Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature

B. Dautzenberg, M.-D. Dautzenberg

► To cite this version:

B. Dautzenberg, M.-D. Dautzenberg. Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature. Revue des Maladies Respiratoires, 2019, 36, pp.82 - 103. 10.1016/j.rmr.2018.10.010 . hal-03485625

HAL Id: hal-03485625

<https://hal.science/hal-03485625>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

1 Revue générale RMR Version corrigée V1 en fonction remarques des 2 lecteurs

2 Maquette rouge

3 Revue générale

4

5 **Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature**

6 Title: SYSTEMATIC ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC LITERATURE ON HEATED

7 TOBACCO

8

9

10 Bertrand DAUTZENBERG^{1,2}, Marie-Dominique DAUTZENBERG²

11 **Conflits d'intérêts**

12 Pas de conflit d'intérêt sur le thème

13 **Participation à l'article**

14 BD

15 a. conception et mise au point de l'étude ;

16 b. analyse et interprétation des données ;

17 c. écriture de l'article, ou analyse critique amenant des modifications significatives au contenu
18 intellectuel ;

19 d. approbation finale de la version soumise après relecture critique.

20 MDD

21 b c d

22 **Affiliation**

23 1- Professeur émérite Sorbonne Université (75013), Praticien hospitalier : Pitié-Salpêtrière
24 AP-HP (75013), Hôpital Marmottan (75017) et Institut Arthur Vernes (75006)

25 2- Paris Sans Tabac (75007)

26 **Soutiens pour l'étude**

27 Aucun

28 **Titre court**

29 Tabac chauffé

30 **Correspondance**

31 Pr Bertrand Dautzenberg

32 Paris sans tabac

33 14 avenue Bosquet 75007 Paris

34 bdautz@gmail.com

35 06 13 43 70 48

RESUME (250 mots)

L'industrie du tabac (IT) annonce que le tabac chauffé réduit les risques du tabagisme et va remplacer la cigarette.

Méthode Après une interrogation Medline en février 2018, une analyse systématique des articles a été conduite.

Résultats Parmi les 100 publications 2008-2018, 75 ont des auteurs affiliés à l'IT. Les émissions contiennent gaz, gouttelettes et particules solides, ce sont donc des fumées. Les principaux produits sont la THS2.2 (*Iqos*®) qui chauffe à 340°C des mini-cigarettes, la THP1.0 (*Glo*®) qui chauffe à 240°C des mini-cigarettes délivrant environ deux fois moins de nicotine, la *Ploom*® qui utilise des microcapsules de tabac reconstitué chauffées à 180°C.

Si une réduction des émissions toxiques est observée, la réduction du risque n'est pas démontrée. Le tabac chauffé est utilisé dans 10% à 45% des cas par des non-fumeurs. La THS2.2 est plus une porte d'entrée en tabagisme (20%) qu'une porte de sortie (11%). Il n'est pas espéré de réduction de risque chez les utilisateurs mixtes (69%).

Conclusion Si la réduction des émissions est documentée, la réduction du risque pour le fumeur reste à démontrer. En revanche l'aggravation du risque tabagique globale liée aux promotions des tabacs chauffés par l'IT est probable justifiant que les autorités prennent les mesures appropriées.

MOTS CLEFS

Tabac chauffé

Réduction du risque

Nouveau produit du tabac

Monoxyde de carbone

Marketing

Industrie du tabac

SUMMARY

Short title: Heated tobacco

Introduction: The tobacco industry (TI) reports that heated tobacco reduces risk of tobacco use and will replace cigarettes. An analysis of the scientific literature was conducted in order to enlighten professionals and decision-makers.

Method: After a *Medline* query in February 2018, a systematic analysis was conducted.

Results: Of the 100 papers published in 2008-2018, 75 have authors affiliated or linked to IT. Emissions contain gases, droplets and solid particles, so are smokes. The main products are: THS2.2 (*Iqos*®) which heats mini-cigarettes at 340°C, the THP1.0 (*Glo*®) which heats at 240°C sticks delivering about half as much nicotine, *Ploom*® which uses reconstituted tobacco microcapsules heated at 180°C. Under the experimental conditions there is a reduction of toxic emissions and biological effects, but the expected risk reduction is not demonstrated. Symptoms related to passive smoking are described.

The 4 epidemiological articles report that heated tobacco is used in 10% to 45% of cases by non-smokers and demonstrate the effectiveness of IT promotion campaigns. Thus the THS2.2 is more a gateway to smoking (20%) than an exit door (11%) ; moreover it is not expected risk reduction among the 69% who are mixed users.

Conclusions: While reducing emissions is documented, reducing the risk to the smoker who switches to heated-tobacco remains to be demonstrated. On the other hand, the worsening of the global tobacco risk related to the promotion of the products by the IT is anticipated justifying that the authorities take the appropriate measures to control the promotion of heated tobacco.

KEY WORDS

Heated tobacco
Risk reduction
New tobacco product
Carbon monoxide
Marketing
Tobacco industry

1 INTRODUCTION

2 Dans le monde, de plus en plus de pays annoncent la fin du tabac. L'industrie du tabac (IT) réagit
3 aux décisions politiques visant à protéger les populations, par la recherche de nouveaux produits
4 afin de maintenir leur marché, saisissant toutes les opportunités existantes de profits et en en
5 imaginant de nouvelles [1].

6 Depuis des décennies l'industrie du tabac communique autour de la « *réduction des risques* » et
7 présente de nouveaux produits réputés à « *moindre risque* », alors que l'objectif de l'IT est de
8 réduire le nombre d'abandon du tabac. Dans les années 1950 les publicités impliquant des
9 médecins vantaient une nouvelle cigarette, la cigarette « *légère* », qui permettait d'avoir la gorge
10 moins irritée. Ces publicités énonçaient un fait réel, mais qui n'était pas associé à une réduction
11 des risques. En effet malgré une diminution importante des toxiques émis lors de son utilisation
12 dans une machine à fumer réglée selon la norme ISO 3308, dans la vie réelle la fumée moins
13 irritante, est inhalée plus profondément. Cette inhalation profonde provoque certes moins de toux
14 liée à l'irritation des grosses bronches, mais plus d'atteintes des petites bronches et d'emphysème.

15 Du fait du succès de ces cigarettes dites « *légères* », il a été observé plus d'adénocarcinomes
16 périphériques du poumon et moins de cancers épidermoïdes proximaux des bronches [2].

17 Globalement la maladie, la souffrance et la mort n'ont en rien été améliorées par ces nouvelles
18 cigarettes dites « *à moindre risque* », quoi qu'en aient dit les chercheurs de l'IT, qui annonçaient
19 par exemple [3] que ces cigarettes réduisaient le risque de 46% alors que les études ne mesuraient
20 que la toxicité des émissions et non le risque. En outre les gigantesques campagnes de promotion
21 conduites par l'industrie du tabac ont été un puissant moteur d'expansion mondial du tabagisme et
22 sont en grand partie responsables des 100 millions de morts prématurées liées au tabac au XX^{ème}
23 siècle [4].

24 Lors de l'arrivée de la cigarette électronique, qui n'est pas un produit du tabac, les cigarettiers ont
25 observé de loin ce produit jusqu'au premier trimestre 2012, date à laquelle il a été montré que l'e-
26 cigarette était susceptible de délivrer dans le sang des quantités importantes de nicotine [5].

1 Depuis cette date les cigaretteurs se sont empressés de racheter des compagnies d'e-cigarettes. La
2 cigarette électronique n'a intéressé l'IT que par nécessité, car elle a peur de ce produit qui, à leur
3 gout, remplace trop souvent le tabac. En effet la cigarette électronique utilisée exclusivement tout
4 au long de la journée apporte la nicotine de façon régulière, sans pics, n'entraînant donc pas l'*up*
5 *régulation* nécessaire à maintenir un haut niveau de dépendance nicotinique. Sous e-cigarette, les
6 besoins en nicotine baissent progressivement alors que le maintien d'une forte addiction à la
7 nicotine est la base des profits de l'industrie du tabac.

8 En 2018, il devient clair que l'industrie du tabac cherche plutôt à remettre au goût du jour les
9 tabacs chauffés, de vieux produits qui avaient été des échecs commerciaux à la fin du XX^{ème} siècle
10 malgré les milliards de dollars investis. Le tabac chauffé a lui été conçu pour obliger le fumeur à
11 prendre la dose de nicotine en quelques minutes (de 3,5 minutes à 10 minutes) avant que le
12 dispositif ne s'arrête obligatoirement. Ce mode de fonctionnement de tabac chauffé permet de
13 maintenir des pics de nicotine et une *up-régulation* des récepteurs nicotiniques qui en se
14 multipliant et se désensibilisant maintiennent un niveau très élevé de dépendance nicotinique.
15 Alors que la vape est conçue pour être un produit de sortie du tabac, le tabac chauffé est conçu
16 pour être un produit de maintien en dépendance nicotinique, voire d'entrée en tabagisme, donc un
17 produit conçu pour maintenir ou augmenter les profits de l'IT.

18 Les tabacs chauffés [6] sont commercialisés en surfant sur la vague de la réduction des risques,
19 une idée fortement soutenue par les addictologues. Le fait de passer du tabac à la seule
20 consommation de nicotine par la cigarette électronique (vape) conduit à réduire le risque du tabac
21 [7]. Passer d'une forme de tabac inhalé à l'autre n'a jamais conduit à la démonstration d'une
22 réduction du risque ni au plan individuel, ni au plan d'une population. Une éventuelle réduction du
23 risque lié au passage d'une cigarette conventionnelle à du tabac chauffé nécessite une
24 démonstration scientifique pour être infirmée ou confirmée [8-9].

25 L'offensive actuelle des cigaretteurs pour promouvoir de façon directe ou indirecte [10-12] une
26 potentielle réduction du risque avec le passage de la cigarette conventionnelle au tabac chauffé est

1 considérable [13]. L'industrie du tabac n'hésite pas à annoncer à la presse et à ses propres
2 actionnaires des prévisions de bénéfices beaucoup plus importants qu'ils n'en faisaient avec la
3 cigarette conventionnelle. Il faut souligner que l'efficacité de leur puissant lobbying a permis de
4 sous-taxer le tabac chauffé dans de nombreux pays, les conduisant à engranger pour leurs propres
5 profits la plus grande partie des sommes qui reviennent en taxes aux états avec les cigarettes
6 conventionnelles et les autres tabacs fumés [14].

7 La prudence résultant de l'histoire des filtres et des cigarettes prétendument « *légères* » invite à
8 une analyse précise des allégations de réduction des risques. Une simple analyse des composés des
9 émissions n'est pas suffisante. Une réduction du risque, si elle existe, doit diminuer le risque
10 sanitaire à court, moyen et long terme pour le fumeur qui passe de la cigarette conventionnelle au
11 tabac chauffé. Le bénéfice en termes de réduction du risque est dans tous les cas très peu probable
12 si le fumeur garde une utilisation mixte.

13 Nous avons analysé les données publiées entre février 2008 et février 2018 afin de mieux
14 connaître ces nouveaux produits du « *tabac chauffé* », qualifiés, un temps, de « *non-brulés* » (hnb)
15 avant que l'industrie du tabac ne fasse marche arrière et ne dise plus que le tabac chauffé est non-
16 brulé,. Afin que l'histoire ne se répète pas, il est important, de se baser sur les faits publiés [15],
17 d'analyser en quoi les tabacs chauffés sont ou non de potentiels outils de réduction des risques,
18 d'analyser s'ils sont utilisés par des fumeurs en substitution complète des cigarettes
19 conventionnelles, s'ils ne retardent pas un arrêt complet du tabac chez les fumeurs, s'ils sont
20 utilisés pour la promotion ou la renormalisation du tabac et enfin que la réduction du risque
21 annoncée soit attestée par des données objectives sur le moyen et le long terme, aussi bien à
22 l'échelle individuelle que collective.

23 Une réduction du risque nécessite également que le produit ne constitue pas une porte d'entrée en
24 tabagisme, ne soit pas un outil de renormalisation du tabac au point qu'il soit susceptible de
25 retarder la fin du tabac inscrite dans les projets de beaucoup des sociétés développées entre 2030
26 et 2050.

1 METHODES

2 Sélection des articles analysés

3 Pour conduire cette revue, basée uniquement sur les articles des revues scientifiques à comité de
4 lecture, nous avons interrogé la base PubMed/Medline avec les mots clefs : *heat-not-burn, heated*
5 *tobacco, heating tobacco, Iqos, Ploom, Glo.*

6 Nous avons sélectionné sur les résumés ou les titres les articles semblant pertinents, supprimé les
7 doublons qui sortaient de plusieurs requêtes. Nous avons pris en compte les articles publiés ces 10
8 dernières années (février 2008- février 2018). Nous n'avons pas appliqué de limites de langue,
9 mais tous les articles, sauf un, sont en anglais.

10 Analyse bibliométrique des articles

11 Il a été identifié:

- 12 • la revue où les articles ont été publiés.
- 13 • Les années de publication telle qu'apparaissant dans les références,
- 14 • Les auteurs, ainsi que leur appartenance à l'industrie du tabac, ou au monde universitaire,
15 de la recherche indépendante, aux administrations, à la société civile.
- 16 • Le financement ou non de la recherche par l'industrie du tabac, selon les déclarations et
17 liens des auteurs.

18 Nous avons également étudié les liens d'intérêts des auteurs et les revues dans lesquels étaient
19 publiées les articles et si ces revues acceptaient ou non les articles provenant de l'industrie du
20 tabac.

21 Nous n'avons pas exploré dans cette recherche la littérature grise, qu'il s'agisse d'articles dans les
22 médias, de documents internes aux compagnies ou de documents officiels remis aux agences
23 gouvernementales telle le rapport de l'industriel du tabac PMI remis à la *Food and Drug*
24 *Administration* (FDA) [16] ou le rapport britannique de *Public Health England* (PHE) [7]. Nous
25 avons exclus les articles publiés il y a plus de 10 ans qui concernaient tous des produits qui ne sont

plus commercialisés. Nous n'avons pas inclus les articles non référencés sur Medline, identifié au cours des recherches, même si ceux-ci apportent des données originales tel l'article de Rupercht [17] qui montre l'existence de *black carbon* (suie) dans les émissions du tabac chauffé (THS2.2) confirmant que les émissions des tabacs chauffés sont bien des fumées.

Nous ne détaillerons pas le système qui permet de vaporiser des feuilles de tabac et de cannabis en les chauffant (Pax[®]) [18].

Nous avons centré notre analyse sur :

- 1- Les caractéristiques des 3 principaux produits commercialisés : THS2.2 (*Iqos*[®]), THP1.0 (*Glo*[®]) et *Ploom*[®] et les tabacs utilisés avec ces 3 produits ;
- 2- La composition physique et chimique des émissions, en particulier la nicotine ;
- 3- Les effets des émissions sur des modèles biologiques et chez l'animal ;
- 4- Les données cliniques ;
- 5- Le tabagisme passif lié à ces produits ;
- 6- Les données épidémiologiques ;
- 7- Les allégations de réduction du risque ;

Les analyses pouvant être conduite sans comparateur, en comparant à la cigarette conventionnelle ou en comparant aux produits de la vape.

Nous avons particulièrement analysé le régime de fumage utilisé pour caractériser les fumées de ces tabacs chauffés, car pour le tabac conventionnel il est clairement montré qu'une petite variation des systèmes de fumage pouvait beaucoup faire varier la composition des émissions.

Nous avons analysé à part les deux articles concernant les systèmes hybrides de type nTHP (*GLO Ifuse*[®]) ou *Ploomtech*[®] qui associent à la génération de vapeur issue d'un e-liquide, un tabac peu chauffé.

RESULTATS

Analyse bibliométrique

1 *Sélection des articles*

2 Suite à notre recherche Medline au 3 février 2018, 100 articles ont été identifiés et retenus pour
3 l'analyse depuis 2008.

4 *Typologies des articles et liens avec l'industrie du tabac*

5 Parmi ces articles, 48/100 émanent directement du cigarettier *Philips Morris*® (PMI) et quatre
6 impliquent PMI et des scientifiques universitaires. Ainsi 52% des articles sont inspirés et rédigés
7 par une seule compagnie de tabac. Quinze articles proviennent de *British American Tobacco*®
8 (BAT), 3 de *R J Reynolds*® (maintenant intégré à BAT) et 5 de JTI (*Japon Tobacco Int*®). A noter
9 qu'aucun article ne provient du cigarettier Imperial Tobacco qui ne développe pas de tabac
10 chauffé. Ainsi 75% (75/100) des articles émanent au moins partiellement de l'industrie du tabac.
11 Seulement 25 des 100 articles isolés par recherche Medline émanent d'universitaires ou de
12 scientifiques sans liens avec l'industrie du tabac.

13 *Revue publiant les articles*

14 Trente-six revues différentes ont publié les 100 articles analysés. Une même revue scientifique a
15 publié 36 articles provenant de l'industrie du tabac, mais aucun article provenant d'auteurs
16 indépendants (*Regulatory Toxicology and Pharmacology*). Sept autres revues ont publié plus de 2
17 articles sélectionnés dans cette étude. Dans trois de cas les articles proviennent uniquement de
18 l'industrie du tabac, dont 9 articles publiés par *Food Chem.toxicol*. Dans seulement 1/7 cas, une
19 même revue a publié 2 articles provenant d'universitaires et 5 provenant de l'industrie du tabac,
20 soit 7 articles (*Nicotine Tobacco Research*) (*tableau 1*). Cette revue, organe de la société
21 scientifique *SRNT*, apparaît la plus ouverte aux articles provenant de sources différentes. Dans
22 26/100 cas la revue scientifique a publié un seul article sur ce thème durant la période 2008-2018.

23 *Tableau 1*

24 *Thèmes abordés dans les articles*

25 Les thèmes abordés en fonction de l'origine des articles varient avec l'origine (*tableau 2*).

1 Le quart des publications (n=25) porte sur les effets biologiques des émissions, toutes ces études
2 ont été conduites par l'IT.

3 **Tableau 2**

4 Les 20 éditoriaux et autres articles sans données propres sont partagés entre industrie du tabac
5 (n=9), universitaires associés à l'industrie du tabac qui défendent le tabac chauffé (n=2) et
6 universitaires indépendants qui dans l'ensemble incitent à la prudence vis-à-vis de ces produits et
7 de la stratégie de l'IT (n=9).

8 Vingt articles concernent les données cliniques. Deux articles concernent des effets indésirables
9 [19-20]. Les auteurs des 18 autres articles mesurent et analysent les effets chez des fumeurs lors de
10 passage de la cigarette au tabac chauffé, sur de courtes périodes, ou sur une durée plus longue avec
11 recueil de questionnaires, de données cliniques, de résultats d'analyses biologiques selon les
12 études. L'industrie du tabac a écrit 17 de ces 18 articles cliniques.

13 *Déclaration des conflits d'intérêts dans les articles publiés*

14 Un article [21], écrit conjointement par des chercheurs de PMI et un centre de recherche
15 technologique d'une université belge, n'affiche rien sur les liens d'intérêt et sur le financement de
16 l'étude sur le dispositif de tabac à chauffer THS2.2. Cet article a été reclassé en mixte (avec liens
17 d'intérêt avec l'industrie du tabac). Le *Journal of chromatography*, qui publie cet article bien que
18 référencé sur Medline, n'est pas une revue médicale et n'a apparemment pas les mêmes règles de
19 gestion des liens d'intérêts que les revues médicales,

20 Certains auteurs déclarent qu'ils n'ont « *pas de conflit d'intérêt* » mais écrivent clairement qu'ils
21 sont employés par l'IT [22-23] pour une étude financée par l'IT. La déclaration des conflits
22 d'intérêt est ainsi l'objet d'interprétations variables, mais la très grande majorité des articles
23 indiquent clairement dans le chapitre « *liens d'intérêt* » quand les études sont financées par
24 l'industrie du tabac ou que les auteurs sont salariés par l'industrie du tabac.

25 **Caractéristiques des 3 principaux produits commercialisés**

1 La THS2.2 (*Iqos*[®]) de PMI utilise des mini-cigarettes (*Heets*[®]), la PHT1.0 (*Glo*[®]) de BAT utilise
2 des mini-cigarettes (nommées en France *Neostiks*[®]) et la *Ploom*[®] de JTI utilise des capsules
3 nommées *Vapodes*[®].

4 *Aspects techniques tels que décrits dans la littérature scientifique consultée*

5 La littérature scientifique ne décrit que très partiellement les dispositifs permettant de chauffer le
6 tabac et incomplètement les papiers, filtres ou les tabacs utilisés. Les produits du tabac qu'ils
7 utilisent ont fait l'objet de plusieurs articles. Un article aborde des études sur le tabac utilisé dans
8 ces produits [24] et deux articles sont consacrés au papier à utiliser pour les mini-cigarettes
9 THS2.2 [25-26].

10 *Papier*

11 Traiter le papier change les émissions. En 2008 deux articles [25-26], avec une étude de 90 jours
12 d'inhalation chez le rat, ont démontré que l'adjonction de phosphate de magnésium et
13 d'ammonium (AMP) au papier des prototypes des mini-cigarettes à chauffer réduit de façon
14 importante les émissions et les effets toxiques (-30% comparé à du papier ordinaire non enrichi en
15 AMP, avec les paramètres étudiés). La taille des particules émises est de 0,460 µm pour les
16 cigarettes pour test 1R4F, 0,390 µm avec les mini-cigarettes de tabac chauffé avec papier
17 classique et de 0,440 µm avec les mini-cigarettes avec papier traité à l'AMP.

18 Une étude de toxicité pulmonaire sur 35 jours et une étude d'inhalation sur 90 jours chez le rat
19 confirment la baisse des émissions de CO et d'aldéhyde en utilisant le papier traité à l'AMP [25].
20 La porosité du papier et l'existence ou non des micro-perforations sur le filtre n'est pas indiquée
21 dans les articles concernant le THS2.2, mais elles semblent exister sur le THP1.0.

22 *Type de tabac*

23 Schaller [24] a travaillé sur la sélection du tabac pour les mini-cigarettes pour THS2.2. Les tabacs
24 séchés à l'air, plus riche en ammoniacque, sont aussi plus riches en produits toxiques qui vont se
25 retrouver dans les émissions. Le conseil de l'auteur, à son employeur PMI, est de privilégier pour
26 fabriquer la mini-cigarette THS2.2 le tabac riche en azote et pauvres en pesticides. Mais aucun

article n'explique par exemple la fonction des 3 filtres successifs dont un laissant une chambre d'air en son centre présent dans les mini-cigarettes utilisés avec la THS2.2 ou la THP1.0.

Quantité de tabac et de nicotine dans les produits du tabac chauffé

Le contenu en nicotine des mini-cigarettes THS2.2 est de $15,2 \pm 1,1$ mg/g pour les produits non mentholés et $15,6 \pm 1,7$ mg/g pour les tabacs mentholés selon K.E. Farsalinos [27]. Compte tenu du peu de tabac mis dans les mini-cigarettes de tabac-chauffé, cela correspond à moins de la moitié du contenu en nicotine d'une cigarette conventionnelle.

Le poids de tabac introduit dans les mini-cigarettes pour THS2.2 n'est pas publié et apparaît comme une donnée « confidentielle » dans les documents publics tels celui du rapport à la FDA [16]. On ne peut, sur les données publiées, qu'extrapoler un poids de tabac de l'ordre de 300 mg de tabac par mini-cigarette pour THS2.2 en se basant sur la concentration en nicotine du produit publié par K.E. Farsalinos [27] et sur le rendement en nicotine et la quantité de nicotine publiés par K. Bekki [28]. La quantité de tabac chauffé est de 260 mg dans les Neostiks® de PTH1.1 et de 490 mg dans la Ploom® (capsule d'aluminium incluse), pour 700 à 800 mg dans une cigarette conventionnelle.

Topographie des puffs du tabac chauffé

J. Murphy [29] a comparé en 2017 les données publiées sur la THP1.0 et la THS2.2 à la cigarette conventionnelle, aux produits hydriques nTHP (*Ifuse*®) et à la cigarette électronique. Il rapporte un volume moyen des puffs plus élevé, une durée des puffs équivalente et un délai inter-puffs beaucoup plus long pour les produits hybrides ou de la vape qu'avec les cigarettes conventionnelles ou avec le tabac chauffé. Les tabacs chauffés ont la durée inter-puffs la plus courte.

J. Gee [30] dans une autre étude décrit un volume des puffs plus important avec la THP1.0 qu'avec la THS2.2 (62 mL contre 55 mL). Le nombre de puffs par mini-cigarette des 2 types de tabac chauffé est voisin (11 et 10 respectivement). La durée moyenne des puffs est de 1,8 sec pour les

deux dispositifs. L'intervalle entre les puffs est mesuré à 9 secondes pour la THP1.0 et de 8 secondes pour la THS2.2 (*tableau 3*).

Tableau 3

Données comparatives sur les trois principaux dispositifs de tabac chauffé

Aucune des études sélectionnées n'a été conduite pour comparer les 3 dispositifs de chauffage.

Quelques données éparses disponibles sont portées sur le *tableau 4*.

Tableau 4

La température de chauffe varie presque du simple au double en fonction du modèle. Tous les tabacs chauffés obligent le fumeur à prendre toutes les bouffées d'une mini-cigarette durant un temps court (3,5 à 10 minutes), provoquant des pics de nicotine qui donnent à ces produits un fort potentiel addictif.

Les produits hybrides

Les deux produits principaux sont nTHP (*Ifuse*[®]) et *Ploomtech*[®]. Au début de l'année 2018 aucun produit n'était encore commercialisé en France, mais leurs caractéristiques sont précisées dans deux articles, concernant chacun des deux produits.

Ces dispositifs fonctionnent avec des cartouches qui contiennent d'un côté un e-liquide avec de la nicotine et de l'autre côté du tabac. Les cartouches sont chauffées électriquement de l'extérieur [31].

S. Poynton, [32] a récemment publié les données sur l'émission du système hybride nTHP utilisant des cartouches *Neopods*[®]. Le tabac n'est quasiment pas chauffé (environ 35°C), l'émission a une température aux environs de 31°C. Il existe une bonne délivrance de la nicotine, pas plus de CO que dans les tests à blanc, pas d'aldéhyde à dose significative. Ce produit à tabac quasi non chauffé se différencie des tabacs chauffés. Il reste un produit du tabac, mais les données des émissions sont voisines de celles des produits de la vape selon les rares données existantes qui concernent principalement la nTHP.

Le tabac de la *Ploomtech*[®] [33] est plus chauffé et pourrait produire plus d'émissions toxiques.

1 **La composition des émissions du tabac chauffé**

2 *Les conditions de fumage pour étudier les émissions*

3 Ces conditions sont un point crucial pour évaluer les émissions. Presque toutes les études ont un
4 protocole de préparation des produits à tester à la température de la pièce fixé par la norme et
5 respectent des conditions précises d'humidité avant l'expérience. La production des émissions
6 elle-même respecte la norme ISO 3308 qui précise les conditions de température, d'humidité, mais
7 le profil et le nombre des puffs est le plus souvent modifié. Le standard recommandé pour le
8 contrôle officiel des cigarettes en Europe est de générer des puffs de 35 mL, de 2 secondes, 1 puff
9 par minute, sans obstruction des perforations du filtre. La plupart des études sur le tabac chauffé
10 sont fait avec une norme de fumage plus intense, utilisée au Canada (HCI) car plus proche du
11 tabagisme réel. Le protocole utilise les mêmes conditions générales mais des bouffées de 55mL, 2
12 puffs par minute et une obturation complète de la perforation des filtres. En passant de la norme
13 classique ISO 3308 au standard intensif canadien (HCI), qui obstrue toutes les perforations du
14 filtre, la masse recueillie sur le filtre de la machine à fumer passe de 10,92 mg à 23,15 mg pour les
15 cigarettes pour test 3R4F qui représente des cigarettes plutôt fortes (x 2,12) et de 2,68 à 38,3 mg
16 (x 14,3) pour les cigarettes pour test 1R3F, représentant des cigarettes légères [22]. Cette
17 différence est encore plus importante avec un prototype de tabac chauffé étudié par JTI qui passe
18 de 1,32 mg émis en fumage standard à 35,48 mg émis avec le fumage intensif (x 26,9). Ces faits
19 soulignent qu'aussi longtemps que l'on n'aura pas un standard réaliste de fumage pour tester les
20 émissions pour tous les tabacs chauffés, il faut considérer les résultats avec une grande prudence,
21 les émissions pouvant varier comme dans cette étude d'un facteur 14 en changeant les paramètres
22 de la machine à fumer. A défaut d'avoir des paramètres de fumage standards, le choix de
23 comparer à la cigarette pour test R34F en régime de fumage canadien intensif de type HCI est
24 acceptable comme première approche. C'est d'ailleurs l'approche de la plupart des auteurs.

1 *Masses des émissions recueillies sur filtre*

2 Quatre auteurs rapportent la masse émise par item fumé avec le standard canadien intensif HCI
3 pour différents produits.

4 Avec les cigarettes pour test, la masse de particules produites recueillie sur filtre est dans tous les
5 cas inférieure à ce qu'elle est avec du tabac chauffé (mentholé ou non) (tableau 5).

6 *Tableau 5*

7 *Les fumées émises*

8 Les émissions des tabacs chauffés contiennent des gaz, du liquide et des particules solides. Un
9 chercheur indépendant de l'industrie du tabac, K. Bekki [28] de l'institut de santé publique du
10 Japon, a comparé avec le régime de fumage intensif canadien (HCI) les émissions recueillies sur
11 un filtre. Avec ce régime intense tous les condensats des filtres atteignent ou dépassent les limites
12 de ce qui est autorisé pour les cigarettes conventionnelles fumées selon la norme ISO 3308 (moins
13 intense). Il est interdit en effet de commercialiser des cigarettes libérant plus de 10 mg de masse
14 sèche qualifiée de « goudron » ou 1 mg de nicotine par cigarette avec la norme 3308. La quantité
15 de masse solide émise par le THS2.2 est de plus de la moitié de celle émise par une cigarette pour
16 test 1R5F dans les conditions de fumage intense (*Fig. 1*). Cette étude comme d'autres confirme
17 que les émissions de ces produits contiennent des particules solides et que la THS2.2 n'est pas un
18 produit « *non fumé* », mais bien « *un nouveau produit du tabac fumé* ».

19 Il est à noter que les auteurs liés à l'industrie du tabac qualifient cette masse solide émise de
20 NFDPM ou *Nicotine Free Dry Particule Mater* et non pas de goudron quand ils parlent de la
21 masse solide des émissions de tabac chauffé.

22 D'autre part en 2012 les chercheurs de Philip Morris [35] parlaient de "*fumer le tabac chauffé*".
23 Ce n'est qu'à partir de 2016 que cette notion a disparu et les décideurs de PMI ont décidé que ces
24 produits ne produisaient pas de fumée.

25 R. Auer [36], un scientifique suisse indépendant dans une lettre au *JAMA internal medicine* a
26 provoqué la fureur de PMI [37-39] en affirmant que le produit produisait de la fumée en se basant

sur une analyse des émissions de la THS2.2 utilisée avec environ 13 bouffées en 6 minutes qu'il a comparé à une cigarette du marché utilisée avec des bouffées de 35 mL et 2 secondes toutes les 30 secondes (norme ISO 3308). Les émissions de la THS2.2 apparaissent moins concentrées en toxiques avec ce mode de fumage que celle obtenues dans d'autres conditions par les chercheurs de PMI, mais les conclusions de R. Auer sont différentes de celle de PMI : la THS2.2 produit de la fumée et doit répondre à la législation des nouveaux produits du tabac fumé.

En répondant à R. Auer [36] sur le site Medline, V. Cozzani, un universitaire en contrat avec PMI, discute de façon détaillée la définition de la fumée et rapporte en particulier la définition des pompiers US (National Fire Protection association) : « *la fumée est composée de particules solides et liquides et de gaz formés dans l'air quand un matériel est soumis à une pyrolyse ou une combustion* » : les émissions du tabac chauffé (THS2.2), même si elles comportent dans les données publiées une moindre concentration de particules solides que la fumée des cigarettes conventionnelles, répondent parfaitement à cette définition de la fumée.

Ainsi même si les concentrations en produits toxiques sont réduites par rapport aux émissions de fumée de la cigarette, les tabacs chauffés émettent de la fumée contenant de la nicotine, des particules solides (goudrons), des gouttelettes et des gaz (*Fig.1*).

Figure 1

P. Pratte [40], chercheur de PMI, a de façon plus récente comparé les fumées des tabacs chauffés à celle des cigarettes conventionnelles et de THS2.2 dans un modèle qui dilue fortement les émissions des deux dispositifs, puis refait chauffer les émissions pour éliminer les substances volatiles, puis il envoie les émissions sur un impacteur. Il montre beaucoup de particules avec la fumée du tabac comme attendu, mais très peu avec le tabac chauffé. La méthodologie a des biais importants.

X. Li [41], un chercheur non lié à l'IT, note que la THS2.2 produit environ la même quantité de nicotine et de particules solides qu'une cigarette conventionnelle, mais globalement moins de toxiques que la cigarette conventionnelle. Cette baisse de pollution est beaucoup plus importante

1 avec le protocole de fumage intensif canadien (HCI) qu'avec un test suivant les paramètres de
2 fumage liés la norme ISO 3308.

3 *Tailles des particules des émissions*

4 Les particules des émissions de tabac chauffé ont un diamètre médian aérodynamique (MMAD)
5 un peu supérieur à celui de la fumée de cigarette. Selon les auteurs il est compris entre 0,300 et
6 0,700 μm selon les auteurs.

7 J. Murphy mesure le MMAD à $0,372 \pm 19 \mu\text{m}$ pour un tabac chauffé THP1.0 [23]. M. Forster
8 [42] mesure un MMAD de la fumée des cigarettes pour test 3R4F à $0,272 \pm 0,019 \mu\text{m}$ et 360
9 milliards de particules par puff et un MMAD des émissions du tabac chauffé THP1.0 de $0,329 \pm$
10 $0,050 \mu\text{m}$ et 52,6 milliards de particules par puff. Oviedo [43] mesure avec une autre technique un
11 MMAD de la fumée des cigarettes pour test 3R4F à $0,670 \pm 0,751 \mu\text{m}$ et un MMAD des émissions
12 de la THS2.2 de $0,604 \pm 0,787 \mu\text{m}$ avec 52,6 milliards de particules par puff.

13 *Délivrance de la nicotine par les tabacs fumés*

14 Les systèmes anciens délivraient moins bien la nicotine que les systèmes récents [44].

15 T. Jaunky [45] a déterminé que pour construire une étude d'inhalation, dans les conditions
16 utilisées, il est libéré 1,992 mg de nicotine par cigarette 3R4F, 1,294 mg par THS2.2 et 0,472 mg
17 pour les THP1.0.

18 M. Taylor [46] a étudié les émissions de nicotine. Elles sont de 1,9 mg par cigarette
19 conventionnelle, 1,0 mg de nicotine avec la THS2.2 et 0,5 mg avec la THP1.0 qui délivre le moins
20 de nicotine lors de fumage intensif type canadien HCI.

21 L'article général de Mark Forster [42] de BAT rapporte que les émissions de nicotine par le
22 THP1.0 sont réduites de 77,1% avec la THP1.0 et de 81,9% avec la THP1.0 mentholée par rapport
23 à des cigarettes pour test fumées selon la norme intense canadienne HCI.

24 K. Bekki, chercheur indépendant de l'industrie du tabac [28], estime que, par rapport à ce qui est
25 présent dans la mini-cigarette ou cigarette, la fraction de nicotine dans les émissions est meilleure

avec le tabac chauffé (de 23,4% et 23,5% avec les THS2.2 et les THS2.2 mentholées, qu'avec les cigarettes pour test 3R4F (11,3%) et 1R5F (11,5%).

Passage de la nicotine dans la circulation sanguine

Selon K.E. Farsalinos [27], la THS2.2 délivrent un peu moins de nicotine dans le plasma que les cigarettes conventionnelles.

P. Picavet, un chercheur de PMI [47] a montré en 2016 sur un prototype THS2.1 voisin des modèles actuellement commercialisés, que le pic de nicotine dans le sang veineux en utilisation unique était atteint en 8 minutes avec une cigarette conventionnelle et une THS2.1 En utilisation répétée les deux pics surviennent à 2,1 minutes. Le pic du taux de nicotine obtenu avec la THS2.1 est de 8,6 ng/mL soit 70,3% de ce qui est obtenu avec la cigarette conventionnelle. L'aire sous la courbe atteint avec la THS2.1 77,4% de ce qu'elle est avec la cigarette conventionnelle. L'évaluation du soulagement de l'envie de fumer par questionnaire est similaire dans les deux cas en utilisation unique, mais apporte une moindre satisfaction en utilisation chronique *ad libitum*.

P. Brossard [48] a étudié la cinétique de la nicotine délivrée par la THS2.2, mentholée ou non, comparée à une cigarette conventionnelle, mentholée ou non, chez 44 japonais fumeurs, en se basant sur 16 prélèvements de sang fait en 24 heures. Globalement avec les produits mentholés les pics sont moins élevés, mais l'aire sous la courbe est voisine de celle des produits non mentholés. L'étude a été répliquée avec les gommes mentholées ou non qui donnent aussi bien des pics que des aires sous la courbe plus élevés qu'avec les produits non-mentholés. Le pic plasmatique étant atteint en 6/7 minutes pour la cigarette et le tabac chauffé. Pour les produits non mentholés le pic est à 13,82 ng/mL avec la cigarette, 14,30 ng/mL et 11,53 ng/mL avec la THS2.2 et 4,8 ng/mL avec la gomme nicotinique 2 mg, alors que les aires sous la courbe sont respectivement de 24,66 ng*h/mL avec la cigarette, 23,75 et 19,92 ng*h/mL avec la THS2.2 et 14,88 ng*h/mL avec la gomme non mentholée. Ainsi la THS2.2 apporte un peu moins de nicotine qu'une cigarette, mais plus qu'une gomme.

1 *Composition des émissions (en dehors de la nicotine)*

2 La composition des émissions de tabac chauffé est complexe [49-51]. Certains proviennent du
3 tabac, comme la nicotine et les nitrosamines, et sont libérés en partie par vaporisation (gaz puis
4 condensation dans les gouttelettes), d'autres proviennent des ingrédients ajoutés tel le glycérol,
5 d'autres encore sont issus d'une transformation chimique sous l'effet de la chaleur, tels les
6 aldéhydes, le CO et les oxydes d'azotes témoignent d'une pyrolyse ou d'une combustion sans que
7 les études permettant de trancher entre un phénomène endothermique (pyrolyse) ou exothermique
8 (combustion) soient disponibles.

9 B. Savaeraar, chercheur de BAT [22] décrit dans les émissions du tabac chauffé 205 pics en
10 chromatographie correspondant à autant de composés chimiques. Beaucoup des produits restent
11 non identifiés. La plupart des produits sont en concentrations beaucoup moins importantes que
12 dans la fumée du tabac [42, 52] dans les conditions de fumage utilisé.

13 Nous analyserons 3 produits comme marqueurs de ces effets : le CO, les aldéhydes (notamment
14 acétaldéhyde et formaldéhyde) et les nitrosamines notamment les NNK.

15 *Monoxyde de carbone dans les émissions*

16 La concentration de monoxyde de carbone (CO) était très élevée avec les premières générations de
17 tabac chauffé, en particulier avec ceux qui fonctionnaient sur le principe des chichas en brûlant un
18 charbon au cœur de la cigarette. Ainsi, avec un ancien tabac chauffé par un tube de charbon, F.
19 Lüdicke en 2016 [53] rapporte qu'il persiste dans les émissions 37% du taux de CO expiré qui
20 existe avec la cigarette conventionnelle, les autres marqueurs étant pour la plupart réduit de l'ordre
21 de 50%.

22 Les trois dispositifs actuellement sur le marché libèrent beaucoup moins de CO. Dans les
23 émissions de la THS2.2, la concentration de CO est supérieure à la concentration de l'air ambiant
24 et le taux d'HbCO (carboxyhémoglobine) des fumeurs qui sont passés de la cigarette
25 conventionnelle à la THS2.2 reste supérieur à celui observé chez ceux qui ont arrêté de fumer.

1 Aldéhydes dans les émissions

Toutes les études mettent en évidence la présence du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde dans les émissions du tabac chauffé, mais dans toutes les études les concentrations sont toujours très inférieures à ce qu'elles sont avec les cigarettes conventionnelles [54]. A. Oviedo [43] identifie ainsi dans une étude comparative, avec un régime de fumage qui maintient la même concentration de nicotine dans une chambre d'exposition chez la souris, des concentrations d'acétaldéhyde et de formaldéhyde 3 à 6 fois inférieures avec la tabac qu'avec une cigarette pour test de type 3R4F. Les valeurs sont encore plus basses avec la vape (*tableau 6*).

Tableau 6

10 *NNK et autres nitrosamines dans les émissions*

11 K. Bekki [28] souligne que dans les émissions de THS2.2 mentholée ou non, les émissions de
12 nitrosamines sont 10 à 20 fois inférieures à celles des cigarettes pour test (1R5F et 3R4F) (*tableau*
13 7).

Tableau 7

15 Les effets des émissions

16 Les techniques de test [55] et les mesures des effets des émissions sur des milieux biologiques
17 acellulaires, des bactéries, des cellules de mammifères, des rats et des souris ont fait l'objet de 25
18 publications.

19 *Effets des émissions sur les modèles biologiques acellulaires*

20 Toutes les études, sauf une, ont été conduites par l'industrie du tabac et montrent toutes une
21 réduction des toxiques des émissions de tabac chauffé en comparaison avec les émissions des
22 cigarettes conventionnelles. Le bénéfice est de plus de 75%, le plus souvent compris entre 90% et
23 99%. Cependant ces évaluations globales sont l'objet de moyenne sur de nombreuses molécules
24 dont certaines sont peu toxiques. Aucune étude ne révèle une toxicité supérieure du tabac chauffé
25 à celle observée avec des cigarettes conventionnelles, ce qui ne traduit pas automatiquement une

1 réduction des risques. Les auteurs [45, 56, 57] évoquent tous « *un potentiel de réduction du*
2 *risque* » sans toutefois jamais affirmer la réduction du risque.

3 Effets généraux

4 D. Throne [58] comparant les émissions des cigarettes conventionnelles à la THP1.0 et la THS2.2
5 sur des tests de toxicité (Test de Ames sur *Salmonella typhimurium*, cellules lymphomateuse de
6 souris, etc...) conclut qu'il y a moins de toxicité induite par le tabac chauffé que par la cigarette et
7 pas de différence entre THP1.0 et THS2.2. D'autres études vont dans le même sens [45]. J
8 Murphy, chercheur BAT [29] écrit que si la cytotoxicité du tabac est 100%, celle du THS2.2 est
9 13% et celle de la THP1.0 de 3%. Ce type d'estimation reste très approximatif et repose sur de
10 nombreuses hypothèses. L'appartenance de l'auteur à une compagnie de tabac semble prédictive
11 de la toxicité relative des différents produits chauffés apparaissant dans les publications, montrant
12 l'importance de bien prendre en compte les liens d'intérêts des auteurs pour interpréter les
13 résultats des études scientifiques publiées.

14 Cœur

15 M. van der Thorn [59] a étudié, avec un *prototype série k* de PMI, la capacité la migration trans
16 endothéliale des monocytes dans un modèle d'artère coronaire. L'effet inhibiteur de la migration
17 des monocytes avec le tabac chauffé est 18 fois moins important qu'avec les cigarettes
18 conventionnelles. La répétition de la même expérience avec la THS2.2 [60] met en évidence une
19 inhibition de la migration trans-endothéliale 21 fois moins importante. C. Poussin [61] montre
20 qu'il faut 29 fois plus d'extraits aqueux d'émission de THS2.2 pour obtenir les mêmes effets sur
21 l'endothélium et les monocytes qu'avec les extraits de cigarettes pour test 3R4F.

22 Bouche

23 F. Zanetti, [62] s'est intéressé aux effets du tabac sur les cellules épithéliales orales. A niveau
24 équivalent de nicotine dans les émissions, les effets sont moins importants et plus réversibles avec
25 la THS2.2 qu'avec les cigarettes conventionnelles.

26 Nez

1 A.R. Iskander [63] a étudié sur un modèle de culture de cellules nasales en 3 dimensions les
2 émissions de la THS2.2 qui ont moins d'effets que les émissions de la cigarette conventionnelle.
3 Les paramètres de toxicité augmentent quand la concentration des émissions augmente.

4 Bronches

5 A.R. Iskandar a étudié l'effet des émissions sur des cellules épithéliales bronchiques [64]. A
6 concentration de nicotine voisine dans les émissions (0,13 mg de nicotine/L), l'effet est moindre
7 avec la THS2.2 (7,6% d'effets) qu'avec la cigarette pour test 3R4F (100% d'effets).

8 *Chez l'animal*

9 Il a été conduit chez l'animal 5 études chez la souris et 6 chez le rat. L'inhalation est le plus
10 souvent réalisée par voie nasale exclusive. La durée des études va de 5 à 90 jours. Les 11 études
11 retrouvent des signes cliniques, biologiques et histologiques moins sévères avec le tabac chauffé
12 qu'avec la cigarette conventionnelle. Là encore ces résultats évoquent une réduction du risque
13 sans toutefois permettre de le confirmer.

14 Etudes chez le rat

15 En 2008 M.S. Werley [65] a étudié avec un prototype de tabac chauffé les effets sur les rats de
16 différents régimes d'émission. Il observe 50% à 60% moins de particules solides (goudrons ou
17 autres), mais aussi deux fois moins de nicotine. La réduction des marqueurs de toxicité étudiés est
18 de 50% à 90%.

19 U. Kogel [23, 66] a conduit une étude d'inhalation de 28 jours chez le rat avec des cibles
20 d'évaluation moléculaires. Il compare 3 niveaux d'exposition à la fumée du tabac à l'exposition
21 aux émissions d'un prototype de tabac chauffé : le taux de HbCO qui est de $0,9 \pm 0,0\%$ sous air est
22 de $4,6 \pm 0,1\%$ sous exposition aux émissions de tabac chauffé chez les femelles avec des valeurs
23 quasi identiques chez les males. La masse de particules solides inhalée par les rats est
24 intermédiaire entre l'exposition moyenne et forte à l'émission de cigarettes conventionnelles. Les
25 effets biologiques observés sont plus discrets avec le tabac chauffé. La fréquence respiratoire

1 baisse peu (140 à 122/min chez la femelle), la ventilation minute (VM) baisse de 189 ± 169
2 mL/min à 143 ± 9 mL/min.

3 E.T. Wong [67] a étudié une batterie de marqueurs de toxicité qui apparaissent moins perturbés
4 avec la THS2.2 qu'avec la cigarette conventionnelle au cours d'un protocole, conforme aux
5 recommandations OCDE, d'inhalation de 90 jours chez le rat. A. Sewer [68] analyse l'expression
6 des microRNA et les effets sur le tissu pulmonaire de l'exposition à la THS2.2. Ces effets sont
7 moins marqués que ceux induits par la cigarette conventionnelle lors d'une étude d'inhalation de
8 90 jours chez le rat. H. Fujimoto [P069] rapporte dans une étude d'inhalation chez le rat de 5 et 13
9 semaines que l'inflammation et les lésions pulmonaires sont moins importantes avec le prototype
10 de tabac chauffé utilisé qu'avec la cigarette pour test 3R4F. En 2017, dans une étude conduite
11 selon les bonnes pratiques de l'OCDE, U. Kogel [070] rapporte que les THS2.2 provoquent moins
12 de toxicité et de lésions que la cigarette conventionnelle lors d'une inhalation prolongée. A forte
13 concentration (50 µg/L de nicotine dans l'aérosol de la THS2.2) les effets sont cependant
14 mesurables sur tous les paramètres étudiés. De nombreux effets persistent à la concentration de
15 nicotine présente dans la fumée des cigarettes conventionnelles (23 µg/L).

16 Le poumon des rats qui ont été exposés aux émissions de THS2.2 est légèrement plus lourd que
17 ceux des rats non-exposés (39 g à 44 g selon les concentrations de nicotine, contre 32 et 36 g chez
18 les rats non exposés) [67]. Le lavage alvéolaire retrouve une augmentation de la cellularité et du
19 taux de macrophages chez les rats exposés aux émissions de cigarettes conventionnelles mais pas
20 chez ceux qui ont été exposés aux émissions de la THS2.2.

21 Etude chez la souris

22 En 2014 H. Tsuji [71] constate chez la souris, après application d'un condensat de fumée sur la
23 peau, plus de lésions cancéreuses avec le tabac traditionnelle qu'avec un prototype de tabac
24 chauffé. Etudiant le système cardio-vasculaire chez la souris, B. Phillips [72] montre moins de
25 plaques d'athérome chez les souris exposées à la fumée de la THS2.2 que chez celles exposées à la
26 fumée de cigarettes conventionnelles, mais plus de plaques d'athérome que chez les souris

1 témoins. J. Szostak [73] sur un modèle d'inhalation chez des souris génétiquement modifiées
2 relève des modifications des gènes impliqués dans l'organisation du cytosquelette des cellules
3 cardiaques et une modification de l'inflammation avec la fumée des cigarettes conventionnelles,
4 mais pas avec celle de la THS2.2.

5 Les effets pulmonaires du tabac chauffé ont été étudiés par G. Lo Sasso [74] chez des souris
6 initialement exposées aux cigarettes conventionnelles puis à un prototype de tabac chauffé. A 2
7 mois les modifications des lipides au LBA sont moins importantes avec le tabac chauffé. Les
8 effets pulmonaires ont également été étudiés chez la souris par B. Phillips [75] sur 7 mois avec
9 mesure biologique de l'inflammation pulmonaire et de l'emphysème chez des souris exposées
10 initialement durant 2 mois à la fumée de cigarettes pour test 3R4F. Après ces deux mois les souris
11 respirent soit de l'air pur, soit des émissions d'un prototype 2014 de tabac chauffé, soit continuent
12 à être exposées aux cigarettes pour test 3R4F. Sur ce modèle le tabac chauffé a une toxicité
13 pulmonaire, mais il apparaît nettement moins toxique que la cigarette pour test 3R4F qui reproduit
14 bien la BPCO sur le plan cytologique fonctionnel et anatomopathologique.

15 *Effets indésirables chez l'homme*

16 Il y a peu de données publiées sur les effets indésirables. Les effets à court terme, non différent de
17 ceux des cigarettes conventionnelles, sont rapportés dans certains essais prospectifs publiés.

18 Un cas de pneumopathie à éosinophiles survenant 15 jours après une augmentation brutale de
19 consommation de THS2.2 a été publié [19]. Cette maladie rare a déjà été décrite à l'initiation du
20 tabagisme ou dans les 3 semaines suivant un changement de type de consommation.

21 Un travail [20] expérimental a étudié le blanchiment des prothèses dentaires soumises à
22 l'exposition avec 2 échelles de couleurs après de 3 semaines d'exposition à la fumée. Les
23 prothèses dentaires jaunissent moins qu'avec la cigarette conventionnelle.

1 *Etudes prospectives chez l'homme avec des dispositifs anciens*

2 C. Sakaguchi [76] a rapporté en 2014 les résultats d'une étude clinique de 28 jours sur le passage
3 de la cigarette conventionnelle à un tabac chauffé par un axe de charbon ; avec ce dispositif ancien
4 la délivrance de nicotine était faible expliquant une moindre satisfaction de l'utilisateur.

5 MW Ogden [77-78] publie en 2015 une étude conduite sur *l'Eclipse®* avec un tabac chauffé
6 mentholé. Il analyse à 0, 12 et 14 semaines les effets biologiques chez le fumeur après passage soit
7 au snus, soit au dispositif de tabac chauffé, soit à des cigarettes dites « *ultra light* ». Il n'observe
8 pas de différence probante entre les produits, sauf pour les leucocytes circulants qui baissent plus
9 avec le tabac chauffé. Le même chercheur a conduit un protocole d'étude similaire [77-78] avec
10 un tabac chauffé mentholé et mis en évidence un taux d'HbCO moindre que celui observé avec les
11 cigarettes conventionnelles.

12 C. Martin Leroy [35] a observé en 2012 une réduction de l'inflammation lors du passage à la
13 cigarette conventionnelle pour un prototype *PMI série K6* de tabac chauffé.

14 A.R. Tricker [79] a conduit un essai randomisé chez 72 coréens qui gardent leurs cigarettes ou
15 passent à un prototype *PMI série K3*. Dans la machine à fumer ce prototype émet 0,6 mg de CO,
16 0,2 mg de nicotine et 3 mg de goudron par item. Il existe en remplaçant les cigarettes
17 conventionnelles par ce produit une réduction des marqueurs, y compris du CO, mais qui est
18 inférieure à celle obtenue par arrêt du tabac. Le nombre de mini-cigarettes utilisées par les sujets
19 de l'étude n'est pas augmenté dans cette étude contrairement aux études avec des dispositifs
20 récents [80]. A.R.Tricker rapporte également un essai randomisé de 8 jours [81] avec des
21 prototypes de tabac chauffé *PMI série K3 et K6* contre cigarettes conventionnelles « ordinaire » et
22 « light » au Japon. La *K6* réduit plus que la *K3* la perturbation des biomarqueurs, mais dans les 2
23 cas ils restent plus perturbés que chez ceux qui ont tout arrêté. Dans cet essai le passage de la
24 cigarette forte à légère s'accompagne également d'une réduction des marqueurs, toutefois dans la
25 vie réelle un tel changement ne s'accompagne pas de bénéfice global pour la santé, soulignant que
26 réduction des effets biologiques et réduction du risque sont 2 notions indépendantes.

1 J. Roethig [82] rapporte chez 97 sujets un essai randomisé de 12 mois utilisant un prototype
2 ancien (*EHCSS* de PMI). La baisse de la nicotine dans le groupe tabac chauffé est de 18%. Les
3 mutagènes urinaires baissent de 52%. L'HbCO baisse de 80%. Le taux d'hémoglobine baisse de
4 0,16 g/100mL.

5 K. Frost-Pineda [83] a conduit un essai clinique de 12 semaines en vie réelle chez 90 fumeurs avec
6 un prototype de tabac chauffé de la *série K* de PMI. Avec les *K3* les utilisateurs inhalent 33%
7 moins de nicotine, 63% moins de NNK et l'HbCO diminue de 23% alors que tous ces marqueurs
8 sont stables chez ceux qui continuent à fumer. En 12 semaines dans des conditions de vie plus
9 réalistes, la diminution est beaucoup plus faible que dans les conditions expérimentales avec ce
10 même prototype.

11 *Etudes prospectives chez l'homme avec des dispositifs récents*

12 C. Haziza a publié 2016 [84] un essai conduit en Pologne chez 160 fumeurs volontaires reclus
13 dans un espace confiné contrôlé. Les fumeurs volontaires étaient randomisés pour recevoir une
14 THS2.2 (n=80), continuer la cigarette conventionnelle (n=41) ou être contraints à 6 jours
15 d'abstinence tabagique (N=39). Le nombre de cigarettes était de 16/j chez les fumeurs de
16 cigarettes conventionnelles tout au long du séjour. Il était initialement de $16,0 \pm 3,45$ dans le
17 groupe qui recevait la THS2.2, mais ce nombre chutait à $14,9 \pm 6,14$ le premier jour d'utilisation
18 de la THS2.2 puis remontait pour atteindre $20,7 \pm 8,09$ cigarettes le cinquième jour, témoignant
19 qu'il existait une période d'apprentissage de ce dispositif de tabac fumé. Au cinquième jour les
20 fumeurs avaient pris 20% plus de mini-cigarettes chauffées que les fumeurs de cigarettes
21 conventionnelles. Il était également observé une augmentation de la fréquence des puffs, une
22 augmentation de la durée de chaque puff entraînant une augmentation du volume total des puffs,
23 malgré un quasi stabilité du volume moyen des puffs (50,6 mL à J1 et 52,9 mL à J5) avec le tabac
24 chauffé dans cette étude.

25 C. Haziza [084] a relevé que la satisfaction de fumer le produit, la réduction de l'envie impérieuse
26 de fumer et la récompense psychologique étaient moindres avec la THS2.2 qu'avec la cigarette

conventionnelle. Un recueil des effets indésirables potentiels a été conduit dans cette étude. Il est rapporté que plus de 30% de ces sujets enfermés ont signalé des maux de tête, quel que soit le produit consommé, le pourcentage de douleur oro-pharyngée est de 8,8% dans le groupe THS2.2 et 7,3% chez les fumeurs et 0% chez ceux qui sont abstinents.

P. Picavet [47] a publié en 2016 un essai randomisé portant sur 56 fumeurs reclus dans un espace contrôlé durant 8 jours, L'utilisation libre de tabac chauffé (THS2.1) s'accompagne d'une moindre satisfaction que ce soit en utilisation unique ou en utilisation *ad libitum* sur une semaine en comparaison de la cigarette conventionnelle (*tableau 6*). Ces résultats sont explicables par la difficulté de l'utilisateur à s'administrer avec le tabac chauffé un taux de nicotine analogue à celui obtenu avec la cigarette conventionnelle. L'aire sous la courbe de nicotine plasmatique qui est significativement moindre (-35%) avec la THS2.1 en est le témoin. Le groupe cigarettes conventionnelles a utilisé $16,7 \pm 3,5$ cigarettes par jour comparativement aux $10,9 \pm 3,6$ mini-cigarettes dans le groupe utilisant la THS2.1 *ad libitum*.

Tableau 8

C. Haziza [85] avec la THS2.2 a étudié les marqueurs du tabac au cours d'un essai à 3 bras ; il ne persiste que 3,7% à 43,3% de différentes substances indésirables observées chez les fumeurs quand ils passent au tabac chauffé, alors que le taux de nicotine plasmatique est équivalent. Si les taux de tous les marqueurs de toxicité diminuent au cinquième jour, la plus part d'entre eux demeurent à un taux plus élevé que celui observé dans le groupe devenu abstinent. La THS2.2 est moins satisfaisante pour les usagers que la cigarette conventionnelle, peut-être du fait que la THS2.2 est moins utilisée, $9,0 \pm 3,9$ bouffées à J5, que la cigarette conventionnelle ($12,5 \pm 3,5$). La même équipe a coordonné une étude similaire à 3 bras chez 160 japonais [85,86]. Les fumeurs qui passent à la THS2.2 augmentent d'un cinquième le nombre de cigarettes utilisées ($16,0 \pm 3,4$ à $20,7 \pm 8,1$) alors que la consommation de ceux qui restent à la cigarette conventionnelle est stable. Les utilisateurs de la THS2.2 compensent également dans cette étude l'apport insuffisant en nicotine en augmentant la fréquence des puffs (3/minute avec les cigarettes conventionnelles,

1 5,2/minute avec THS2.2), en augmentant la durée des puffs (1,6 secondes de base, 2,1 secondes
2 avec la THS2.2 au cinquième jour) et le volume global des puffs (774,7 mL à 810,5 mL au
3 cinquième jour). Si le test dérivé du *Questionnaire of Smoking Urge* (QSU) mesurant le craving
4 est stable, le questionnaire *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (mCEQ) fait apparaître
5 une moindre satisfaction, une moindre réduction du *craving*, un moindre bien être respiratoire et
6 une moindre récompense psychologique avec la THS2.2 [85].

7 En 2017 F. Lüdicke [87] a rapporté un essai clinique conduit chez 40 fumeurs polonais qui, après
8 2 jours d'observations, soit continuaient à fumer leurs cigarettes conventionnelles, soit passaient à
9 l'usage de la THS2.1 pour 5 jours (un produit voisin de la THS2.2 actuellement commercialisée).
10 Les sujets qui étaient passés au tabac chauffé avaient augmenté la durée et le volume des puffs,
11 utilisant 40% plus de cigarettes que ceux qui avaient poursuivi la cigarette conventionnelle. Bien que
12 disponible *ad libitum* ; l'usage de la THS2.1 était accompagné de signes de manque plus
13 marqués. Le taux de nicotine urinaire n'était cependant réduit au cinquième jour que de 4% et le
14 taux de cotinine de 8% par rapport à ceux qui avaient gardé les cigarettes conventionnelles. La
15 plupart des produits toxiques étudiés étaient réduits de plus de 50% par rapport à la cigarette
16 conventionnelle, mais le taux d'HbCO, qui à l'arrêt du tabac se normalise rapidement n'est diminué
17 que des 3/4 (76,7%) témoignant d'une probable persistance d'un apport de CO en fumant la
18 THS2.1. Il n'y a pas été rapporté de changement significatif de la tolérance.

19 En 2018 F. Lüdicke [88] a rapporté un autre essai clinique conduit chez 160 fumeurs japonais
20 reclus dans un espace confiné et contrôlé 5 jours puis en milieu ouvert 85 jours. Les auteurs
21 relèvent, là encore, une tendance à l'augmentation du nombre de bouffées et au raccourcissement
22 de l'inter-puffs avec la THS2.2. Le CO diminue de l'ordre de 50% avec le tabac chauffé à J5. Les
23 tests de mutagénicité d'Ames sont 5 fois moins positifs à J5 avec la THS2.2 qu'avec la cigarette
24 conventionnelle. Le même chercheur dans une autre étude [89] a rapporté un essai clinique
25 similaire avec des produits mentholés. Chez les patients sous THS2.2 mentholée il existe une
26 tendance à observer un peu moins de dysfonction endothéliale qu'en continuant à fumer, moins de

prise de poids que dans le groupe abstention et moins de polynucléaires et de HDL dans le sang que chez ceux qui continuent à fumer. Un essai similaire est en cours avec la PHT1.0 [90]. F Martin [91] a analysé un set de 11 gènes du sang circulant pour différencier fumeur, ex-fumeur et non-fumeurs, lors du passage de la cigarette traditionnelle à la THS2.2 dans un essai randomisé à 3 bras (cigarette conventionnelle, THS2.2, ou rien). Avec la THS2.2 le résultat au cinquième jour est intermédiaire entre ceux qui continuent à fumer la cigarette conventionnelle et ceux qui arrêtent de fumer. Globalement ces études cliniques ne font pas apparaître d'effets secondaires propres au tabac chauffé, ni ne font apparaître d'amélioration clinique significative.

Calcul théorique du risque de cancer chez l'homme

M.R. Smith [92] a calculé à partir de différentes données, et avec toute la limitation de ces calculs, le risque de cancer lié à l'utilisation de tabac chauffé. Si le sur-risque de cancer lié une cigarette pour test est de 1, il est, selon l'auteur, de 0,024 avec le tabac chauffé.

W.E. Stephens [54] avec des données de PMI, a modélisé le sur-risque de cancer par rapport au risque 1 de la cigarette il est estimé à 2% pour le tabac chauffé, <0,2% pour la vape et <0,02% pour l'inhaler de nicotine. Aucune étude ne vient actuellement valider ces calculs théoriques.

Utilité du tabac chauffé pour quitter la cigarette

La *Cochrane Review* [93] a voulu étudier l'apport du tabac chauffé pour quitter les cigarettes conventionnelles. Seule une étude conduite par Roethig [82] il y a 10 ans a été prise en compte et aucune conclusion n'a pu être tirée de cette étude sur une éventuelle aide à l'arrêt du tabac. On ne sait pas actuellement si le tabac chauffé est un produit qui aide à quitter la cigarette conventionnelle. Les études épidémiologiques disponibles [94,95] vont dans le même sens : le tabac chauffé n'aide pas globalement à la sortie du tabac.

Données épidémiologiques

1 Utilisation chez les fumeurs

2 Une étude longitudinale 2015-2017 conduite par T. Tabuchi au Japon a fait l'objet d'une première
3 publication en 2016 [95] et d'une deuxième en 2017 [94]. Elles portent sur 8240 Japonais. La vape
4 a été utilisée ces 30 derniers jours par 1,9% des japonais, 3,6% ont utilisé la THS2.2 (*Iqos*®), 0,8%
5 la Ploom® ou la Ploomtech®, 0,8% la THP1.0 (*Glo*®), soit au total 4,7% d'utilisateurs dans la
6 population générale compte-tenu d'un usage double ou triple chez 3,4% des répondants. Cette
7 utilisation est comme le tabagisme principalement masculine (7,0% chez les japonais contre 2,4%
8 chez les japonaises). C'est entre 20 et 29 ans que le produit est le plus expérimenté.

9 T. Tabuchi [94] rapporte aussi la très importante efficacité d'un show TV de 2016 *l'Ame-Talk* où
10 de très nombreuses vedettes étaient venues rapporter leur expérience de la THS2.2. Un an après ce
11 show TV, l'utilisation ces 30 derniers jours est de 2,7% chez ceux qui n'ont pas vu le programme
12 et 10,3% chez ceux qui ont vu ce programme (X 3,8).

En 2018 Y. Miyazaki et T. Tabuchi [96] ont analysé à nouveau 7338 réponses de l'enquête précédente concernant les personnes ayant répondu aux questions sur leur niveau d'éducation. Ils montrent que le fait d'avoir fait des études supérieures est associé à une tendance à plus utiliser la vape (RR = 1,44 (95% IC 0,85-2,44) et à une moindre utilisation du tabac chauffé (RR = 0,75 (95%IC 0,19-2,97)). Une étude conduite en Italie par X Liu [97] chez 3 086 sujets inclus dans une étude nationale a mis en évidence que 1,4% des italiens disent avoir essayé le tabac chauffé et a rapporté que 739 000 Italiens ont déjà essayé la THSS2.2.

20 T. Tabuchi [94] précise que 12% des répondeurs ont été exposés au tabagisme passif induit par la
21 THS2.2. Parmi eux 37% ont eu au moins un symptôme au cours d'une exposition (*Fig.2*).

Figure 2

23 Utilisation chez les non-fumeurs

24 En se basant sur l'enquête de T. Tabuchi au Japon, on ne peut que constater que sur 100 THS2.2
25 utilisées ces 30 derniers jours, 20% sont utilisés par des non-fumeurs [94] (*Fig. 2*).

1 X. Liu [97] dans une enquête en Italie note que 45% des expérimentateurs de la THS2.2 sont des
2 jamais fumeurs, soit 329 000 italiens *"Parmi les adultes italiens ayant l'intention d'essayer Iqos,*
3 *le nombre de non-fumeurs dépasse même celui des fumeurs actuels, ce qui suggère que Iqos*
4 *pourrait créer de nouvelles générations de dépendants à la nicotine"* ont écrit les chercheurs. De
5 plus 51% des personnes qui se disent intéressés par la THS2.2 sont des non-fumeurs.

6 T. Tabuchi [95] précise qu'il y a plus de « *jamais fumeur* » qui utilisent le produit que de fumeurs
7 qui ont abandonné la cigarette pour le tabac chauffé.

8 *Utilisation mixte cigarette conventionnelles et tabac chauffé*

9 L'étude conduite sur 8 240 japonais [94] montre que la grande majorité des utilisateurs sont des
10 utilisateurs mixtes de tabac chauffé et de cigarette conventionnelle. En effet si sur l'ensemble de la
11 population 11% des utilisateurs sont des utilisateurs exclusifs de THS2.2 qui ne fument plus, 20%
12 étaient des jamais fumeurs et 69% des utilisateurs sont aussi fumeurs de cigarettes
13 conventionnelles (*Fig 2*), ainsi 86% des fumeurs réguliers qui ont utilisé la THS2.2 continuent à
14 fumer des cigarettes conventionnelles. Aucune étude ne vient contredire le fait que l'immense
15 majorité des utilisateurs de tabac chauffé continuent à fumer la cigarette conventionnelle.

16 **Le tabagisme passif lié au tabac chauffé**

17 Les tabacs chauffés émettent peu de fumée secondaire, en particulier ils émettent moins de
18 nicotine et d'autres toxiques dans l'environnement que le tabac classique [29].

19 K. Frost-Pineda [98] rapporte une réduction de l'ordre de 90% des marqueurs de pollution
20 mesurée dans une pièce en passant de la cigarette conventionnelle au tabac chauffé.

21 M. Foster [99] en reproduisant des conditions réalistes dans une chambre expérimentale
22 l'utilisation de cigarettes conventionnelles ou de la THP1.0 dans des bureaux. Ce tabac chauffé
23 produit moins de particules dans l'air de la pièce que la fumée des cigarettes conventionnelles,
24 mais augmente cependant d'environ 9 fois la concentration de particules dans l'environnement (8
25 500 /cm³ avec la THP1.0 contre 990/cm³ sans fumeur dans la salle). En reproduisant les conditions
26 d'un lieu public où l'on fume la concentration en particules double, passant de 2 300/cm³ à 4

1 700/cm³, mais là encore la cigarette conventionnelle pollue beaucoup plus l'environnement 140
2 000/cm³. Le taux de nicotine dans la pièce n'est pas augmenté de façon significative dans cette
3 étude avec la THP1.0 et est multiplié par 10 à 30 avec des cigarettes conventionnelles [99].

4 Le tabagisme passif a également été étudié par C. Protano [100,101] qui a fait consommer à 3
5 reprises dans une pièce de 53m³, soit une cigarette traditionnelle, soit une cigarette roulée, soit une
6 cigarette électronique, soit une THS2.2. Toutes les particules (gouttelettes ou particules solides) de
7 6 à 560 nm, sont monitorées. Lors de l'utilisation, le pic de concentration de particules dans l'air
8 avec le tabac chauffé est 4 fois inférieur à celui d'une cigarette conventionnelle. En séjournant une
9 heure dans cette pièce où une seule cigarette est fumée, le résident est exposé à l'équivalent de 49
10 minutes d'exposition aux particules d'un trafic automobile intense. L'exposition est 5 fois moindre
11 avec la THS2.2 (équivalent de 10 minutes d'exposition à une pollution routière intense pour
12 l'exposition à la fumée d'une THS2.2). La non-différenciation des particules liquides et solides
13 constitue cependant une limitation de cette étude.

14 N. Mottier [102] a montré que dans des conditions réalistes, la cigarette conventionnelle pollue 6
15 fois plus que la THS2.2, mais cette dernière multiplie par 10 le taux de nicotine dans l'air ambiant
16 par rapport au bruit de fond. Les particules fines qui sont à zéro par les techniques utilisés dans
17 l'air de base sont à 14,4 µg/m³ dans une pièce où est utilisé du tabac chauffé et de 445 µg/m³ dans
18 une pièce où l'on fume des cigarettes conventionnelles. Contrairement au tabagisme classique,
19 dans cette expérience, le formaldéhyde est peu élevé avec le tabac chauffé.

20 A.R. Tricker [103] en 2009 a étudié le tabagisme passif dans des chambres à fumer. Il montre
21 l'intérêt qu'il y aurait à ce que l'on ne fume plus de cigarettes conventionnelles dans les
22 restaurants, mais tente aussi de démontrer l'intérêt d'y utiliser du tabac chauffé. La réduction de la
23 pollution est de 94 ± 4% avec le tabac chauffé par rapport à la cigarette conventionnelle, avec
24 cependant des grandes variabilités selon les constituants dont 5 ne baissent que de 17% par rapport
25 au tabagisme conventionnel. A noter que l'auteur, salarié de PMI, n'envisage pas l'hypothèse que
26 l'on ne fume plus dans les restaurants, situation qui améliore le plus la qualité de l'air intérieur

1 selon ses propres données. De même Comité Olympique International veut des jeux sans tabac. En
2 vue des JO de 2020 au Japon K. Bekki [28] conduit une étude des émissions pour aider à prendre
3 la décision d'appliquer ou non l'interdiction d'utiliser le tabac chauffé là où il est interdit de fumer
4 et dans les bars. M.I. Mitova [104] relève que l'émission de la THS2.2 contient un taux
5 d'acétaldéhyde élevé, mais n'augmente pas le taux de formaldéhyde dans la pièce de 72m³ où elle
6 est fumée, alors que la fumée de tabac accroit ce taux de plus de 3 fois. Le taux de CO dans les
7 conditions « maison » est de 0,39 µg/m³ avant étude, 0,45 µg/m³ avec la THS2.2 et 2,17 µg/m³
8 avec une cigarette conventionnelle. Les particules en suspension qui sont en dessous de la limite
9 de mesure au départ sont de 15,5 µg/m³ avec la THS2.2 et 147 µg/m³ avec la cigarette
10 conventionnelle. Ainsi cette étude, qui n'a pas étudié la nicotine qui est pourtant un marqueur
11 important, montre qu'avec le tabac chauffé il y a moins dans l'environnement de substances
12 susceptibles de provoquer chez l'homme des méfaits qu'avec la cigarette conventionnelle, mais le
13 taux de pollution n'est pas nul et les effets mal connus.

14 Une étude relève les symptômes liés à l'exposition passive au tabac chauffé au Japon [94]. Elle
15 fait apparaitre que 31,4% des hommes et 45,3% des femmes se plaignent d'au moins un
16 symptôme en présence d'utilisation de tabac chauffé (*Fig.3*).

17 Figure 3

18 *Réduction des émissions et réduction du risque*

19 C. Proctor [105] a fait le point sur l'échelle de la potentielle réduction du risque des cigarettes
20 conventionnelles. Il place les bénéfices du tabac chauffé comme moins bénéfique à la santé que
21 les substituts nicotiniques ou que les cigarettes électroniques, mais écrit que les risques sont
22 inférieurs à celui du tabac.

23 La *Cochrane Review* affirme que la réduction de l'exposition à certains toxiques ne préjuge pas
24 d'une réduction du risque [93].

1 A.D. Dayan, un universitaire anglais invité par l'industrie du tabac [106], félicite PMI pour ses
2 travaux sur la réduction des risques bien que ces travaux n'étudient pas la survenue de maladie,
3 mais des marqueurs indirects et des modèles sensés anticiper ces effets sur la santé.

4 Les chercheurs de l'industrie du tabac reconnaissent que réduction d'exposition ne veut pas dire
5 réduction du risque. En 2018 un chercheur de BAT [29] écrit clairement « *Nos résultats montrent*
6 *que THP1.0 pourrait être un produit à risque réduit par rapport aux cigarettes, bien que d'autres*
7 *études évaluant l'exposition, le profil de réduction du risque individuel et de la population seraient*
8 *nécessaires pour justifier ce potentiel* ».

9 Déjà en 2012 M.K. Schorp [107], chercheur de PMI écrivait « *l'IOM (Institut Of Medecine) et*
10 *d'autres concluent que la simple réduction de l'exposition n'équivaut pas nécessairement à une*
11 *réduction des dommages (Institute of Medicine, 2001, World Health Organization, 2007...).* Ainsi,
12 *une évaluation complète de l'exposition réduite est nécessaire, mais elle n'est pas suffisante pour*
13 *déterminer le potentiel d'un produit du tabac modifié à réduire le risque* ». Il est aussi rappelé par
14 cet auteur de PMI et d'autres [92] que l'arrêt complet du tabac est toujours préférable et d'autre
15 part que le nouveau produit ne doit pas être utilisé chez les non-fumeurs et ne doit pas contribuer à
16 la persistance du tabagisme dans la société afin que la réduction du risque existe au niveau de la
17 population.

18 M.R Smith, un chercheur de PMI [92] en 2016 affirme que la preuve de l'existence d'une
19 réduction du risque en population viendra des études post marketing.

20 **DISCUSSION**

21 Les données indépendantes sur le tabac chauffé sont très insuffisantes. Le développement d'une
22 recherche universitaire sur ce produit, sa promotion, son marketing et son encadrement juridique
23 sont nécessaires afin d'en mieux connaître les risques liés autant au produit lui-même qu'à sa
24 promotion dans un monde qui organise, sous l'impulsion de la convention cadre de l'OMS
25 (CCLA), la fin du tabac [4]. L'épidémie de dépendance tabagique n'est pas seulement un

1 problème individuel, c'est aussi un problème collectif. Le tabac est la première cause de mortalité
2 évitable dans le monde en 2018 avec plus de 8 millions de morts prématurés [4].

3 La *dépendance tabagique* est reconnue par l'OMS comme une maladie chronique incurable
4 contractée le plus souvent dès l'adolescence, donc une maladie pédiatrique. Dans le passé la
5 promotion de produits prétendument « *à moindre risque* », tabac blond, cigarette à filtre perforé,
6 tabac « *léger* », ont donné lieu à d'efficaces campagnes de promotion et à un lobbying forcené
7 savamment entretenus par l'industrie du tabac dans le but de freiner la régression de la
8 consommation de tabac. Ainsi le filtre, présenté comme réduisant le risque, n'a fait qu'encourager
9 la consommation et a augmenté les dégâts sanitaires dans le monde. Le filtre perforé, un produit
10 annoncé à « *moindre risque* » se révélera après commercialisation être un produit à
11 « *risque majeur* ». Les cigarettes légères et à filtre, qui certes émettent moins de substances
12 toxiques dans les machines à fumer que les cigarettes sans filtre, ne réduisent pas le risque global
13 pour le consommateur. Force est de constater qu'elles ont contribué à la persistance, sinon à la
14 progression, du tabagisme dans la société.

15 L'analyse de la littérature montre que l'industrie du tabac veut, avec le tabac chauffé, créer les
16 mêmes espérances chez les fumeurs et la même confusion chez les décideurs. Les premières
17 analyses montrent que le tabac chauffé est davantage un produit d'entrée que de sortie du
18 tabagisme, donc un produit d'aggravation du risque tabagique pour la société.

19 L'analyse des publications scientifiques démontre clairement que c'est l'industrie du tabac qui est
20 à la barre pour distiller les connaissances sur ces produits. Le fait que 3/ 4 des publications
21 scientifiques sur le tabac chauffé proviennent de l'industrie doit faire considérer avec prudence ces
22 connaissances scientifiques. Le développement de programmes de recherche indépendants serait
23 nécessaire pour rééquilibrer les connaissances. Le fait que plus de la moitié des articles de
24 l'industrie du tabac (36/75) sur le tabac chauffé soient publiés dans une seule et même revue, qui
25 n'a par ailleurs publié aucun article d'auteurs indépendants, est une situation pour le moins
26 atypique. Le refus de principe de certaines revues d'accepter des articles provenant de l'industrie

1 du tabac ne peut, a priori, être tenu pour responsable de cet état de fait, ce refus de principe
2 n'ayant concerné que 2 revues parmi les 36 revues scientifiques où sont publiés les articles sur le
3 tabac chauffé et n'explique en rien l'attachement atypique de l'industrie du tabac à une seule
4 revue.

5 Malgré cette forte domination de l'industrie du tabac dans les publications, les caractéristiques
6 techniques des produits commercialisés ne sont que très partiellement disponibles. De façon
7 étrange, la quantité de tabac présente dans les recharges pour tabac chauffé n'est publiée que pour
8 un seul des produits. Les paramètres d'étude de la génération des émissions ne sont pas toujours
9 bien décrits dans les articles publiés. La température de chauffe est précisée : alors que les
10 premiers tabacs chauffés l'étaient à plus de 500°C, la THS2.2 est chauffée à 340°C, la THP1.0 à
11 240°C et la *Ploom*® à 180°C. Seul l'un des produits hybrides la *Ploomtech*® ne chauffe le tabac
12 qu'à 35°C. La température modifie fortement la composition des émissions et leur toxicité. Les
13 émissions du tabac chauffé comprennent des produits de la vaporisation, de la pyrolyse et peut être
14 dans certains cas de la combustion.

15 La vaporisation est obtenue en chauffant les substances liquides imbibant le tabac reconstitué
16 utilisé, le plus souvent enrichi en glycérol et souvent en propylène glycol. Les produits vaporisés
17 passent en phase gazeuse chimiquement inchangée et peuvent ou non se condenser en fines
18 gouttelettes. Une partie de la nicotine, des nitrosamines ou du glycérol présents dans les tabacs est
19 ainsi vaporisée.

20 La pyrolyse est une réaction endothermique (qui nécessite un chauffage extérieur et qui ne produit
21 aucune chaleur). Les molécules peuvent, ou non, être dégradées, mais l'apparition de CO,
22 d'oxydes d'azote, de suie ou goudrons, d'aldéhydes dans les émissions de tabac chauffé
23 témoignent de cette dégradation thermique.

24 Avec les tabacs chauffés actuels il n'y a probablement pas ou peu de combustion : si cette
25 combustion existe elle est très incomplète. A noter que plus la combustion est incomplète, plus
26 elle produit des émissions toxiques alors que la combustion complète d'une cigarette dans une

atmosphère à 100% d'oxygène ne produirait que du CO₂ et de l'eau et un infime résidu de cendre (Fig.4).

Figure 4

La génération des émissions varie beaucoup en fonction du profil d'utilisation des tabacs chauffés. Les quelques données sur la consommation montre que les fumeurs de tabac chauffé utilisent des bouffées de 60-65 mL, des bouffées courtes (1,8 secondes), que l'espace inter-puffs est très court et que les perforations des filtres ne sont pas obstruées. Il serait nécessaire d'établir un régime standard de fumage pour les tabacs chauffés, avec un volume de puff de 60-65ml, une durée de puff de 2 secondes et 4 puffs par minutes, afin que les études puissent être comparées. Même si les émissions sont moins importantes qu'avec le tabac classique, aucune des 100 publications scientifiques recueillies n'établit que le tabac chauffé est un produit sain. Dans un article introductif à une série de 8 articles MR Smith, un chercheur de PMI [92] affirme que la THS2.2 réduit les émissions tabagiques comparées à celles de la fumée de cigarette, ce qui est vrai et n'apporte pas de risques de nature autre que ceux de la cigarette, ce qui est très plausible, mais l'erreur de l'auteur consiste à considérer que réduction individuelle des expositions implique réduction individuelle des risques, alors que le lien n'est en rien automatique. Plusieurs auteurs de l'industrie du tabac indiquent clairement que la diminution du risque du produit individuel du tabac chauffé reste à démontrer par des études post marketing. Quand bien même elle serait démontrée, en Europe les textes nationaux d'application de la directive sur les produits du tabac (2014/40/UE), transcrite en France dans le Code de la santé publique, interdisent formellement toute allégation disant qu'un produit du tabac est moins toxique qu'un autre. L'autorisation de fumer le tabac chauffé dans les lieux clos et couverts est pour l'industrie du tabac un enjeu économique fort. L'industrie a conduit des études pour évaluer la pollution environnementale dans les lieux clos avec les tabacs chauffés afin de démontrer qu'elle était beaucoup moins intense qu'avec les cigarettes. Ces démarches sont faites dans l'espoir de laisser autoriser l'utilisation du tabac chauffé dans les lieux « non-fumeur ». Certes les études montrent

1 que la réduction de la pollution est notable aussi bien pour la nicotine que pour les autres produits
2 et que l'odeur laissée est moins forte, mais ces études confortent l'existence d'un tabagisme passif
3 dans les lieux où la THS2.2 est fumée, même si son intensité reste à préciser. Dans la seule étude
4 clinique en vie réelle disponible sur le sujet [94] l'exposition aux émissions de tabac chauffé se
5 traduit par des signes cliniques chez plus du quart des non-consommateurs présents dans une salle
6 où l'on utilise le tabac chauffé.

7 Un point crucial pour éclairer les décideurs repose sur les quelques données scientifiques
8 indépendantes disponibles qui permettent de constater qu'il y a plus de personnes qui sont entrées
9 en tabagisme avec le tabac chauffé (18% pour l'ensemble 20% pour la THS2.2) que de fumeurs
10 qui ont abandonné la cigarette conventionnelle pour le tabac chauffé (11%) [94]. Selon les
11 données japonaises, le tabac chauffé est clairement, à l'échelle d'une population, un produit qui
12 loin d'aider à la sortie de la cigarette conventionnelle est majoritairement un produit d'entrée en
13 tabagisme. Les données italiennes [97] vont également dans le même sens et montrent même que
14 la THS2.2, suite au marketing conduit, a été vendue dans 45% des cas à des non-fumeurs. En
15 outre 86% restent fumeurs des 2 produits parmi les fumeurs initiaux de cigarettes conventionnelles
16 devenues utilisateurs de la THS2.2. Il n'y a aucun bénéfice à espérer chez les utilisateurs des deux
17 produits. Ainsi aucune étude ne montre de potentiel bénéfice de réduction du risque des tabacs
18 chauffés à l'échelle de la population. Les études évoquent une aggravation du risque tabagique
19 dans la société avec la promotion intense du tabac chauffé.

20 Le tabac chauffé en lui-même n'est pas plus dangereux que la cigarette conventionnelle. On avait
21 fait la même constatation lors de l'apparition des filtres perforés sur les cigarettes conventionnelles
22 qui réduisaient l'irritation des voies aériennes supérieures diminuant les effets toxiques observés à
23 ce niveau. Mais en vie réelle la fumée des cigarettes à filtre devenue moins irritante est inhalée
24 plus profondément par le fumeur avec des effets un peu différents sur l'arbre respiratoire de ceux
25 de la cigarette sans filtre, mais sans aucun bénéfice global de santé et il pourrait en être de même
26 avec le tabac chauffé.

1 Les campagnes actuelles sur le tabac chauffé rappellent en tous points celles anciennement
2 conduites par l'industrie du tabac pour les cigarettes légères dites à « à *moindre risque* » sur les
3 données d'émissions et des études expérimentales, alors que l'épidémiologie post marketing a
4 démenti cette réduction du risque et montré que ces campagnes avaient contribué au maintien plus
5 long en tabagisme des populations. Même si les études ont confirmé que dans des conditions
6 expérimentales le tabac chauffé était à moindre risque que la cigarette conventionnelle, les
7 données de la littérature font craindre une aggravation du risque sanitaire avec la promotion du
8 tabac chauffé. La forte promotion directe et indirecte de ces produits en restant aux frontières de la
9 légalité, ne peut qu'inquiéter ceux qui luttent pour la santé [108]. La *Fondation for a Smoke Free*
10 *world* [12] financée à hauteur de 1 milliard d'US\$ par un industriel du tabac, bien qu'ayant
11 embauché à sa direction, Derek Yack, autrefois en charge de la lutte contre le tabac à l'OMS, fait
12 objectivement la promotion du tabac chauffé, qui a plus de risque d'être un accélérateur qu'un
13 frein à l'organisation de la fin du tabac.

14 **CONCLUSION**

15 Il est regrettable que des trois quarts des données scientifiques publiées sur ce nouveau produit du
16 tabac proviennent de l'industrie du tabac, ce qui conduit à un déficit important d'analyses
17 indépendantes.

18 Trente articles montrent une réduction des effets biologiques sur des modèles moléculaires,
19 cellulaires bactériens, animaux et humains, sur des modèles animaux quand ils sont comparés aux
20 émissions des cigarettes conventionnelles, mais ces analyses sont conduites dans des conditions
21 expérimentales, sans bonne standardisation de la production des émissions. Le mode d'utilisation
22 de ce produit en vie réelle est mal connu. Lors des tests avec le tabac chauffé, il existe un plus
23 grand volume des bouffées et un espace inter-puffs plus court qu'avec les cigarettes
24 conventionnelles.

25 Les émissions des trois principaux tabacs fumés contiennent des particules solides, des
26 gouttelettes et des gaz qui répondent à la définition d'une fumée, comme l'annonçait jusqu'en

1 2016 les chercheurs de PMI. Le tabac chauffé est bien un produit qui produit de la fumée, donc un
2 nouveau produit du tabac fumé [17, 36]. Sur le plan individuel la réduction du risque lié au
3 passage de la cigarette conventionnelle au tabac chauffé n'est ainsi, de l'avis même des chercheurs
4 de l'industrie du tabac, qu'une hypothèse plausible.

5 Un sérieux problème de santé publique est lié au fait que ces produits n'apportent pas pleine
6 satisfaction au fumeur qui dans 86% des cas n'abandonne pas la cigarette conventionnelle, mais
7 utilise les deux produits, rendant très improbable une réduction du risque pour le fumeur [95].

8 Cependant le risque majeur ne concerne pas les fumeurs de cigarettes conventionnelles qui
9 passeraient au tabac chauffé, mais la santé publique du fait de la promotion effrénée faite pour ces
10 produits. Une étude japonaise confirme la fantastique efficacité de cette promotion [94-95]
11 marketing sur les profits du cigarettier. Les données épidémiologiques sont très parcellaires mais
12 ces études vont toutes dans le même sens. Le tabac chauffé apparaît plus utilisé comme un produit
13 d'entrée en tabagisme que de sortie du tabagisme. C'est une bonne nouvelle pour les actionnaires
14 des compagnies de tabac qui se démènent pour qu'il en soit ainsi, mais c'est une catastrophe
15 annoncée en terme de santé publique du fait de l'aggravation considérable du risque tabagique et
16 de la mortalité liée au tabac qui pourrait survenir si les autorités n'encadraient pas de façon
17 efficace ce nouveau produit du tabac qui doit être taxé et soumis aux limitations de promotion
18 identiques à celles des cigarettes conventionnelles.

19

Points forts généraux

Au niveau individuel,

- La réduction des émissions, du tabac chauffé vs cigarette conventionnelle, en condition expérimentale est confirmée par de nombreuses études, mais ces produits restent toxiques ;
- la réduction du risque pour la santé n'est qu'une hypothèse non confirmée,
- les 4/5 des usagers de tabac chauffé dans le mois qui précède sont aussi fumeurs et aucun bénéfice de cet usage mixte n'est évoqué ou démontré.

Au niveau de la société la promotion ainsi que le statut juridique et fiscal de ces produits conduisent à ce que :

- Il y a plus de THS2.2 utilisés par des non-fumeurs que par des ex-fumeurs de cigarettes conventionnelles. Le tabac chauffé est selon les 2 études publiées disponibles plus souvent un produit d'entrée qu'un produit de sortie du tabagisme.

Ainsi les données scientifiques disponibles montrent qu'à l'échelle des populations les tabacs chauffés sont des produits qui aggravent le risque tabagique pour la société, et ce malgré une moindre production de toxiques.

Le tabac chauffé doit être taxé et réglementé comme tous les autres produits du tabac fumé et toute référence directe à une moindre toxicité ne peut être alléguée en Europe.

1 BIBLIOGRAPHIE:

- 2
- 3 001 Caputi TL. Industry watch: heat-not-burn tobacco products are about to reach their boiling
4 point. *Tob Control* 2016 ; 26 : 609-10.
- 5 002 Harkness EF, Brewster DH, Kerr KM, Fergusson RJ, MacFarlane GJ. Changing trends in
6 incidence of lung cancer by histologic type in Scotland. *Int J Cancer* 2002 ; 102 : 179-83.
- 7 003 Tindle HA, Shiffman S, Hartman AM, Bost JE. Switching to “lighter” cigarettes and
8 quitting smoking. *Tob Control* 2009 ; 18 : 485-90.
- 9 004 WHO report on the global tobacco epidemic 2017.
10 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255874/1/9789241512824-eng.pdf?ua=1&ua=1>
- 11 005 Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute
12 administration. *Nicotine Tob Res* 2013 ; 15 : 267-70.
- 13 006 Caputi TL, Leas E, Dredze M, Cohen JE, Ayers JW. They're heating up: Internet search
14 query trends reveal significant public interest in heat-not-burn tobacco products. *PLoS One* 2017 ;
15 12 : e0185735.
- 16 007 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D. Evidence review of e-cigarettes and
17 heated tobacco products. 2018. A report commissioned by Public Health England. London: Public
18 Health England.
- 19 008 Nau JY. Tabagisme : Ploom® la nouvelle cigarette «à nocivité réduite» l'est-elle vraiment
20 ? *Rev Med Suisse*. 2014; 10 : 986-7.
- 21 009 Ziedonis D, Das S, Larkin C. Tobacco use disorder and treatment: new challenges and
22 opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* 2017 ; 19 : 271-80.
- 23 010 Chambers J. New Zealand's legal action against IQOS postponed, consultation with Big
24 Tobacco follows: a response from the Ministry of Health *N Z Med J* 2017 ; 130 :01.
- 25 011 Kim M. International introduces new heat-not-burn product, IQOS,in South Korea. *Tob*
26 *Control* Published Online First: 23 November 2017. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053965.
- 27 012 Hirschhorn N. Another perspective on the Foundation for a Smoke-Free World. *Lancet*
28 2018 ; 391 : 25.
- 29 013 Levy DT, Cummings KM, Villanti AC, Niaura R, Abrams DB, Fong GT et al. A
30 framework for evaluating the public health impact of e-cigarettes and other vaporized nicotine
31 products. *Addiction* 2017 ; 112 : 8-17.
- 32 014 République Française Arrêté du 13 décembre 2017 modifiant l'arrêté du 24 juin 2016
33 portant homologation des prix de vente au détail des tabacs manufacturés en France, à l'exclusion
34 des départements d'outre-mer JORF n°0293 du 16 décembre 2017 texte n° 64.
35 <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/12/13/CPAD1735070A/jo/texte/fr>

- 1 015 Jenssen BP, Walley SC, McGrath-Morrow SA. Heat-not-Burn Tobacco Products: Tobacco
2 Industry Claims No Substitute for Science. *Pediatrics* 2018 ; 141(1), [e20172383]. DOI:
3 10.1542/peds.2017-2383
- 4 016 PMI Document for FDA : Advisory Committee briefing materials: Tobacco Heating
5 System (IQOS) Briefing Document December 2017 report for FDA 2017.
6 [https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProd](https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593108.pdf)
7 [uctsScientificAdvisoryCommittee/UCM593108.pdf](https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593108.pdf)
- 8 017 Ruprecht A, De Marco C, Saffari A, Pozzi P, Mazza R, Veronese C et al. Environmental
9 pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-burn tobacco products, and
10 conventional cigarettes. *Aerosol Science and Technology* 2017 : 51:6, 674-84 DOI:
11 10.1080/02786826.2017.1300231.
- 12 018 Lopez AA, Hiler M, Maloney S, Eissenberg T, Breland AB. Expanding clinical laboratory
13 tobacco product evaluation methods to loose-leaf tobacco vaporizers. *Drug Alcohol Depend* 2016
14 ; 169 : 33-40.
- 15 019 Kamada T, Yamashita Y, Tomioka H. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-
16 burn cigarette smoking. *Respirol Case Rep* 2016 ; 4 : e00190.
- 17 020 Zhao X, Zanetti F, Majeed S, Pan J, Malmstrom H, Peitsch MC et al. Effects of cigarette
18 smoking on color stability of dental resin composites. *Am J Dent* 2017 ; 30 : 316-22.
- 19 021 Savareear B, Lizak R, Brokl M, Wright C, Liu C, Focant JF. Headspace solid-phase
20 microextraction coupled to comprehensive two-dimensional gas chromatography-time-of-flight
21 mass spectrometry for the analysis of aerosol from tobacco heating product. *J Chromatogr A*.
22 2017 ; 1520 : 135-42.
- 23 022 Ishikawa S, Kanemaru Y, Nara H, Erami K, Nagata Y. Assessing the mutagenic activities
24 of smoke from different cigarettes in direct exposure experiments using the modified Ames
25 Salmonella assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016; 803 : 13-21.
- 26 023 Kogel U, Schlage WK, Martin F, Xiang Y, Ansari S5, Leroy P et al. A 28-day rat
27 inhalation study with an integrated molecular toxicology endpoint demonstrates reduced exposure
28 effects for a prototypic modified risk tobacco product compared with conventional cigarettes.
29 *Food Chem Toxicol* 2014 ; 68 : 204-17.
- 30 024 Schaller JP, Pijnenburg JP, Ajithkumar A, Tricker AR. Evaluation of the Tobacco Heating
31 System 2.2. Part 3: Influence of the tobacco blend on the formation of harmful and potentially
32 harmful constituents of the Tobacco Heating System 2.2 aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ;
33 81 Suppl 2 : S48-58.
- 34 025 Moennikes O, Vanscheeuwijck PM, Friedrichs B, Anskeit E, Patskan GJ. Reduced
35 toxicological activity of cigarette smoke by the addition of ammonia magnesium phosphate to the
36 paper of an electrically heated cigarette: subchronic inhalation toxicology. *Inhal Toxicol* 2008 ; 20
37 : 647-63.

- 1 026 Roemer E, Stabbert R, Veltel D, Müller BP, Meisgen TJ, Schramke H et al. Reduced
2 toxicological activity of cigarette smoke by the addition of ammonium magnesium phosphate to
3 the paper of an electrically heated cigarette: smoke chemistry and in vitro cytotoxicity and
4 genotoxicity. *Toxicol In Vitro* 2008 ; 22 : 671-81.
- 5 027 Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine delivery to the aerosol
6 of a heat-not-burn tobacco product: comparison with a tobacco cigarette and e-cigarettes. *Nicotine
7 Tob Res* 2017 Jun 16. doi:10.1093/ntr/ntx138.
- 8 028 Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream
9 Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH* 2017 ; 39 : 201-7.
- 10 029 Murphy J, Liu C, McAdam K, Gaca M, Prasad K, Camacho O et al.. Assessment of
11 tobacco heating product THP1.0. Part 9: The placement of a range of next-generation products on
12 an emissions continuum relative to cigarettes via pre-clinical assessment studies. *Regul Toxicol
13 Pharmacol* 2018; 93: 92-104.
- 14 030 Gee J, Prasad K, Slayford S, Gray A, Nother K, Cunningham A et al. Assessment of
15 tobacco heating product THP1.0. Part 8: Study to determine puffing topography, mouth level
16 exposure and consumption among Japanese users. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; . piiS0273-
17 2300 : 30247-7.
- 18 031 Breheny D, Adamson J, Azzopardi D, Baxter A, Bishop E, Carr T et al. A novel hybrid
19 tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 2): In vitro
20 biological assessment and comparison with different tobacco-heating products. *Food Chem
21 Toxicol* 2017 ; 106 : 533-46.
- 22 032 Poynton S, Sutton J, Goodall S, Margham J, Forster M, Scott K et al. A novel hybrid
23 tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 1): Product
24 operation and preliminary aerosol chemistry assessment. *Food Chem Toxicol.* 2017 ; 106 : 522-32.
- 25 033 Takahashi Y, Kanemaru Y, Fukushima T , Eguchi K, Yoshida S, Miller-Holt J et al.
26 Chemical analysis of novel vapor tobacco product. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 92 : 94-103.
- 27 034 Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D et al. Evaluation of the
28 Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity,
29 and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2 : S27-47.
- 30 035 Martin Leroy C, Jarus-Dziedzic K, Ancerewicz J, Lindner D, Kulesza A, Magnette J.
31 Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 7: A one-
32 month, randomized, ambulatory, controlled clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol*
33 2012 ; 64 2 Suppl : S74-84.
- 34 036 Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn
35 Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 :1050-2.
- 36 037 Maeder S, Peitsch MC. Perplexing Conclusions Concerning Heat-Not-Burn Tobacco
37 Cigarettes *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1698-9.

- 1 038 Caruso M, Polosa R Perplexing Conclusions Concerning Heat-Not-Burn Tobacco
2 Cigarettes *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1699.
- 3 039 Auer R, Cornuz J, Berthet A. Perplexing Conclusions Concerning Heat-Not-Burn Tobacco
4 Cigarettes-Reply. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1699-700.
- 5 040 Pratte P, Cosandey S, Goujon Ginglinger C. Investigation of solid particles in the
6 mainstream aerosol of the Tobacco Heating System THS2.2 and mainstream smoke of a 3R4F
7 reference cigarette. *Hum Exp Toxicol* 2017 ; 36 : 1115-20.
- 8 041 Li X, Luo Y, Jiang X, Zhang H, Zhu F, Hu S et al. Chemical Analysis and Simulated
9 Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob*
10 *Res.* 2018 Epub ahead of print DOI:10.1093/ntr/nty005
- 11 042 Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C, Mariner D, Liu C, Wright C et al. Assessment of novel
12 tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and
13 potentially harmful aerosol emissions. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93 :14-33.
- 14 043 Oviedo A, Lebrun S, Kogel U, Ho J, Tan WT, Titz B et al. Evaluation of the Tobacco
15 Heating System 2.2. Part 6: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology
16 endpoints demonstrates reduced exposure effects of a mentholated version compared with
17 mentholated and non-mentholated cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl2 :
18 S93-S122.
- 19 044 Urban HJ, Tricker AR, Leyden DE, Forte N, Zenzen V, Feuersenger A et al. Reduced
20 exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 8: Nicotine
21 bridging--estimating smoke constituent exposure by their relationships to both nicotine levels in
22 mainstream cigarette smoke and in smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012 ; 64 : S85-97.
- 23 045 Jaunky T, Adamson J, Santopietro S, Terry A, Thorne D, Breheny D et al. Assessment of
24 tobacco heating product THP1.0. Part 5: In vitro dosimetric and cytotoxic assessment. *Regul*
25 *Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93 : 52-61.
- 26 046 Taylor M, Thorne D, Carr T, Breheny D, Walker P, Proctor C et al. Assessment of novel
27 tobacco heating product THP1.0. Part 6: A comparative in vitro study using contemporary
28 screening approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93 : 62-70.
- 29 047 Picavet P, Haziza C, Lama N, Weitkunat R, Lüdicke F. Comparison of the
30 Pharmacokinetics of Nicotine Following Single and Ad Libitum Use of a Tobacco Heating
31 System or Combustible Cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2016 ; 18 : 557-63.
- 32 048 Brossard P, Weitkunat R, Poux V, Lama N, Haziza C, Picavet P et al. Nicotine
33 pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in
34 Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017 ; 89 : 193-9.
- 35 049 Forster M, Liu C, Duke MG, McAdam KG, Proctor CJ. An experimental method to study
36 emissions from heated tobacco between 100-200°C. *Chem Cent J.* 2015 ; 9 : 20.

- 1 050 Jaccard G, Tabin Djoko D, Moennikes O, Jeannet C, Kondylis A, Belushkin M.
2 Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial
3 cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017 ; 90 : 1-8.
- 4 051 Eaton D, Jakaj B, Forster M, Nicol J, Mavropoulou E, Scott K et al. Assessment of tobacco
5 heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation.
6 *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93 : 4-13.
- 7 052 Murphy J, Gaca M, Lowe F, Minet E, Breheny D, Prasad K et al. Assessing modified risk
8 tobacco and nicotine products: Description of the scientific framework and assessment of a closed
9 modular electronic cigarette. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 90 : 342-57.
- 10 053 Lüdicke F, Haziza C, Weitkunat R, Magnette J. Evaluation of Biomarkers of Exposure in
11 Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label
12 5-Day Exposure Study. *Nicotine Tob Res* 2016 ; 18 : 1606-13.
- 13 054 Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine
14 products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control* 2018; 27 : 10–17.
- 15 055 Fields W, Fowler K, Hargreaves V, Reeve L, Bombick B. Development, qualification,
16 validation and application of the neutral red uptake assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells
17 using a VITROCELL® VC10® smoke exposure system. *Toxicol In Vitro* 2017 ; 40 : 144-52.
- 18 056 Poussin C, Belcastro V, Martin F, Boué S, Peitsch MC, Hoeng J. Crowd-Sourced
19 Verification of Computational Methods and Data in Systems Toxicology: A Case Study with a
20 Heat-Not-Burn Candidate Modified Risk Tobacco Product *Chem Res Toxicol* 2017 ; 30 :934-45.
- 21 057 Zenzen V, Diekmann J, Gerstenberg B, Weber S, Wittke S, Schorp MK. Reduced exposure
22 evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 2: Smoke chemistry and in
23 vitro toxicological evaluation using smoking regimens reflecting human puffing behavior. *Regul*
24 *Toxicol Pharmacol* 2012 ; 64 : S11-34.
- 25 058 Thorne D, Breheny D, Proctor C, Gaca M. Assessment of novel tobacco heating product
26 THP1.0. Part 7: Comparative in vitro toxicological evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93
27 : 71-83.
- 28 059 Van der Toorn M, Frentzel S, De Leon H, Goedertier D, Peitsch MC, Hoeng J. Aerosol
29 from a candidate modified risk tobacco product has reduced effects on chemotaxis and
30 transendothelial migration compared to combustion of conventional cigarettes. *Food Chem*
31 *Toxicol* 2015 ; 86 : 81-7.
- 32 060 van der Toorn M, Frentzel S, Goedertier D, Peitsch M, Hoeng J, De Leon H. A prototypic
33 modified risk tobacco product exhibits reduced effects on chemotaxis and transendothelial
34 migration of monocytes compared with a reference cigarette. *Food Chem Toxicol* 2015 ; 80 : 277-
35 86.
- 36 061 Poussin C, Laurent A, Peitsch MC, Hoeng J, De Leon H. Systems toxicology-based
37 assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2.2 for the adhesion of monocytic
38 cells to human coronary arterial endothelial cells. *Toxicology* 2016 ; 339 : 73-86.

- 1 062 Zanetti F, Titz B, Sewer A, Lo Sasso G, Scotti E, Schlage WK et al. Comparative systems
2 toxicology analysis of cigarette smoke and aerosol from a candidate modified risk tobacco product
3 in organotypic human gingival epithelial cultures: A 3-day repeated exposure study. *Food Chem*
4 *Toxicol* 2017 ; 101 : 15-35.
- 5 063 Iskandar AR, Mathis C, Martin F, Leroy P, Sewer A, Majeed S et al. 3-D nasal cultures:
6 Systems toxicological assessment of a candidate modified-risk tobacco product. *ALTEX* 2017 ; 34
7 : 23-48.
- 8 064 Iskandar AR, Mathis C, Schlage WK, Frentzel S, Leroy P5, Xiang Y et al. A systems
9 toxicology approach for comparative assessment: Biological impact of an aerosol from a candidate
10 modified-risk tobacco product and cigarette smoke on human organotypic bronchial epithelial
11 cultures. *Toxicol In Vitro* 2017 ; 39 : 29-51.
- 12 065 Werley MS, Freelin SA, Wrenn SE, Gerstenberg B, Roemer E, Schramke H et al. Smoke
13 chemistry, in vitro and in vivo toxicology evaluations of the electrically heated cigarette smoking
14 system series K. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008 ; 52 : 122-39.
- 15 066 Kogel U, Gonzalez Suarez I, Xiang Y, Dossin E, Guy PA, Mathis C et al. Biological
16 impact of cigarette smoke compared to an aerosol produced from a prototypic modified risk
17 tobacco product on normal human bronchial epithelial cells. *Toxicol In Vitro* 2015; 29 : 2102-15.
- 18 067 Wong ET, Kogel U, Veljkovic E, Martin F, Xiang Y, Boue S et al. Evaluation of the
19 Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems
20 toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke.
21 *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2 : S59-S81.
- 22 068 Sewer A, Kogel U, Talikka M, Wong ET, Martin F, Xiang Y et al. Evaluation of the
23 Tobacco Heating System 2.2 (THS2.2). Part 5: microRNA expression from a 90-day rat inhalation
24 study indicates that exposure to THS2.2 aerosol causes reduced effects on lung tissue compared
25 with cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2 : S82-92.
- 26 069 Fujimoto H, Tsuji H, Okubo C, Fukuda I, Nishino T, Lee KM et al. Biological responses in
27 rats exposed to mainstream smoke from a heated cigarette compared to a conventional reference
28 cigarette. *Inhal Toxicol* 2015 ; 27 : 224-36.
- 29 070 Kogel U, Titz B, Schlage WK, Nury C, Martin F, Oviedo A et al. Evaluation of the
30 Tobacco Heating System 2.2. Part 7: Systems toxicological assessment of a mentholated version
31 revealed reduced cellular and molecular exposure effects compared with mentholated and non-
32 mentholated cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2 : S123-38.
- 33 071 Tsuji H, Okubo C, Fujimoto H, Fukuda I, Nishino T, Lee KM et al. Comparison of dermal
34 tumor promotion activity of cigarette smoke condensate from prototype (heated) cigarette and
35 reference (combusted) cigarette in SENCAR mice. *Food Chem Toxicol* 2014 ; 72 : 187-94.
- 36 072 Phillips B, Veljkovic E, Boué S, Schlage WK, Vuillaume G, Martin F et al. An 8-Month
37 Systems Toxicology Inhalation/Cessation Study in Apoe^{-/-} Mice to Investigate Cardiovascular
38 and Respiratory Exposure Effects of a Candidate Modified Risk Tobacco Product, THS2.2,
39 Compared With Conventional Cigarettes. *Toxicol Sci* 2016 ; 149 : 411-32.

- 1 073 Szostak J, Boué S, Talikka M, Guedj E, Martin F, Phillips B et al. Aerosol from Tobacco
2 Heating System 2.2 has reduced impact on mouse heart gene expression compared with cigarette
3 smoke. *Food Chem Toxicol* 2017 ; 101 : 157-67.
- 4 074 Lo Sasso G, Titz B, Nury C, Boué S, Phillips B, Belcastro V et al. Effects of cigarette
5 smoke, cessation and switching to a candidate modified risk tobacco product on the liver in Apoe -
6 /- mice--a systems toxicology analysis. *Inhal Toxicol* 2016 ; 28 : 226-40.
- 7 075 Phillips B, Veljkovic E, Peck MJ, Buettner A, Elamin A, Guedj E et al. A 7-month
8 cigarette smoke inhalation study in C57BL/6 mice demonstrates reduced lung inflammation and
9 emphysema following smoking cessation or aerosol exposure from a prototypic modified risk
10 tobacco product. *Food Chem Toxicol* 2015 ; 80 : 328-45.
- 11 076 Sakaguchi C, Kakehi A, Minami N, Kikuchi A, Futamura Y. Exposure evaluation of adult
12 male Japanese smokers switched to a heated cigarette in a controlled clinical setting. *Regul*
13 *Toxicol Pharmacol* 2014 ; 69 : 338-47.
- 14 077 Ogden MW, Marano KM, Jones BA, Morgan WT, Stiles MF. Switching from usual brand
15 cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure. *Biomarkers* 2015
16 ; 20 : 391-403.
- 17 078 Ogden MW, Marano KM, Jones BA, Morgan WT, Stiles MF. Switching from usual brand
18 cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 3. *Biomarkers of biological effect*.
19 *Biomarkers* 2015 ; 20 : 404-10.
- 20 079 Tricker AR, Jang IJ, Martin Leroy C, Lindner D, Dempsey R. Reduced exposure
21 evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 4: Eight-day randomized
22 clinical trial in Korea. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012 ; 64 2Suppl : S45-53.
- 23 080 Tricker AR, Stewart AJ, Leroy CM, Lindner D, Schorp MK, Dempsey R. Reduced
24 exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 3: Eight-day
25 randomized clinical trial in the UK. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64 : S35-44.
- 26 081 Tricker AR, Kanada S, Takada K, Leroy CM, Lindner D, Schorp MK et al. Reduced
27 exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 5: 8-Day
28 randomized clinical trial in Japan. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 ; 64 : S54-63.
- 29 082 Roethig HJ, Feng S, Liang Q, Liu J, Rees WA, Zedler BK. A 12-month, randomized,
30 controlled study to evaluate exposure and cardiovascular risk factors in adult smokers switching
31 from conventional cigarettes to a second-generation electrically heated cigarette smoking system.
32 *J Clin Pharmacol* 2008 ; 48 : 580-91.
- 33 083 Frost-Pineda K, Zedler BK, Oliveri D, Feng S, Liang Q, Roethig HJ. Short-term clinical
34 exposure evaluation of a third-generation electrically heated cigarette smoking system (EHCSS) in
35 adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008 ; 52 : 104-10.
- 36 084 Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D, Ancerewicz J, Baker G, Picavet P et al.
37 Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure
38 clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2 : S139-50.

- 1 085 Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D, Ancerewicz J, Baker G, Picavet P et al.
2 Biomarker of exposure level data set in smokers switching from conventional cigarettes to
3 Tobacco Heating System 2.2, continuing smoking or abstaining from smoking for 5 days. *Data*
4 *Brief* 2016 ; 10 : 283-93.
- 5 086 Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S, Benzimra M, Ancerewicz J, Donelli A et al.
6 Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents
7 in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes
8 and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol*
9 *Pharmacol* 2016 ; 81 : 489-99.
- 10 087 Lüdicke F, Baker G, Magnette J, Picavet P, Weitkunat R. Reduced Exposure to Harmful
11 and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1. *Nicotine Tob*
12 *Res* 2017 ; 19 : 168-75.
- 13 088 Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N et al. Effects of Switching to
14 the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking
15 on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in
16 Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018 ; 20 : 161-72.
- 17 089 Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N et al. Effects of Switching to
18 the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking
19 on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study
20 in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2018 ; 20 : 173-82.
- 21 090 Gale N, McEwan M, Eldridge AC, Sherwood N, Bowen E, McDermott S et al. A
22 randomised, controlled, two-Centre open-label study in healthy Japanese subjects to evaluate the
23 effect on biomarkers of exposure of switching from a conventional cigarette to a tobacco heating
24 product. *BMC Public Health* 2017 ; 17 : 673.
- 25 091 Martin F, Talikka M, Ivanov NV, Haziza C, Hoeng J, Peitsch MC. Evaluation of the
26 tobacco heating system 2.2. Part 9: Application of systems pharmacology to identify exposure
27 response markers in peripheral blood of smokers switching to THS2.2. *Regul Toxicol Pharmacol*
28 2016 ; 81 Suppl 2 : S151-7.
- 29 092 Smith MR, Clark B, Lüdicke F, Schaller JP, Vanscheeuwijck P, Hoeng J et al. Evaluation
30 of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment
31 program. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2 : S17-26.
- 32 093 Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T.
33 Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;
34 Art. No.: CD005231. DOI: 10.1002/14651858.CD005231.pub3
- 35 094 Tabuchi T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya , Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco
36 product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to
37 secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control* 2017; 0: 1-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-
38 2017-053947.

- 1 095 Tabuchi T, Kiyohara K, Hoshino T, Bekki K, Inaba Y, Kunugita N. Awareness and use of
2 electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products in Japan. *Addiction* 2016 ; 111 : 706-13.
- 3 096 Miyazaki Y, Tabuchi T. Educational gradients in the use of electronic cigarettes and heat-
4 not-burn tobacco products in Japan. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0191008.
- 5 097 Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco
6 products: concerns from the Italian experience. *Tob Control* 2018 Pub Online First: 26 January
7 2018. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054054.
- 8 098 Frost-Pineda K, Zedler BK, Liang Q, Roethig HJ. Environmental tobacco smoke (ETS)
9 evaluation of a third-generation electrically heated cigarette smoking system (EHCSS). *Regul*
10 *Toxicol Pharmacol* 2008 ; 52 : 118-21.
- 11 099 Forster M, McAughey J, Prasad K, Mavropoulou E, Proctor C. Assessment of tobacco
12 heating product THP1.0. Part 4: Characterisation of indoor air quality and odour. *Regul Toxicol*
13 *Pharmacol* 2018 ; 93 : 34-51.
- 14 100 Protano C, Manigrasso M, Avino P, Sernia S, Vitali M. Second-hand smoke exposure
15 generated by new electronic devices (IQOS® and e-cigs) and traditional cigarettes: submicron
16 particle behaviour in human respiratory system. *Ann Ig* 2016 ; 28 :109-12.
- 17 101 Protano C, Manigrasso M, Avino P, Vitali M. Second-hand smoke generated by
18 combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and
19 age-related dose assessment. *Environ Int* 2017 ; 107 : 190-5.
- 20 102 Mottier N, Tharin M, Cluse C, Crudo JR, Lueso MG, Goujon-Ginglinger CG et al.
21 Validation of selected analytical methods using accuracy profiles to assess the impact of a
22 Tobacco Heating System on indoor air quality. *Talanta* 2016 ; 158 : 165-78.
- 23 103 Tricker AR, Schorp MK, Urban HJ, Leyden D, Hagedorn HW, Engl J et al. Comparison of
24 environmental tobacco smoke (ETS) concentrations generated by an electrically heated cigarette
25 smoking system and a conventional cigarette. *Inhal Toxicol* 2009 ; 21 : 62-77.
- 26 104 Mitova MI, Campelos PB, Goujon-Ginglinger CG, Maeder S, Mottier N, Rouget EG et al.
27 Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality.
28 *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 80 : 91-101.
- 29 105 Proctor C. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 1: Series introduction.
30 *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ; 93 : 1-3.
- 31 106 Dayan AD. Investigating a toxic risk (self-inflicted) the example of conventional and
32 advanced studies of a novel Tobacco Heating System. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016 ; 81 Suppl 2
33 : S15-6.
- 34 107 Schorp MK, Tricker AR, Dempsey R. Reduced exposure evaluation of an Electrically
35 Heated Cigarette Smoking System. Part 1: Non-clinical and clinical insights. *Regul Toxicol*
36 *Pharmacol.* 2012 ; 64 2 Suppl : S1-10.

- 1 108 Rychert M. New Zealand's legal action against IQOS postponed, consultation with Big
- 2 Tobacco follows. *N Z Med J* 2017 ; 130 : 109-11.

1 **LEGENDES DES FIGURES**

2

3 Figure 1 : Comparaison des émissions des cigarettes conventionnelles de référence (3R4F et
4 1R5F) avec celles de l'IQOS avec des mini-cigarettes Heets standards (THS2.2r) et mentholés
5 (THS2.2m) [28].

6 Figure 2 : Utilisation de l'IQOS (THS2.2) dans les 30 derniers jours. F : fumeurs ; NF : non-
7 fumeurs ; EF : ex-fumeurs au Japon [94].

8 Figure 3 : Symptômes liés à l'exposition passive aux émissions de tabac chauffé au Japon [94, 95].

9 Figure 4 : Origine des produits composant les émissions.

10

1 Tableau 1 : Les revues scientifiques ayant publié les 100 articles identifiés selon l'origine des
2 auteurs.

	Universitaires et autres scientifiques indépendants	Mixte (Université + Industrie du tabac)	Publication Industrie du tabac	Total
Addiction	1			1
Aer Sci Techn	1			1
Altex			1	1
Am J Dent		1		1
Ann Ig	1			1
Biomarkers			2	2
BMC Public Health			1	1
Chem Cent J			1	1
Chem Res Toxicol			1	1
Cochrane	1			1
Data Brief			1	1
Dialogues Clin Neurosci	1			1
Drug Alcohol Depend	1			1
Environ Int	1			1
Food Chem Toxicol			9	9
Hum Exp Toxicol			1	1
Inhal Toxicol			4	4
J Chromatogr A			1	1
J Clin Pharmacol			1	1
J UOEH	1			1
JAMA Intern Med	3	1		4
Lancet	1			1
Mutat Res Genet Toxic EM			1	1
N Z Med J	2			2
Nicotine Tob Res	2		5	7
Pediatrics	1			1
PLoS One	2			2
Regul Toxicol Pharmacol		1	35	36
Respirol Case Rep	1			1
Rev Med Suisse	1			1
Syst Rev (Cochrane)	1			1
Talanta			1	1
Tob Control	3	1		4
Toxicology			1	1
Toxicol in Vitro			4	4
Toxicol Sci			1	1
Total général	25	4	71	100

3

1 Tableau 2 : Type des articles publiés selon l'appartenance des auteurs.

Étiquettes de lignes	IT BAT	IT JTI	IT PMI	IT RJR	Univ & santé	Mixte	Total général
sans données propres	6		3		9	2	20
technique	2		2		1		5
émission (composition)	1		2		3		6
émission (effets biologiques)	4	3	16	2			25
émission (composition et effets)	1	1	4				6
granulométrie			1		1		2
nicotine			1		1		2
tabagisme passif	1		4		1		6
épidémiologie			1		4		5
données cliniques		1	14	1	3	1	20
réponse à autre article					2	1	3
Total général	15	5	48	3	25	4	100

2 IT = Industrie du tabac ; BAT= *British American Tobacco*®; PMI = *Philips Morris International*®

3 RJR = *RJ Reynolds*®

4

1 Tableau 3 : Caractéristiques des puffs de 5 produits selon J. Murphy [29] et J. Gree [30].

	Volume puff (mL)	Durée puff (sec)	Intervalle inter puff (sec)
Cigarette conventionnelle [29]	48,9 ± 15,1	1,8 ± 0,7	11,8 ± 3,7
Cigarette conventionnelle [30]	35	2	30
THP1.0 [29]	66,7 ± 25,1	1,8 ± 0,8	9,4 ± 3,1
THS2.2 [29]	63,5 ± 20,8	1,8 ± 0,6	10,3 ± 3,4
Tabac chauffé [30]	65	1,8	10
nHTP [29]	37,1 ± 15	1,8 ± 0,7	30,3 ± 24,6
E-cigarette [29]	35,7 ± 15,1	1,7 ± 0,9	32,2 ± 31,5
Norme fumage ISO 3308	35	2	60
Fumage intensif HCI	55	2	30

- 2 THP1.0 = tabac chauffé Glo[®] ; THS2.2 = tabac chauffé Iqos[®] ; nHTP = système Hybride nTHP
3 Glo Ifuse[®] ; HCI = norme de fumage intense canadien..

1 Tableau 4 : Caractéristiques des 3 principaux dispositifs de tabac chauffé.

	THS2.2	THP1.0	Ploom®
Température de chauffe	340°C	240°C	180°C
Type de tabac	Mini-cigarettes Heets®	Mini-cigarette Neostiks® de 82 mm de long fines (5 mm)	Capsule Vapode®
Perforation du filtre	non	oui	pas de filtre
Durée utilisation d'une recharge	6 min maxi	3,5 à 6 min maxi	8 min maxi
Nombre de bouffées	8-14 (10)	8-11 (10)	≤10
Additif		Glycérol (14,5% poids sec)	Glycérol
Tabac	Tabac reconstitué en feuille	Tabac reconstitué	Tabac en poudre
Poids de tabac	300 mg (estimé)	260 mg	460 mg avec la capsule
Temps monté température		30-40 sec	

2 THS2.2 = tabac chauffé *Iqos*® ; THP1.0 = tabac chauffé *Glo*®.

3

1 Tableau 5 : Masse (non gazeuse) émise par item pour 4 produits et recueillie sur filtre (mg/item)

référence	1R7F	3R4F	Tabac chauffé	Tabac chauffé mentholée
Schaller JP [24]		44,7	54,7	
Bekki K [28]	28,9	36,9	44	49,9
Schaller JP [34]		49	48,2	43,5
Ishikawa S [22]	38,2	23,15	35,48	
moyenne	33,55	38,44	45,60	46,70

2 1R7F cigarette pour test plutôt légère. 3R4Fcigarette pour test plutôt forte.

3

1 Tableau 6 : Formation d'aldéhydes (formaldéhyde et acétaldéhyde) dans différentes émissions.

Auteurs	produit	Formaldéhyde mg/L	Acétaldéhyde mg/L
A Oviedo [43]	3R4F	0,6 ± 0,11	17,47 ± 2,25
A Oviedo [43]	THS	0,14 ± 0,02	3,48 ± 0,3
WE Stephen [54]	cigarette	0,154	2,55
WE Stephen [54]	tabac chauffé	0,0106	0,333
WE Stephen [54]	vape	0,00807	0,0041

2 3R4F = cigarette pour test THS =tabac chauffé

3

4

5

1 Tableau 7 : Nitrosamines, dont la sous classe NNK, dans les émissions du tabac chauffé et des
 2 produits de référence. D'après K Bekki [28].

3

produit	Total nitrosamines (ng/item)	Dont NNK (ng/item)
THS2.2r	70 ± 7,2	12,3 ± 1,56
THS2.2m	81 ± 10,4	13,8 ± 2,6
cigarette 3R4F	838,2 ± 53,7	250,4 ± 13,7
cigarette 1R5F	557,1 ± 15,7	107,0 ± 5,0

4 THS2.2r = tabac chauffé Iqos gout classique ; THS2.2m tabac chauffé Iqos gout mentholé

5

1

2 Tableau 8 : Différence de satisfaction entre une cigarette conventionnelle (CC) ou un tabac
 3 chauffé (THS2.1) lors de l'utilisation *ad libitum* depuis une semaine dans un milieu contrôlé.
 4 D'après M. Forster [042].

5

	Tabac chauffé THS2.1	Cigarette conventionnelle (CC)	THS2.1-CC moyenne (IC 95%)
Satisfaction de fumer le produit	3,3 ± 1,40	5,2 ± 1,24	-1,95 (-2,46, -1,44)
Récompense psychologique	3,3 ± 1,45	4,1 ± 1,25	-0,79 (-1,24, -0,35)
Aversion	1,8 ± 1,07	1,7 ± 1,07	0,07 (-0,41, 0,55)
Satisfaction de la sensation respiratoire	2,6 ± 1,45	4,6 ± 1,62	-2,04 (-2,66, -1,41)
Réductions envie impérieuse de fumer	3,9 ± 1,87	5,4 ± 1,29	-1,57 (-2,10, -1,04)

6

7

THS2.2 ces 30 derniers jours

F sans
intention
arrêt; 52%

NF; 20%

EF; 11%

F intention
arrêt; 17%

nombre sujets avec symptômes

se sent malade

douleurs des yeux

gorge irritée

autres

■ femmes (n=395)
■ homme(n=582)

0,0% 10,0% 20,0% 30,0% 40,0% 50,0%