



Dossier d'étude
SUCRALOSE
Problématiques toxicologiques
liées à son utilisation dans les
produits du vapotage

Auteur : OpenSciences.

DEPUIS 2014,

OpenSciences est un département d'ingésciences qui étudie les spécifications chimiques, physiques et biologiques des produits destinés à l'inhalation ainsi que les conditions de leur utilisation.

Avec des équipements haute performance et des méthodes analytiques adaptées, notre expertise englobe le contrôle qualité, la mise en conformité des produits, l'audit et le conseil. Nos équipes assurent un travail de veille scientifique et animent des programmes de recherche innovants principalement axés sur les produits du vapotage.

L'offre de services d'OpenSciences répond également aux besoins de nombreux secteurs d'activité tels que l'agriculture, l'environnement, la santé, l'agro-alimentaire ou la cosmétologie.

Aujourd'hui, nous sommes capables d'apporter des données précises aux professionnels de santé : cardiologues, tabacologues, pneumologues ... qui nous sollicitent régulièrement en quête d'informations sur la composition des e-liquides, le fonctionnement des dispositifs de vaporisation et leurs effets sur l'Homme.

1. INTRODUCTION⁷

Depuis quelques années, les produits du vapotage aux saveurs sucrées sont de plus en plus plébiscités par les vapoteurs et plus particulièrement les jeunes utilisateurs¹.

En réponse à cette forte demande, certains fabricants de liquides ont choisi d'utiliser le sucralose (CAS 56038-13-2) dans la composition de leurs produits, en raison des propriétés physico-chimiques et de l'intensité du goût sucré de cet édulcorant de synthèse.

Le sucralose (E955) est majoritairement utilisé en substitution aux sucres dans les produits agroalimentaires². Ce composé organochloré obtenu par chloration sélective du sucrose (sucre de table) (Figure 1) possède un pouvoir sucrant entre 400 et 700 fois plus intense que ce dernier^{3,4}.

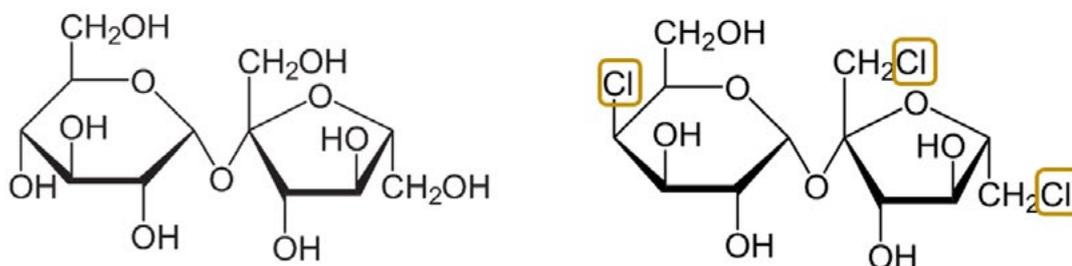


Figure 1 - Représentations chimiques de la structure du sucralose (à droite) et du sucrose ou saccharose (à gauche).

La norme française d'application volontaire XP-D90-300 partie-2⁵, relative aux exigences de composition et de fabrication des liquides à vapoter, établit une liste d'édulcorants dont l'utilisation est proscrite ou limitée. A l'heure actuelle, le sucralose ne figure pas dans cette liste.

Pourtant, le nouveau mode de consommation de la molécule proposé par la démocratisation des produits du vapotage sucrés pose de nouvelles problématiques par rapport à son usage agroalimentaire.

Le sucralose est-il stable dans les conditions de chauffe proposées par un dispositif de vapotage ? Quelles sont les conséquences toxicologiques de sa présence dans un liquide pour le vapoteur ? Les bénéfices de son utilisation dans les produits du vapotage sont-ils plus importants que les risques qu'elle engendre ?

Aussi, le laboratoire Ingésciences a souhaité réaliser une étude pour tenter de répondre à ces interrogations. La première partie de l'étude se propose d'explorer, à travers une synthèse bibliographique, les aspects toxicologiques liés à la consommation de sucralose et plus particulièrement ceux associés à son usage dans la vape. Dans la seconde partie, les données de la littérature seront confrontées à l'étude expérimentale menée au sein du laboratoire visant à observer le comportement du sucralose lors de sa vaporisation via différents vaporisateurs personnels.

2. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE¹

a. Toxicité intrinsèque du sucralose

Traditionnellement utilisé dans les produits agroalimentaires, l'ingestion et l'absorption gastro-intestinale du sucralose ont été les plus étudiées. Au début des années 2000, l'édulcorant est majoritairement considéré comme non toxique en ingestion⁶. Ainsi, en 1999, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) approuve son utilisation dans les produits agroalimentaires et fixe une dose maximale journalière consommée à 5 mg/kg de poids corporel⁷. En Europe, dès 2004, une directive autorise l'utilisation de cet édulcorant dans les produits agroalimentaires et fixe une dose journalière maximale permissive de 15 mg/kg⁸. Que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, aucune restriction de consommation n'est appliquée notamment concernant les femmes enceintes ou allaitantes, les diabétiques ou encore les personnes sous traitement médical.

Avec la démocratisation de son usage, de récentes études remettent en cause l'innocuité du composé. En effet, le sucralose interviendrait et influencerait de nombreuses fonctions physiologiques une fois absorbé par l'organisme².

Ainsi, il apparaît que la consommation de sucralose modifie la régulation glycémique et certains mécanismes physiologiques impliqués dans la régulation du poids corporel^{9,10}.

Il affecterait également l'assimilation et la métabolisation de certains principes actifs pharmaceutiques laissant présager de la diminution de l'efficacité de certains traitements médicaux¹¹.

Les voies métaboliques spécifiques du sucralose sont relativement bien établies mais les effets de ses produits de métabolisation lors d'une consommation régulière restent méconnus¹².

Plus préoccupant, des doutes subsistent quant au possible caractère mutagène du sucralose. Celui-ci serait capable d'altérer la structure et l'intégrité de l'ADN chez l'animal¹³.

Cette liste non-exhaustive des effets physiologiques induits par la consommation de sucralose tranche donc avec la réglementation actuelle encadrant l'usage de cette molécule dans l'agro-alimentaire.

Cependant, les recherches menées sur le sucralose portent souvent sur une consommation gastro-intestinale puisque ce composé est utilisé dans des produits destinés à l'ingestion. Peu de données sont actuellement disponibles quant aux effets du sucralose en inhalation.

Certaines études parues dans la littérature scientifique se sont néanmoins focalisées sur la stabilité thermique du sucralose en raison de sa présence dans certains produits agroalimentaires chauffés.

b. Stabilité thermique et toxicité des produits de dégradation du sucralose

Peu de temps après l'approbation de l'utilisation du sucralose dans les produits agroalimentaires, de nombreux travaux se sont attachés à étudier sa stabilité thermique. D'abord apparue comme sûre, sa présence dans les produits de consommation courante chauffés a rapidement mis en évidence la faible tolérance de la molécule à la température¹⁴.

En effet, on trouve dans la littérature des études portant sur la stabilité thermique de la structure chimique du sucralose dans des conditions de chauffe plutôt sévères (>250°C)¹⁵. Dans ces

conditions extrêmes, la molécule s'hydrolyse (se rompt), et produit des composés toxiques chlorés notamment des membres de la famille des chloropropanols.

En 2015, une équipe de recherche a mis également en évidence, à partir de plusieurs techniques analytiques, l'instabilité thermique du sucralose²⁰. Soumis à une température de chauffe supérieure à 120°C, c'est-à-dire une température inférieure à son point de fusion (=130°C), le sucralose produit des composés chlorés comme l'acide chlorhydrique, le chloroacétaldéhyde, des hydrocarbures aromatiques polychlorés et des molécules de la famille des chloropropanols.

Certaines molécules de cette famille chimique (chloropropanols), plus particulièrement le 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD ; CAS 96-24-2), présentent une forte toxicité et un aspect cancérigène pour l'Homme¹⁶.

Dès 1999, Hutchinson et al.¹⁷ montrent que le sucralose mis en solution à différents pH (acide, neutre, basique) et chauffé pendant 1 heure est totalement dégradé pour une température de 180°C. Différents produits de dégradation comme les furanes et ses dérivés sont observés ainsi qu'une acidification du milieu. Plus spécifiquement, la libération d'acide chlorhydrique s'initie à 119°C et participerait à la formation de 3-MCPD¹⁸.

La formation de chloropropanols à partir de sucralose en présence de glycérol a été démontrée dès 2010¹⁹. En effet, Rahn et al. ont détecté la présence de 3-MCPD et de 1,2- et 1,3-dichloropropanols (1,2-DCP & 1,3-DCP) lors de la pyrolyse du sucralose en présence de glycérol.

L'ensemble de ces éléments met en évidence une instabilité thermique du sucralose s'accompagnant de la production d'espèces toxiques. Il pousse également certains scientifiques à fortement déconseiller l'utilisation de la molécule dans tout processus impliquant une température supérieure à 120°C²⁰.

Ces données bibliographiques laissent également penser que des phénomènes de dégradation du sucralose pourront avoir lieu lors de son utilisation via un dispositif de vaporisation. Bien qu'un vaporisateur personnel impose des températures de chauffe au e-liquide entre 189°C et 292°C²¹, il apparaît indispensable d'étudier le comportement de cette molécule dans des conditions de chauffe représentatives de celles inhérentes à son utilisation.

c. Aspect toxicologique du sucralose dans la vape

En raison de l'utilisation de plus en plus fréquente du sucralose dans les produits du vapotage, le milieu scientifique commence logiquement à étudier son rôle et les conséquences toxicologiques de sa présence dans des produits liés au sevrage tabagique. Ces travaux préliminaires laissent présager des risques induits par la présence de sucralose dans les liquides à vapoter.

Une publication traitant du « couple sucralose/cigarettes électroniques » a été recensée en 2017²². Rosbrook et al. avaient pour objectif de déterminer la quantité de sucralose transmise à la vapeur et si celle-ci était suffisante pour détecter la flaveur sucrée recherchée par les vapoteurs.

Ils ont montré que le type de matériel employé avait une influence sur la délivrance de sucralose à la vapeur. En effet, dans les conditions de vaporisation choisies par les auteurs, la transmission du sucralose contenu dans le liquide à l'aérosol généré par sa vaporisation apparaît inefficace : seulement 10% de la quantité de sucralose du liquide est retrouvée dans la vapeur, supposant une faible volatilité de la molécule.

Cette observation peut s'expliquer de diverses façons :

- Le sucralose se vaporise très mal dans les conditions de l'étude et reste dans l'élément chauffant ou le réservoir du système de vaporisation.
- Le sucralose n'est pas stable thermiquement et se dégrade pendant la chauffe nécessaire à la vaporisation du liquide.
- Le matériel choisi pour cette étude favorise l'une ou l'autre des deux hypothèses ci-dessus.

Cependant, l'étude ne montre pas de résultats relatifs à une mesure chimique des émissions ou une recherche d'éventuels produits de dégradation spécifiques du sucralose.

Une deuxième publication plus récente (Mai 2019) fait état d'une analyse des émissions produites à partir de produits sucralosés²³. Les auteurs proposent une étude plus adaptée aux produits du vapotage récents, se traduisant par un choix de conditions de vaporisation représentatives du marché actuel (clearomiseur Subtank Nano de KangerTech équipé d'une résistance de 1,2 ohm avec une puissance de vaporisation de 20 Watts).

Après une mesure de la concentration moyenne de sucralose présente dans les produits du marché (entre 2,7 et 6,4mg/mL), les auteurs choisissent de comparer les émissions de liquides produits à façon pour contenir une échelle de 0 à 5,4mg/mL de sucralose.

Ces travaux leur permettent de réaliser différentes observations :

1) Les quantités de certains produits de dégradation spécifiques de la matrice propylène glycol /glycérine végétale (PG/VG) du liquide (propanal CAS : 123-38-6, acétaldéhyde CAS : 75-07-0, acroléine CAS : 107-02-8, formaldéhyde CAS : 50-00-0 et glycolaldéhyde CAS : 141-46-8) sont plus importantes après vaporisation d'une solution contenant du sucralose.

2) La vaporisation de sucralose via un vaporisateur personnel s'accompagne d'une libération d'acides comme l'avait suggéré certaines publications préalables^{19,20}. Les acides produits (acide chlorhydrique, acide acétique...) modifient la forme de la nicotine présente dans l'aérosol. En effet, la présence d'acides dans l'aérosol transformerait 25% de la nicotine sous sa forme ionisée après vaporisation.

3) La production de certains composés de dégradation spécifiques du sucralose est également observée. Le 3-MCPD, résultat de la réaction entre l'acide chlorhydrique et la VG est identifié (Figure 2) tout comme d'autres composés organochlorés tel que le 1,6-dideoxy-1,6-dichlorofructose (CAS 69414-08-0).

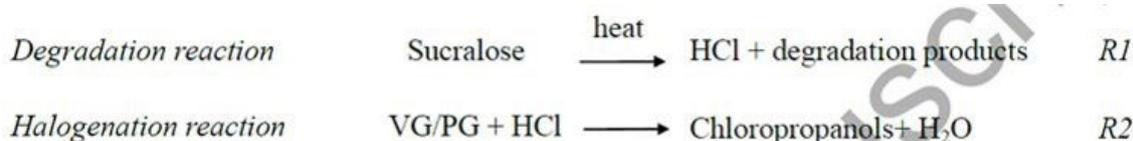


Figure 2 - Réactions chimiques intervenant lors de la chauffe du sucralose en présence de glycols²⁴.

La dégradation du coton présent dans l'élément chauffant du dispositif de vaporisation est aussi favorisée par la présence de sucralose. Ceci se traduit par une présence accrue de levoglucosan (CAS 498-07-7), un produit de dégradation spécifique de la pyrolyse de la cellulose, dans les émissions de liquides sucralosés. Catalysée par des conditions acides, la dégradation de la mèche pourrait donc être indirectement liée à la libération d'acides provenant de la chauffe du sucralose. Ce phénomène expliquerait la diminution de la durée de vie des éléments chauffants observée lors de la consommation de ce type de produits.

4) Enfin, plus la concentration de sucralose dans le liquide est grande, plus la quantité de tous les produits de dégradation cités est importante.

Une troisième publication parue en Juillet 2019 s'attache quant à elle à étudier quantitativement la production de deux composés chlorés, le 3-MCPD et le 1,3-dichloropropanol (1,3-DCP ; CAS 96-23-1) durant la vaporisation d'un liquide sucralosé²⁴.

Initiée et en partie financée par la « Food and Drug Administration » (FDA), l'étude montre la formation de 3-MCPD et 1,3-DCP dans des conditions de vaporisation douces (2,2 ohms ; 5 et 11 Watts) ainsi que dans des conditions extrêmes (0,15 ohm ; 100, 150 et 200 Watts). Etonnamment, la concentration de sucralose présente dans le liquide influence beaucoup plus la quantité de produits de dégradation que les conditions de vaporisation. Autrement dit, plus le sucralose est concentré, plus il y aura de 3-MCPD et de 1,3-DCP dans la vapeur, sans considérer les conditions de vaporisation.

Bien qu'il n'existe que peu d'informations relatives à la toxicité induite par la consommation de 3-MCPD et de 1,3-DCP²⁵, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) les classe comme cancérogènes probables pour l'Homme (groupe 2B)²⁶. Le risque toxicologique de ces deux composés s'additionne à ceux induits par les produits de dégradation "classiques" rencontrés dans les émissions d'un vaporisateur personnel.

A notre connaissance, il n'existe qu'une valeur maximale d'absorption journalière provisoire (PMTDI) encadrant la consommation des chloropropanols²⁴. Elle est de 2µg/kg de masse corporelle par jour. D'après les mesures des auteurs et assumant une consommation de 150 bouffées par jour, un vapoteur de 70 kg pourrait s'exposer à des doses de chloropropanols entre 0 et 18 fois supérieures à la PMTDI lors de la consommation d'un produit sucralosé.

Devant les conclusions récentes de ces articles scientifiques, il est plus que raisonnable de penser que la consommation d'un liquide à vapoter contenant du sucralose, dans n'importe quelles conditions, entrainera un risque toxicologique plus important que la consommation d'un liquide qui n'en contient pas. L'accroissement de ce risque, bien qu'évident, sera difficile à estimer et mesurer.

Les éléments bibliographiques exposés montrent que l'utilisation du sucralose dans les produits du vapotage soulève des questions toxicologiques légitimes. Ingésciences a donc réalisé une étude expérimentale afin d'étayer les résultats disponibles dans la littérature.

3. ETUDE DE LA VAPORISATION DU SUCRALOSE ET DE LA FORMATION DE 3-MCPD VIA DIFFÉRENTS DISPOSITIFS DE VAPOTAGE¹

Les objectifs de cette étude expérimentale sont :

- De qualifier le rendement de vaporisation du sucralose via différents dispositifs de vapotage.
- D'évaluer quantitativement la production de chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) lors de la vaporisation de produits à vapoter contenant du sucralose.
- De tirer les principales conclusions toxicologiques liées à l'utilisation du sucralose dans les produits du vapotage.

Pour cela, 3 dispositifs de vaporisation ont été utilisés. Pour chacun d'entre eux, deux paramètres chimiques sont étudiés :

- Influence du taux de sucralose (de 1,5 à 10mg/mL)
- Influence du taux de propylène glycol (PG) et de glycérine végétale (VG) dans la matrice du liquide.

a. Matériel et méthodes

i. Mode et paramètres de vaporisation

Durant l'étude, les aérosols ont été émis à partir de notre robot vapoteur U-SAV. Il permet de simuler en laboratoire les comportements des vapoteurs, d'y associer la variabilité des équipements et la diversité des liquides à vapoter et ainsi d'étudier la composition de l'aérosol dans les conditions réelles de vapotage.

Dans cette étude, le robot vapoteur U-SAV garantit le respect des paramètres de vaporisation de la norme AFNOR XP-D90-300-3²⁷ sur les émissions des produits du vapotage. L'automate nous permet d'obtenir et de reproduire 5 séries de 20 bouffées de 3 secondes à un débit de 1,1 L/min. Les séries étant espacées chacune de 300 s et les bouffées de 30s.

Les expériences ont été menées à partir de différents dispositifs et résistances décrits dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Récapitulatif des dispositifs et résistances utilisées au cours des expériences.

Dispositifs	Zenith (Innokin)	Cubis (Joyetech)	Veco Tank (Vaporesso)
Résistances (valeur de la résistance/ matériaux fils résistifs / nature de la mèche)	0,5 ohm / Kanthal / Coton	1 ohm / Acier inoxydable / Coton	0,5 ohm / Acier inoxydable / Céramique
Puissance appliquée	12W	15W	30W

ii. Mode de piégeage

Le système utilisé afin de piéger les vapeurs est un piégeage cryogénique. Développé au sein de notre laboratoire, il est capable de condenser les vapeurs générées par le robot vapoteur U-SAV à une température de -45°C.

Lors d'une seule génération, cette technique permet d'analyser et de rechercher différents composés présents dans l'aérosol. Un protocole de rinçage spécifique au méthanol a été mis en place afin d'optimiser l'extraction des molécules piégées.

L'efficacité de piégeage du 3-MCPD par le système cryogénique a été caractérisée en vaporisant un liquide composé de PG/VG (50/50 ; v/v), de nicotine (20 mg/mL) et de 3-MCPD (5 mg/mL).

Ceci pour l'ensemble des matériels choisis et décrits précédemment.

Les différents taux de récupération moyens du 3-MCPD sont indiqués dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Synthèse des taux de récupération moyens obtenus pour le piégeage de la molécule de 3-MCPD.

Matériel utilisé	Zenith	Cubis	Vecotank
Taux moyen de récupération de la molécule de 3-MCPD	82% +/-10%	89% +/-8%	83% +/-16%.

iii. Les formulations étudiées

Durant l'ensemble des manipulations, les liquides utilisés étaient composés de 20mg/mL de nicotine. La nicotine analysée dans les émissions sert de contrôle et permet de vérifier le bon déroulement de la manipulation.

Afin d'étudier l'influence du taux de PG et VG sur la production de 3-MCPD, différents liquides ont été fabriqués allant d'une matrice 100%PG à 100%VG contenant chacun 10 mg/mL de sucralose.

Dans l'objectif d'évaluer l'impact du taux de sucralose, plusieurs produits ont été élaborés dans un intervalle de concentration allant de 1,5mg/mL à 10mg/mL. Pour ces liquides, le taux de PG/VG 20/80 (v/v) est fixé.

Aucun arôme n'a été ajouté aux liquides afin d'éviter d'éventuelles interférences avec le phénomène étudié pouvant induire des erreurs d'interprétation.

iv. Produits chimiques et appareils analytique utilisés

Les molécules cibles comme le 3-MCPD et le sucralose ainsi que le méthanol utilisé comme solvant lors des analyses sont de qualité analytique (pureté $\geq 98,0\%$).

Les solutions de PG et de VG répondent aux exigences de qualité de la pharmacopée européenne (Ph. Eur.) et sont d'une pureté supérieure ou égale à 99,5%.

La molécule de 3-MCPD a été quantifiée par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse : GC-MS (Thermo Trace GC 1300 ISQ). Cette méthode d'analyse a été développée au sein de notre laboratoire. Ainsi, un dossier de validation a été écrit, ce qui nous a permis de définir l'incertitude de la méthode à 22,6%.

Le sucralose et la nicotine ont été quantifiées par chromatographie liquide ultra haute performance couplée à un détecteur UV et à un spectromètre de masse : UHPLC-UV/MS (Waters Acquity UPLC H-Class PDA QDA).

Les différentes méthodes analytiques sollicitées au cours de cette étude ont été qualifiées pour leur justesse, leur robustesse et leur répétabilité.

b. Résultats

i. Vaporisation du sucralose

Le sucralose est une molécule possédant un poids moléculaire relativement important. La masse de la molécule (398 g/mol), plus de 2 fois supérieure à celle de la nicotine (162 g/mol), pourrait être un frein potentiel à une vaporisation efficiente.

Les *figures 3 et 4* ci-après exposent le taux de récupération du sucralose dans les condenseurs en fonction du dispositif utilisé pour différentes concentrations de sucralose et différents ratios PG/VG dans le liquide.

Globalement, les quantités de sucralose récupérées dans les condenseurs apparaissent dépendantes de la composition chimique de la solution vaporisée (concentration de sucralose et ratio PG/VG) et différent en fonction du dispositif considéré.

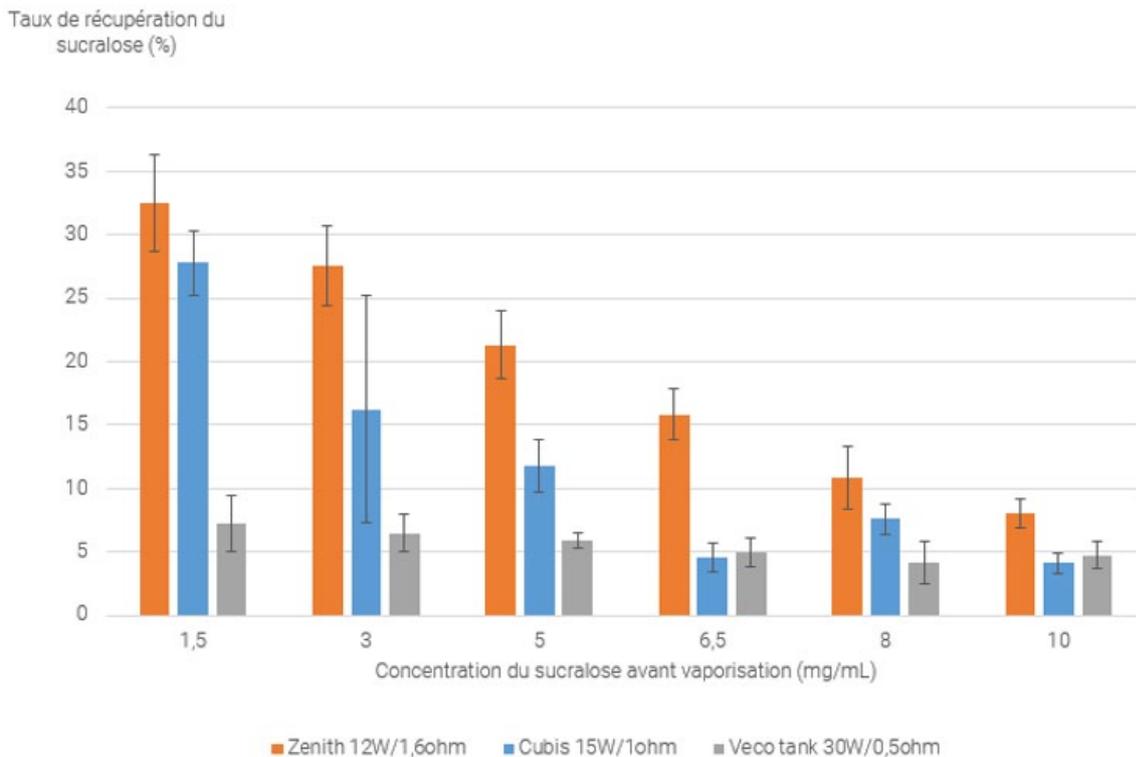


Figure 3 : Quantité de sucralose récupérée dans l'aérosol à chaque condition de vaporisation en fonction de la concentration en sucralose du liquide (PG/VG ; 20/80 (v/v)) avant vaporisation.

La figure 3 indique une forte variabilité dans la récupération du sucralose entre les 3 dispositifs testés. Ces différences sont d'autant plus importantes que la concentration de sucralose du liquide est faible.

Nous observons que pour les dispositifs "Zenith" et "Cubis" plus la concentration initiale du sucralose de la solution est faible, plus son taux de récupération après vaporisation est élevé. Pour le dispositif "Vecotank" le taux de récupération du sucralose varie très peu en fonction de la concentration de sucralose du liquide testé.

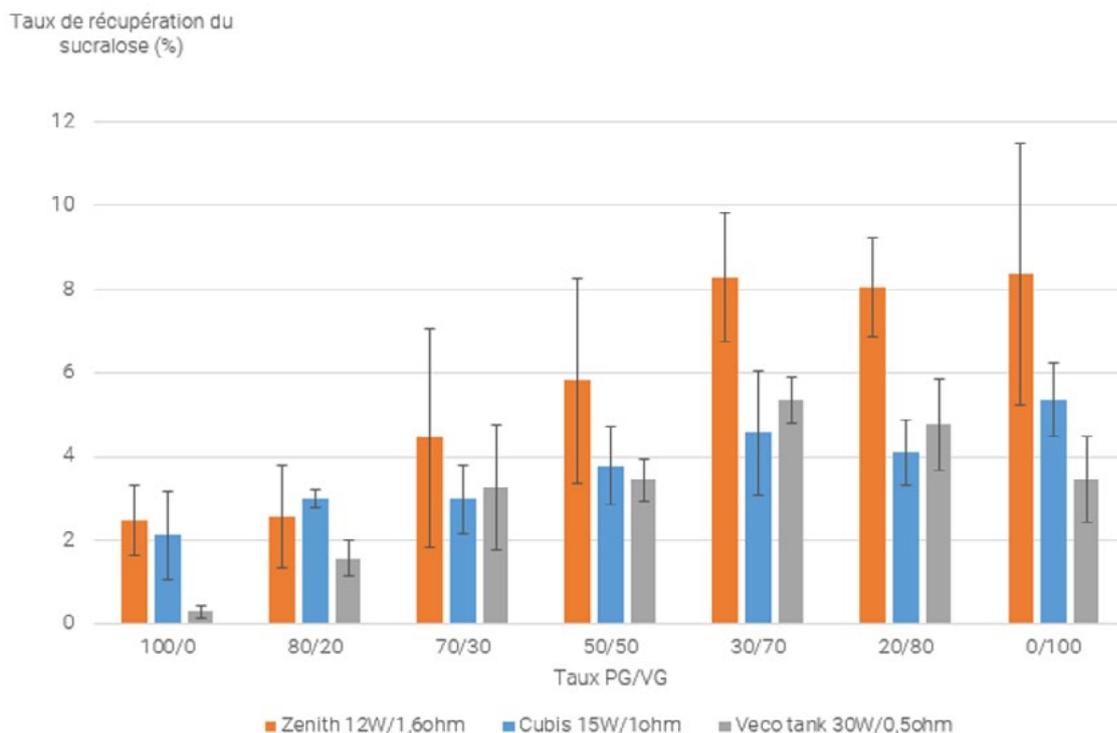


Figure 4 : Quantité de sucralose récupérée dans l'aérosol à chaque condition de vaporisation en fonction du taux de PG/VG du liquide ([sucralose] = 10mg/mL) avant vaporisation.

La *figure 4* tend à montrer que l'augmentation de la proportion de VG de la solution favorise la récupération du sucralose dans le condenseur. Il est cependant difficile de conclure sur la significativité de ce phénomène en raison de la variabilité des résultats mesurés.

Ces mesures mettent en évidence la prépondérance du dispositif dans l'efficacité de vaporisation du sucralose.

Plusieurs hypothèses peuvent être alors avancées :

- (1) Le sucralose ne se vaporise pas correctement et s'accumule dans le réservoir ou dans la mèche de l'élément chauffant.
- (2) Le sucralose est majoritairement dégradé durant la vaporisation.
- (3) Le piégeage cryogénique employé n'est pas adapté à la récupération du sucralose.

Les hypothèses 1 et 2 restent plausibles à ce stade de l'étude et concordent avec des résultats disponibles dans la littérature scientifique²².

En effet, Rosbrook, K et al. (2017) mesurent seulement 10% de la quantité de sucralose du liquide dans la vapeur de ce dernier. Ceci avec l'utilisation d'une typologie de piégeage différente de celle mise en œuvre dans la présente étude.

De ce fait, l'hypothèse 3 apparaît improbable puisque des résultats similaires sont obtenus par la mise en œuvre de différents systèmes de piégeage.

Considérés ensemble, ces résultats suggèrent donc une mauvaise vaporisation du sucralose, une forte dégradation de la molécule ou la coexistence de ces deux phénomènes dans les conditions testées

ii. Aspect visuel des mèches et fils résistifs

Avant d'étudier la production de 3-MCPD, le laboratoire a vérifié l'aspect visuel des éléments chauffants des dispositifs utilisés après les différentes manipulations.

Les mèches de coton des éléments chauffants présentent un aspect "marron" voire "noir" et une odeur caractéristique de brûlé.

De façon générale, plus la concentration en sucralose et la proportion de PG du liquide sont grandes, plus cette coloration est importante. Parallèlement à la coloration des mèches, les résistances présentent des particules noires déposées sur les fils résistifs.

La coloration du liquide varie en fonction du matériel mais reproduit le même schéma qu'obtenu à l'observation des mèches. Plus les concentrations de sucralose et de PG sont importantes, plus la coloration est forte (ANNEXE).

Ces observations confortent l'hypothèse selon laquelle le sucralose se vaporise mal dans les conditions utilisées pour la réalisation des manipulations.

iii. Influence du taux de PG/VG sur la production de 3-MCPD

La synthèse bibliographique suggère la formation de 3-MCPD durant la vaporisation du sucralose via un dispositif de vapotage. Ce phénomène serait favorisé par la présence de VG.

Le laboratoire souhaite à présent vérifier la production de 3-MCPD lors de la vaporisation de solutions contenant 20mg/mL de nicotine ; 10mg/mL de sucralose et différents taux de PG/VG. Ceci pour les 3 dispositifs et résistances choisis pour la réalisation de cette étude.

La figure 5 ci-après montre les quantités de 3-MCPD produites lors de la vaporisation des liquides pour chaque vaporisateur personnel :

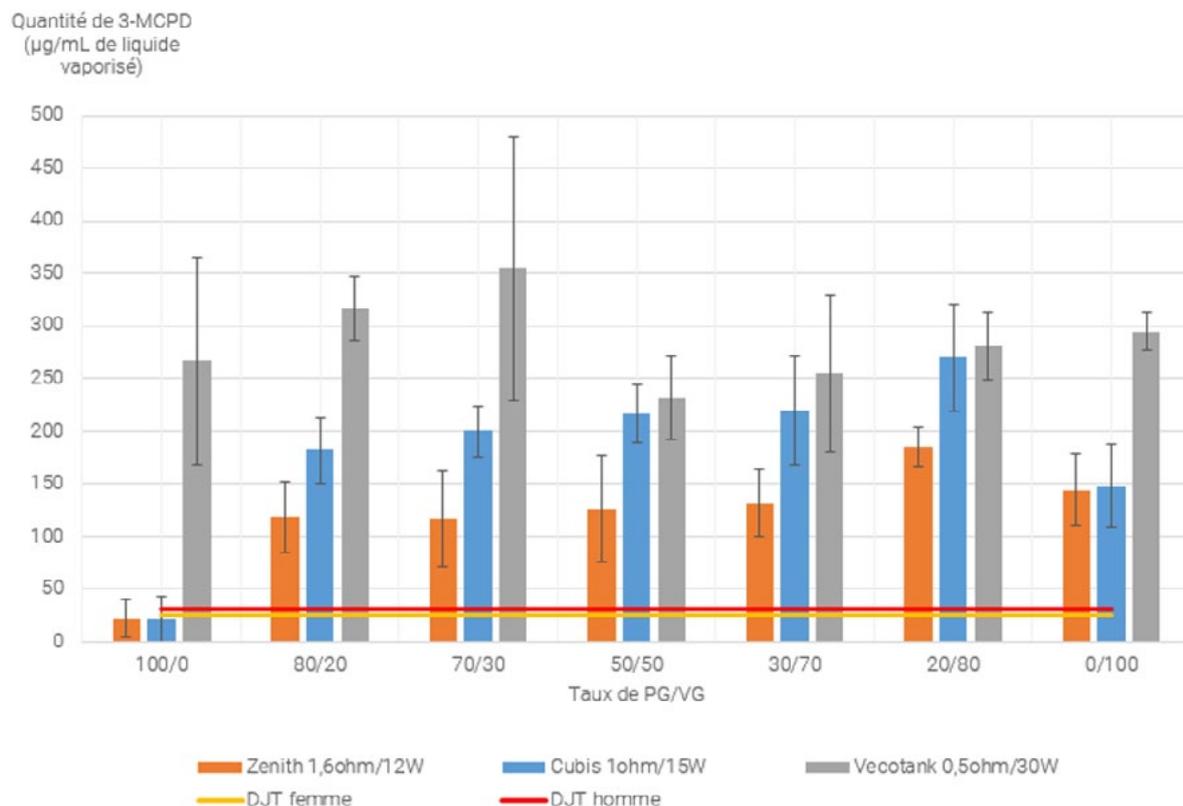


Figure 5 : Influence du taux de PG et de VG d'un liquide contenant du sucralose sur la production de 3-MCPD lors de sa vaporisation.

A la vue des résultats, le ratio PG/VG du liquide ne semble que très peu influencer la quantité de 3-MCPD générée durant sa vaporisation hormis pour ceux constitués uniquement de PG. Ceci pour l'ensemble des dispositifs testés.

Le 3-MCPD est détecté dans les émissions générées dans chacune des conditions expérimentales mises en œuvre.

A l'image du taux de récupération, le dispositif de vaporisation considéré semble influencer la quantité de 3-MCPD générée lors de la chauffe des liquides. Ces différences apparaissent plus marquées entre le "Zenith" et les deux autres dispositifs ("Cubis" et "Vecotank").

iv. Influence du taux de sucralose sur la production de 3-MCPD

Afin d'avoir une idée globale des paramètres d'influence de la dégradation du sucralose en 3-MCPD durant sa vaporisation via un dispositif de vapotage, nous souhaitons maintenant étudier l'impact de la concentration de sucralose du liquide sur ce phénomène.

Ainsi, pour chaque dispositifs et résistances choisis, différentes solutions contenant des concentrations en sucralose variant de 1,5 à 10mg/mL ont été vaporisés. Tous les liquides sont fabriqués à 20 mg/mL de nicotine et avec un taux de PG/VG de 20/80.

La figure 6 ci-après indique les quantités produites en 3-MCPD lors de la vaporisation des liquides pour chaque vaporisateur personnel étudié.

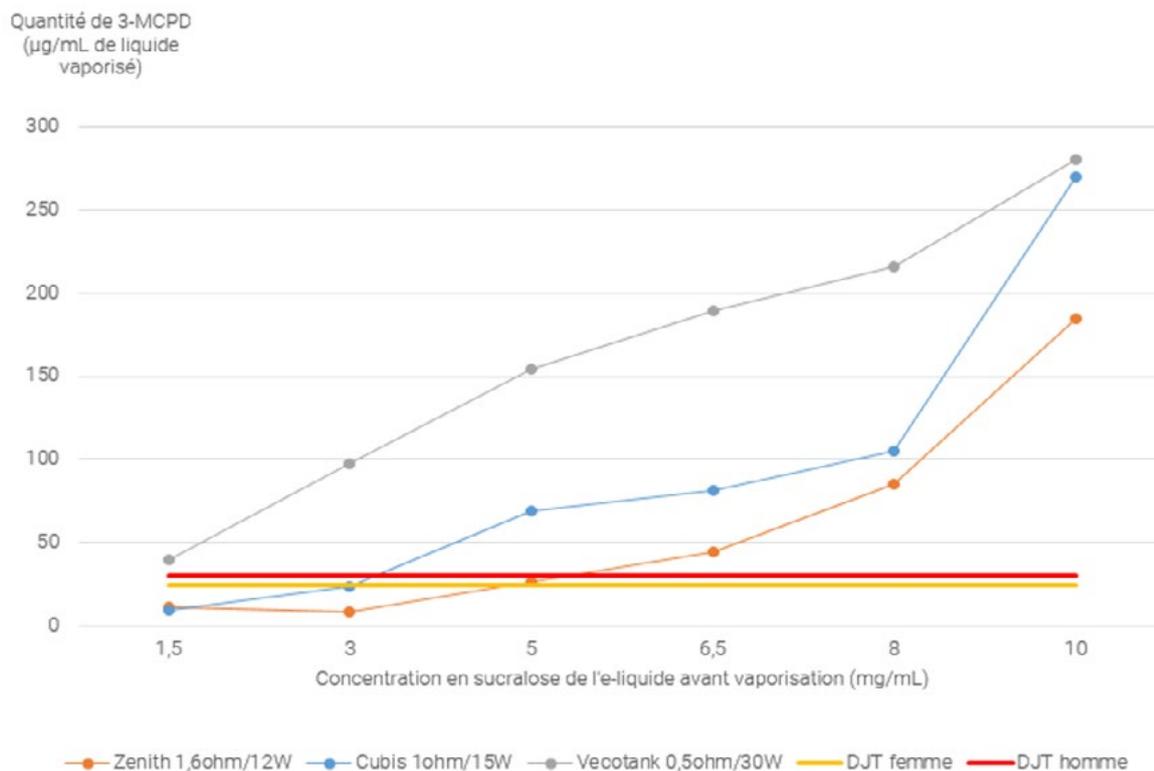


Figure 6 : Influence du taux de sucralose dans un liquide sur la production de 3-MCPD lors de sa vaporisation.

Les résultats montrent que la présence de sucralose dans le liquide induit une production de 3-MCPD dans ses émissions.

Il apparaît notamment que plus la concentration en sucralose augmente dans le liquide à vaporiser, plus la concentration en 3-MCPD croît dans l'aérosol. Cela pour l'ensemble des dispositifs de vaporisations utilisés au cours de cette étude.

Enfin, pour chacune des concentrations de sucralose testées, la production de 3-MCPD lors de la vaporisation des liquides varie en fonction du dispositif de vaporisation considéré.

c. Interprétation et discussions

Les résultats présentés dans ce rapport indiquent que la présence de sucralose dans un liquide à vapoter induit la formation de 3-MCPD durant sa vaporisation. Ceci dans toutes les conditions testées durant l'étude.

Les résultats apparaissent influencés par le dispositif de vaporisation considéré conformément avec ce que suggérait la littérature sur le sujet²².

Les valeurs de concentrations de 3-MCPD mesurées durant les différentes expérimentations doivent être interprétées au regard de l'aspect toxicologique de la molécule par voie orale (ingestion) et respiratoire (inhalation).

i. Données toxicologiques

A ce jour, trop peu d'études toxicologiques sur le 3-MCPD en inhalation ont été réalisées pour conclure sur la nocivité spécifique du composé par voie respiratoire. La très grande majorité des données retrouvées concerne une exposition par voie orale, c'est-à-dire par ingestion.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a conclu qu'il existait des preuves suffisantes sur la cancérogénicité du 3-MCPD par ingestion, chez les animaux. Selon leur évaluation globale, le 3-MCPD serait susceptible d'être cancérogène pour l'homme (CMR groupe 2B), en ingestion⁹.

De plus, le groupe d'experts d'autorité européenne de sécurité des aliments sur les contaminants (EFSA) a évalué en 2017 les risques potentiels de la molécule cible en ingestion²⁶.

La dose journalière tolérable (DJT) du 3-MCPD est de 2,0 µg/kg (poids corporel) par jour, en ingestion²⁸.

La DJT pour une femme de 63 kg²⁹ est donc de 126 µg/j et 154/j µg pour un homme de 77 kg par ingestion.

Afin de comprendre l'impact que pouvait avoir le 3-MCPD en inhalation, le laboratoire ingénieries s'est rapproché du Dr Eric Blouin, expert toxicologue chez PHYSIOTOX. D'après ses recherches poussées³⁰⁻³⁴, les données de toxicité après une exposition chronique par inhalation au 3-MCPD sont très peu nombreuses et les données disponibles de toxicité aiguë montrent des doses toxiques comparables par ingestion et inhalation.

Ainsi, sans preuve directe d'une toxicité plus importante par voie respiratoire, la dose tolérable en inhalation sera assimilée à celle en ingestion et inhalation soit : 2 µg/kg par jour.

ii. Dans les produits du vapotage

Afin d'évaluer l'impact toxicologique de l'utilisation du sucralose dans les produits du vapotage et l'inhalation de 3-MCPD qu'elle impose aux vapoteurs, des DJT (en µg de 3-MCPD par mL de liquide consommé) ont été calculées (*figures 5 et 6*) à partir du raisonnement suivant :

- D'après les doses quotidiennes de 3-MCPD tolérables en ingestion, une vapoteuse de 63kg "pourrait" consommer jusqu'à 126µg de 3-MCPD par jour quand un vapoteur de 77kg "pourrait" en consommer jusqu'à 154µg quotidiennement.
- Considérant une consommation moyenne quotidienne de 5mL de liquide, une vapoteuse de 63kg devrait donc vapoter de façon inhaler un maximum de 25,2µg de 3-MCPD par mL de liquide consommé afin de respecter la DJT de la molécule en ingestion.
- De la même manière, un vapoteur de 77kg, consommant 5 mL par jour, devrait vapoter de façon inhaler un maximum de 30,8 µg de 3-MCPD par mL de liquide consommé afin de respecter la DJT de la molécule en ingestion.

Comme l'indiquent les *figures 5 et 6* de ce rapport, la majorité des conditions expérimentales utilisées dans cette étude induisent une génération de 3-MCPD supérieure à ces limites théoriques.

La grande majorité des quantités de 3-MCPD obtenues par le laboratoire outrepassent donc les doses journalières tolérées de 3-MCPD jusqu'à les dépasser d'un facteur 10 dans certaines conditions.

Il convient de préciser que les résultats présentés dans ce rapport sont spécifiques des conditions employées : chimiques du liquide et physiques de la vaporisation. Les liquides ne contenant pas d'arômes, les possibles interactions avec d'autres composés chimiques traditionnellement présents dans les produits du vapotage ne peuvent être exclues.

Dans cette étude, le laboratoire s'est concentré uniquement sur la production de 3-MCPD lors de la vaporisation du sucralose. Il est cependant important de rappeler que le 3-MCPD n'est qu'un des nombreux produits de dégradation du sucralose. Afin de réaliser une étude globale sur les conséquences toxicologiques liées à l'utilisation de cet édulcorant, il serait nécessaire d'étudier l'ensemble de ses produits de dégradation spécifiques et son influence sur les phénomènes de dégradations traditionnellement rencontrés dans le cadre du vapotage.

Enfin, aujourd'hui aucune valeur limite d'exposition du 3-MCPD n'existe en inhalation puisqu'il n'existait jusqu'alors pas de cas d'exposition chronique. Toutefois, il est fort probable que le risque toxicologique de la molécule en inhalation soit au moins aussi important qu'en ingestion.

4. CONCLUSION⁷

En réponse à la demande du marché en produits sucrés, certains fabricants de liquides à vapoter ont incorporé du sucralose dans la formulation de leurs produits.

L'analyse de la littérature scientifique a été nécessaire afin d'appréhender la dégradation thermique du sucralose, identifier ses principaux produits de dégradation ainsi que leur profil toxicologique.

A la suite de cette synthèse bibliographique, Ingésciences a souhaité réaliser une étude expérimentale afin d'estimer les problématiques toxicologiques liées à son utilisation dans les produits du vapotage.

Celle-ci a démontré que très peu de sucralose est transmis à la vapeur lors de la vaporisation d'un liquide en contenant. L'étude met également en évidence la dégradation du sucralose en 3-MCPD et après vaporisation via trois dispositifs distincts.

Le dispositif de vaporisation considéré et la concentration en sucralose du produit à vapoter influencent particulièrement ces phénomènes.

Le 3-MCPD est reconnue CMR (groupe 2B) à minima en ingestion. Son inhalation de manière régulière au-delà de la dose journalière tolérable en ingestion pourrait représenter un risque pour le consommateur.

Tandis que la littérature indique plusieurs produits de dégradation thermique liés au sucralose, seul le 3-MCPD a été étudié par le laboratoire. Or la liste des molécules de dégradation du sucralose contient des composés reconnus toxiques en inhalation (comme les 1,2 et 1,3-chloropropanols^{19,20}).

La consommation d'un liquide contenant du sucralose entraîne donc un risque toxicologique plus important que celle d'un produit qui en est exempt.

La filière des produits du vapotage a déjà pris conscience de ces problématiques et son attention se porte actuellement sur d'autres édulcorants alternatifs. A la différence du sucralose, la stabilité thermique et l'impact toxicologique de l'utilisation de ces composés devraient être étudiés avant leur incorporation dans un liquide à vapoter.

5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES¹

- 1- Morean, M. E., Butler, E. R., Bold, K. W., Kong, G., Camenga, D. R., Cavallo, D. A., ... & Krishnan-Sarin, S. (2018). Preferring more e-cigarette flavors is associated with e-cigarette use frequency among adolescents but not adults. *PLoS one*, 13(1), e0189015.
- 2- Schiffman, S. S., & Rother, K. I. (2013). Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 16(7), 399-451.
- 3- Schiffman, S. S., Sattely-Miller, E. A., & Bishay, I. E. (2008). Sensory properties of neotame: Comparison with other sweeteners.
- 4- Wiet, S. G., & BEYTS, P. K. (1992). Sensory characteristics of sucralose and other high intensity sweeteners. *Journal of Food Science*, 57(4), 1014-1019.
- 5- AFNOR XP D90-300-2- Cigarettes électronique et e-liquides – Partie 2 : exigences et méthodes d'essais relatives aux cigarettes e-liquides.
- 6- Grotz, V. Lee, and Ian C. Munro. «An overview of the safety of sucralose.» *Regulatory toxicology and pharmacology* 55.1 (2009): 1-5.
- 7- U.S. Food and Drug Administration. 1998. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; sucralose. 21CFR Part 172 [Docket No. 87F-0086]. *Fed. Reg.* 63(64): 16417–16433.
- 8- European Union. 2004. Directive 2003/115/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 amending Directive 94/35/EC on sweeteners for use in foodstuffs. *Off. J. Eur. Union* 47 (L24), 65–71.
- 9- Mace, Oliver J., et al. «Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2.» *The Journal of physiology* 582.1 (2007): 379-392.
- 10- Mace, Oliver J., et al. «An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine.» *The Journal of physiology* 587.1 (2009): 195-210.
- 11- Abou-Donia, Mohamed B., et al. «Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats.» *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 71.21 (2008): 1415-1429.
- 12- Roberts, A., et al. «Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man.» *Food and chemical toxicology* 38 (2000): 31-41.
- 13- Brown, Rebecca J., and Kristina I. Rother. «Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract.» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97.8 (2012): 2597-2605.
- 14- Barndt, R. L., and G. Jackson. «Stability of sucralose in baked goods.» *Food Technology (Chicago)* 44.1 (1990): 62-66.
- 15- Parkin, Kirk Lindsay, Owen R. Fennema, and Srinivasan Damodaran, eds. *Fennema's food chemistry*. CRC Press, 2008.
- 16- World Health Organization. 2002. 3-Chloro-1,2-propanediol. In *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series 48.

- 17- Hutchinson, Sheryl A., Gregory S. Ho, and Chi-Tang Ho. «Stability and degradation of the high-intensity sweeteners: Aspartame, Alitame, and Sucralose.» *Food reviews international* 15.2 (1999): 249-261.
- 18- Bannach, Gilbert, et al. «Thermal stability and thermal decomposition of sucralose.» *Eclética Química* 34.4 (2009): 21-26.
- 19- A Rahn, VA Yaylayan - Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol – Food Chemistry, 2010.
- 20- De Oliveira, Diogo N., Maico De Menezes, and Rodrigo R. Catharino. «Thermal degradation of sucralose: a combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts.» *Scientific reports* 5 (2015): 9598.
- 21- Duell, Anna K., et al. «Boiling points of the propylene glycol+ glycerol system at 1 atmosphere pressure: 188.6–292° C without and with added water or nicotine.» *Chemical engineering communications* 205.12 (2018): 1691-1700.
- 22- Rosbrook, K., Erythropel, H. C., DeWinter, T. M., Falinski, M., O'Malley, S., Krishnan-Sarin, S., ... & Green, B. G. (2017). The effect of sucralose on flavor sweetness in electronic cigarettes varies between delivery devices. *PloS one*, 12(10).
- 23- Duell, A. K., McWhirter, K. J., Korzun, T., Strongin, R. M., & Peyton, D. H. (2019). Sucralose-enhanced degradation of electronic cigarette liquids during Vaping. *Chemical research in toxicology*, 32(6), 1241-1249.
- 24- El-Hage, R., El-Hellani, A., Haddad, C., Salman, R., Talih, S., Shihadeh, A., ... & Aoun Saliba, N. (2019). Toxic emissions resulting from sucralose added to electronic cigarette liquids. *Aerosol Science and Technology*, 53(10), 1197-1203.
- 25- Andres, Susanne, Klaus E. Appel, and Alfonso Lampen. «Toxicology, occurrence and risk characterisation of the chloropropanols in food: 2-monochloro-1, 3-propanediol, 1, 3-dichloro-2-propanol and 2, 3-dichloro-1-propanol.» *Food and Chemical Toxicology* 58 (2013): 467-478.
- 26- IARC: International Agency for Research on Cancer. 3-Monochloro-1,2-propanediol (updated 14 September 2016). In: IARC Monographs. Volume 101. 2013. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. Lyon, France, 349-74.
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono101-010.pdf>
- 27- AFNOR XP D90-300-3- Cigarettes électroniques et e-liquides – Partie 3: exigences et méthodes d'essai relatives aux émissions
- 28- Article : « Mise à jour du niveau de sécurité pour le 3-MCPD dans les huiles végétales et les aliments », European Food Safety Authority (EFSA), 2018
- 29- Thibaut de Saint Pol, division Conditions de vie des ménages, Insee (Institut national de la statistique et des études économiques), L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent, INSEE PREMIERE, 2007, N°1123
- 30- Sunahara G, Perrin I, Marchesini M. 1993. Carcinogenicity study on 3-monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD) administered in drinking water to Fischer 344 rats. Unpublished report No. RESR93003. Nestec Ltd. Research & Development, Switzerland. Cited by EFSA, 2018.

- 31- Robjohns S, Marshall R, Fellows M, Kowalczyk G. In vivo genotoxicity studies with 3-monochloropropan-1,2-diol. *Mutagenesis*. 2003. 18:401-4.
- 32- Onami S, Cho YM, Toyoda T, Horibata K, Ishii Y, Umemura T, Honma M, Nohmi T, Nishikawa A, Ogawa K. Absence of in vivo genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol and associated fatty acid esters in a 4-week comprehensive toxicity study using F344 gpt delta rats. *Mutagenesis*. 2014. 29:295-302.
- 33- Lee BS, Park SJ, Kim YB, Han JS, Jeong EJ, Son HY, Moon KS. Twenty-six-week oral carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in CB6F1-rasH2 transgenic mice. *Arch Toxicol*. 2017. 91(1):453-64.
- 34- Lee BQ, SM Khor. 3-Chloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in Soy Sauce: A Review on the Formation, Reduction, and Detection of This Potential Carcinogen. 2015. 14(1): 48-66.

6. ANNEXES⁷

a. Vaporisation réalisée avec le clearomiseur CUBIS 15W, 1 Ω



Figure 7 : Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides (PG/VG 20/80), nicotiné à 20mg/mL et à différents taux de sucralose avec le clearomiseur CUBIS. De gauche à droite, les concentrations en sucralose sont de 1,6-2,3-4,6-8,7-10mg/mL.

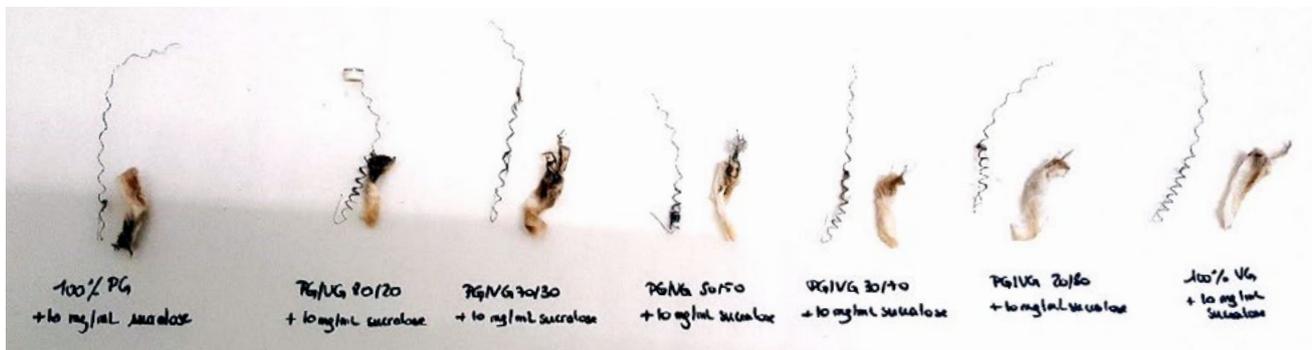


Figure 8 : Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides à différent taux de PGVG et contenant chacun 20mg/mL de nicotine et 10mg/mL de sucralose avec le clearomiseur CUBIS. De gauche à droite, les taux de PG/VG sont : 100%PG ; 80/20 ; 70/30 ; 50/50 ; 30/70 ; 20/80 ; 100%VG.

b. Vaporisation réalisée avec le clearomiseur Zenith 12W, 1,6 Ω



Figure 9 : Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides (PG/VG 20/80), nicotiné à 20mg/mL et à différents taux de sucralose avec le clearomiseur Zenith. De gauche à droite, les concentrations en sucralose sont de 1,5-3-5-6,5-8-10mg/mL.



Figure 10 : Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides à différent taux de PGVG et contenant chacun 20mg/mL de nicotine et 10mg/mL de sucralose avec le clearomiseur Zenith. De gauche à droite, les taux de PG/VG sont : 100%PG ; 80/20 ; 70/30 ; 50/50 ; 30/70 ; 20/80 ; 100%VG.

c. Vaporisation réalisée avec le clearomiseur Vecotank 30W, 0,5 Ω

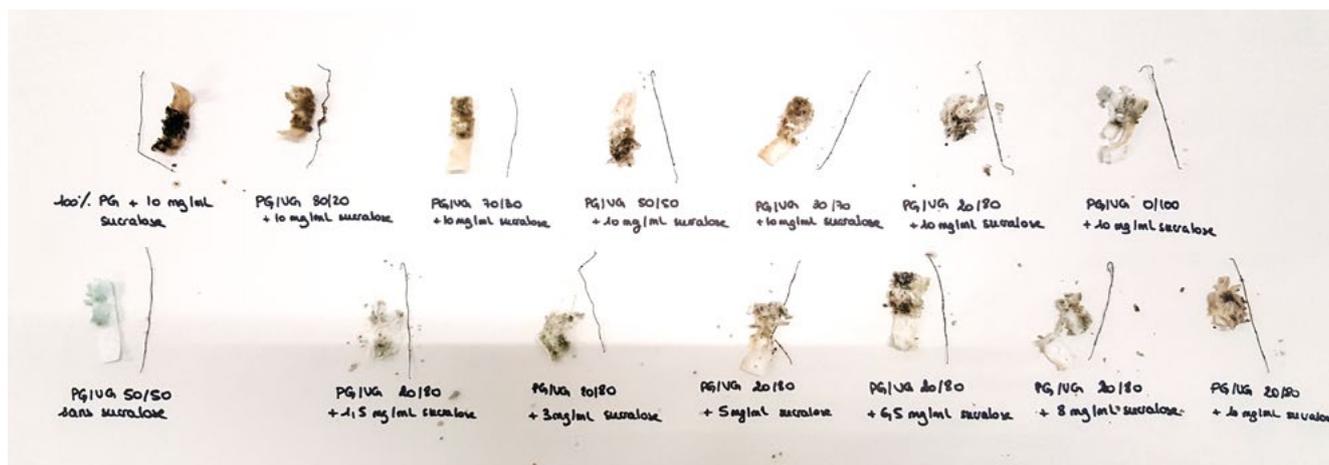


Figure 11 : (Haut) Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides à différent taux de PGVG et contenant chacun 20mg/mL de nicotine et 10mg/mL de sucralose avec le clearomiseur Zenith. De gauche à droite, les taux de PG/VG sont : 100%PG ; 80/20 ; 70/30 ; 50/50 ; 30/70 ; 20/80 ; 100%VG.

(Bas) Mèches des résistances obtenues lors de la vaporisation d'e-liquides (PG/VG 20/80), nicotiné à 20mg/mL et à différents taux de sucralose avec le clearomiseur Vecotank. De gauche à droite, les concentrations en sucralose sont de 0-1,5-3-5-6,5-8-10mg/mL. (L'e-liquide ne contenant pas de sucralose a un taux de PG/VG à 50/50).