

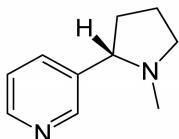
Nicotine

Fiche toxicologique n°312

Généralités

Edition _____ Février 2018

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₁₀ H ₁₄ N ₂	Nom Nicotine
	Numéro CAS 54-11-5
	Numéro CE 200-193-3
	Numéro index 614-001-00-4
	Synonymes 3-(N-méthyl-2-pyrrolidinyl)pyridine ; Nicotine (ISO) ; 1-méthyl-2-(3-pyridyl)pyrrolidine ; β-pyridyl-α-N-méthylpyrrolidine

Etiquette




Nicotine

Danger

- H300 - Mortel en cas d'ingestion
- H310 - Mortel par contact cutané
- H330 - Mortel par inhalation
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

200-193-3

Selon l'annexe VI du CLP.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2]

La nicotine appartient à la famille des nicotinoïdes et est obtenue à partir de plants de tabac. Sa plus grande utilisation se retrouve dans les produits dérivés du tabac, cigarettes, tabac à mâcher, à priser, dans les dispositifs électroniques de vapotage (cigarettes électroniques) et de chauffage du tabac.

La nicotine est interdite en tant qu'insecticide en Europe depuis 2008 et est utilisée dans les programmes de sevrage tabagique [3].

Propriétés physiques

[2, 4 à 7]

La nicotine se présente sous la forme d'un liquide huileux incolore, avec une odeur âcre de pyridine ou de tabac. Elle est très soluble dans l'eau et soluble dans les alcools (éthanol : 50 mg/mL).

Nom Substance	Détails	
Nicotine	Formule	C₁₀H₁₄N₂
	N° CAS	54-11-5
	Etat Physique	liquide
	Point d'ébullition	248,8 °C
	Pression de vapeur	5,81 Pa à 20°C 8,83 Pa à 25 °C
	Point d'éclair	111 °C
	Température d'auto-inflammation	240 °C

Propriétés chimiques

La nicotine est une substance instable : elle brunit en présence d'air ou de lumière, elle est très hygroscopique et forme des sels solubles avec de nombreux acides et certains métaux. Des réactions chimiques violentes sont observées en présence d'oxydants forts.

0.0.1. Récipients de stockage

[4]

La nicotine est incompatible avec les agents oxydants forts et les acides forts.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[8,9]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des locaux de travail ont été établies pour la nicotine.

Pays	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP Description
France (VLEP réglementaire indicative - 2004)	0,5 (*)	(*) : Risque de pénétration cutanée importante
Union européenne	0,5	mention peau
Etats-Unis (ACGIH)	0,5	mention peau

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Les méthodes suivantes peuvent être mises en œuvre, mais aucune n'a été complètement validée pour la mesure de la nicotine au regard de la VLEP dans l'air des lieux de travail :

- Prélèvement par pompage de l'atmosphère au travers d'un tube adsorbant rempli de résine XAD-2 ou XAD-4, désorption au solvant (1 mL d'acétate d'éthyle modifié ou non), dosage par chromatographie en phase gazeuse et détection azote phosphore (NPD) [10, 11, 14, 15] ou détection de masse [12].
- Prélèvement par pompage de l'atmosphère au travers d'un tube rempli d'une phase adsorbante (polydiméthylsiloxane), désorption thermique (TD) couplée à la chromatographie en phase gazeuse avec détecteur de masse [13].

Incendie - Explosion

[3, 7]

La nicotine est un liquide combustible dont les vapeurs peuvent former avec l'air un mélange explosif, à des températures supérieures à 95 °C.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques, l'eau pulvérisée. En raison de la toxicité des fumées émises (oxydes d'azote, oxydes de carbone...), les intervenants qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

La nicotine est rapidement absorbée par voies orale, cutanée et respiratoire. Chez l'homme, la nicotine est retrouvée dans plusieurs organes dont le cerveau et le foie et est capable de traverser la barrière placentaire. Elle est métabolisée, principalement au niveau hépatique ; plusieurs métabolites ont été identifiés, dont la cotinine et la nicotine N-oxyde. La nicotine est rapidement éliminée par les urines.

Chez l'animal

Très peu d'informations sont disponibles chez l'animal.

A la suite de l'administration quotidienne de nicotine à des rats par voie orale, pendant 4 semaines (1 - 5 ou 10 mg/kg/j), les concentrations en nicotine mesurées dans le cœur, les reins et le cerveau augmentent avec la dose d'exposition mais de manière non significative ; par contre, les niveaux en cotinine, un de ses métabolites majeurs, sont augmentés significativement dans tous les organes étudiés (foie, reins, poumons, cerveau et cœur). De très faibles quantités d'hydroxycotinine sont détectées dans tous les organes [16].

Par inhalation, la nicotine est absorbée mais aucune donnée quantitative n'est disponible [4].

Trois jours après l'application d'une dose unique de nicotine radiomarquée sous pansement semi-occlusif, sur le dos de rats jeunes ou adultes (en solution dans l'acétone, doses de 2 - 6 - 84 et 435 µg/cm²), des absorptions moyennes de 49 - 84 et 88 % chez les jeunes rats, et de 75 - 83 et 86 % chez les rats adultes, ont été déterminées [1]. Chez la souris, le pourcentage de pénétration percutanée augmente avec la durée d'exposition : 5,2 % après 1 min, 27,9 % après 5 min, 59,5 % après 15 min, 71,5 % après 60 min et 90,7 % après 480 min (nicotine radiomarquée 1 mg/kg, en solution dans l'acétone, pas de pansement) [17].

Chez l'homme

Absorption

L'absorption de la nicotine à travers les membranes biologiques dépend du pH : en milieu acide, la nicotine est présente sous forme ionisée et ne passe pas facilement les membranes.

Par voie orale, sa biodisponibilité est incomplète (de 20 à 45 %, pour le tartrate et bitartrate de nicotine) en raison d'un effet de premier passage [18]. Après ingestion, le pic de concentration sanguine est atteint entre 30 minutes et 1 heure. L'importance ou la vitesse d'absorption varient considérablement selon les individus [18].

Par voie cutanée, la nicotine est bien absorbée : dans une étude sur 12 volontaires, l'absorption moyenne à partir d'un patch transdermique est de 14 % [19].

Par voie respiratoire, 60 à 80 % de la nicotine est absorbée [19]. Certains auteurs ont considéré que fumer une cigarette entraînerait une absorption d'environ 2 mg de nicotine (équivalent à une concentration plasmatique de 0,03 mg/L) [1].

Distribution

Après absorption, environ 5 % de la nicotine se retrouvent liés aux protéines plasmatiques ; compte tenu de la demi-vie d'élimination très rapide (environ 2 heures mais grande variabilité inter-individuelle), aucune accumulation de la nicotine n'est attendue [1, 19].

L'affinité de la nicotine est la plus élevée dans le foie, les reins, la rate, les poumons, et est faible dans le tissu adipeux. La nicotine se lie également aux tissus du cerveau avec une affinité élevée (liaison aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine). La nicotine est également retrouvée dans le suc gastrique et la salive, ainsi que dans le lait maternel ; elle traverse la barrière placentaire et est retrouvée dans le sérum fœtal ainsi que dans le liquide amniotique, dans des concentrations légèrement supérieures à celles du sérum maternel [20].

Métabolisation

85 à 90 % de la nicotine sont métabolisés avant excrétion [21].

Six métabolites primaires de la nicotine ont été identifiés, les 2 principaux étant la cotinine et la nicotine N-oxyde [20]. La cotinine est formée par oxydation hépatique de la nicotine par des cytochromes P450 (CYP 2A6, principalement), correspondant à la voie de détoxication majeure. Soixante-dix à 80 % de la nicotine sont métabolisés en cotinine, qui est ensuite hydroxylée en trans-3'-hydroxycotinine (métabolite majeur de la cotinine) ; la cotinine N-oxyde et la 5'-hydroxycotinine ont également été identifiées comme métabolites de la cotinine dans l'urine humaine [1]. La cotinine inchangée représente 10 à 15 % de la nicotine et des métabolites totaux retrouvés dans l'urine. Il existe une grande variabilité individuelle du fait d'un important polymorphisme génétique de l'activité CYP et UDP-glucuronyltransférase (UGT) [20].

Le deuxième métabolite primaire de la nicotine en importance est la nicotine N-oxyde qui représente 4 à 7 % des métabolites de la nicotine chez les fumeurs.

Les reins et les poumons sont aussi impliqués dans la métabolisation de la nicotine [19].

Élimination

La nicotine, la cotinine et les autres métabolites sont principalement excrétés via l'urine. L'excrétion de la nicotine inchangée (5 à 10 %) dépend du taux de filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire, avec une réabsorption possible en fonction du pH urinaire [1, 21].

La demi-vie d'élimination urinaire de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité inter-individuelle (1 à 3 heures). Par exemple, la clairance semble plus élevée chez la femme que chez l'homme [20]. De la même façon, il a été montré qu'une courte abstinence chez les fumeurs était associée à une augmentation de la clairance [1].

Plusieurs facteurs influencent la toxicocinétique de la nicotine, parmi lesquels : l'âge, le sexe, le régime alimentaire, les traitements médicaux [18].

Surveillance biologique de l'exposition

[56]

Le dosage de la cotinine urinaire est le paramètre à privilégier pour apprécier l'exposition à la nicotine ; sensible et spécifique ce marqueur témoigne de l'exposition à la nicotine des 2-3 jours précédents mais aussi de l'imprégnation tabagique. Il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour ce paramètre pour la population professionnellement exposée.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Par voies orale, cutanée et respiratoire, la nicotine est toxique pour les rongeurs. Des effets sur le système nerveux ainsi qu'une perte d'appétit sont rapportés. Aucune sensibilisation ou irritation cutanée n'est observée ; au niveau oculaire, l'application de nicotine pure est à l'origine d'une légère irritation.

De manière générale, les études de toxicité aiguë sont anciennes et ne suivent pas de lignes directrices : les DL50 par voie orale sont comprises entre 3 et 24 mg/kg chez la souris et entre 50 et 188 mg/kg chez le rat. Dans l'étude la plus récente, une DL50 de 70 mg/kg a été déterminée chez le rat.

Par voie cutanée, une DL50 de 140 mg/kg est mentionnée chez le rat et une de 50 mg/kg chez le lapin, mais sans aucune autre information complémentaire [1].

une CL50 de 2,31 mg/L a été déterminée chez des rats exposés à un aérosol de solution de nicotine, pendant 20 minutes (diamètre moyen des gouttelettes entre 1,69 et 3,55 µm, pH de la solution : 7,4 et 8), ce qui correspond à une CL50 pour 4 heures de 0,19 mg/L (utilisation d'un facteur 12 pour l'extrapolation de 20 min à 4 heures) [22].

La nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine présents au niveau du système nerveux central [18]. Les effets de la nicotine sur le système nerveux ont été étudiés chez la souris, à la suite d'injections intra-péritonéales de 0-0,05-0,4 et 0,8 mg/kg [23]. L'activité des souris est inchangée 5 à 15 min après l'injection de 0,05 mg/kg de nicotine et augmente 15 à 25 min après l'injection ; à la plus forte dose, l'activité des souris est fortement réduite 5 à 15 min après l'injection, avant de revenir à la normale après 30 min.

Irritation, sensibilisation [24]

Aucun potentiel de sensibilisation n'est mis en évidence dans un test de stimulation des ganglions lymphatiques réalisé chez la souris, après l'application de 12,2 - 24,4 ou 48,8 mg/kg pc/j pendant 3 jours (acétone/huile olive 4:1 v/v). Au cours de ce même essai, les oreilles des souris exposées à 12,2 et 24,4 mg/kg pc/j de nicotine ne présentent pas d'érythème, 6 jours après l'arrêt des applications, tandis qu'à la plus forte dose, un très léger érythème est rapporté par les auteurs, réversible en 6 jours.

L'irritation oculaire a été évaluée *in vitro* par le test d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine. Après l'application de 750 µL de nicotine pure sur la cornée pendant 10 min, un score d'irritation *in vitro* compris entre 25 et 33 a été calculé, signe d'effets sur la cornée (mais ce score est inférieur à la limite de classification des substances irritantes oculaires i.e. 55 selon les critères du SGH pour les dommages oculaires).

Toxicité subchronique, chronique

Très peu d'informations sont disponibles concernant la toxicité chronique de la nicotine chez l'animal. Le foie est le principal organe cible mais des effets sur les reins ou les os sont aussi observés, ainsi qu'une perte d'appétit.

A la suite de l'administration quotidienne de nicotine à des rats par voie orale, pendant 4 semaines (gavage, 1 - 5 ou 10 mg/kg pc/j), une diminution du poids corporel est observée, ainsi qu'une diminution du poids moyen du foie (à toutes les doses) et des reins (seulement à 10 mg/kg pc/j). Les dosages biochimiques réalisés montrent une augmentation des taux d'α-glutathion-S-transférase (à 5 et 10 mg/kg pc/j) et d'aspartate amino transférase (ASAT) (à 10 mg/kg pc/j), marqueurs sériques de toxicité hépatique. De même, le taux d'urée sanguine, marqueur de toxicité rénale, augmente chez les animaux exposés à 10 mg/kg/j de nicotine [16].

Dans une étude de toxicité subaiguë, du tartrate de nicotine a été administré *via* l'eau de boisson, à des rates pendant 10 jours (1,25 et 2,5 mg/kg pc/j). Des effets hépatiques sont rapportés à la plus forte dose : changements lipidiques, nécrose focale modérée et apparition d'une coloration noire des hépatocytes, signe de dégénérescence [25]. A partir de ces effets, la NOAEL est de 1,25 mg/kg pc/j. Une diminution de la prise de poids et une hyperplasie de l'urothélium sont observées à la suite de l'administration de tartrate de nicotine, *via* l'eau de boisson, à des rats et des souris pendant 4 semaines (respectivement 4,2 et 71 mg/kg pc/j) [26].

Des souris ont été exposées pendant 21 jours à 1 mg/kg pc/j de nicotine, par voie intra-péritonéale. Un effet prothrombotique significatif est mis en évidence dans le cerveau des souris exposées. Au niveau du foie, une thrombose intravasculaire est observée, de même qu'une inflammation portale et une augmentation des niveaux en transaminases (ASAT et ALAT). Les poumons présentent des hémorragies, des nécroses et une infiltration de macrophages et de neutrophiles [27].

Une revue récente a recensé de nombreuses études rapportant des effets négatifs de la nicotine sur la prolifération des ostéoblastes et la réparation des fractures [28].

Une diminution de la consommation de nourriture et d'eau est notée les 5 jours suivants la pose d'implants sous-cutanés à des rats, délivrant 3,4 mg de nicotine par jour, pendant 14 jours ; un retour progressif à la normale est constaté les jours suivants, avant une hyperphagie observée dès le retrait des implants [29]. Cet effet est aussi rapporté à la suite d'injections intraveineuses de nicotine (rat, 12 mg/kg/j, pendant 10 jours) [30].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

Aucun potentiel génotoxique n'est mis en évidence pour la nicotine *in vitro*.

Très peu d'informations sont disponibles. *In vitro*, des résultats négatifs sont rapportés pour la nicotine et ses métabolites, dans des tests d'Ames, réalisés avec ou sans activation métabolique [24] ; aucun échange de chromatide sœur n'est observé dans des cultures de cellules ovariennes de hamster [2].

Effets cancérogènes

[31]

A ce jour, très peu d'informations sont disponibles concernant la cancérogénicité de la nicotine chez l'animal. Seuls des sarcomes au niveau des muscles sont rapportés suite à des injections sous-cutanées.

Une étude récente met en évidence une augmentation de l'incidence de sarcomes des muscles lisses chez la souris, à la suite d'injections sous-cutanées de tartrate de nicotine, 5 jours par semaine, pendant 24 mois (3 mg/kg pc/j).

Effets sur la reproduction

La nicotine serait à l'origine d'une diminution de la fertilité chez les souris mâles. Quelle que soit la voie d'exposition, des effets embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes sont rapportés. De manière générale, les études de toxicité sur la reproduction sont anciennes et ne suivent pas toujours les lignes directrices.

Fertilité

Une baisse de la fertilité est rapportée chez des souris mâles, exposées à 2 mg/kg pc/j de nicotine pendant 2 jours (période de traitement non précisée), par voie orale : selon les auteurs, cette baisse serait due à une diminution du nombre de spermatozoïdes et de spermatogonies [32].

Développement

Par voie orale chez le rat, un ralentissement de la croissance, des changements biochimiques et une augmentation de l'activité des nouveau-nés (59,4 mg/kg pc/j, pendant toute la durée de la gestation) sont observés, sans plus de détails sur les types d'effets [2].

Chez la souris, une étude ancienne rapporte des malformations du squelette et, occasionnellement des fentes palatines chez les nouveau-nés, à la suite d'injections de nicotine du 9^{ème} au 11^{ème} jour de gestation (25 mg/kg, voie d'injection non précisée) [32].

Des patchs contenant 3,5 ou 1,75 mg de nicotine ont été appliqués quotidiennement, sur le dos de rates gestantes, du 2^{ème} au 19^{ème} ou du 2^{ème} au 7^{ème} jour de gestation. Concernant les animaux exposés du 2^{ème} au 19^{ème} jour, aucune gestation n'a été menée à terme chez les femelles exposées à 3,5 mg/j et seulement 45 % arrivent à terme chez les femelles exposées à 1,75 mg/j. A la suite des expositions du 2^{ème} au 7^{ème} jour, seules 50 % des gestations sont menées à terme chez les femelles exposées à 3,5 mg/j, la nicotine perturbant probablement la phase de pré-implantation [33]. A partir de ces données, une LOAEL de 1,75 mg/j a été déterminée.

Des rats ont été exposés à de la fumée de cigarette (concentration en particules en suspension : 1 mg/m³ ; concentration plasmatique en nicotine mesurée 11 +/- 8 ng/ml) en chambre d'exposition, du 3^{ème} au 11^{ème} jour de gestation, 6 heures/jour. Une baisse du nombre d'implantations et du nombre de nouveau-nés vivants par portée est observée [33].

Des injections sous-cutanées de nicotine (2-4 ou 6 mg/kg pc/j), réalisées durant toute la durée de gestation de rates, sont à l'origine, chez les nouveau-nés, d'une diminution du poids corporel moyen et d'une augmentation dose-dépendante des taux de différents marqueurs sériques de l'inflammation (tels que l'interleukine-6 ou le facteur de nécrose tumorale TNF-α) [34].

D'après des données récentes, l'exposition de rates à la nicotine durant toute la lactation (injection sous-cutanée de 1 mg/kg pc/j de bitartrate de nicotine) favoriserait le développement, chez les nouveau-nés mâles, de perturbations métaboliques à type d'obésité, de diabète de type 2, d'hypertension ou d'hypertriglycéridémie [35 à 37]. De plus, chez la souris, des troubles cognitifs ont été mis en évidence chez les nouveau-nés, à la suite d'expositions à 200 µg/ml de nicotine, administrée via l'eau de boisson pendant la gestation (du 1^{er} au 13^{ème} jour ou du 13^{ème} au 20^{ème} ou toute la gestation) et les 7 premiers jours de la lactation, les mâles étant plus sensibles que les femelles [38].

Toxicité sur l'Homme

L'intoxication aiguë par la nicotine peut entraîner des signes cliniques non spécifiques et peut aller jusqu'à provoquer le décès du sujet. L'inhalation de vapeurs ou le contact cutané peuvent également provoquer des symptômes généraux non spécifiques. Une irritation oculaire est notée. Les patchs de nicotine pourraient être responsables d'allergies de contact. Les expositions répétées peuvent favoriser des effets cardiovasculaires. Aucune donnée n'est disponible pour les effets génotoxiques ou cancérogènes. Les données sur d'éventuels effets sur la reproduction ne permettent pas de conclure.

Les données rapportées dans cette fiche concernent uniquement l'adulte. Les données disponibles chez l'homme comportent de nombreuses limites et sont difficiles à interpréter, notamment en raison de la différence de sensibilité à la nicotine (entre fumeurs et non-fumeurs par exemple), des variations inter-individuelles de toxicocinétique, du manque de données permettant d'évaluer la dose interne absorbée, de co-expositions fréquentes, etc...

Toxicité aiguë

Plusieurs cas d'intoxications fatales avec de la nicotine ont été rapportés à la suite d'intoxications accidentelle ou volontaire, essentiellement par ingestion, chez l'homme adulte. Quand ils sont disponibles, les taux sanguins de nicotine observés après le décès sont très variables.

La dose létale de nicotine pour l'homme a longtemps été estimée à 0,6 - 0,85 mg/kg (soit 40 - 60 mg) [1]. En 2014, Mayer considère qu'une concentration sanguine de nicotine de 2 mg/L (4 mg/L de plasma) serait la concentration létale minimale pour l'homme. En tenant compte de la biodisponibilité orale et de la cinétique (considérée linéaire), l'auteur estime que 6,5 à 13 mg/kg de nicotine ingérée correspondrait à la plus basse dose létale de nicotine ; cette valeur est plus de 10 fois supérieure à la valeur estimée jusqu'ici [1, 39].

Un cas d'intoxication fatale est rapporté après ingestion d'une grande quantité de nicotine liquide ; les niveaux de nicotine sérique étaient de 13,6 mg/L, et le sujet est décédé 64 heures après l'ingestion. Il a été estimé que plus de 71 mg/kg (soit 5 000 mg) de nicotine avaient été ingérés [40].

La dose de nicotine ingérée via une cigarette est difficile à estimer compte tenu de la disparité des teneurs en nicotine selon le type de tabac, la marque de cigarettes, etc. La concentration de nicotine dans une cigarette est estimée entre 6 et 30 mg [1].

Des signes cliniques non spécifiques (douleurs abdominales, nausées, palpitations, céphalées, vertiges, vomissements, hypertension) sont décrits dans des rapports de cas suite à l'ingestion de nicotine en solution (estimée à 21 mg soit environ 0,3 mg/kg) ou d'une capsule de liquide de cigarette électronique (contenant 180 mg de nicotine). Aucun symptôme n'est décrit suite à l'ingestion de 20 mL d'une solution contenant 18 mg de nicotine mais des symptômes sont apparus (douleurs abdominales, nausées) chez la même personne après ingestion de 1500 mg de nicotine en solution (21,5 mg/kg). Le statut tabagique du sujet n'est pas précisé [1].

Un rapport décrit une intoxication volontaire non mortelle après ingestion d'environ 420 mg (soit 6 mg/kg) de nicotine en solution liquide. Le sujet a été pris de vomissements à trois reprises avant son admission aux urgences. La concentration sérique de nicotine était de 50 µg/L à 2 h et < 50 µg/L (non détectable) 4 h après l'ingestion [41]. Dans le cas d'une autre intoxication volontaire, la dose absorbée de nicotine était de 372 mg (30 mL de liquide pour e-cigarette) soit 6 mg/kg. Le sujet était conscient mais présentait des vomissements, des douleurs abdominales, une agitation et une dyspnée. Les concentrations sériques de nicotine étaient respectivement de 96 µg/L, 95 µg/L et non détectable à 1h30, 4h et 12h après l'ingestion [42].

Certains auteurs ont rapporté des cas de personnes ayant survécu après avoir ingéré jusqu'à 2 g de nicotine (soit 28,5 mg/kg) [1].

L'exposition par voie inhalatoire à la nicotine peut être responsable de vertiges, nausées ou vomissements chez des non-fumeurs après inhalation à des doses faibles mais non précisées. Les fumeurs deviennent très rapidement tolérants à ces effets [3].

Un cas d'intoxication par injection intra veineuse de liquide pour e-cigarette a également été décrit chez un homme de 32 ans, ancien fumeur. La quantité injectée était de 128,8 mg (1,7 mg/kg). A l'admission, le sujet était inconscient et bradypnéique ; les concentrations sériques de nicotine étaient respectivement de 800 µg/L et 500 µg/L à 2h et 3h après l'injection ; et indétectable 7h après l'injection [42].

Des symptômes généraux ont été mis en évidence suite à la projection de liquide de recharge pour cigarettes électroniques. Les symptômes observés ne sont pas précisés [43]. Cette voie d'exposition a également été rapportée après pulvérisation ou application d'insecticides contenant de la nicotine (interdits en Europe depuis 2008) sur la peau ou les vêtements (le rôle de l'exposition aux solvants additifs n'est pas discuté) et lors de contacts avec des feuilles de tabac en milieu professionnel [44]. La maladie du tabac vert, caractérisée par des vertiges, nausées, céphalées ou vomissements, est observée chez les travailleurs récoltant les feuilles de tabac. Cette dernière est attribuée à l'absorption cutanée de nicotine présente dans les feuilles [45, 46].

En contact direct avec l'œil, des solutions de recharge de cigarette électronique (contenant de la nicotine) utilisées par erreur ont entraîné une irritation importante, mais transitoire [43]. Cependant, ces solutions contiennent des impuretés (anatabine, anabasine, métaux...) et plusieurs autres substances chimiques (propylène glycol, glycérol, alcool, arômes...) susceptibles d'entraîner des irritations oculaires [47].

Plusieurs publications allant de rapports de cas à une étude sur 180 fumeurs, ont montré que l'utilisation de patchs nicotiniques pouvait être responsable de sensibilisations et d'allergies de contact [49]. Le rôle des autres composants des patchs n'a pas toujours été rapporté.

Toxicité chronique

Le rôle de la nicotine dans les pathologies liées au tabac est possible mais le lien de causalité direct est difficile à déterminer en raison de l'exposition concomitante à de nombreuses substances nocives présentes dans le tabac et la fumée de tabac [3]. L'exposition chronique à la nicotine peut essentiellement favoriser la survenue de maladies cardiovasculaires [45, 48].

Le tabagisme augmente le rythme cardiaque mais la courbe dose-réponse à la nicotine s'aplatit à des doses élevées. Dans une étude réalisée chez des fumeurs avec des cigarettes contenant 5 teneurs différentes en nicotine (entre 0,6 et 10,1 mg / cigarette), une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez les fumeurs après une dose systémique de nicotine d'environ 0,004 mg/kg (soit 0,26 mg de nicotine pour une personne de 60 kg). L'aplatissement de la courbe dose-réponse peut s'expliquer par une tolérance des fumeurs aux effets cardiovasculaires de la nicotine [44, 50]. En effet, une grande différence de sensibilité à la nicotine existe entre fumeurs et non-fumeurs [1].

La nicotine pourrait contribuer à la fois au processus d'athérosclérose et d'événements coronariens par plusieurs mécanismes : elle pourrait favoriser la maladie artérioscléreuse par ses actions sur le métabolisme des lipides et la coagulation par effets hémodynamiques et / ou en causant des lésions endothéliales. La nicotine augmente la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique ainsi que la pression artérielle et, par conséquent, la consommation du myocarde en oxygène [3, 45, 51]. L'importance du rôle de la nicotine dans les lésions endothéliales, la thrombogenèse ou l'angiogenèse reste discutée [48].

Elle peut également induire des spasmes coronariens par activation sympathique (libération de catécholamines) ou par inhibition de la prostacycline. La mort subite chez les fumeurs pourrait résulter de l'ischémie myocardique, combinée avec les effets arythmogènes des catécholamines libérées par la nicotine [3]. L'intoxication chronique à la nicotine est également possible via le tabac à mâcher ou les gommes à la nicotine.

Effet perturbateur endocrinien : les données concernant les effets de la nicotine sur le système endocrinien sont insuffisantes à ce jour. Les effets de la nicotine sous formes de gommes, patchs, cigarettes électroniques, etc (utilisés en thérapies de remplacement de la nicotine) sur les systèmes endocrinien (hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, thyroïdiennes, pancréatiques...) et métabolique (obésité, diabète, dyslipidémie...) ont été étudiés ; mais les données sont insuffisantes et la pertinence clinique des modifications hormonales observées ne permettent pas de conclure [36].

Effets génotoxiques

Les données de la littérature ne montrent pas de potentiel génotoxique chez l'homme pour la nicotine à la date de publication de cette fiche (novembre 2016).

Effets cancérogènes

Les données de la littérature ne montrent pas de potentiel cancérogène chez l'homme pour la nicotine à la date de publication de cette fiche (novembre 2016).

Effets sur la reproduction

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche (novembre 2016).

Effets sur le développement

Les effets sur le développement de la nicotine sont incomplètement étudiés chez l'homme et ne permettent pas de conclure.

Dans une étude sur 72 761 femmes enceintes, 1 828 ont déclaré avoir utilisé un substitut nicotinique au cours des 27 premières semaines de grossesse. De plus, 1 032 femmes ont déclaré avoir fumé et utilisé des substituts nicotiniques la même semaine pendant une ou plusieurs semaines durant les 2 premiers trimestres de grossesse. Les résultats ne montrent pas d'association entre la durée d'utilisation des substituts nicotiniques et le poids moyen de naissance ; seule une diminution du poids moyen de naissance (non significative) lorsque plusieurs substituts nicotiniques étaient utilisés simultanément pendant la grossesse est notée. Ces effets n'apparaîtraient que pour une dose élevée de nicotine (les doses de nicotine présentes dans les substituts nicotiniques utilisés par les femmes enceintes n'étaient pas connues) [37, 52].

Dans une autre étude sur 1050 fumeuses enceintes, 521 ont été assignées au hasard à un traitement par substitut nicotinique (patch de 15 mg sur 16 heures/j pendant 4 semaines) et 529 à un placebo. A l'inclusion, les patientes étaient enceintes de 12 à 24 semaines. Les effets sur la grossesse et sur l'enfant à naître (nombre de fausses couches, nombre d'enfants morts nés, prématurité, poids de naissance, anomalies congénitales et troubles du développement, etc.) étaient similaires dans les deux groupes. Il est difficile d'interpréter ces résultats devant l'observance faible des femmes : seulement 7,2 % des femmes traitées par des patchs nicotiniques et 2,8 % des femmes ayant le placebo ont utilisé des patchs durant plus d'un mois. Ces résultats suggèrent que les doses de nicotine n'étaient peut-être pas suffisamment élevées pour induire un effet sur la grossesse [37, 53].

D'après une revue de littérature datant de 2015 incluant 9 études, les auteurs estiment que l'utilisation de substituts nicotiniques pour le sevrage tabagique pendant la grossesse (le plus souvent entre le 2ème et le 3ème trimestre au moment de l'inclusion) n'a pas d'impact sur l'enfant à naître (nombre de fausses couches, nombre d'enfants morts nés, prématurité, poids de naissance, anomalies congénitales, etc.) [54].

Une étude récente a évalué la relation entre anomalies congénitales majeures et exposition à un substitut nicotinique au début de la grossesse ou le fait de fumer. Les enfants des 2 677 femmes ayant été exposés à un substitut nicotinique (utilisé pendant le mois précédant la conception ou au 1^{er} trimestre de grossesse) ne montrent pas de risque accru d'anomalies congénitales par rapport à ceux des 9 980 femmes qui ont fumé pendant la grossesse (sans utilisation de substitut nicotinique) et des 179 841 non-fumeuses. A noter que les mères exposées aux substituts nicotiniques présentaient davantage de pathologies pré-existantes (asthmes et pathologies psychiatriques telles que dépression, anxiété, trouble bipolaire, schizophrénie et autres psychoses) que les mères fumeuses et non-fumeuses. Les auteurs estiment que la puissance statistique de cette étude reste limitée [55].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Février 2018.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-150 du Code du travail et arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des VLEP indicatives (JO du 11 juillet 2004).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Classification et étiquetage

a) **substance** Nicotine :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU E L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la nicotine figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié (10^e ATP - Règlement UE 2017/776 de la Commission du 04 mai 2017).
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 2 ; H300
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 2 ; H310
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 ; H330
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411.

b) **mélanges** contenant de la nicotine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des estimations de toxicité aigus (ETA) ont été fixées réglementairement pour la nicotine pour les 3 voies (inhalation, cutanée et orale) et sont applicables dans le calcul de la classification des mélanges.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits phytosanitaires : Substance active interdite (décision de la commission du 8 décembre 2008).

Pour plus d'information, contacter l'agence en charge de cette thématique (ANSES).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de son importante toxicité, des mesures très strictes de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de la nicotine.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker la nicotine dans un récipient hermétique dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de toute source d'ignition (rayons solaires, flammes, étincelles) et à l'écart des produits oxydants et des acides.
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Mettre le matériel électrique et l'éclairage en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Maintenir les récipients soigneusement fermés et étiquetés correctement.
- Prévoir des appareils de protection respiratoire isolants autonomes à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisée la nicotine. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail à réaliser. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type P2 lors de la manipulation de la substance. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, lunettes de sécurité à protection latérale et gants imperméables (de type Viton®, Silver Shield®, Tychem®) ; ne pas utiliser de gants en caoutchouc naturel, en néoprène ou en PVC [56]. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la nicotine sans prendre les précautions d'usage [57].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la nicotine.
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir imbibé d'un matériau absorbant inerte (vermiculite, sable, diatomées). Si le déversement de nicotine est important, faire évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients incombustibles spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- **Lors des visites initiales et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Rechercher particulièrement des signes d'atteintes cardiovasculaires
 - **Examens complémentaires :** La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Fertilité :** Des difficultés de conception chez l'homme et/ou la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- **Femmes enceintes et/ou allaitantes :** On exposerait le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou désireuses de débiter une grossesse en raison de signaux d'alerte pour le développement. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques. Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention. Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané,** appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier par ambulance médicalisée dans les plus brefs délais en raison du risque d'intoxication systémique. Retirer le plus rapidement possible les vêtements souillés (en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs notamment des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation en évitant de pratiquer la ventilation assistée au bouche à bouche).
- **En cas de projection oculaire,** rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation,** appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer en urgence la victime en milieu hospitalier par ambulance médicalisée (quel que soit l'état initial car les symptômes peuvent être d'apparition retardée). Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation en évitant de pratiquer la ventilation assistée au bouche à bouche). Si nécessaire, retirer le plus rapidement possible les vêtements souillés (en prenant toutes les précautions pour les sauveteurs, notamment des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion,** appeler immédiatement un SAMU, faire transférer en urgence la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais en raison du risque d'intoxication systémique. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, pas tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.

Bibliographie

- 1 | Rapport d'expertise collective, saisine n°2014-SA-0130 - Evaluation des dangers de la nicotine. ANSES, 2015 (www.anses.fr¹).
- 2 | Bingham E, Cohns B - Patty's toxicology, 6e éd., Vol. 2. New York : John Wiley and sons ; 2012 : pp. 817-822.
- 3 | Nicotine. In : International Programme on Chemical Safety (IPCS) Inchem (<http://www.inchem.org/>).
- 4 | Nicotine. In : Répertoire toxicologique. CSST, 2014. (www.reptox.csst.qc.ca/)
- 5 | Nicotine. In : The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th edition. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 6 | Nicotine. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2012 (www.dguv.de/ifa/gestis-database/index.jsp).
- 7 | Nicotine - In : Guide to Occupational Exposure Values. ACGIH, 2001.
- 8 | Nicotine - Aide-mémoire technique "Les valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques". ED n° 984. INRS (www.inrs.fr).
- 9 | Nicotine. In : Gestis International Limit Values (<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>).
- 10 | Nicotine. Method 2551. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1998 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 11 | Airborne Nicotine Concentrations in the Workplaces of Tobacco Farmers. Seok-Ju Yoo, Sung-Jun Park, Byoung-Seok Kim, Kwan Lee, Hyun-Sul Lim, Jik-Su Kim, In-Shik Kim. *J. Prev Med Public Health*. 2014 ; 47:144-149
- 12 | An Assessment of Indoor Air Quality before, during and after Unrestricted Use of E-Cigarettes in a Small Room ; Grant O'Connell 1, Stéphane Colard 2, Xavier Cahours 2 and John D. Pritchard 3,* *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015, 12, 4889-4907 ;
- 13 | Monitoring of nicotine in air using sorptive enrichment on polydimethylsiloxane and TD-CGC-NPD. *Chromatographia*. May 1999, Volume 49, Issue 9, pp 520-524
- 14 | Nicotine. Method 2544. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 1994 (www.cdc.gov/niosh/nmam)
- 15 | Airborne Nicotine Concentrations in the Workplaces of Tobacco Farmers. Seok-Ju Yoo1, Sung-Jun Park1, Byoung-Seok Kim1, Kwan Lee1, Hyun-Sul Lim1, Jik-Su Kim2, In-Shik Kim3 *J Prev Med Public Health* 2014 ;47:144-149
- 16 | Kim KY, Le Y-J, Chung BC et al. - Relations between toxicity and altered tissue distribution and urinary excretion of nicotine, cotinine and hydroxycotinine after chronic oral administration of nicotine in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2010 ; 33(2) : 166-172.
- 17 | Shah PV, Monroe RJ et Guthrie FE - Comparative rates of dermal penetration of insecticides in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981 ; 59 : 414-423.
- 18 | Benowitz NL, Jacob P et Savanapridi C - Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. *Clin Pharmacol Ther*. 1987 ; 41 : 467-473.
- 19 | Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms. EFSA Statement. *The EFSA journal*. 2009 ; RN-286 : 1-47.
- 20 | Benowitz NL, Hukkanen J et Jacob - Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Hand Exp Pharmacol*. 2009 ; 192 : 29-60.
- 21 | Smokeless tobacco and some tobacco specific N-nitrosamines. IARC Monographs of the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 89, IARC ; 2007 (<http://monographs.iarc.fr>²).
- 22 | Nicotine - Opinion proposing harmonized classification and labeling at EU level. RAC ; Echa, 2015.
- 23 | Freeman GB, Sherman KA et Gibson GE - Locomotor activity as a predictor of times and dosages for studies of nicotine's neurochemical actions. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987 ; 26 : 305-312.
- 24 | Nicotine - Dossier d'enregistrement REACH (echa.europa.eu/).
- 25 | Yuen ST, Gogo AR, Luk ISC et al. - The effect of nicotine and its interaction with carbon tetrachloride in the rat liver. *Pharmacol Toxicol*. 1995 ; 77 : 225-230.
- 26 | Dodmane PR, Arnold LL, Pennington KL et Cohen SM - Orally administered nicotine induces urothelial hyperplasia in rats and mice. *Toxicology*. 2014 ; 315 : 49-54.
- 27 | Fahim MA, Nemmar A, Al-Salam S et al. - Thromboembolic injury and systemic toxicity induced by nicotine in mice. *Gen Physiol Biophys*. 2014 ; 33(3) : 345-355.
- 28 | Kallala R, Barrow J, Graham SM et al. - The in vitro and in vivo effects of nicotine on bone, bone cells and fracture repair. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 ; 12(2) : 209-233.
- 29 | Levin ED, Morgan MM, Galvez C et Ellison GD - Chronic nicotine and withdrawal effects on body weight and food and water consumption in female rats. *Physiol Behav*. 1987 ; 39 : 441-444.
- 30 | Carroll ME, Lac ST, Ascencio M et Keenan RM - Nicotine dependence in rats. *Life Sci*. 1989 ; 45 : 1381-1388.
- 31 | Galitovskiy V, Chernyavsky AI, Edwards RA et Grando SA - Muscle sarcomas and alopecia in A/J mice chronically treated with nicotine. *Life Sci*. 2012 ; 91(21-22) : 1109-1112.
- 32 | Nicotine. In : HSDB. NLM, consulté en septembre 2015 (toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB³).
- 33 | Witschi H, Lundgaard SM, Rajini P et al - Effects of exposure to nicotine and to sidestream smoke on pregnancy outcome in rats. *Toxicol Lett*. 1994 ; 71 : 279-286.
- 34 | Mohsenzadeh Y, Rahmani A, Cheragi J et al. - Prenatal exposure to nicotine in pregnant rat increased inflammatory marker in newborn rat. *Mediator Inflamm*. 2014 ; 5 pp.
- 35 | Ma N, Nicholson CJ, Wong M et al. - Fetal and neonatal exposure to nicotine leads to augmented hepatic and circulating triglycerids in adult male offspring due to increased expression of fatty acid synthase. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 ; 275 : 1-11.
- 36 | Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 23(7) ; 2012 : 334-342.

- 37 | Wong MK, Barra NG, Alfaidy N, Hardy DB et al. Adverse effects of perinatal nicotine exposure on reproductive outcomes. *Reproduction*. 150(6) ; 2015 : R185-R193.
- 38 | Alkam T et al. – Evaluation of cognitive behaviors in young offspring of C57BL/6J mice after gestational nicotine exposure during different time-windows. *Psychopharmacol*. 2013 ; 230(3) : 451-463.
- 39 | Mayer B. How much nicotine kills a human ? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*. 88 ; 2014 : 5-7.
- 40 | Lavoie FW, Harris TM. Fatal nicotine ingestion. *The Journal of emergency medicine*. 9(3), 1991 : 133-36.
- 41 | Schipper EM, De Graaff LCG, Koch BCP, Brkic Z et al. A new challenge : suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 78 ; 2014 : 1469-71.
- 42 | Sommerfeld K, Łukasik-Głębocka M, Kulza M, Drużdż A et al. Intravenous and oral suicidal e-liquid poisonings with confirmed nicotine and cotinine concentrations. *Forensic science international*. 262 ; 2016 : e15-e20.
- 43 | Cantrell FL, Clark RF. More on Nicotine Poisoning in Infants. *N Engl J Med*. 371(9) ; 2014 : 880.
- 44 | Nicotine (ISO) ; 3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine. CLH Report. ECHA, 2015 (www.echa.eu).
- 45 | Draft Assessment Report (DAR) of Nicotine, soumis par le Royaume Uni, 4 novembre 2008 (Règlement 91/414/ CE).
- 46 | Fassa AG, Faria NM, Meucci RD, Fiori NS et al. Green tobacco sickness among tobacco farmers in southern Brazil. *American journal of industrial medicine*. 57(6) ; 2014 : 726-35.
- 47 | Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette. Office français de prévention du tabagisme. 2013. (<https://www.federationaddiction.fr/rapport-et-avis-dexperts-sur-le-cigarete/>)
- 48 | Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine : Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*. Available online 10 March 2016.
- 49 | Nicotine. Skin notation. NIOSH. 2013.
- 50 | Benowitz NL, Jacob P and Herrera B. Nicotine intake and dose response when smoking reduced-nicotine content cigarettes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 80 ; 2006 : 703-14.
- 51 | Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function : the role of nicotine and carbon monoxide. *Health Science Journal*. 8(2) ; 2014 : 274-90.
- 52 | Lassen TH, Madsen M, Skovgaard LT, Strandberg-Larsen K et al. Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight : a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 24(3) ; 2010 : 272-81.
- 53 | Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 366(9) ; 2012 : 808-18.
- 54 | Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 (9) ; 2015.
- 55 | Dhalwani NN, Szatkowski L, Coleman T, Fiaschi L et al. Nicotine replacement therapy in pregnancy and major congenital anomalies in offspring. *Pediatrics*. 135 (5) ; 2015 : 859-67.
- 56 | Campo L, Polledri E, Bechtold P, Gatti G et al. Determinants of active and environmental exposure to tobacco smoke and upper reference value of urinary cotinine in not exposed individuals, *Env Research*, 2016 : 148, 154-163.
- 57 | Forsberg K, Van Den Borre A, Henry III N et Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 2014 : 260 p.
- 58 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAMTS R 435. Paris : INRS ; 2008.

¹ <https://www.anses.fr/fr>

² <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/index.php>

³ <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

Historique des révisions

1 ^{ère} Edition	2016
2 ^e Edition (partielle) : <ul style="list-style-type: none"> ■ Etiquette ■ Toxicocinétique - Métabolisme <ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance biologique des expositions ■ Réglementation (§ classification et étiquetage) ■ Recommandations médicales 	Février 2018