

# Le menthol dans les cigarettes, les dernières menaces pour la santé.

Réunion FNRS groupe tabac.

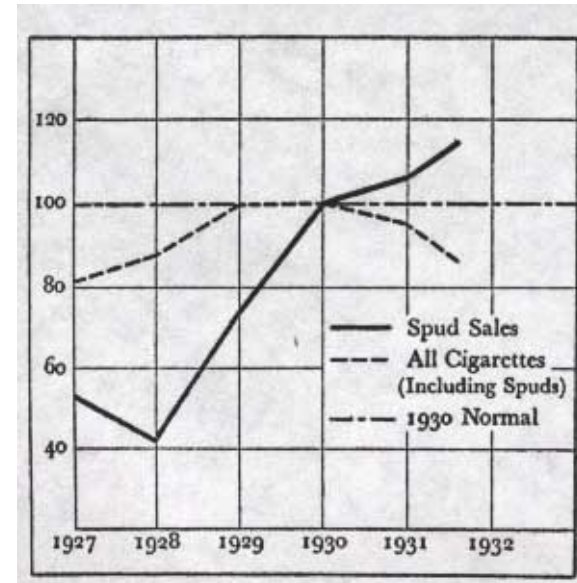
Liège le 10 mars 2012.

P.Bartsch

# Le menthol un vieux compagnon du fumeur.



Au cours des années 20 aux USA, un jeune homme Lloyd « Spud » Hughes soigne son asthme sur les conseils de sa mère en inhalant des cristaux de menthol qu'il conserve dans un pot. Il fume et cache son tabac dans le pot... Il trouve le goût agréable...Il vend (90;000 \$) sa découverte à une 1<sup>ère</sup> firme locale, (Ohio) puis à une 2<sup>ème</sup> (Kentucky) en 1926.cette dernière devient en 1932 la 5<sup>ème</sup> des USA!



Il achète des voitures et un avion!(C'est la crise de 1929!)

# Le menthol aujourd'hui. Données épidémiologiques.

- Le menthol est présent dans 90% des marques américaines (et européennes?), mentholées ou non mentholées. *Giovino GA et al. Nicotine Tob Res 2004*
- La part de marché des cigarettes mentholées (CM) avec filtre est passée de 1,1% en 1956 à 20% en 2006 *Federal Trade Commission <http://www.ftc.gov/os/2009>*
- La dose de menthol varie en fonction de l'effet sensoriel désiré, depuis un effet subliminal visant à réduire la sensation irritante de la fumée de tabac, jusqu'à un goût fort de menthe perçu. *Kreslake JM et al. Nicotine Tob Res 2008*
- La cible des cigarettes au menthol(perçu): sexe féminin, âge 25-34, race Afro-Américaine ou Asiatique, < TTFC, >2 essais d'arrêt et usage de cigarettes de marque (à ma connaissance peu ou pas de menthol dans les cigarettes à rouler) *Hyland A et al. Tob Control 2002 (COMMIT study)*

# Le menthol. Données pharmacocinétiques

- La pharmacocinétique du menthol est assez méconnue : l'OMS en 1974 réalise que les doses journalières acceptables de menthol dans l'alimentation ne sont pas connues et c'est BAT qui réalise des expérimentations sur les taux de menthol après fumage de CM : 10ppb pour des F moyens, 40ppb chez un « gros » F (32CM/8h) *Cité par Salgado.*
- Une autre expérience humaine ne montre aucune ↑ de menthol libre dans le sang après fumage de 21 CM/8h. L'excrétion urinaire est rapide (~90% dans les 4 h suivant l'exposition. *Cité par Salgado cfr infra*
- Chez le rat l'administration orale de menthol ↑ activité de la UDP-glucuronyl transférase d'une manière dose dépendante. *Daniel J et al. BAT 1978. Cité par Salgado MV et Glantz SA Tob Control 2011*
- La possibilité de production de benzopyrène lors de la pyrolyse du menthol reste controversée.
- De même, pour l'inhibition possible de la détoxification d'une nitrosamine spécifique du tabac 4-(N-nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL). *Muscat JE et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009*
- Il y a une inhibition du métabolisme de la nicotine par le menthol par 2 mécanismes : ↓ de l'oxydation en cotinine et ralentissement de la glucurono-conjugaison. *Benowitz NL et al. J Pharmacol Exp Ther 2004*

# Le menthol. Toxicologie.

Le menthol utilisé peut être naturel (extrait) ou synthétique. Il existe 4 isomères lévogyres ou dextrogyres = 8 formes; le l-menthol est la forme présente dans les extraits de *Mentha arvensis*. Le menthol synthétique est racémique (d et l). L'effet biologique est moindre pour la forme d.

Point d'ébullition : 212 °C, facilement volatilisé, présent dans la phase particulaire. Plus élevé dans les voies aériennes que dans les machines à fumer.

Sensation de refroidissement et d'adoucissement, irritant à forte dose.

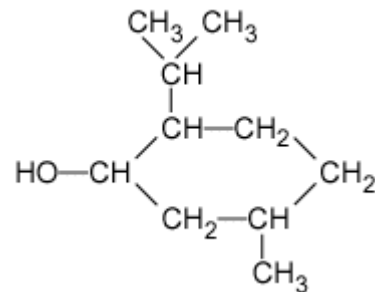
Détectable par le fumeur à la concentration de 0,12%.

Les cigarettes »non mentholées» 0,01-0,03%.

En poids/cigarette dans la fumée : CM pauvres = 0,6mg/cig

CM capsule = 1,29mg/cig

Pour une cigarette contenant 3mg de menthol (0,3%) un F de 20 CPJ reçoit une dose systémique de 12,5mg/j



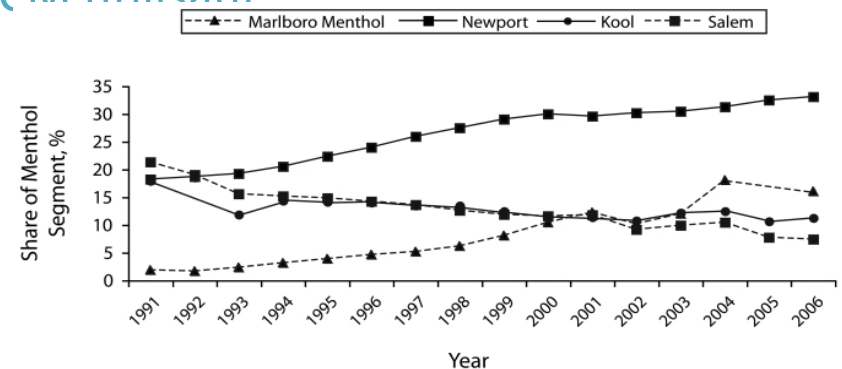
# Le menthol. Mode d'action.

- Agit sur des récepteurs situés sur des nerfs sensoriels, principalement sur les branches du trijumeau innervant le nez, la bouche, mais aussi sur les voies aériennes.
- Ces derniers sont des canaux ioniques de la famille des TRP (Transient Receptor Potential). Cette famille réagit aux stimuli physiques (froid, chaud, douleur) et à des stimuli chimiques (capsaïcine, aldéhydes irritants de la fumée de cigarette); la sensation de froid induit une légère analgésie.
- Le menthol désensibilise les récepteurs C nociceptifs.
- Le menthol accroît la pénétration des produits chimiques topiques.
- Il a de faibles propriétés antibactériennes et antifongiques.

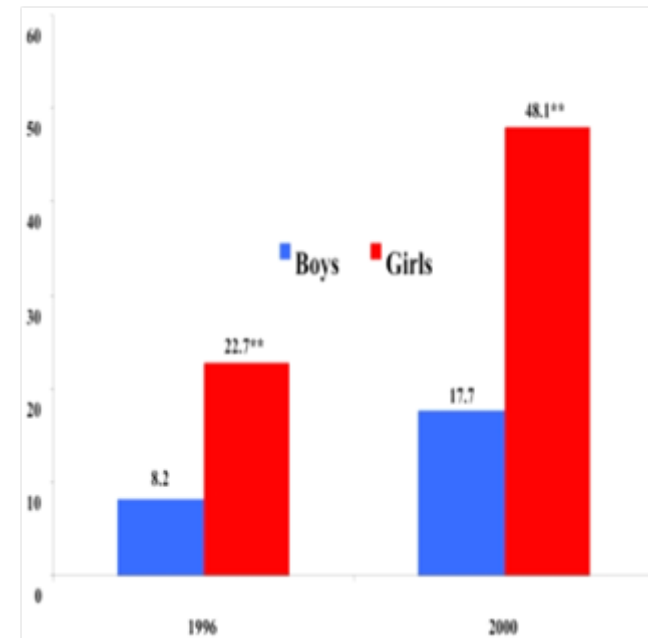
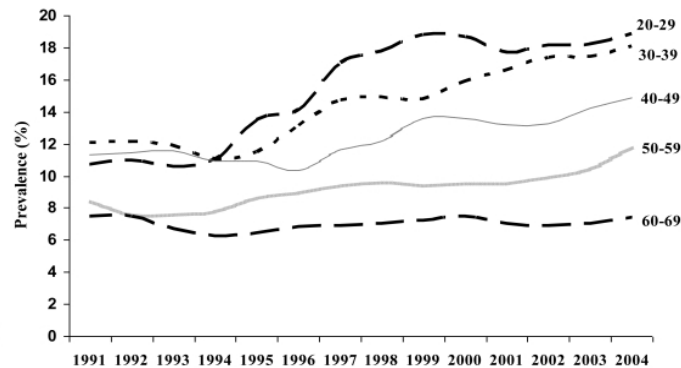
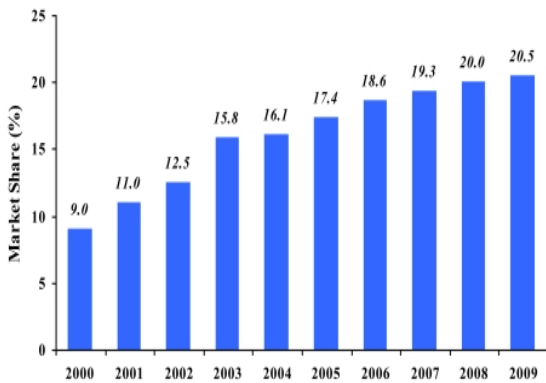
[www.fda.gov/downloads/.../UCM\\_247549.pdf](http://www.fda.gov/downloads/.../UCM_247549.pdf)

# Menthol et dépendance tabagique

- La relation entre dépendance au tabac et âge d'initiation est bien connue. Les données de la « National Youth Tobacco Survey » démontrent que l'usage de la CM est plus fréquent chez les nouveaux et les plus jeunes fumeurs. De plus ces jeunes qui fument ces CM ont des scores de dépendance plus élevés.
- Ceci montre que les CM sont un produit de démarrage. (Starter Product) *Hersey JC et al. Nicotine Tob Res 2006*
- 2 études d'adolescents au Japon en 1996 puis 2000 concluent : les ados japonais, plus que les adultes fument des marques américaines, avec un accroissement rapide notamment pour les marques mentholées. *Osaki Y et al. Tob Control 2006*
- Les compagnies de tabac manipulent le contenu en menthol, facilitant l'initiation et la dépendance: contenu bas pour les ados et contenu élevé pour les utilisateurs à long terme. Les marques de CM utilisant cette stratégie ont progressé plus que les autres. *Kreslake JM et al. Am J Public Health 2008*



# Femmes, ados et menthol au Japon





# Menthol et difficultés pour arrêter.

- L'étude « Tobacco use supplements to the current population surveys » montre que pour une faible consommation (6-10 CPJ), les fumeurs de CM ont des scores de dépendance plus élevés que des F de niveau comparable utilisant des cigarettes non mentholées. *Fagari P et al. Addiction 2010*
- Une autre analyse secondaire de la même enquête (2003-2006/7) montre que les F de CM font plus de tentatives d'arrêt mais avec moins d'abstinence à long terme. « La création par le marketing d'une préférence pour le menthol pourrait réduire les succès de l'arrêt du tabagisme ». *Levy DT et al. Am J Public Health 2011*
- L'analyse des documents du Minnesota Trial (Legacy Tobacco Documents Library): « Les consommateurs pensent que les propriétés sensorielles du menthol confèrent une protection pour la santé, et que les CM sont plus socialement acceptables. Les CM peuvent encourager les expérimentateurs, jeunes et inexpérimentés qui trouvent les cigarettes trop irritantes, à progresser vers un tabagisme régulier au lieu d'arrêter et de plus réduire la motivation à arrêter...La réduction du nombre de fumeurs qui arrêtent contribue à l'incidence des maladies liées au tabagisme ». *Anderson SJ Tob Control 2011*

# La nouvelle arme des cigarettiers

Ceci est plus qu'un gadget, même si cet aspect a déjà un attrait pour les jeunes consommateurs (voir internet!).

Le (jeune) consommateur qui ne sait pas que l'industrie l'a déjà manipulé avec cet additif, va pouvoir lui-même manipuler le menthol et presser sur le filtre à sa guise:

-avant d'allumer la cigarette

-pendant la fume

-après la fin de la consommation. Ceci est un moyen évident d'accroître

l'attractivité de la cigarette...**Extraits du brevet:** »...incorporating distinctive flavors...

provide a pleasurable sensory experience clearly

of interest for smokers (lisez pour l'industrie du

tabac!)...flavor, depending upon the smoker's

**immediate desire** »...*US Patent & Trademark Office*

*N° 20060272663*



# Questions.

- La neurobiologie de l'addiction au tabac est complexe; elle est renforcée par des conditionnements environnementaux qui interviennent dans les besoins urgents de fumer...parmi ceux-ci on a identifié le goût et l'odeur du tabac. *Benowitz NL Am J Med 2008*
- Elle a été mieux étudiée par l'industrie que par la recherche indépendante. *Wayne GF et al. Nicotine Tob Res 2004...*Même si l'attention sur les processus de mémorisation des odeurs est attirée depuis longtemps. *Schab FR. Psychol Bull 1991*
- « La FDA devrait appliquer la même logique qui a rendu illégale les parfums de confiserie et l'appliquer aux cigarettes mentholées... » *Gardiner P. Nicotine Tob Res 2010*
- Ceci inquiète l'industrie du tabac « As the Agency begins its review of the use of menthol in cigarettes...The decision should be based on sound science...we look forward to continuing to provide information and our perspectives...Several key issues...increase in smuggling and contraband... » *RJ Reynolds Tobacco Company January 2011 www. RJTR.com*
- L'ajout de menthol compense la réduction (imposée) du contenu en nicotine: « As the nicotine level decreases while the menthol level increases, (CNS) impact increases » *Philip Morris 1991 Cité par Yerger VB Tobacco Control 20110*

# Conclusion

- L'ajout de menthol facilite l'initiation au tabagisme
- Le TTFC est plus court chez les utilisateurs de CM
- Le TTFC est le meilleur indicateur de dépendance
- Le TTFC est aussi le meilleur indicateur d'une future rechute.
- Le menthol augmente

les risques pour la santé...Les capsules rupturables administrent le menthol selon les préférences du fumeur. Attention à la généralisation des capsules de menthol dans les cigarettes, même s'il n'y a pas de fumée bleue!

