

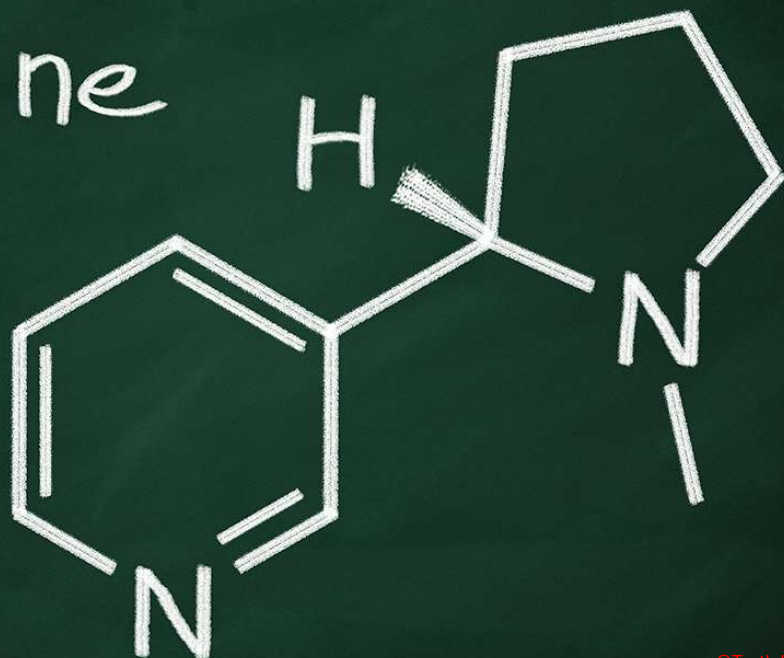


Arbeitsgemeinschaft
Tabakprävention Schweiz

Association suisse pour
la prévention du tabagisme

Associazione svizzera per
la prevenzione del tabagismo

Nicotine



©Truth Initiative

Nicotine

Note d'information

La nicotine est une substance psychoactive hautement addictive. On la trouve habituellement dans les feuilles de tabac finement broyées (cigarettes, cigares et snus) et, depuis peu, dans les solutions liquides utilisées dans les e-cigarettes. Des doses régulières de nicotine entraînent des modifications au niveau cérébral, qui se traduisent ensuite par des symptômes de manque lorsqu'il y a diminution de l'apport en nicotine.

Nicotine: Faits essentiels

- La nicotine, que l'on trouve principalement dans les plantes de tabac, a un impact sur les systèmes nerveux périphériques et centraux de l'homme. Une exposition aiguë peut entraîner de graves problèmes de santé, y compris des décès potentiels à des doses aussi faibles que 10-60 mg.
- La nicotine, qui stimule la libération de dopamine, possède un potentiel de dépendance comparable à celui de drogues comme la cocaïne. Une utilisation prolongée entraîne une tolérance accrue, ce qui intensifie l'état de manque et la dépendance.
- Les e-cigarettes présentent des risques de dépendance importants, en particulier pour les jeunes, et peuvent délivrer des doses de nicotine plus élevées que les cigarettes traditionnelles. En Suisse, un pourcentage important de jeunes préfèrent les e-cigarettes, ce qui souligne l'importance de la sensibilisation et d'une réglementation adéquate.

Qu'est-ce que la nicotine ?

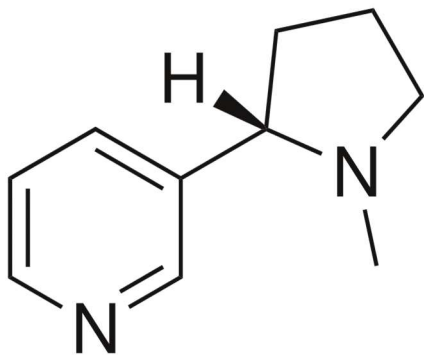
La nicotine est un alcaloïde naturel que l'on trouve dans diverses plantes de la famille des Solanacées, principalement dans les variétés de tabac cultivées à des fins commerciales. Ces plantes utilisent la nicotine comme répulsif naturel contre les insectes. Ce puissant composé a longtemps été employé comme insecticide commercial avant d'être interdit aux États-Unis et en Europe, principalement en raison de ses effets néfastes sur les populations d'abeilles et d'autres espèces sauvages.^{1,2}

Parmi les pesticides, la nicotine se distingue par sa haute toxicité et sa rapidité d'action. Chez l'homme, elle affecte principalement les systèmes nerveux périphérique et central. Une intoxication sévère peut se manifester par des tremblements et des convulsions, pouvant aller jusqu'au collapsus, au coma voire au décès. Celui-ci peut être dû à une paralysie des muscles respiratoires ou à une insuffisance respiratoire centrale. La dose létale chez l'adulte se situe entre 30 et 60 mg de nicotine environ, tandis que chez l'enfant, une simple dose de 10 mg, que l'on rencontre couramment dans les cigarettes ou les e-liquides, peut s'avérer fatale.²⁻⁴



Ci-dessus : publicité pour un insecticide à base de nicotine publiée aux alentours de 1902

La nicotine, une drogue hautement addictive



Ci-dessus : structure chimique de la nicotine

$C_{10}H_{14}N_2$

Paradoxalement, bien que la nicotine soit classée parmi les stimulants, ses effets peuvent être aussi bien stimulants que relaxants. L'état mental et physique du fumeur, associé au contexte dans lequel il fume, peut influencer les effets psychologiques de la nicotine. La nature addictive de la drogue découle de sa capacité à provoquer la libération de dopamine, un neurotransmetteur cérébral associé au plaisir.⁵ En cas d'exposition continue à la nicotine, la tolérance s'accroît, entraînant une augmentation du besoin, des symptômes de manque et une dépendance accrue.³ Il convient de noter que les personnes qui n'ont jamais fumé ne font généralement pas état des

effets positifs sur l'humeur décrits par les fumeurs. Cela implique que le plaisir associé au tabagisme provient en grande partie de l'apaisement du manque de nicotine après une période d'abstinence.²

La nicotine se classe au même rang que la cocaïne et l'héroïne en termes de potentiel d'accoutumance. La recherche suggère également que la prédisposition à la dépendance à la nicotine pourrait être, dans une certaine mesure, héréditaire, probablement par le biais de la mère et des grands-mères.⁵⁻⁷ Les cigarettes et les systèmes électroniques de délivrance de nicotine (SEDEN) sont des vecteurs de nicotine particulièrement puissants, et des études montrent que l'accoutumance apparaît rapidement chez les utilisateurs. La nicotine inhalée atteint le cerveau en quelques secondes, déclenchant entre autres une libération de dopamine. L'exposition continue à la nicotine finit par atténuer la sensibilité des récepteurs dans le cerveau, ce qui entraîne une diminution de la libération de dopamine lors des utilisations ultérieures. Non seulement ce mécanisme renforce la dépendance, mais de plus, il fait obstacle aux tentatives de sevrage.²⁸ Les jeunes sont les plus exposés au risque de dépendance à la nicotine car leur cerveau est encore en cours de développement.⁹

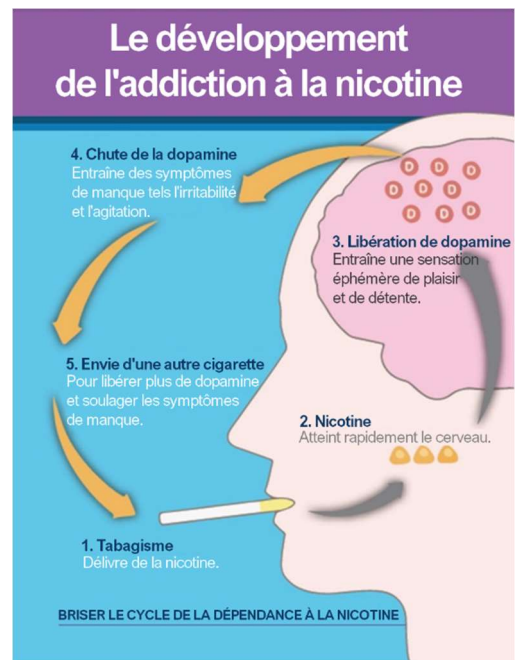


Image adaptée de kick-it.org.uk

Symptômes de sevrage de la nicotine

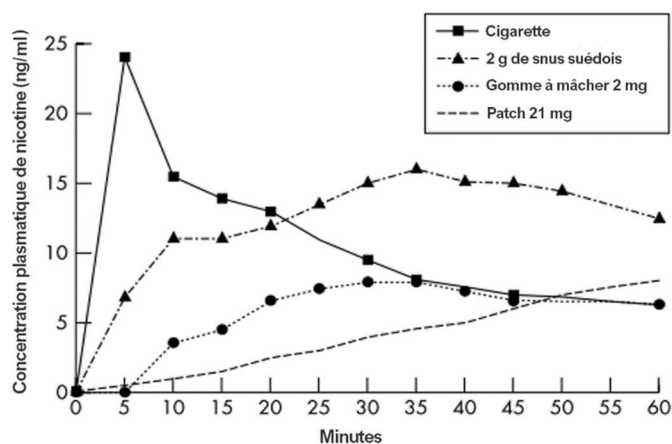
Un indicateur clé de la dépendance à la nicotine est la manifestation de symptômes de sevrage à l'arrêt de la consommation. Les symptômes physiques courants observés à la suite de la réduction ou de l'arrêt du tabagisme comprennent : fringales, irritabilité, anxiété, difficultés à se concentrer, agitation, troubles

du sommeil, ralentissement du rythme cardiaque, ainsi qu'une augmentation de l'appétit ou une prise de poids. Ces symptômes peuvent persister de quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du tabac.⁸

Thérapie de substitution nicotinique (TSN)

L'absorption de la nicotine varie en fonction du mode d'administration et de préparation. Traditionnellement, la nicotine est consommée sous forme de feuilles de tabac séchées dans les cigarettes, les cigares et les pipes, ainsi que dans les pipes à eau, de tabac à mâcher et de tabac à priser. Récemment, la consommation de nicotine par inhalation d'aérosols contenus dans les e-cigarettes a gagné en popularité.³ Pour faciliter le sevrage tabagique, les professionnels de la santé recommandent souvent des substituts nicotiques, tels que les patchs et les gommes à mâcher. Cette approche, connue sous le nom de thérapie de substitution à la nicotine (TSN), fournit une dose contrôlée de nicotine, qui diminue au fil du temps.

La durée pendant laquelle la nicotine est présente dans l'organisme varie en fonction des méthodes d'administration, selon qu'elle est absorbée par voie orale, au niveau de l'intestin, des poumons ou de la peau. Une bouffée de cigarette ordinaire ou de cigarette électronique introduit rapidement des niveaux élevés de nicotine dans le cerveau, souvent en l'espace de 10 à 20 secondes, qui se dissipent ensuite rapidement. Cette inhalation entraîne une saturation quasi immédiate et complète du cerveau en nicotine, plus rapide encore que ne le serait une administration intraveineuse.¹⁰ Après cette saturation rapide, la nicotine diminue également rapidement. En comparaison, la nicotine ingérée par voie orale ou administrée par la peau est absorbée et métabolisée plus graduellement, ce qui permet de maintenir des concentrations constantes et plus faibles pendant de longues périodes.^{3 8} Les substituts nicotiques à libération lente, tels que les patchs et les gommes à mâcher, sont donc considérés par les experts comme des médicaments de TSN valides. Ces produits aident à réduire les envies de nicotine et les symptômes de sevrage grâce à la libération régulière de nicotine, minimisant ainsi les risques de rechute.¹¹ D'autres produits de TSN, comme les sprays nasaux ou les inhalateurs, répondent aux envies immédiates et intenses. La pertinence des différents produits varie selon les individus. Pour de plus amples détails, consultez le site www.stop-tabac.ch.



Ci-dessus : concentrations dans le sang veineux en nanogrammes de nicotine par millilitre (ng/ml) de plasma en fonction du temps pour différents systèmes d'administration de nicotine (Foulds et al., 2003)

L'incorporation des dispositifs électroniques d'administration de nicotine (SEDEN) dans les TSN est très controversée. Bien que les professionnels de la prévention du tabagisme recommandent avant tout l'arrêt complet du tabac, certains experts reconnaissent qu'il existe des personnes qui ne peuvent ou ne veulent pas arrêter la consommation de nicotine. Pour ces personnes, si les tentatives de TSN et les conseils donnés se révèlent infructueux, une utilisation contrôlée de la cigarette électronique pourrait faciliter le sevrage. Ceci exclut toutefois les produits du tabac chauffés et se limite à des e-cigarettes rechargeables spécifiques avec des dosages de nicotine progressivement réduits. Actuellement, aucune recherche ne valide de manière concluante l'efficacité des cigarettes électroniques dans les thérapies de désaccoutumance au tabac.

Nicotine dans les e-cigarettes et inquiétudes concernant les jeunes

Les cigarettes électroniques, communément appelées e-cigarettes ou vapes, imitent souvent l'apparence et la sensation que peuvent procurer une cigarette traditionnelle, un stylo ou même un accessoire de mode (voir [Note d'information SEDEN](#)). L'une des préoccupations majeures concernant les cigarettes électroniques est leur potentiel d'accoutumance, en particulier chez les jeunes. Cette préoccupation découle de la capacité du dispositif à délivrer une dose de nicotine fortement concentrée de manière exceptionnellement rapide. Il a ainsi été démontré que les cigarettes électroniques contenant des sels de nicotine délivrent une plus grande quantité de nicotine que les cigarettes classiques.¹²⁻¹⁴ En Suisse, l'attrait des cigarettes électroniques auprès des jeunes est particulièrement préoccupant. Des recherches menées dans le canton de Zurich révèlent que des enfants âgés de six à douze ans ont déjà fumé. Parmi les jeunes de 16 à 17 ans, 70% des filles et 60% des garçons ont déclaré fumer occasionnellement ou régulièrement. En outre, un jeune sur cinq admet faire usage de cigarettes électroniques plusieurs fois par semaine, sinon tous les jours. En fait, pas moins de 73% d'entre eux privilégient la cigarette électronique comme forme de tabagisme principale.¹⁵ L'enquête HBSC 2022 auprès des jeunes d'âge scolaire révélait qu'un tiers des jeunes Suisses de 15 ans avaient consommé une forme quelconque de tabac ou de produit à base de nicotine au cours du mois précédant l'étude, principalement sous la forme de e-



© 2021 ZampleBox

cigarettes.¹⁶ Ces résultats mettent en évidence une réalité inquiétante: les cigarettes électroniques exposent un très grand nombre d'enfants au risque d'accoutumance à la nicotine. Certaines recherches suggèrent que les e-cigarettes constituent un premier pas vers la cigarette traditionnelle.¹⁷⁻²⁴

Effets défavorables sur le développement fœtal



Illustration : CDC

Le tabagisme pendant la grossesse est lié à une multitude de complications concernant le fœtus et son développement, et accroît les risques de répercussions négatives sur la santé à l'âge adulte.²⁵ Des études animales montrent les graves dommages que la nicotine entraîne pour le fœtus en développement, en particulier en cas de consommation régulière. Des recherches approfondies soulignent les lourdes conséquences de la consommation de nicotine pendant la grossesse, qui serait liée à divers troubles fœtaux et impliquée dans la perturbation du développement de circuits neuronaux essentiels dans le cerveau du fœtus.^{6,26} Des

modèles animaux ont permis de mettre en lumière certains risques pour la santé, tels que la perturbation des systèmes reproductif, respiratoire et cardiovasculaire, qui serait due à une réduction de l'apport en nutriments et en oxygène chez le fœtus.²⁷

Dans l'espèce humaine, des études mettent en évidence les effets néfastes du tabagisme pendant la grossesse et les risques qui en découlent, y compris pendant l'allaitement. Ceux-ci englobent un large éventail de complications obstétriques, fœtales, génétiques et développementales.²⁸⁻³¹ Les répercussions à long terme à l'âge adulte se manifestent par de mauvais résultats académiques, des troubles comportementaux significatifs, des tendances agressives et une prédisposition accrue à la toxicomanie par la suite.^{32,33} Par conséquent, le consensus actuel recommande catégoriquement d'éviter toute forme de consommation de nicotine pendant la grossesse.²⁵ Cependant, sur le plan pharmacothérapeutique, les TSN ont été présentés comme une alternative comparativement plus sûre pour les femmes enceintes qui souhaitent arrêter de fumer. Actuellement, bien que nous ne disposions que d'informations limitées sur les effets à long terme de l'exposition prénatale à la nicotine chez l'homme, il ne fait aucun doute que l'exposition fœtale à la nicotine a des effets délétères à de multiples stades du développement.^{25, 34}

Effets de la nicotine sur la santé

Au-delà de ses implications importantes sur le développement du fœtus et de son caractère notoirement addictogène, la nicotine est impliquée dans une large gamme d'effets néfastes sur la santé. Une revue exhaustive de la littérature publiée sur Medline et PubMed indique que les effets biologiques de la nicotine affectent toutes les fonctions de l'organisme, englobant les systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, rénal et reproductif. En outre, la nicotine diminue l'efficacité du système immunitaire en perturbant certaines fonctions immunitaires essentielles.³⁵ L'inhalation de nicotine par le biais d'aérosols chauffés accroît notamment la sensibilité pulmonaire, exacerbant l'inflammation et les lésions pulmonaires. Ces observations confirment les inquiétudes concernant les effets néfastes de la nicotine sur la santé respiratoire, suggérant une sensibilité accrue aux infections bactériennes et virales, et ce, qu'il s'agisse de cigarettes traditionnelles ou de cigarettes électroniques.^{2,36} Une étude de 2017 a démontré que l'inhalation de nicotine provoquait une inflammation systémique et pulmonaire chez les rats, en plus de provoquer un œdème pulmonaire, qui se caractérise par une accumulation de liquide dans les poumons.^{37,38}

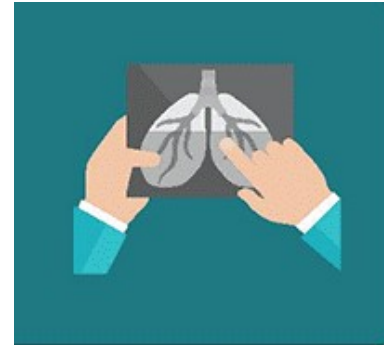


Illustration : CDC

Les propriétés cancérigènes de la nicotine ont été mises en évidence dans diverses études, suggérant son implication dans le développement de cancers au niveau des poumons et du pancréas, et l'augmentation des risques de tumeurs mammaires et colorectales.^{35,39-44} Des recherches réalisées en laboratoire montrent par exemple que la nicotine stimule la néoplasie et l'angiogenèse et réduit l'apoptose des cellules, qui sont autant de propriétés caractéristiques du développement du cancer.⁴² Bien que certaines études concluent à l'existence d'un lien entre la nicotine et le risque de cancer, celles-ci présentent des limites, notamment en raison du nombre limité d'analyses approfondies portant exclusivement sur la consommation de nicotine.^{41,45}



Illustration : CDC

Néanmoins, les effets délétères de la nicotine ne se limitent pas à sa potentielle cancérogénicité. Ses répercussions sur les fonctions cognitives et comportementales sont considérables. Ainsi, des études menées sur des rats «adolescents» montrent que la nicotine peut induire des altérations cérébrales irréversibles, les prédisposant à la dépendance. Fait frappant, ces altérations cérébrales sont plus prononcées dans les cerveaux des jeunes rats que dans ceux des rats adultes. En outre, l'exposition à la nicotine chez les jeunes rats amplifie leur propension à consommer de la nicotine à l'âge adulte, ce qui confirme la théorie selon laquelle l'exposition précoce à la nicotine exacerbe la

sévérité de la dépendance aux stades ultérieurs de la vie.⁸ D'autres publications soulignent le rôle de la nicotine dans la production de radicaux libres, la diminution des défenses antioxydantes et la multiplication des marqueurs de stress oxydatif dans les cellules neuronales, facteurs qui représentent une menace particulière pour le développement neurologique des jeunes. Si l'on ajoute à cela ses implications en termes d'irritabilité, d'anxiété, d'impulsivité et sa capacité à perturber le développement normal du cerveau, l'effet de la nicotine est réellement préoccupant sur le plan neurologique chez les jeunes.^{45 46 47 48} Un aspect clé de l'exposition chronique des adolescents à la nicotine réside dans les changements neurochimiques et comportementaux durables qui diffèrent nettement de ceux observés à l'âge adulte, et qui peuvent inclure des effets négatifs tels qu'un déficit d'attention, une anxiété accrue et de la peur, ainsi qu'un risque plus élevé de développer des troubles psychiatriques et des déficiences cognitives. Par conséquent, les produits contenant de la nicotine peuvent avoir de graves conséquences sur la dépendance, la cognition et la régulation émotionnelle chez l'adolescent.^{49 50}

La nicotine a également des effets sur les mécanismes du sommeil.⁵¹ Elle module la libération de plusieurs neurotransmetteurs, entraînant principalement des symptômes d'insomnie tels qu'une diminution de la qualité du sommeil et une augmentation de la somnolence diurne. De nombreuses études suggèrent également des effets inhibiteurs de la nicotine sur le sommeil paradoxal, une phase cruciale pour l'apprentissage et le développement du cerveau, et associent le tabagisme à une prévalence accrue de troubles respiratoires du sommeil.⁵²

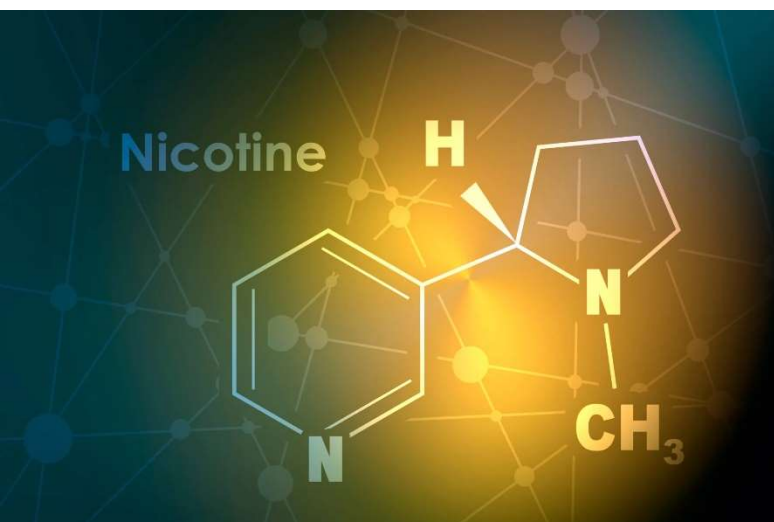
Par ailleurs, la recherche génétique tend à indiquer que les effets néfastes de la nicotine pourraient être transgénérationnels, c'est-à-dire qu'ils pourraient se manifester dans la descendance des sujets exposés à la nicotine. Par conséquent, tout produit contenant de la nicotine justifie d'être considéré avec prudence.⁵³ Enfin, pour beaucoup de personnes travaillant dans la culture du tabac, l'absorption cutanée de la nicotine se produit lors de la manipulation des feuilles de tabac vert. Cette exposition régulière entraîne souvent une intoxication aiguë à la nicotine, compromettant la santé de ces travailleurs, dont un grand nombre d'enfants, ce qui est particulièrement regrettable.⁵⁴⁻⁵⁶



Sels de nicotine et nicotine de synthèse

De grandes marques de e-cigarettes jetables, telles que Puffbar et Elfbar, utilisent des sels de nicotine. La popularité croissante de ces produits auprès des jeunes utilisateurs et leurs stratégies de marketing

mettant en avant une myriade d'arômes de fruits, de baies et de bonbons soulèvent des inquiétudes (voir [Note d'information sur les Puff Bars](#)). Bien que les produits à base de sels de nicotine ne soient pas nouveaux, leur utilisation croissante chez les jeunes, associée à la nature incertaine de cette forme de nicotine, a attiré l'attention des responsables en charge de la santé publique et des chercheurs.⁵⁷ Pauwels et al. (2023) expliquent que les sels de nicotine (nicotine protonée), sont plus doux et moins amers à inhaler. Cette propriété permet aux utilisateurs d'inhaler de plus grandes quantités de nicotine avec moins d'inconfort.⁵⁸



Jordt (2021) précise que la nicotine comprend deux composés, la S-nicotine et la R-nicotine, qui présentent des propriétés similaires. Jordt (2021) a mis en évidence l'apparition de la nicotine synthétique dans certains produits. La nicotine synthétique comprend deux composés, la S-nicotine et la R-nicotine, qui présentent des propriétés similaires. Alors que les feuilles de tabac contiennent principalement de la S-nicotine (>99%), les liquides pour e-cigarettes à base de nicotine synthétique présentent souvent un rapport

équilibré entre ces deux composés. Ce constat est d'ailleurs corroboré par Hellinghausen et al. (2017) qui ont signalé des incohérences dans l'étiquetage de la teneur en nicotine de certains produits. Leur analyse a révélé qu'un produit contenait deux fois plus de nicotine totale (comprenant les formes R et S) que la quantité indiquée sur l'étiquette, qui ne mentionnait que la teneur en nicotine S. D'autres produits, qui affichaient bien la teneur totale en nicotine, ne contenaient cependant que la moitié de la quantité déclarée de S-nicotine. Étant donné que le traitement métabolique de la R-nicotine dans le corps humain est différent de celui de la S-nicotine et que les effets de la R-nicotine sur la santé humaine ne sont pas clairement établis, il est à craindre que l'absence de normalisation de l'étiquetage n'incite les utilisateurs à consommer involontairement des taux plus élevés de R-nicotine.^{57 59-63} Pour plus d'informations sur les e-liquides à base de nicotine, consultez le site www.stop-tabac.ch.

Étant produite en laboratoire, la nicotine de synthèse n'est pas soumise aux réglementations relatives au tabac. Par conséquent, les e-cigarettes jetables actuelles échappent aux autorisations préalables à la mise sur le marché, aux avertissements ou aux restrictions relatives aux allégations de santé. La prolifération incontrôlée de ces e-cigarettes à la nicotine synthétique et les sel de nicotine sur le marché et leur popularité croissante nécessitent une action réglementaire immédiate.⁶⁴

Bibliographie

- 1 Michalski B, Herrmann M, Solecki R. Wie wird ein Pflanzenschutzmittelrückstand zur Kontaminante? *Bundesgesundheitsbl* 2017;60: 768–73.
- 2 Mishra A, Chaturvedi P, Datta S, Sinukumar S, Joshi P, Garg A. Harmful effects of nicotine. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 2015;36: 24–31.
- 3 Drug and Therapeutics Bulletin. Nicotine and health. *DTB* 2014;52: 78–81.
- 4 Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of toxicology* 2014;88: 5–7.
- 5 Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49: 57–71.
- 6 Leslie FM. Multigenerational epigenetic effects of nicotine on lung function. *BMC Medicine* 2013;11: 27.
- 7 Mackillop J, Obasi E, Amlung MT, McGeary JE, Knopik VS. The Role of Genetics in Nicotine Dependence: Mapping the Pathways from Genome to Syndrome. *Current cardiovascular risk reports* 2010;4: 446–53.
- 8 Benowitz NL. Nicotine addiction. *The New England journal of medicine* 2010;362: 2295–303.
- 9 FDA, Center for Tobacco Products. Vaping and E-Cigarettes: A Toolkit for Working With Youth - Tobacco Education Resource Library Print Materials & Downloads, 2021. https://digitalmedia.hhs.gov/tobacco/print_materials/CTP-218?utm_source=CTPTwitter&utm_medium=social&utm_campaign=ctp-terl (consulté le 16 août 2022).
- 10 Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology* 2009: 29–60.
- 11 Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control* 2003;12: 349–59.
- 12 Duell AK, Pankow JF, Peyton DH. Nicotine in tobacco product aerosols: 'It's déjà vu all over again'. *Tob Control* 2019.
- 13 Gholap VV, Kosmider L, Golshahi L, Halquist MS. Nicotine forms: why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert opinion on drug delivery* 2020;17: 1727–36.
- 14 Jackson A, Grobman B, Krishnan-Sarin S. Recent findings in the pharmacology of inhaled nicotine: Preclinical and clinical in vivo studies. *Neuropharmacology* 2020;176: 108218.

- 15 Mozun R, Ardura-Garcia C, Jong CCM de, Goutaki M, Usemann J, Singer F, et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatric pulmonology* 2020.
- 16 AT Schweiz. Ein Nikotintsunami überrollt unsere Schulplätze, A tsunami of nicotine is flooding our schools, 2023. <https://www.at-schweiz.ch/news-medien/news?id=183&Ein-Nikotintsunami-berrollt-unsere-Schulplztze> (consulté le 4 mai 2023).
- 17 Westling E, Rusby JC, Crowley R, Light JM. A Longitudinal Study of E-Cigarette, Cigarette, and Marijuana Use Sequence in Youth. *Tob Use Insights* 2022;15: 1179173X221101813.
- 18 Sun R, Mendez D, Warner KE. Use of Electronic Cigarettes Among Cannabis-Naive Adolescents and Its Association With Future Cannabis Use. *JAMA Netw Open* 2022;5: e2223277.
- 19 Seidel A-K, Morgenstern M, Galimov A, Pedersen A, Isensee B, Goecke M, et al. Use of electronic cigarettes as a predictor of cannabis experimentation: A longitudinal study among German youth. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2021.
- 20 Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert opinion on drug delivery* 2019;16: 1193–203.
- 21 SDA. In Zürich rauchen über 60 Prozent der 16- bis 17-Jährigen: Eine Untersuchung zeigt: Bereits 6- bis 12-Jährige rauchen. Und E-Zigaretten sind bei Schulkindern von allen Raucherwaren am beliebtesten. *Tages Anzeiger* 14.10.;2020.
- 22 Pierce JP, Chen R, Leas EC, White MM, Kealey S, Stone MD, et al. Use of E-cigarettes and Other Tobacco Products and Progression to Daily Cigarette Smoking. *Pediatrics* 2021: e2020025122.
- 23 Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environmental health perspectives* 2016;124: 733–9.
- 24 Meng Y-Y, Yu Y, Ponce NA. Cigarette, electronic cigarette, and marijuana use among young adults under policy changes in California. *Addictive behaviors reports* 2022;16: 100459.
- 25 Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2010;116: 364–74.
- 26 Slotkin TA, Seidler FJ, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure in rhesus monkeys compromises development of brainstem and cardiac monoamine pathways involved in perinatal adaptation

- and sudden infant death syndrome: amelioration by vitamin C. *Neurotoxicology and Teratology* 2011;33: 431–4.
- 27 Lee SY, Sirieix CM, Nattie E, Li A. Pre- and early postnatal nicotine exposure exacerbates autoresuscitation failure in serotonin-deficient rat neonates. *J Physiol* 2018;596: 5977–91.
- 28 Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2014;2: 201–7.
- 29 Cooper S, Taggar J, Lewis S, Marlow N, Dickinson A, Whitemore R, et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2: 728–37.
- 30 Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Current Neuropharmacology* 2007;5: 213–22.
- 31 European Institute of Women’s Health (EIWH). Pregnancy and Smoking in the EU, 2017. <https://eurohealth.ie/>.
- 32 Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews* 2016;108: 181–92.
- 33 Bruin JE, Kellenberger LD, Gerstein HC, Morrison KM, Holloway AC. Fetal and neonatal nicotine exposure and postnatal glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *The Journal of endocrinology* 2007;194: 171–8.
- 34 Castro EM, Lotfipour S, Leslie FM. Nicotine on the developing brain. *Pharmacological research* 2023;190: 106716.
- 35 Mahmoudzadeh L, Abtahi Froushani SM, Ajami M, Mahmoudzadeh M. Effect of Nicotine on Immune System Function. *Advanced pharmaceutical bulletin* 2023;13: 69–78.
- 36 Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, et al. Effect of nicotine on the immune system: Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23: 189–204.
- 37 Ahmad S, Zafar I, Mariappan N, Husain M, Wei C-C, Vet al N, et al. Acute pulmonary effects of aerosolized nicotine. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2019;316: L94-L104.
- 38 Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis. *Cells* 2020;9.
- 39 Bavarva JH, Tae H, Settlage RE, Garner HR. Characterizing the Genetic Basis for Nicotine Induced Cancer Development: A Transcriptome Sequencing Study. *PLOS ONE* 2013;8: e67252.

- 40 Al-Wadei HAN, Plummer HK, Schuller HM. Nicotine stimulates pancreatic cancer xenografts by systemic increase in stress neurotransmitters and suppression of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. *Carcinogenesis* 2009;30: 506–11.
- 41 C. W. Ogle, B. Qiu, C. Cho. Nicotine and gastric ulcers in stress. *Journal of physiology, Paris* 1993.
- 42 Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nature Medicine* 2001;7: 833–9.
- 43 Wong HPS, Le Yu, Lam EKY, Tai EKK, Wu WKK, Cho C-H. Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through beta-adrenergic activation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2007;97: 279–87.
- 44 T. Natori, M. Sata, M. Washida, Y. Hirata, R. Nagai, M. Maku-uchi. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Molecules and cells* 2003.
- 45 Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17: 259–73.
- 46 Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007;9: 315–27.
- 47 Kutlu MG, Gould TJ. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical pharmacology* 2015;97: 498–511.
- 48 Froeliger B, Modlin LA, Kozink RV, Wang L, Garland EL, Addicott MA, et al. Frontoparietal attentional network activation differs between smokers and nonsmokers during affective cognition. *Psychiatry research* 2013;211: 57–63.
- 49 Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2: a012120.
- 50 Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *The Journal of physiology* 2015;593: 3397–412.
- 51 Truong MK, Berger M, Haba-Rubio J, Siclari F, Marques-Vidal P, Heinzer R. Impact of smoking on sleep macro- and microstructure. *Sleep Medicine* 2021;84: 86–92.
- 52 Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13: 363–77.
- 53 Petzold AM, Balciunas D, Sivasubbu S, Clark KJ, Bedell VM, Westcot SE, et al. Nicotine response genetics in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106: 18662–7.

- 54 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. *Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: A report commissioned by Public Health England*. London, 2018.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf.
- 55 Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, et al. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Annals of internal medicine* 2017;166: 390–400.
- 56 Parikh JR, Gokani VN, Doctor PB, Kulkarni PK, Shah AR, Saiyed HN. Acute and chronic health effects due to green tobacco exposure in agricultural workers. *American journal of industrial medicine* 2005;47: 494–9.
- 57 Jordt S-E. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* 2021: tobaccocontrol-2021-056626.
- 58 Pauwels CGGM, Visser WF, Pennings JLA, Baloe EP, Hartendorp APT, van Tiel L, et al. Sensory appeal and puffing intensity of e-cigarette use: Influence of nicotine salts versus free-base nicotine in e-liquids. *Drug and alcohol dependence* 2023;248: 109914.
- 59 Hellinghausen G, Lee JT, Weatherly CA, Lopez DA, Armstrong DW. Evaluation of nicotine in tobacco-free-nicotine commercial products. *Drug Testing and Analysis* 2017;9: 944–8.
- 60 Yang J, Chen Y, Liu Z, Yang L, Tang J, Miao M, et al. Differences between the binding modes of enantiomers S / R -nicotine to acetylcholinesterase. *RSC Adv.* 2019;9: 1428–40.
- 61 Gorrod JW, Jacob P, eds. *Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites*. Amsterdam, New York: Elsevier, 1999.
<http://www.sciencedirect.com/science/book/97804444500953>.
- 62 Omaiye EE, Luo W, McWhirter KJ, Pankow JF, Talbot P. Disposable Puff Bar Electronic Cigarettes: Chemical Composition and Toxicity of E-liquids and a Synthetic Coolant. *Chem. Res. Toxicol.* 2022;35: 1344–58.
- 63 Duell AK, Kerber PJ, Luo W, Peyton DH. Determination of (R)-(+)- and (S)-(-)-Nicotine Chirality in Puff Bar E-Liquids by ¹H NMR Spectroscopy, Polarimetry, and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.* 2021;34: 1718–20.
- 64 Zettler PJ, Hemmerich N, Berman ML. Closing the Regulatory Gap for Synthetic Nicotine Products. *Boston College law review. Boston College. Law School* 2018;59: 1933–82.