaiserman MJ. Levels of lead, cadmium, and mercury in Canadian cigarette tobacco as indicators of environmental change: results of a 21-year study (1968–1988). *Environmental Science and Technology*, 1994, 28:924–927.
23. Qiu J. Phosphate fertilizer warning for China. *Nature News*, 2010; doi:10.1038/news.2010.498 (consulté le 3 janvier 2011).
24. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines*. Lyon, 2007:26 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 89).
25. Maier RH et al. Trace metal characterization of some standard smokeless tobaccos. *Trace Elements in Medicine*, 1993, 10:48–53.
26. Pappas RS et al. Analysis of toxic metals in commercial moist snuff and Alaska iqmik. *Journal of Analytical Toxicology*, 2008, 32:281–291.
27. Rickert WS et al. Chemical and toxicological characterization of commercial smokeless tobacco products available on the Canadian market. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, 53:121–133.
28. van Ruth SM et al. Interactions between artificial saliva and 20 aroma compounds in water and oil model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49:2409–2413.
29. Baker RR, Dixon M. The retention of smoke constituents in the human respiratory tract. In: *Abstracts of presentations made at the 2005 CORESTA joint meeting of the smoke science and product technology study groups, Stratford-upon-Avon*. Paris, Centre de Coopération pour les Recherches scientifiques relatives au Tabac (Abstract SSPT 36).
30. Baker RR. Product formation mechanisms inside a burning cigarette. *Progress in Energy and Combinatorial Science*, 1981, 7:135–153.
31. Jenkins RW Jr et al. Chemical variability of mainstream smoke as a function of aerodynamic particle size. *Journal of Aerosol Science*, 1979, 10:355–362.
32. Nazaroff WW et al. Predicting regional lung deposition of environmental tobacco smoke particles. *Aerosol Science and Technology*, 1993, 19:243–254.

33. Valente P et al. Exposure to fine and ultrafine particles from second-hand smoke in public places before and after the smoking ban, Italy 2005. *Tobacco Control*, 2007, 16:312–317.
34. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:823–839.
35. Pääkö P et al. Cadmium and chromium as markers of smoking in human lung tissue. *Environmental Research*, 1989, 49:197–207.
36. Mutti A et al. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma. *Chest*, 2006, 129:1288–1297.
37. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:89–91 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).
38. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis. 2. Effect on rat lung of intratracheal injections of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and of a granular aluminium powder. *British Journal of Industrial Medicine*, 1963, 20:268–276.
39. Chen WJ, Monnat R, Chen M. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Human Pathology*, 1978, 9:705–711.
40. Jederlinic PJ et al. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, 142:1179–1184.
41. Burge PS, Scott JA, McCoach J. Occupational asthma caused by aluminium. *Allergy*, 2000, 55:779–780.
42. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for aluminum*. Atlanta, Georgia, 2008:13–117. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22-c3.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
43. Addo MA et al. Mineral profile of Ghanaian dried tobacco leaves and local snuff: a comparative study. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2008, 277:517–524.
44. Shaikh AN et al. Determination of some toxic trace elements in Indian tobacco and its smoke. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1992, 163:349–353.
45. Dhaware D et al. Determination of toxic metals in Indian smokeless tobacco products. *Scientific World Journal*, 2009, 9:1140–1147.
46. Verma S, Yadav S, Singh I. Trace metal concentration in different Indian tobacco products and related health implications. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48:2291–2297.
47. Hoffmann D et al. Toxic and carcinogenic agents in moist and dry snuff. *Journal of the National Cancer Institute*, 1987, 79:1281–1286.
48. Kazi TG et al. Determination of toxic elements in different brands of cigarette by atomic absorption spectrometry using ultrasonic assisted

- acid digestion. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2009, 154:155–167.
49. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
 50. Iskander FY, Bauer TL, Klein DE. Determination of 28 elements in American cigarette tobacco by neutron-activation analysis. *Analyst*, 1986, 111:107–109.
 51. Swami K, Judd CD, Orsini J. Trace metals analysis of legal and counterfeit cigarette tobacco samples using inductively coupled plasma mass spectrometry and cold vapor atomic absorption spectrometry. *Spectroscopy Letters*, 2009, 42:479–490.
 52. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:100–103 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).
 53. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic. Atlanta, Georgia, 2007:20-375. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
 54. Lindberg A-L et al. Impact of smoking and chewing tobacco on arsenic-induced skin lesions. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118:533–538.
 55. Counts ME et al. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 41:185–227.
 56. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44:714–723.
 57. Doig AT. Baritosis: a benign pneumoconiosis. *Thorax*, 1976, 31:30–39.
 58. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for barium. Atlanta, Georgia, 2007:10,57. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp24.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
 59. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans*. Lyon, 2009. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr01.php> (consulté le 6 mai 2010).
 60. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease: the relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the US Beryllium Case Registry. *Human Pathology*, 1970, 1:25–44.
 61. Smith CJ, Livingston AD, Doolittle DJ. An international literature survey of 'IARC Group I carcinogens' reported in mainstream tobacco smoke. *Food and Chemical Toxicology*, 1997, 35:1107–1130.

62. Kelleher PC et al. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2001, 43:238–249.
63. Newman LS et al. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171:54–60.
64. Reeves AL, Vorwald AJ. Beryllium carcinogenesis II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer Research*, 1967, 27:446–451.
65. Rhoads K, Sanders CL. Lung clearance, translocation, and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environmental Research*, 1985, 36:359–378.
66. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for cadmium. Atlanta, Georgia, 2008:43–189. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5-p.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
67. Cekic O. Copper, lead, cadmium and calcium in cataractous lenses. *Ophthalmic Research*, 1998, 30:49–53.
68. Cekic O. Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens. *British Journal of Ophthalmology*, 1998, 82:186–188.
69. Sulochana KN et al. Chewing of tobacco-leaves, accumulation of cadmium in the lens and cataract. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1998, 36:S804.
70. Navas-Acien A et al. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*, 2004, 109:3196–3201.
71. Suwazono Y et al. Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. *Biomarkers*, 2009, 14:77–81.
72. Paschal DC et al. Exposure of the US population aged 6 years and older to cadmium: 1988–1994. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2000, 38:377–383.
73. Alvarado J, Cristiano R. Determination of cadmium, cobalt, nickel and lead in Venezuelan cigarettes by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1993, 8:253–239.
74. Barlas H et al. Heavy metal concentrations of cigarettes in Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 2001, 10:80–83.
75. Massadeh AM, Alali FQ, Jaradat QM. Determination of cadmium and lead in different cigarette brands in Jordan. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2005, 104:163–170.
76. Lugon-Moulin N et al. Cadmium concentration in tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) from different countries and its relationship with other elements. *Chemosphere*, 2006, 63:1074–1086.

77. Ogunlewe JO, Osegbe DN. Zinc and cadmium concentrations in indigenous blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate. *Cancer*, 1989, 63:1388–1392.
78. Kazi TG et al. Evaluation of cadmium and zinc in biological samples of tobacco and alcohol user male mouth cancer patients. *Human and Experimental Toxicology*, 2010, 29:221–230.
79. Arora M et al. Association of environmental cadmium exposure with periodontal disease in United States adults. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117:739–744.
80. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2000, 9:139–145.
81. Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 2003, 26:468–470.
82. Tsuchiyama F et al. Pulmonary metal distribution in urban dwellers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1997, 70:77–84.
83. Mussalo-Rauhama H et al. Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man. *Archives of Environmental Health*, 1986, 41:49–55.
84. Hoffmann K et al. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): cadmium in blood, urine and hair of adults and children. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 2000, 10:126–135.
85. Milnerowicz H et al. Effects of exposure to tobacco smoke in pregnancies complicated by oligohydramnios and premature rupture of the membranes. I. Concentration of Cd and Pb in blood and Zn, Cu, Cd and Pb in amniotic fluid. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2000, 13:185–193.
86. Shaham J et al. Biological monitoring of exposure to cadmium, a human carcinogen, as a result of active and passive smoking. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1996, 38:1220–1227.
87. Becker K et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2003, 206:15–24.
88. Pereg D et al. Cigarette smoking during pregnancy: comparison of biomarkers for inclusion in epidemiological studies. *Biomarkers*, 2001, 6:161–173.
89. Snider GL et al. Centrilobular emphysema experimentally induced by cadmium chloride aerosol. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:40–48.

90. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in smoke particulate from counterfeit cigarettes compared to authentic US brands. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45:202–209.
91. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
92. Moller DR et al. Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1986, 77: 451–456.
93. Rüegger M. Lung diseases due to metals. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1995, 125:467–474.
94. Leroyer C et al. Occupational asthma due to chromium. *Respiration*, 1998, 65:403–405.
95. Hansen MB, Johansen JD, Menné T. Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI). *Contact Dermatitis*, 2003, 49:206–212.
96. Linneberg A et al. Smoking might be a risk factor for contact allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111:980–984.
97. Sockanathan S, Setterfield J, Wakelin S. Oral lichenoid reaction due to chromate/cobalt in dental prosthesis. *Contact Dermatology*, 2003, 48:342–343.
98. Sógor C, Gáspár A, Posta J. Flame atomic absorption spectrometric determination of total chromium and Cr(VI) in cigarette ash and smoke using flow injection/hydraulic high-pressure sample introduction. *Microchemical Journal*, 1998, 58:251–255.
99. Kim JG et al. Oxidation of chromium(III) to (VI) by manganese oxides. *Soil Science Society of America Journal*, 2002, 66:306–315.
100. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for copper*. Atlanta, Georgia, 2004:22–23. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132-c3.pdf>. (consulté le 3 janvier 2012).
101. Massadeh A et al. Simultaneous determination of Cd, Pb, Cu, Zn, and Se in human blood of Jordanian smokers by ICP-OES. *Biological Trace Element Research*, 2010, 133:1–11.
102. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1986, 246:501–514.
103. Thompson AB et al. Lower respiratory tract iron burden is increased in association with cigarette smoking. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1991, 117:493–499.
104. Wesselius LJ, Nelson ME, Skikne BS. Increased release of ferritin and iron by iron-loaded alveolar macrophages in cigarette smokers. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, 150:690–695.

105. Moreno JJ et al. Release of iron from ferritin by aqueous extracts of cigarette smoke. *Chemical Research in Toxicology*, 1992, 5:116–123.
106. Boyer R, Clark HM, LaRoche AP. Reduction and release of ferritin iron by plant phenolics. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1988, 32:171–181.
107. Ghio AJ et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 178:1130–1138.
108. Padmavathi P, Reddy VD, Varadacharyulu N. Influence of chronic cigarette smoking on serum biochemical profile in male human volunteers. *Journal of Health Science*, 2009, 55:265–270.
109. Ghio AJ et al. Role of surface complexed iron in oxidant generation and lung inflammation induced by silicates. *American Journal of Physiology*, 1992, 263:L511–L518.
110. Ghio AJ, Jaskot RH, Hatch GE. Lung injury after silica instillation is associated with an accumulation of iron in rats. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 1994, 267:L686–L692.
111. Ghio AJ et al. Lung inflammation after exposure to nonfibrous silicates increases with chelatable [Fe³⁺]. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1996, 49:11–28.
112. Castranova V et al. Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles. *Environmental Health Perspectives*, 1997, 105(Suppl.5):1319–1324.
113. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Inorganic and organic lead compounds*. Lyon, 2006:378 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 87).
114. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for lead*. Atlanta, Georgia, 2007:21–169. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf>. (consulté le 3 janvier 2012).
115. Rhoads M, Levallois P. Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood lead levels of newborns. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:250–257.
116. Rhoads M et al. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health*, 1999, 54:40–47.
117. Mannino DM et al. Second-hand smoke exposure and blood lead levels in US children. *Epidemiology*, 2003, 14:719–727.
118. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for manganese*. Atlanta, Georgia, 2008:38–86. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151-c3.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
119. Leikauff GD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(Suppl. 4):505–526.

120. Cotton FA et al. *Advanced inorganic chemistry*. New York: John Wiley and Sons, 1999:758–771.
121. Morsy MA, Khaled MM. Direct electron paramagnetic resonance study of tobacco. 1. Manganese(II) as a marker. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49:683–686.
122. Hakala M et al. Photoinhibition of manganese enzymes: insights into the mechanism of photosystem II photoinhibition. *Journal of Experimental Botany*, 2006, 57:1809–1816.
123. Whittaker, MM et al. The oxidized (3,3) state of manganese catalase. Comparison of enzymes from *Thermus thermophilus* and *Lactobacillus plantarum*. *Biochemistry*, 1999, 38:9126–9136.
124. Murray KJ, Mozafarzadeh ML, Tebo BM. Cr(III) oxidation and Cr toxicity in cultures of the manganese(II)-oxidizing *Pseudomonas putida* strain GB-1. *Geomicrobiology Journal*, 2005, 22:151–159.
125. Matusch A, Depboylu C, Palm C, Wu B, Höglinger GU, Schäfer MK-H, Becker JS. Cerebral bioimaging of Cu, Fe, Zn, and Mn in the MPTP mouse model of Parkinson's disease using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2010, 21:161–171.
126. Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. *Toxicological Science*, 2006, 93:114–124.
127. Gomez M et al. Concentrations of some essential elements in the brain of aluminum-exposed rats in relation to the age of exposure. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1997, 24:287–294.
128. Uz E et al. The relationship between serum trace element changes and visual function in heavy smokers. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2003, 81:161–164.
129. Bast-Pettersen R, Ellingsen DG. The Kløve-Matthews static steadiness test compared with the DPD tremor. *NeuroToxicology*, 2005, 26:331–342.
130. Ratcliffe HE, Swanson GM, Fischer LJ. Human exposure to mercury: a critical assessment of the evidence of adverse health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 1996, 49:221–270.
131. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, 41:422–430.
132. Vamnes JS et al. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2004, 32:150–157.
133. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:264–269 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).

134. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, 1991 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 52).
135. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide*. Lyon, 2006 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 86).
136. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(Suppl. 4):685–696.
137. Khamayasi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis*, 2006, 55:216–218.
138. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from northern Norway. *Contact Dermatitis*, 2007, 56:10–15.
139. Goebeler M et al. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by endothelial cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 1993, 100:759–765.
140. Goebeler M et al. Activation of nuclear factor κ B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt. *Journal of Immunology*, 1995, 155:2459–2467.
141. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for nickel*. Atlanta, Georgia, 2005:65–75. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp15.pdf> (consulté le 3 janvier 2012).
142. Schmidt S et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nature Immunology*, 2010, 11:814–820.
143. Dolovich J, Evans SL, Nieboer E. Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *British Journal of Industrial Medicine*, 1984, 41:51–55.
144. Khater AEM. Polonium-210 budget in cigarettes. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2004, 71:33–41.
145. Skwarzec B et al. Inhalation of ^{210}Po and ^{210}Pb from cigarette smoking in Poland. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2001, 57:221–230.
146. Desideri D et al. ^{210}Po and ^{210}Pb inhalation by cigarette smoking in Italy. *Health Physics*, 2007, 92:58–63.
147. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Man-made mineral fibres and radon*. Lyon, 1998:44–46 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 43).

148. Kilthau GF. Cancer risk in relation to radioactivity in tobacco. *Radiologic Technology*, 1996, 67:217–222.
149. Syed U-F, Bari A, Husain L. Leaching of ^{210}Po in human saliva from smokeless tobacco. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281:541–546.
150. Peres AC, Hiromoto G. Evaluation of ^{210}Pb and ^{210}Po from cigarette tobacco produced in Brazil. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2002, 62:115–119.
151. Papastefanou C. Radiation dose from cigarette tobacco. *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 123:68–73.
152. Savidou A, Kehagia K, Eleftheriadis K. Concentration levels of ^{210}Pb and ^{210}Po in dry tobacco leaves in Greece. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2006, 85:94–102.
153. Schayer S et al. ^{210}Po and ^{210}Pb activity in Chinese cigarettes. *Health Physics*, 2009, 96:543–549.
154. Ma JF, Yamaji N. Silicon uptake and accumulation in higher plants. *Trends in Plant Science*, 2006, 11:392–397.
155. Piperno DR et al. Evidence for the control of phytolith formation in *Cucurbita* fruits by the hard rind (Hr) genetic locus: archaeological and ecological implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2002, 99:10923–10928.
156. Centre international de Recherche sur le Cancer. *Silica*. Lyon, 1997:211 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 68).
157. Girod CE, King TE Jr. COPD. A dust-induced disease? *Chest*, 2005, 128:3055–3064.
158. Lynn WS et al. Investigations of black bronchoalveolar human lavage fluid. *Chest*, 1977, 72:483–488.
159. Choux R et al. Inorganic cytoplasmic inclusions in alveolar macrophages. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1978, 102:79–83.
160. Brody AR, Craighead JE. Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers. *Laboratory Investigation*, 1975, 32:125–132.
161. Heckman CA, Lehman GL. Ultrastructure and distribution of intracellular spicules in rat lung following chronic tobacco smoke exposure. *Journal of the National Cancer Institute*, 1985, 74:647–657.
162. Churg A, Vidal S. Carinal and tubular airway particle concentrations in the large airways of non-smokers in the general population: evidence for a high particle concentration at airway carinas. *Occupational and Environmental Medicine*, 1996, 53:553–558.
163. Rhoades CB Jr, White RT Jr. Mainstream smoke collection by electrostatic precipitation for acid dissolution in a microwave digestion system

- prior to trace metal determination. *Journal of the AOAC International*, 1997, 80:1320–1331.
164. Amini F et al. In vivo study of metal content of oral mucosa cells in patients with and without fixed orthodontic appliances. *Orthodontic and Craniofacial Research*, 2008, 11:51–56.
 165. Kazi TG et al. Interaction of cadmium and zinc in biological samples of smokers and chewing tobacco female mouth cancer patients. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 176:985–991.
 166. Davis CC, Squier CA, Lilly GE. Irritant contact stomatitis: a review of the condition. *Journal of Periodontology*, 1998, 69:620–631.
 167. Johann ACBR et al. Metallothionein immunoexpression in oral leukoplakia. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2008, 13: E156–E160.
 168. Feron VJ et al. Health risks associated with nasal toxicants. *Critical Reviews in Toxicology*, 2001, 31:313–347.
 169. Mueller MM. Inflammation in epithelial skin tumours: old stories and new ideas. *European Journal of Cancer*, 2006, 42:735–744.
 170. Geiser M et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:1555–1560.
 171. Ferin J, Oberdörster G. Translocation of particles from pulmonary alveoli into the interstitium. *Journal of Aerosol Medicine*, 1992, 5:179–187.
 172. Nielsen GD et al. IgE-mediated sensitisation, rhinitis and asthma from occupational exposures: smoking as a model for airborne adjuvants? *Toxicology*, 2005, 216:87–105.
 173. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 2010, 34: J258–J265.
 174. Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice. *Journal of Immunology*, 2001, 167:4765–4770.
 175. Goel N et al. Effect of smoking on atopic predisposition and sensitisation to allergens. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 2008, 50:329–333.
 176. Gilmour MI, Selgrade, MJK, Lambert AL. Enhanced allergic sensitization in animals exposed to particulate air pollution. *Inhalation Toxicology*, 2000, 12(Suppl. 3):373–380.
 177. Lambert AL et al. Enhanced allergic sensitization by residual oil fly ash particles is mediated by soluble metal constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 165:84–93.
 178. Carter JD et al. Cytokine production by human airway epithelial cells after exposure to an air pollution particle is metal-dependent. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, 146:180–188.

179. Schaumann F et al. Metal-rich ambient particles (particulate matter_{2.5}) cause airway inflammation in healthy subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 170:898–903.
180. Sanders CL et al. Distribution of inhaled metal oxide particles in pulmonary alveoli. *Archives of Internal Medicine*, 1971, 127:1085–1089.
181. Regland B et al. Nickel allergy is found in a majority of women with chronic fatigue syndrome and muscle pain—and may be triggered by cigarette smoke and dietary nickel intake. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2001, 8:57–65.
182. Lin Y-S et al. Cigarette smoking, cadmium exposure, and zinc intake on obstructive lung disorder. *Respiratory Research*, 2010, 11:53–60.
183. Terzakis JA. X-ray microanalysis of peripheral lung carcinomas. *Ultrastructural Pathology*, 1995, 19:167–173.
184. Becker S, Soukup JM, Gallagher JE. Differential particulate air pollution induced oxidant stress in human granulocytes, monocytes and alveolar macrophages. *Toxicology in Vitro*, 2002, 16:209–218.
185. Mills PR, Davies RJ, Devalia JL. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 160:S38–S43.
186. Goto Y et al. Particulate matter air pollution stimulates monocyte release from the bone marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 170:891–897.
187. Beamer CA, Holian A. Antigen-presenting cell population dynamics during murine silicosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2007, 37:29–38.
188. Robbins CS et al. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2004, 30:202–211.
189. Sime PJ et al. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts. *American Journal of Pathology*, 1998, 153:825–832.
190. Bonner JC. Lung fibrotic responses to particle exposure. *Toxicologic Pathology*, 2007, 35:148–153.
191. Lindroos PM et al. Alveolar macrophages stimulated with titanium dioxide, chrysotile asbestos, and residual oil fly ash up-regulate the PDGF receptor- α on lung fibroblasts through an IL-1 β -dependent mechanism. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1997, 16:283–292.
192. Buchele G et al. Atopic diseases in childhood and adolescence: world-wide frequencies and trends. A literature review on the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergologie*, 2008, 31:48–55.

193. Willers S, Gerhardsson L, Lundh T. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in children and asthma—relation between lead and cadmium, and cotinine concentrations in urine. *Respiratory Medicine*, 2005, 99:1521–1527.
194. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115: 1394–1400.
195. Gavett SH, Koren HS. The role of particulate matter in exacerbation of atopic asthma. *International Archive of Allergy and Immunology*, 2001, 124:109–112.
196. Breyse PN et al. Indoor exposures to air pollutants and allergens in the homes of asthmatic children in inner-city Baltimore. *Environmental Research*, 2005, 98:167–176.
197. Organisation mondiale de la Santé. *Statistiques sanitaires mondiales 2008*. Genève, 2009. <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/fr/index.html> (consulté le 2 juin 2010).
198. Itabashi S et al. Allergic sensitization in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 1990, 57:384–388.
199. O’Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation—asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 159:S41–S63.
200. Pacheco A et al. Características asmáticas en pacientes fumadores con enfisema avanzado [Asthmatic characteristics in patients who smoke with advanced emphysema.]. *Archivos de Bronconeumología*, 2003, 39:221–225.
201. Silva GE et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 2004, 126:59–65.
202. Rao RN, Goodman LR, Tomaszewski JF. Smoking-related interstitial lung disease. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2008, 12:445–457.
203. Selman, M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest*, 2003, 124: 1185–1187.
204. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, 3:299–306.
205. Attili AK et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*, 2008, 28:1383–1396.

Le présent rapport contient les conclusions et les recommandations formulées par les membres du Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac à sa sixième réunion, au cours de laquelle ont été examinés deux documents de travail exécutés spécialement pour cette réunion qui traitaient respectivement des deux thèmes suivants:

1. éléments toxiques présents dans le tabac et dans la fumée de cigarette
2. fondement d'un cadre réglementaire destiné à réduire le potentiel dépendogène des produits du tabac.

Les recommandations du Groupe d'étude relatives à chacun des thèmes figurent à la fin de la section correspondante; ses recommandations générales sont résumées dans la section 4.

ISBN 978 92 4 220967 9



9 789242 209679