

## **Réduction de la teneur en nicotine dans les produits du tabac : synthèse des études internationales et faisabilité de la mesure en France**

---

**Saisine « n° 2025-AST-0038 – Nicotine »**

# **RAPPORT d'appui scientifique et technique**

**Décembre 2025**

---

**Citation suggérée**

---

Anses. (2025). Réduction de la teneur en nicotine dans les produits du tabac : synthèse des études internationales et faisabilité de la mesure en France. (Saisine n°2025-AST-0038). Maisons-Alfort : Anses, 64 p.

---

**Mots clés**

---

Nicotine, Dépendance, Sevrage, Modélisation, Réglementation

*Nicotine, Dependence, Cessation, Modelling, Regulation*

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### RAPPORTEURE

Mme Caroline ORSET – Professeure à AgroParisTech-Université-Paris-Saclay – Économie, risque, incertitude, santé, environnement et alimentation

### PARTICIPATION ANSES

#### Coordination scientifique

Mme Sarah AGUIRRE – M2 Politiques Publiques spécialité Santé (Sc.Po, Paris), Anses

M. Thibault MANSUY – Chargé de projet – Unité « évaluation des produits du tabac et produits connexes » (UETPC), Anses

Mme Carole LEROUX – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité « évaluation des produits du tabac et produits connexes » (UETPC), Anses

#### Contribution scientifique

M. Mathieu BAUDRIN – Chargé de projet – Direction Sciences sociales, économie et société (DiSSES), Anses

M. Benoît LABARBE – Chef d'unité – Unité « évaluation des produits du tabac et produits connexes » (UETPC), Anses

#### Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Direction de l'évaluation des risques, Anses

### AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Mme Janet HOEK – Professeure de santé publique – Université d'Otago (Nouvelle-Zélande)

Mme Shérazade KINOUANI – Médecin généraliste et épidémiologiste – INSERM, Université de Bordeaux

Mme Stéphanie CAILLE-GARNIER – Neurobiologiste et comportementaliste, Directrice de recherche – CNRS, Université de Bordeaux

Mme Viêt NGUYEN THANH – Responsable de l'Unité Addictions – Santé publique France

M Romain GUIGNARD – Épidémiologiste (Unité Addictions) – Santé publique France

M Martin DRAGO – Responsable du plaidoyer – Alliance contre le tabac (ACT)

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants .....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations.....</b>	<b>6</b>
<b>1      Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux .....</b>	<b>7</b>
1.1    Contexte .....	7
1.2    Objet de la demande .....	8
1.3    Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	8
1.4    Prévention des risques de conflits d'intérêts .....	9
<b>2      La dépendance tabagique.....</b>	<b>10</b>
2.1    Définition clinique et critères diagnostiques de la dépendance tabagique .....	10
2.2    Facteurs modulant la vulnérabilité à la dépendance .....	11
2.3    Les substances impliquées dans la dépendance tabagique.....	12
2.3.1    La nicotine : le moteur de la dépendance .....	13
2.3.2    Les inhibiteurs de la monoamine oxydase : les amplificateurs.....	13
2.3.3    Les alcaloïdes mineurs : les complices discrets de la nicotine.....	13
<b>3      Expériences internationales .....</b>	<b>15</b>
3.1    La Nouvelle-Zélande : une loi abrogée .....	15
3.1.1    La genèse du projet de loi .....	15
3.1.2    Les modalités pratiques du plan néo-zélandais .....	16
3.1.3    Les raisons de l'abandon de la politique .....	18
3.1.4    Enseignements pour la France.....	19
3.2    Les États-Unis : des initiatives des industriels.....	19
3.2.1    Philip Morris .....	19
3.2.2    Vector Tobacco .....	21
3.2.3    22 <sup>nd</sup> Century Group .....	22
3.2.4    Enseignements pour la France.....	23
<b>4      Efficacité de la mesure .....</b>	<b>24</b>
4.1    Essais cliniques .....	24
4.1.1    Méthodes des essais contrôlés randomisés .....	24
4.1.2    Résultats des essais contrôlés randomisés .....	25
4.1.3    Limites et biais potentiels .....	27
4.1.4    Enseignements pour la France.....	28
4.2    Modélisations.....	28
4.2.1    Méthode des modélisations.....	29
4.2.2    Les résultats : des projections encourageantes.....	30

4.2.3	Les limites : des incertitudes persistantes .....	31
4.2.4	Enseignements pour la France.....	32
<b>5</b>	<b>Faisabilité de la mesure .....</b>	<b>33</b>
5.1	Acceptabilité de la mesure pour les fumeurs.....	33
5.1.1	Sondages et enquêtes d'opinion .....	33
5.1.2	Acceptabilité après expérimentation.....	34
5.2	Perception et communication.....	35
5.2.1	Perceptions erronées de la nicotine en population générale.....	35
5.2.2	L'importance de la communication autour des VLNC .....	36
5.3	Adaptations du produit et des usages .....	37
5.3.1	Par les industriels.....	37
5.3.2	Par les consommateurs.....	38
5.4	Structuration de marchés illicites .....	39
5.5	Production de cigarette à très faible teneur en nicotine.....	40
5.5.1	Approches agricoles : sélection variétale et génie génétique.....	40
5.5.2	Approches industrielles : extraction, traitement thermique et bioconversion .....	41
5.5.3	Réglementation des OGM en France et dans l'Union européenne .....	41
5.6	Prix et substituabilité.....	42
5.6.1	Prix et propension à payer : un levier déterminant pour orienter la demande .....	42
5.6.2	Prix et cigarettes électroniques : un enjeu clé dans le choix des consommateurs ..	43
<b>6</b>	<b>Conclusions et recommandations.....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>49</b>
	<b>Annexe 1 : Lettre de la demande.....</b>	<b>63</b>

## Sigles et abréviations

BBL	: Berberine Bridge Enzyme-Like
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CES	: Comité d'Experts spécialisé
CO	: Monoxyde de carbone
CPD	: Cigarettes Per Day
CRI	: Crown Research Institute
CSP	: Code de la Santé Publique
DER	: Direction de l'Evaluation des Risques
DGS	: Direction Générale de la Santé
EC	: E-cigarette (cigarette électronique)
FDA	: Food and Drug Administration
FTND	: Fagerström Test for Nicotine Dependence
HALYs	: Health-Adjusted Life-Years
HAP	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
IMAO	: Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
ITC	: International Tobacco Control
mCEQ	: Modified-Cigarette Evaluation Questionnaire
MRTP	: Modified Risk Tobacco Product
MRTPA	: Modified Risk Tobacco Product Application
MTWS	: Minnesota Tobacco Withdrawal Scale
nAChR	: Nicotinic Acetylcholine Receptor
NCI	: National Cancer Institute
NHIS	: National Health Interview Survey
NIDA	: National Institute on Drug Abuse
NYTS	: National Youth Tobacco Survey
NZ	: Nouvelle-Zélande
PHCC	: Public Health Communication Centre
PMSLT	: Proportional Multi-State Life Table
PMT	: Putrescine N-Methyltransferase
PMTA	: Premarket Tobacco Product Application
PNLT	: Plan National de Lutte contre le Tabac
QPT	: Quinolinate Phosphoribosyltransferase
QSU	: Questionnaire of Smoking Urges
RCT	: Randomized Controlled Trial (essai contrôlé et randomisé)
SEO	: Smokefree Enforcement Officers
TPD	: Tobacco Products Directive
UETPC	: Unité d'évaluation des risques liés aux produits du tabac et produits connexes
VLN	: Very Low Nicotine (produit de 22 <sup>nd</sup> century)
VLNC	: Very Low Nicotine Cigarette (cigarette à teneur réduite en nicotine)

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation des travaux

## 1.1 Contexte

Le tabagisme constitue un problème de santé publique majeur en France. Chaque année, il est responsable de près de 75 000 décès (Bonaldi, Boussac, et Nguyen-Thanh 2019) et engendre un coût social estimé à plus de 150 milliards d'euros, soit environ 5 % du produit intérieur brut (Kopp 2023). Pour faire face à cette situation préoccupante, les pouvoirs publics ont déployé, depuis les années 1970, une série de mesures visant à limiter la consommation de tabac : avertissements sanitaires (Veil 1976), interdictions de publicité et de consommation dans les lieux publics (Evin 1991), hausse progressive des prix et mise en place du paquet neutre (*Loi n° 2016-41 - Article 27* 2016).

Malgré ces efforts et une diminution du nombre de fumeurs, le tabagisme reste solidement ancré dans la société française. En effet, en 2023, 23 % des adultes fument encore quotidiennement (Pasquereau et al. 2024a)<sup>1</sup>. Cette persistance interroge l'efficacité des stratégies actuelles de lutte contre le tabac, notamment au regard de la complexité de la dépendance nicotinique, qui mêle des déterminants biologiques, psychologiques, sociaux et culturels. Dans ce contexte, de nouvelles approches doivent être envisagées pour compléter ou renouveler les leviers d'action.

C'est dans cette perspective qu'émerge la proposition d'introduire des cigarettes à teneur réduite en nicotine (VLNC), une stratégie innovante qui vise à agir directement sur le produit, en réduisant son potentiel addictif. Comme le soulignent (Ruokolainen et al. 2024), la réduction de la teneur en nicotine constituerait aujourd'hui l'une des interventions les mieux étayées par la littérature scientifique, et représenterait un levier prometteur pour diminuer durablement la prévalence tabagique.

L'intérêt pour les VLNC s'inscrit dans une dynamique internationale, plusieurs pays ayant exploré ou initié cette mesure. La Nouvelle-Zélande avait adopté, début 2023, une législation ambitieuse visant à instaurer un seuil de nicotine réduit, mais cette mesure a été abrogée avant son entrée en vigueur, le 6 mars 2024, pour des raisons politiques et économiques. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a récemment annoncé sa volonté d'introduire une réglementation limitant drastiquement la teneur en nicotine des produits du tabac combustibles (FDA 2025). Le Canada a, quant à lui, exploré la faisabilité de fabrication de tels produits dès 2016 et a sollicité l'industrie sur les aspects techniques et économiques de leur mise en œuvre en 2018 (Government of Canada 2018). Enfin, l'Australie a annoncé, dans le cadre de sa stratégie nationale de lutte contre le tabac 2023-2030, suivre de près les développements internationaux et explorer la faisabilité de cette politique (Commonwealth of Australia 2023). Même si une telle mesure n'a encore jamais été mise en place, ces exemples illustrent un intérêt croissant à l'échelle mondiale pour la réduction de la teneur en nicotine dans les cigarettes comme levier de santé publique.

En France, cette orientation est intégrée au Plan national de lutte contre le tabac (PNLT) 2023-2027 (Ministère de la santé 2023), qui vise l'émergence d'une « première génération

<sup>1</sup> 18,2 % en 2024 d'après les résultats les plus récents (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2025/forte-baisse-du-tabagisme-en-france-en-10-ans-4-millions-de-fumeurs-quotidiens-en-moins> ).

sans tabac » d'ici 2032, soit une prévalence du tabagisme inférieure à 5 % chez les personnes nées à partir de 2014. L'action n°4 du plan<sup>2</sup> prévoit ainsi d'expertiser la diminution de la teneur en nicotine autorisée dans les produits du tabac, dans le but de réduire leur attractivité et de prévenir l'entrée dans la dépendance nicotinique, notamment chez les jeunes.

## 1.2 Objet de la demande

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) le 31 mars 2025 afin d'évaluer la faisabilité de la diminution de la teneur en nicotine autorisée dans les produits du tabac commercialisés en France.

Cette demande s'inscrit dans une démarche de santé publique visant à réduire l'initiation au tabagisme et limiter la dépendance à la nicotine au sein de la population.

L'expertise demandée s'articulera autour des objectifs suivants :

- réaliser une analyse critique de la littérature scientifique disponible sur les VLNC et l'audition de spécialistes ;
- étudier les expérimentations ou politiques publiques similaires mises en œuvre à l'étranger, notamment en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis, afin d'en tirer les enseignements pertinents pour le contexte français ;
- fournir des éléments de réflexions sur l'acceptabilité sociale, les contraintes réglementaires et les autres conséquences anticipées de la mise en place d'une telle mesure en France. Ils serviront de base à des futures recommandations pour une évaluation approfondie des impacts sanitaires et économiques de celle-ci.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Cet appui scientifique et technique a été réalisé en interne au sein de l'unité « Évaluation des risques liés aux produits du tabac et produits connexes » (UETPC) de la direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses.

Le rapport d'expertise se fonde sur des auditions de personnalités extérieures ainsi qu'une revue narrative de la littérature sur les questions de dépendance tabagique, produits du tabac à teneur réduite en nicotine, expérimentations et évaluations de mesures de santé publique. Les équations de recherche dans les bases Scopus et Pubmed utilisées sont les suivantes.

■ Pour la recherche sur la nicotine et les phénomènes de dépendance :

("Nicotine"[MeSH] OR nicotine[Text Word]) AND ("Tobacco Use Disorder"[MeSH] OR "Craving"[MeSH] OR "Behavior, Addictive"[MeSH] OR dependenc\*[Text Word] OR addict\*[Text Word] AND ("Neurobiology"[Text Word] OR "Brain"[MeSH] OR "Dopamine"[MeSH] OR "Reward System"[Text Word] OR "Receptors, Nicotinic"[MeSH]) AND ("2019/01/01"[Date - Publication] : "2024/12/31"[Date - Publication]) AND (meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])

<sup>2</sup> « Diminuer l'attractivité des produits du tabac et du vapotage »

■ Pour la recherche sur les produits du tabac à teneur réduite en nicotine :

( TITLE ( "smok\*" ) OR TITLE ( "tobacco" ) OR TITLE ( "cigarette\*" ) OR TITLE ( "nicotine" ) ) AND  
( TITLE-ABS-KEY ( "low nicotine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "reduc\* nicotine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "VLNC\*" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "nicotine reduc\*" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "nicotine level" ) OR  
TITLE-ABS-KEY ( "maximum nicotine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "nicotine standard" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "nicotine regulation" ) )

Les conclusions et recommandations du rapport ont été discutées avec le comité d'experts spécialisé « analyse socio-économique » (CES ASE) lors des séances du 11 septembre et du 14 octobre 2025, à partir de la proposition d'une experte rapporteure.

## 1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par ses agents et les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations publiques d'intérêts des agents et experts sont consultables sur le site Internet mis en place par le ministère chargé de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr/>).

## 2 La dépendance tabagique

Afin d'évaluer le potentiel des cigarettes à très faible teneur en nicotine, il est essentiel de comprendre les mécanismes complexes qui sous-tendent la dépendance tabagique. En effet, si les dangers du tabac sont aujourd'hui largement connus, cela ne suffit pas à enrayer sa consommation. Une majorité des fumeurs quotidiens (59 %) expriment une forte envie d'arrêter, tandis qu'un quart environ prévoit d'arrêter dans les six prochains mois et 30 % ont déjà tenté au moins une semaine d'arrêt dans l'année écoulée (Guignard et al. 2023) : cette diversité des profils montre que certains fumeurs sont fortement dépendants de la nicotine, mais n'envisagent pas pour autant l'arrêt du tabac. Cette réalité met en évidence les limites des approches classiques de lutte contre le tabagisme, souvent centrées sur l'information ou la volonté individuelle, et souligne la nécessité d'intervenir également plus directement sur le produit lui-même, en réduisant la teneur en nicotine afin d'en affaiblir le pouvoir addictif. Il convient donc d'examiner les fondements cliniques de cette dépendance tabagique, les facteurs qui en modulent l'apparition, ainsi que les substances qui en assurent le maintien.

### 2.1 Définition clinique et critères diagnostiques de la dépendance tabagique

La dépendance au tabac, ou trouble de l'usage du tabac, est une affection chronique caractérisée par une perte de contrôle de la consommation, une compulsion à consommer malgré les conséquences négatives, et une difficulté à interrompre l'usage. Cette addiction, reconnue par les grandes classifications internationales (telles que le DSM-5 et la CIM-11), s'inscrit dans la catégorie des troubles liés à l'usage de substances, au même titre que l'alcool ou les opioïdes. Le terme *addiction* est ici employé au sens large, incluant la dépendance physiologique et comportementale. Sur le plan clinique, la dépendance renvoie principalement aux mécanismes neurobiologiques et aux symptômes du sevrage, tandis que l'addiction désigne le trouble comportemental résultant de cette dépendance et de facteurs psychologiques ou sociaux associés.

Sur le plan diagnostique, l'addiction repose sur un ensemble de critères cliniques traduisant l'emprise progressive de la substance sur le comportement et le fonctionnement global de l'individu. Parmi les signes caractéristiques, on retrouve :

- une consommation plus importante ou plus longue que prévu ;
- des tentatives répétées mais infructueuses de réduire ou d'arrêter ;
- un temps considérable consacrée à l'obtention ou à l'usage du tabac ;
- une envie impérieuse de fumer (craving) ;
- l'usage répété entraînant un manquement aux obligations professionnelles, scolaires ou familiales ;
- la poursuite de la consommation malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels causés ou aggravés par le tabac ;
- l'abandon ou la réduction d'activités importantes au profit du tabagisme ;
- l'usage dans des situations où cela présente un danger physique (ex : fumer au lit) ;
- la poursuite de l'usage malgré une connaissance des dommages physiques ou psychologiques ou sociales qu'il engendre ;

- la tolérance, nécessitant des quantités croissantes pour obtenir l'effet désiré ;
- des symptômes de sevrage à l'arrêt ou à la réduction de la consommation.

Le diagnostic est posé en présence d'au moins deux de ces critères sur une période de douze mois, avec une intensité suffisante pour entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement (World Health Organization 2020; West 2004). Plus le nombre de critères remplis est élevé, plus la sévérité du trouble est considérée comme importante.

Dans la pratique, ces définitions cliniques sont souvent complétées par des outils d'évaluation standardisés, en particulier le Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). Ce questionnaire est utilisé pour quantifier l'intensité de la dépendance à travers des indicateurs simples tels que le délai entre le réveil et la première cigarette, le nombre de cigarettes consommées par jour, ou la difficulté à s'abstenir dans des lieux non-fumeurs (Heatherton et al. 1991). Bien qu'il ne prenne pas en compte l'ensemble des dimensions psychologiques ou sociales, il constitue un repère clinique utile pour guider la prise en charge.

La dépendance tabagique est aujourd'hui considérée comme une pathologie du système de la récompense et du contrôle exécutif. Elle implique une dérégulation persistante des circuits dopaminergiques du cerveau, associée à des modifications neuro-adaptatives dans les régions impliquées dans la motivation, l'inhibition et la mémoire émotionnelle (Volkow, Michaelides, et Baler 2019; Everitt et Robbins 2005). Ces altérations expliquent non seulement la compulsion à consommer, mais aussi la grande fréquence des rechutes, même après une période prolongée d'abstinence.

Au-delà des mécanismes biologiques, la dépendance au tabac résulte d'un ensemble de facteurs intriqués. Les dimensions psychologiques (automatismes comportementaux, gestion des émotions, biais cognitifs) et sociales (influences de l'environnement, normes culturelles, accessibilité du produit) jouent un rôle majeur dans l'initiation, le maintien et les rechutes. Cette complexité justifie l'adoption d'un modèle biopsychosocial intégré, aujourd'hui largement reconnu dans la compréhension des addictions. Ce cadre permet une approche plus globale du trouble, en tenant compte de la singularité des trajectoires individuelles et en reliant les dimensions biologiques, psychologiques et sociales aux stratégies de prévention, de dépistage et de sevrage (Engel 1977; Adler 2009).

## 2.2 Facteurs modulant la vulnérabilité à la dépendance

La susceptibilité individuelle à la dépendance tabagique résulte de l'interaction dynamique entre facteurs biologiques, développementaux, psychosociaux et environnementaux. L'hétérogénéité observée dans les trajectoires d'usage du tabac, de l'expérimentation occasionnelle à la dépendance sévère, reflète en grande partie l'influence conjointe de ces déterminants et de leurs associations.

**Facteurs génétiques** : les études de jumeaux et les analyses d'association génétique indiquent que près de 50 % de la variance dans le risque de dépendance tabagique est d'origine héréditaire (True et al. 1997; Xian et al. 2003). Des polymorphismes dans les gènes codant pour les récepteurs nicotiniques (notamment CHRNA5 et CHRNA3) et pour les enzymes du métabolisme nicotinique (comme CYP2A6) influencent la sensibilité à la nicotine et la vitesse de son élimination (Munafò et al. 2004). Une métabolisation lente par le CYP2A6, par exemple, est associée à une exposition prolongée à la nicotine et à une moindre dépendance, facilitant parfois le sevrage spontané (Jones et al. 2022).

**Âge d'initiation** : l'expérimentation tabagique à un âge précoce, notamment à l'adolescence, constitue un facteur de risque majeur. Les études animales montrent qu'une exposition à la nicotine durant cette période perturbe le développement du cortex préfrontal et entraîne des altérations durables des fonctions cognitives et émotionnelles (Yuan et al. 2015; Leslie 2020). Ces perturbations augmentent la sensibilité aux effets renforçant de drogues, favorisant ainsi une plus grande vulnérabilité aux addictions à l'âge adulte (Kelley et Rowan 2004; McQuown, Belluzzi, et Leslie 2007).

**Contexte familial** : le contexte familial et social joue un rôle fondamental. Grandir dans un environnement où le tabagisme est courant, en particulier lorsqu'un ou plusieurs parents sont fumeurs, augmente significativement la probabilité d'expérimentation et de passage à un usage régulier (Leonardi-Bee, Jere, et Britton 2011). De plus, l'exposition à des événements traumatisques précoces (abus, négligence, maltraitance, instabilité affective) est fortement associée à une vulnérabilité accrue aux addictions, y compris au tabac (Anda et al. 1999) sans que le lien de causalité puisse être considéré comme établi dans tous les cas.

**Conditions socio-économiques** : le statut socio-économique constitue un facteur structurel déterminant de vulnérabilité. Les populations défavorisées présentent des taux de tabagisme significativement plus élevés, une dépendance plus intense et une moindre réussite dans les tentatives de sevrage (Barbeau, Krieger, et Soobader 2004). Le tabac apparaît dans ces contextes comme un régulateur psychologique face aux conditions de vie difficiles, au stress chronique, à la précarité ou à l'isolement social. Par ailleurs, l'accès aux soins, la densité de points de vente de tabac, ou la faible exposition aux campagnes de prévention, peut renforcer ces inégalités. Cette dimension sociale de l'addiction souligne la nécessité d'aborder le tabagisme non seulement comme un choix individuel, mais aussi comme un phénomène inscrit dans des logiques d'injustice sociale.

**Santé mentale** : il existe une association entre tabagisme et certains troubles psychiatriques. Les individus souffrant de dépression, d'anxiété, de troubles bipolaires ou de schizophrénie ou de troubles du neurodéveloppement tels que le TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) présentent des taux de tabagisme plus élevés et des formes plus sévères de dépendance (Lasser et al. 2000; Wilens et al. 2008). Ces associations peuvent refléter à la fois des mécanismes partagés (neurobiologie du circuit de la récompense) et des usages de la nicotine comme tentative d'auto-régulation émotionnelle.

La vulnérabilité individuelle à la dépendance, façonnée par des facteurs biologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux, influence à la fois l'initiation et le maintien du tabagisme. Réduire la teneur en nicotine pourrait constituer une stratégie essentielle pour limiter le pouvoir addictif du tabac et mieux protéger les populations les plus vulnérables.

## 2.3 Les substances impliquées dans la dépendance tabagique

Les facteurs de vulnérabilité ne suffisent toutefois pas à expliquer la persistance de l'usage du tabac ; il convient également d'explorer la nature des substances présentes dans les produits du tabac, et leur rôle dans l'addiction.

### 2.3.1 La nicotine : le moteur de la dépendance

La nicotine constitue le principal élément addictif présent dans le tabac (Henningfield, London, et Pogun 2009). En se fixant aux récepteurs cholinergiques nicotiniques (nAChR), elle déclenche une libération rapide de dopamine, produisant une sensation immédiate de récompense et renforçant le comportement de consommation (Benowitz 2009). L'action de la nicotine est également amplifiée par d'autres effets neurochimiques comme l'augmentation du glutamate et la diminution du GABA, qui intensifient davantage la production de dopamine (Mansvelder et McGehee 2002; Tolu et al. 2013). Ce mécanisme complexe induit une neuro-adaptation rapide, responsable du développement de la tolérance et des symptômes de sevrage lors de l'arrêt.

### 2.3.2 Les inhibiteurs de la monoamine oxydase : les amplificateurs

Cependant, la nicotine ne constitue pas l'unique composant biochimique impliqué dans la dépendance tabagique. La fumée de tabac contient également des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), notamment des alcaloïdes  $\beta$ -carboliniques comme l'harmane et la norharmane, qui réduisent l'activité des enzymes MAO-A et MAO-B (Fowler et al. 1998). Cette inhibition prolonge la disponibilité des monoamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine) dans le cerveau (Fowler et al. 2003), amplifiant ainsi les effets renforçant de la nicotine et contribuant à la persistance de la consommation. Cette synergie pharmacologique entre nicotine et IMAO renforce le potentiel addictif du tabac fumé.

### 2.3.3 Les alcaloïdes mineurs : les complices discrets de la nicotine

En plus de la nicotine, la feuille de tabac contient d'autres alcaloïdes, dits « mineurs », car présents en quantité plus faible, parmi lesquels figurent la nornicotine, l'anabasine, l'anatabine, la myomisine et la cotinine. Bien qu'ils ne représentent qu'environ 2 à 6 % des alcaloïdes totaux du tabac (Chen et al. 2005), certains de ces composés possèdent des effets pharmacologiques propres : la nornicotine et l'anabasine, par exemple, peuvent activer le système de récompense cérébral, bien que moins puissamment que la nicotine (Harris et al. 2015). D'autres, comme la cotinine ou l'anatabine, semblent pas ou peu renforçant lorsqu'ils sont administrés seuls (Harris et al. 2015). En revanche, combinés à la nicotine, ces composés peuvent en amplifier les effets comportementaux, traduisant une possible synergie (Clemens et al. 2009). Celle-ci pourrait s'expliquer par une action sur les récepteurs nicotiniques ou une modulation de son métabolisme. À titre d'exemple, la nicotyrine inhibe l'enzyme CYP2A6, prolongeant la présence de nicotine dans l'organisme (Denton, Zhang, et Cashman 2004; Abramovitz et al. 2015).

Ainsi, les recherches ont établi que la nicotine est la principale substance responsable de l'addiction au tabac, même si d'autres composants peuvent en renforcer le pouvoir addictif. Diminuer sa concentration dans les cigarettes pourrait donc à la fois réduire la dépendance chez les fumeurs actuels et limiter le risque d'addiction chez les nouveaux consommateurs. C'est sur ce constat que se fondent les premières expérimentations mises en place à grande échelle de cigarettes à très faible teneur en nicotine. L'étude des expériences internationales en matière de VLNC permettront ainsi d'analyser l'application d'un tel principe.

Il convient de rappeler que les cigarettes à très faible teneur en nicotine ne sont pas moins nocives que les cigarettes conventionnelles : elles produisent la même fumée毒ique et présentent les mêmes risques sanitaires. Leur spécificité tiendrait uniquement à la réduction du potentiel addictif lié à la nicotine.

### 3 Expériences internationales

La réduction de la teneur en nicotine constitue donc un levier d'action clé, car elle cible la principale composante pharmacologique de la dépendance. Si la nicotine reste l'agent addictif majeur, d'autres facteurs (sensoriels, comportementaux et neurobiologiques) participent également au maintien de l'addiction (Domino et al. 2013; Johnson, Bickel, et Kirshenbaum 2004). Cela explique l'intérêt croissant porté aux VLNC dans différents pays. Pourtant, peu d'États ont jusqu'à présent tenté d'instaurer ce type de mesures. Quelques initiatives ont été lancées, mais à des degrés d'ambition et d'engagement variables : en Nouvelle-Zélande, une politique publique volontariste a été envisagée puis abandonnée, tandis qu'aux États-Unis, les premières expérimentations ont été menées par des industriels du tabac dans une logique avant tout commerciale.

#### 3.1 La Nouvelle-Zélande : une loi abrogée

Parmi les expériences internationales en matière de VLNC, le cas néo-zélandais est sans doute le plus abouti sur le plan législatif, bien qu'il n'ait pas été mené à terme. Avant d'analyser les mesures concrètes envisagées et les raisons de son abrogation, il est important de revenir sur la manière dont ce projet s'est construit. Cette partie s'appuie grandement sur l'entretien mené avec Janet Hoek, professeure en santé publique à l'Université d'Otago, spécialiste des politiques de lutte anti-tabac.

##### 3.1.1 La genèse du projet de loi

L'idée de réduire la teneur maximale en nicotine des cigarettes en Nouvelle-Zélande s'est développée progressivement, portée par un ensemble de recherches scientifiques et par un contexte politique propice.

###### 3.1.1.1 Des études scientifiques et un plan d'action

Dans ce cadre, le groupe ASPIRE Aotearoa a joué un rôle central. Créée en 2011, cette collaboration interdisciplinaire réunit des chercheurs en santé publique, droit, communication et épidémiologie, mobilisés pour soutenir l'objectif national de faire de la Nouvelle-Zélande un pays sans tabac d'ici 2025 (New Zealand Government 2011). Co-dirigé par Janet Hoek, le groupe dispose d'une expertise reconnue dans la conception et l'évaluation de politiques visant à réduire l'attrait, l'accessibilité et le caractère addictif des produits du tabac. Il travaille en étroite collaboration avec les décideurs publics, les communautés et les acteurs de terrain, afin que ses travaux aient un impact concret, notamment auprès des jeunes et des populations les plus touchées par les inégalités. Constatant l'absence de mesures concrètes pour atteindre l'objectif annoncé en 2011, ASPIRE Aotearoa a pris l'initiative, en 2021, de concevoir un plan stratégique détaillé à l'attention du ministère de la Santé, incluant notamment la proposition de réduire la teneur maximale en nicotine des produits du tabac (Ministry of Health NZ 2021).

Voici les principales sources sur lesquelles ASPIRE Aotearoa a fondé son travail :

- des essais cliniques contrôlés randomisés, menés aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande, qui ont montré que les cigarettes très faiblement nicotinées entraînent une

baisse progressive de la dépendance et une diminution de l'intensité du tabagisme (Dorothy K. Hatsukami et al. 2010; Walker et al. 2019; 2015; Donny et al. 2015) ;

- les « Tobacco Documents », issus de l'industrie du tabac elle-même, qui ont révélé que la nicotine était utilisée de manière stratégique par les industriels pour fidéliser les consommateurs ;
- l'enquête ITC (International Tobacco Control) menée en Nouvelle-Zélande, qui a mis en lumière un large soutien des fumeurs à une politique de réduction de la nicotine (Edwards, Johnson, et al. 2021; D. Hammond et al. 2023). Cette enquête a notamment permis de recueillir des témoignages montrant que beaucoup voyaient dans cette mesure une aide précieuse pour arrêter de fumer ;
- une concertation nationale élargie, rassemblant chercheurs, professionnels de santé et représentants des communautés māories, qui s'est tenue dans le cadre des travaux du groupe ASPIRE. Elle a permis d'élaborer une série de recommandations, parmi lesquelles figurait notamment la mesure de dénicotinisation des cigarettes.

### 3.1.1.2 Une opportunité politique et une modélisation

L'occasion de transformer cette ambition en politique publique s'est présentée grâce à deux éléments déterminants :

- d'une part, l'élection d'un gouvernement majoritaire, une configuration institutionnelle rare en Nouvelle-Zélande, qui a permis de légiférer rapidement, en limitant les résistances et blocages parlementaires ;
- d'autre part, la nomination d'Ayesha Verrall, au poste de ministre de la Santé, qui a joué un rôle clé, celle-ci étant fortement investie dans la lutte contre le tabagisme et ayant contribué activement à la rédaction du Smokefree Action Plan.

Suite à ces événements, le ministère de la Santé a fait appel à des modélisateurs pour anticiper les effets de la fixation d'un seuil maximal de nicotine dans les produits du tabac fumés. En combinant les données issues des essais cliniques et des avis d'experts, ils ont élaboré un modèle prédictif simulant l'impact de la mesure sur la consommation, l'arrêt et l'initiation tabagique, y compris avec un focus sur les populations les plus touchées. Ce modèle ne prend toutefois pas en compte le développement potentiel d'un marché parallèle de cigarettes non conformes (Ait Ouakrim et al. 2024). Ces projections portaient notamment sur l'évolution de la prévalence tabagique dans l'ensemble de la population, avec une attention particulière portée à la communauté māorie, davantage touchée par le tabagisme : en 2024, 14,7 % des Māoris fumaient quotidiennement, contre seulement 6,1 % des personnes d'origine européenne (Ministry of Health NZ 2024).

Ces éléments combinés ont conduit à l'adoption, le 1<sup>er</sup> janvier 2023, d'une loi intégrant un ensemble de mesures de lutte contre le tabagisme, dont la dénicotinisation.

### 3.1.2 **Les modalités pratiques du plan néo-zélandais**

Après avoir présenté la genèse de la politique néo-zélandaise en matière de VLNC, il convient désormais d'examiner les modalités concrètes de sa mise en œuvre. Celles-ci reposent sur plusieurs piliers essentiels : la définition d'un seuil maximal précis de nicotine, la mise en place d'un système de contrôle efficace, ainsi qu'une planification stratégique dans le déploiement des différentes mesures.

### 3.1.2.1 Le seuil

L'un des éléments centraux de la politique néo-zélandaise est la fixation d'un seuil maximal de nicotine autorisée dans les produits du tabac fumés. Le gouvernement a établi ce seuil à 0,8 mg de nicotine par gramme de tabac (mg/g), soit une teneur environ dix fois inférieure à celle des cigarettes conventionnelles. On peut cependant remarquer que ce seuil est supérieur au seuil généralement admis dans la littérature scientifique pour définir les VLNC, qui se situe autour de 0,4 mg/g (Dorothy K Hatsukami, Xu, et Ferris Wayne 2022).

Cette décision a été guidée par plusieurs considérations pratiques et techniques. En particulier, le Technical Advisory Group chargé de conseiller le gouvernement a souligné la nécessité de prendre en compte les variations inévitables liées aux procédés de fabrication, aux lots de production et aux méthodes d'analyse. Un seuil plus bas, par exemple à 0,4 mg/g, aurait en pratique exigé des fabricants qu'ils produisent des cigarettes contenant des niveaux encore plus faibles, pour rester systématiquement sous la limite en cas de fluctuation.

Ce seuil de 0,8 mg/g a donc été conçu comme une limite maximale réaliste. Il permettait d'assurer le respect de la réglementation tout en préservant la faisabilité technique du produit et la collaboration des industriels.

### 3.1.2.2 Le système de contrôle et surveillance

La mise en œuvre de cette politique nécessite également un système de contrôle et de surveillance rigoureux. En Nouvelle-Zélande, deux entités étaient appelées à jouer un rôle complémentaire dans ce cadre.

- D'une part, un Crown Research Institute (CRI), un institut public de recherche indépendant du gouvernement, aurait été chargé de veiller à la conformité des produits mis sur le marché. Déjà chargé de contrôler les niveaux de nicotine présents dans les liquides pour cigarettes électroniques (Fowles 2021), cet institut aurait vu son champ d'action élargi pour inclure l'analyse et la vérification des teneurs en nicotine des cigarettes commercialisées, afin de garantir le respect de la nouvelle réglementation.
- D'autre part, les Smokefree Enforcement Officers (SEO), agents déjà mobilisés pour assurer le respect de l'interdiction de vente de tabac aux mineurs (Ministry of Health NZ 2023), auraient renforcé la surveillance des points de vente légaux, notamment les buralistes, par des contrôles aléatoires. Ce dispositif visait à prévenir l'introduction de produits non conformes dans le circuit officiel de distribution.

De plus, il convient de remarquer que, du fait de la situation géographique de la Nouvelle-Zélande, le risque de développement d'un marché illicite de cigarettes conventionnelles est relativement limité. En tant qu'île, la Nouvelle-Zélande ne partage pas de frontière terrestre avec des pays aux réglementations plus souples, ce qui limite mécaniquement les possibilités d'importations illégales. Les principales sources de tabac illicite identifiées sont issues de conteneurs en provenance de Chine et de Corée (Bullen et al. 2023), ce qui permet de concentrer les efforts de contrôle sur les ports et les douanes.

Dans cette optique, le gouvernement avait annoncé un renforcement des capacités de contrôle douanier, afin de permettre des inspections plus fréquentes et plus ciblées des cargaisons à risque. Si le risque de contournement de la loi existe toujours, notamment via des filières clandestines internes (Nip et al. 2024), l'insularité de la Nouvelle-Zélande constitue un avantage stratégique pour la maîtrise des flux et la prévention du marché noir, contrairement à des pays comme la France, exposés à un marché parallèle et des trafics transfrontaliers facilités par la libre circulation dans l'espace européen.

### 3.1.2.3 L'ordre des mesures

Si la dénicotinisation semblait être la mesure clé, elle n'a pourtant pas été la première à être mise en œuvre. Le gouvernement a décidé de commencer par la réduction du nombre de points de vente, dont l'application était prévue pour juillet 2024, tandis que la politique VLNC ne devait entrer en vigueur qu'en avril 2025.

Cette décision peut interroger, notamment parce que, selon Janet Hoek : « La dénicotinisation est sans doute la politique la plus importante. ». D'ailleurs, le Public Health Communication Centre (PHCC), dans un de ses briefings, avait souligné l'importance d'un ordre de mise en œuvre approprié des mesures. Selon ce document, il était fortement recommandé d'introduire la dénicotinisation avant de réduire le nombre de détaillants de tabac. En effet, la baisse de la prévalence et de la demande attendue à la suite de la dénicotinisation aurait diminué l'importance économique du tabac pour les détaillants, rendant ainsi plus acceptable et plus faisable l'introduction de restrictions sur le nombre de points de vente (Edwards et al. 2022).

Il est possible que ce choix d'ordre d'implémentation ait été dicté par des contraintes logistiques. A ce moment-là, aucune entreprise n'était peut-être en mesure de fournir des cigarettes VLNC à grande échelle. L'entreprise américaine, 22<sup>nd</sup> Century, spécialisée dans les modifications génétiques du tabac, qui produisait déjà ce type de cigarettes, aurait probablement eu besoin de temps pour augmenter sa production. Ce manque de disponibilité immédiate pourrait avoir pesé dans la décision du gouvernement, qui aurait alors choisi de commencer par d'autres mesures. Toutefois, cela reste une hypothèse.

### 3.1.3 Les raisons de l'abandon de la politique

Malgré son ambition et sa cohérence sur le plan de la santé publique, la politique de dénicotinisation néo-zélandaise n'a finalement pas été mise en œuvre. Plusieurs facteurs, principalement d'ordre politique et économique, ont conduit à son abandon. Cette section examine les raisons de cet échec et les réactions qu'il a suscité.

Les enquêtes d'opinion menées en Nouvelle-Zélande indiquaient un soutien majoritaire à l'objectif de créer une génération sans tabac ("Smokefree 2025"), avec un appui notable parmi les communautés les plus touchées, comme les Māoris. En revanche, certaines mesures précises, telles que la réduction obligatoire de la nicotine, faisaient l'objet de débats plus partagés, même si elles restaient globalement acceptées comme outil de santé publique.

Le principal tournant s'est produit à l'issue des élections de 2023. Le changement de majorité parlementaire a rapidement conduit au démantèlement des mesures prévues par le plan Smokefree 2025. Le nouveau gouvernement, dès son arrivée au pouvoir, a annoncé l'abrogation de la politique de réduction de la teneur en nicotine (Ministry of Health 2024), malgré l'avis des experts et des résultats des études scientifiques menées jusqu'alors.

Pour justifier cette décision, les membres du gouvernement ont mobilisé des arguments souvent repris par les industriels du tabac pour contrer toute tentative de régulation. Parmi ceux-ci figurent la crainte d'un développement du marché illicite, alimenté par des cigarettes non réglementées (Gallagher et al. 2021), ou encore l'accusation d'une politique jugée liberticide, assimilée à une forme de prohibition (Edwards, Hoek, et al. 2021). Ces éléments de langage, familiers dans les débats sur la régulation du tabac, ont été perçus comme un alignement préoccupant sur les positions de l'industrie (Hoek, Edwards, et Waa 2024).

À ces considérations politiques s'est ajoutée une justification d'ordre budgétaire. La ministre des Finances, Nicola Willis, a publiquement affirmé que l'abandon de la politique VLNC

permettrait de préserver les recettes fiscales générées par la vente de tabac (NZ Herald 2023a). Selon elle, ces fonds devaient contribuer au financement des baisses d'impôts promises pendant la campagne électorale. Cette déclaration, loin d'apaiser les critiques, a renforcé les soupçons de priorisation d'intérêts économiques au détriment de la santé publique.

Ce revirement a suscité de vives réactions. De nombreux chercheurs, professionnels de santé et militants anti-tabac ont exprimé leur indignation face à ce qu'ils considèrent comme une décision en contradiction avec les objectifs de santé publique. Des manifestations ont eu lieu, rassemblant de nombreux citoyens, qu'ils soient d'origine européenne ou Māoris, opposés à l'abandon du projet (NZ Herald 2023b).

Malgré cette mobilisation, le gouvernement est resté inflexible, mettant un terme à cette tentative pionnière de régulation de la teneur en nicotine des cigarettes conventionnelles.

### 3.1.4 Enseignements pour la France

L'expérience néo-zélandaise fournit plusieurs enseignements clés pour envisager une réduction de la teneur en nicotine en France. D'abord, elle montre qu'il est indispensable de s'appuyer sur des preuves scientifiques solides et d'associer dès le départ chercheurs, pouvoirs publics et communautés concernées, afin de garantir à la mesure à la fois rigueur, légitimité et acceptation sociale.

Ensuite, l'expérience met en lumière l'importance d'anticiper les contraintes techniques et industrielles. Le seuil choisi par la Nouvelle-Zélande (0,8 mg/g) reflète un compromis entre une réduction forte de la teneur en nicotine et la capacité des fabricants à produire ces cigarettes. Cet exemple invite donc à définir des objectifs réalistes pouvant être évolutifs, adaptés à la capacité du marché à s'ajuster, tout en maintenant l'ambition de la mesure.

Enfin, elle rappelle que sans un consensus politique large et stable, une telle mesure est vulnérable. L'abandon du projet néo-zélandais après un changement de majorité, principalement pour des raisons économiques à court terme, souligne la nécessité de construire, en amont, un socle de soutien transpartisan capable de résister aux alternances et à la pression des industriels du tabac. C'est une condition indispensable pour inscrire la dénicotinisation dans une stratégie de santé publique durable en France.

## 3.2 Les États-Unis : des initiatives des industriels

Le 15 janvier 2025, la FDA a annoncé son intention de réglementer la teneur en nicotine des cigarettes commercialisées aux États-Unis. Cette initiative, bien qu'inédite sur le plan réglementaire, n'est pas sans précédent : dès les années 1980, certains industriels avaient mis au point des cigarettes à teneur réduite en nicotine et tenté de les introduire sur le marché américain.

### 3.2.1 Philip Morris

Parmi eux, Philip Morris, avec le lancement des cigarettes Next, également connues sous le nom de De-Nic, constitue un exemple particulièrement instructif.

Entre 1989 et 1991, Philip Morris mène un test marketing dans six villes américaines pour un produit à très faible teneur en nicotine (« Next/De-Nic Executive Summary » 1997). Ce projet s'inscrit dans une stratégie visant à capter une clientèle de plus en plus préoccupée par les risques sanitaires liés au tabac. Le succès des cigarettes « light » et « ultra-light » révèle une demande pour des produits perçus comme moins nocifs. Next entend répondre à cette attente : en réduisant fortement la nicotine, elle vise à séduire des fumeurs soucieux de leur santé, cherchant une alternative « allégée » sans renoncer totalement à l'acte de fumer.

Le développement de Next repose sur un processus d'extraction de la nicotine du tabac, similaire à celui utilisé pour la décaféination du café (« Next Response Points to Reporters' Questions » 1990). L'objectif est de diminuer drastiquement la teneur en nicotine sans altérer la structure physique de la cigarette. Toutefois, ce traitement se heurte rapidement à d'importantes limitations sensorielles : perte d'arômes, altération de la texture et apparition de goûts parasites (« Concept Exploration and Product Research of De-Nic Cigarettes » 1994).

Malgré un investissement estimé à près de 100 millions de dollars, le test marketing de Next/De-Nic se solde par un échec commercial (« Next/De-Nic Executive Summary » 1997). Les ventes restent marginales, les points de vente peinent à écouler les stocks, et la notoriété du produit reste faible. Ainsi, la plupart des consommateurs ne connaît pas la marque ou, après l'avoir essayée, ne souhaite pas renouveler l'expérience (Clary 1989).

Face à ces résultats décevants, Philip Morris retire Next du marché dès 1991. Un rapport interne résume la décision en ces termes : « Minimal revenues (and dismal prospects for future revenue) balanced against considerable operating costs forced the unavoidable business decision to withdraw the product » [Des revenus minimes (et de sombres perspectives de revenus futurs), confrontés à des coûts d'exploitation considérables, ont conduit à la décision commerciale inévitable de retirer le produit] (« Next/De-Nic Executive Summary » 1997). L'échec est généralement attribué à l'insatisfaction sensorielle. Le National Smokers Panel attribue à Next une note d'acceptation globale de 4,9/10, un score considéré comme faible par les standards de l'industrie (Sudholt 1995). Les panels internes de Philip Morris confirment ces résultats, décrivant un goût perçu comme « acceptable » mais globalement insatisfaisant (Sudholt 1995). Certains consommateurs vont jusqu'à qualifier le produit d'insipide, le comparant à des feuilles de chou (« cabbage leaves ») ou le tournant en dérision (« I would get a hernia if I smoked it ») (Clary 1989).

Il est pourtant intéressant de noter qu'un certain nombre de fumeurs attirés par Next l'étaient précisément parce qu'ils voyaient en ce produit un moyen d'arrêter de fumer. Comme le souligne un document interne de 1994 : « A number of smokers contacted were also interested in Next as a means to quit smoking. Whether they succeed or not remains to be seen » [Un certain nombre de fumeurs contactés se sont également montrés intéressés par Next comme moyen d'arrêter de fumer. Reste à voir s'ils réussiront ou non] (« Concept Exploration and Product Research of De-Nic Cigarettes » 1994). Cet usage possible dans une démarche de sevrage aurait pu représenter une menace pour Philip Morris : si Next avait effectivement facilité l'arrêt du tabac, il aurait conduit à une diminution durable de la consommation de cigarettes, et donc à une perte de clients pour l'ensemble des produits du groupe. Il est donc plausible que cette perspective ait contribué à la décision stratégique de retirer Next du marché, car promouvoir un produit qui favorise l'abandon du tabac va à l'encontre des intérêts économiques à long terme de l'entreprise.

### 3.2.2 Vector Tobacco

Outre Philip Morris, une autre tentative notable de commercialisation de cigarettes à teneur réduite en nicotine est menée au début des années 2000 par la société Vector Tobacco Inc., filiale du groupe Vector Group Ltd. Entre 2002 et 2010, l'entreprise commercialise la marque Quest, une gamme de cigarettes pensée pour accompagner les fumeurs dans une démarche de sevrage tabagique.

La gamme Quest repose sur trois références distinctes, différenciées par leur teneur décroissante en nicotine par cigarette :

- Quest 1 : nicotine émise de 0,6 mg et teneur en nicotine de 8,9 mg (« low nicotine ») ;
- Quest 2 : nicotine émise de 0,3 mg et teneur en nicotine de 5,1 mg (« ultra-low nicotine ») ;
- Quest 3 : nicotine émise inférieure à 0,05 mg et teneur en nicotine de 0,6 mg (« nicotine-free »).

L'objectif affiché par l'entreprise était d'offrir aux consommateurs un produit leur permettant de réduire progressivement leur dépendance à la nicotine, à travers une progression par étapes clairement identifiée. Cette gradation constituait l'un des éléments centraux de la stratégie marketing de Vector (Fair Disclosure Financial Network Inc 2002).

Contrairement aux approches classiques d'extraction ou de filtration de la nicotine, Vector Tobacco a eu recours à du tabac génétiquement modifié pour concevoir les cigarettes Quest. Grâce à une manipulation du génome de la plante, la teneur en nicotine est drastiquement réduite dès la culture, tout en conservant l'apparence et la texture du tabac naturel. Cette approche permet d'obtenir une plante de tabac contenant jusqu'à 95 % de nicotine en moins que le tabac conventionnel, sans recourir à des traitements chimiques lourds.

Vector a lancé Quest dans plusieurs États du nord-est et du Midwest américain (notamment New York, New Jersey, Ohio et Illinois) dès janvier 2003. Le lancement s'est appuyé sur une campagne marketing, comprenant des annonces dans la presse régionale, des affiches publicitaires visibles en point de vente, ainsi qu'un packaging facilement identifiable : chaque paquet arborait un numéro (1, 2 ou 3) et une couleur associée à sa teneur en nicotine (« low nicotine », « extra low nicotine » ou « nicotine-free »). Bien que la marque Quest ne soit pas initialement présentée comme un dispositif médical de sevrage, Vector exprime dès le lancement son intention de solliciter l'approbation de la FDA à terme pour un tel usage (Fair Disclosure Financial Network Inc 2002), une fois les données cliniques suffisantes réunies. Dans cette perspective, la gamme Quest est intégrée à plusieurs protocoles de recherche clinique, notamment par l'équipe du docteur Jed Rose (Duke University), co-inventeur du patch nicotinique (Rose et Behm 2004).

Dans ce contexte, certains fumeurs se sont approprié la gamme Quest pour réduire progressivement leur consommation de nicotine (Parsley 2010). La gamme en trois niveaux, clairement identifiés, a permis aux fumeurs motivés d'engager une démarche d'arrêt par étapes. Bien que ces usages relèvent de pratiques individuelles non encadrées, ils témoignent d'une réception favorable du produit dans une perspective de sevrage. Cependant, cette dynamique est restée limitée. Plusieurs usagers ont souligné des défauts liés à l'expérience sensorielle, notamment un goût jugé peu satisfaisant (« Healthboards - Health Issues - Smoking Cessation: Quest cigarettes » 2002). La modification génétique du tabac, bien qu'efficace pour réduire la nicotine, a altéré les qualités organoleptiques du produit. De ce fait, les résultats commerciaux restèrent limités et la marque fut progressivement retirée du marché à partir de 2010.

### 3.2.3 22<sup>nd</sup> Century Group

Fondé à la fin des années 1990, le 22<sup>nd</sup> Century Group se distingue des autres industriels du tabac par son ancrage dans le domaine des biotechnologies. Depuis ses débuts, l'entreprise développe des plants de tabac génétiquement modifiés, dont la teneur en nicotine est drastiquement réduite grâce à l'inhibition de plusieurs gènes impliqués dans sa biosynthèse. Ce savoir-faire repose notamment sur la souche brevetée Vector 21-41, cultivée pour produire des feuilles de tabac contenant jusqu'à 95 % de nicotine en moins que le tabac conventionnel (Dewey et Xie 2013). En modulant la composition de ses mélanges, 22<sup>nd</sup> Century a ainsi mis au point une gamme variée de cigarettes à très faible teneur de nicotine, utilisée à des fins commerciales, cliniques et expérimentales.

Après avoir accordé sous licence son tabac génétiquement modifié à Vector Tobacco pour la fabrication des cigarettes Quest, 22<sup>nd</sup> Century décide au tournant des années 2010 de développer son propre produit à visée thérapeutique : la cigarette X-22. Conçue exclusivement à partir de tabac pauvre en nicotine<sup>3</sup>, elle est envisagée comme une aide au sevrage tabagique. Un essai clinique de phase II (n°NCT01400815) est ainsi lancé en 2011 pour évaluer l'efficacité du produit sur une période de quatre semaines (22nd Century Limited, LLC 2021). Cependant, l'étude échoue à démontrer une amélioration significative des taux d'abstinence comparée aux traitements standards. Faute de résultats concluants, le programme de développement clinique de X-22 est interrompu peu après.

Dans le même temps, 22<sup>nd</sup> Century initie un partenariat inédit avec plusieurs agences gouvernementales américaines : la FDA, le National Institute on Drug Abuse (NIDA), le National Cancer Institute (NCI) et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cette collaboration vise à développer une gamme de cigarettes destinées à la recherche, nommée Spectrum. Produites depuis 2011 et distribuées aux chercheurs via le Drug Supply Program du NIDA, la gamme Spectrum se décline en 24 modèles, mentholés ou non, avec huit niveaux de nicotine différents (Carmines et Gillman 2019). Le modèle le plus faiblement dosé contient environ 0,4 mg/g de nicotine, contre 15 à 20 mg pour les cigarettes conventionnelles. Les variations sont obtenues par des mélanges précis entre tabac génétiquement modifié et tabac conventionnel. Ces cigarettes sont utilisées dans de nombreuses études cliniques pour évaluer les effets comportementaux et physiologiques d'une consommation de tabac à teneur réduite en nicotine (T.T. Smith et al. 2019; Perkins et al. 2017; Allen et al. 2017).

En 2015, 22<sup>nd</sup> Century tente une première commercialisation grand public en Europe avec la marque Magic, testée dans plusieurs villes espagnoles. Distribuée par l'entreprise espagnole Aldista, la version commercialisée contient 95 % de nicotine en moins que les cigarettes conventionnelles (Ortin 2015). Comme l'expliquait John Sicignano, alors vice-président de 22<sup>nd</sup> Century, dans une interview accordée à Forbes (Rital 2017) : « Our plan was to roll out Magic more broadly, across Europe » [Notre plan était de déployer Magic plus largement, à travers l'Europe]. Toutefois, un changement réglementaire au sein de l'Union européenne a rapidement compromis cette stratégie : avec la révision de la directive 2014/40/UE sur les produits du tabac (TPD), les fabricants ne sont plus autorisés à indiquer la teneur en nicotine sur les paquets. « If you cannot tell the consumer that the cigarette is low-nicotine, we do not believe the product can be differentiated in the very competitive cigarette marketplace » [Si l'on ne peut pas informer le consommateur que la cigarette est à faible teneur en nicotine, nous pensons que le produit ne peut pas se démarquer sur un marché du tabac aussi concurrentiel], précisait Sicignano.

<sup>3</sup> Le site <https://xxiicentury.com> mentionne 95% de nicotine en moins que les cigarettes conventionnelles

Aux États-Unis, 22<sup>nd</sup> Century poursuit néanmoins ses efforts de développement. En 2015, la société soumet à la FDA une demande d'autorisation de mise sur le marché (premarket tobacco product application - PMTA) ainsi qu'une demande de reconnaissance de produit du tabac à risque modifié (modified risk tobacco product application - MRTPA) pour sa marque Pare, version commerciale des modèles NRC102 et NRC103 de la gamme Spectrum. À la suite des retours de l'agence, notamment sur la conception des études de perception nécessaires à l'obtention du statut MRTP, 22<sup>nd</sup> Century retire volontairement ses demandes afin de les compléter par de nouvelles études scientifiques et marketing.

Le 4 décembre 2018, 22<sup>nd</sup> Century dépose une nouvelle PMTA pour ses sa gamme VLN, qui est cette fois-ci autorisée par la FDA le 17 décembre 2019. Puis, en décembre 2021, elle franchit une étape majeure en obtenant la désignation de MRTP pour la gamme VLN, une première aux États-Unis pour des cigarettes combustibles. Ce statut reconnaît que le produit réduit effectivement l'exposition à la nicotine et peut contribuer à limiter la dépendance (Office of the Commissioner 2024). 22<sup>nd</sup> Century devient ainsi le premier fabricant de cigarettes autorisé à utiliser l'allégation : « Aide à réduire la consommation de nicotine ».

Depuis, l'entreprise a commencé à déployer les cigarettes VLN aux États-Unis. En avril 2022, elle a lancé un programme pilote à Chicago (Illinois) avec la chaîne de magasins Circle-K (Convenience Store News 2022). Puis, fin 2022, elle a étendu la distribution à plus de 1 450 magasins 7-Eleven au Texas, en Californie et en Floride (H. Hammond 2023). Malgré ces progrès, la part de marché des VLN reste pour l'heure marginale et leur distribution concentrée sur certains États. Les difficultés financières du groupe et son endettement illustrent à quel point la route est longue avant que les cigarettes à très faible teneur en nicotine ne s'imposent face aux cigarettes conventionnelles. Et sans réforme majeure du cadre réglementaire, ni incitation forte à leur adoption, leur diffusion à grande échelle en remplacement des cigarettes conventionnelles semble compromise.

### 3.2.4 Enseignements pour la France

L'expérience américaine souligne l'importance d'un cadre réglementaire adapté pour garantir le succès des cigarettes à très faible teneur en nicotine, en particulier lorsqu'elles continuent à coexister avec des cigarettes conventionnelles. Aujourd'hui, la directive européenne sur les produits du tabac (TPD) ne permet pas de mettre en avant la teneur réduite en nicotine, limitant ainsi la possibilité de différencier visuellement ce type de produit sur le marché.

Pour autant, la leçon majeure à tirer du cas américain est que la simple création d'une gamme de cigarettes à faible taux de nicotine, laissée en concurrence avec des cigarettes conventionnelles, est peu susceptible de produire des effets positifs pour la santé publique. Philip Morris, Vector Tobacco et 22<sup>nd</sup> Century ont tous montré qu'en l'absence de contraintes applicables à l'ensemble des cigarettes, la faible acceptation sensorielle du produit ainsi que la concurrence des cigarettes conventionnelles rendent difficiles son adoption à grande échelle.

Ainsi, c'est l'introduction d'une norme générale de taux maximal de nicotine applicable à toutes les cigarettes du marché qui apparaît comme le levier le plus pertinent. Ce choix, envisagé par la FDA, permettrait de créer un environnement où la faible dépendance devient la norme générale, réduisant ainsi durablement l'impact du tabagisme. Pour la France et l'Union européenne, cela reviendrait à ne conserver que les cigarettes à faible teneur en nicotine, ouvrant la voie à une réelle rupture vis-à-vis du tabac.

## 4 Efficacité de la mesure

Si l'analyse des expériences internationales a permis d'identifier les obstacles politiques, industriels ou sociaux auxquels peut se heurter une politique de réduction de la concentration en nicotine, elle ne permet pas d'en évaluer directement les effets concrets, aucun pays n'ayant encore mis en œuvre une telle mesure à grande échelle. Pour autant, la recherche scientifique offre des éléments précieux pour anticiper ses impacts potentiels. D'un côté, des essais cliniques ont évalué l'efficacité des cigarettes à très faible teneur en nicotine sur la consommation et la dépendance des fumeurs. De l'autre, des travaux de modélisation, fondés sur ces résultats, ont tenté d'estimer les effets d'une telle mesure appliquée à l'échelle d'un pays, en particulier sur le long terme.

### 4.1 Essais cliniques

Dans un premier temps, nous présentons les principaux essais cliniques ayant exploré les effets du remplacement des cigarettes conventionnelles par des VLNC chez les fumeurs.

#### 4.1.1 Méthodes des essais contrôlés randomisés

Les essais contrôlés randomisés (*randomized controlled trials*, RCT) portant sur les cigarettes à très faible teneur en nicotine présentent une diversité notable en termes de durée, de taille d'échantillon et de protocoles expérimentaux. Cette hétérogénéité reflète la variété des objectifs de recherche, des contextes cliniques étudiés et des approches méthodologiques adoptées.

##### 4.1.1.1 Durée des RCT

La durée des études varie de manière importante. Un grand nombre d'essais s'étendent sur des périodes relativement brèves. Par exemple, les études de Donny et al. (2015b) et Tidey et al. (2017; 2019) ont une durée de six semaines ; celle de Mercincavage et al. (2016) couvre trente-cinq jours, tandis que celle de Walker et al. (2015) s'étale sur douze semaines. D'autres recherches couvrent une période plus longue, comme l'étude de Hatsukami et al. (2018b), qui s'étend sur vingt semaines, ou celle de Benowitz et al. (2012), qui s'est déroulée sur deux ans. Cette diversité temporelle reflète des objectifs de recherche variés, certaines études visant des observations ponctuelles, d'autres s'inscrivant dans une perspective plus étendue. Toutefois, il convient de noter que même les suivis les plus longs (jusqu'à deux ans) demeurent relativement brefs au regard de la chronicité de la dépendance tabagique, du fait de l'intérêt scientifique récent porté à cette thématique.

##### 4.1.1.2 Nombre de participants

Les RCT incluent également des effectifs variables. Certaines mobilisent un nombre réduit de participants, comme Walker et al. (2015) avec 33 participants, ou Benowitz et al. (2012) avec 135 participants. D'autres incluent des échantillons plus larges, comme Donny et al. (2015b) avec 780 participants ayant complété l'étude, ou Hatsukami et al. (2018b) avec 1 250

participants. Cette variation d'échelle reflète des choix méthodologiques et logistiques propres à chaque protocole.

#### **4.1.1.3 Variété des protocoles et designs expérimentaux**

Les protocoles expérimentaux diffèrent selon les objectifs poursuivis. Certains comparent des stratégies de réduction progressive ou immédiate de la teneur en nicotine (Hatsukami et al. 2018b), tandis que d'autres évaluent l'effet de différents niveaux de nicotine, allant par exemple de 15,8 mg à 0,4 mg/g (Donny et al. 2015b). Walker et al. (2015) évaluent une réduction abrupte, tandis que Benowitz et al. (2012) testent une réduction progressive avec maintien d'un même niveau de nicotine pendant un mois.

Certains essais intègrent des traitements complémentaires, comme les substituts nicotiniques ou l'accompagnement comportemental. McRobbie et al. (2016) ont ainsi évalué l'effet de l'association entre VLNC et traitement de sevrage classique, et Hatsukami et al. (2013) ont étudié la tolérance et les effets de l'association patch nicotinique et VLNC.

D'autres études s'intéressent à des sous-populations spécifiques. Certaines se centrent sur des groupes considérés comme vulnérables, tels que des personnes souffrant de dépression (Tidey et al. 2017) ou des adolescents (Cassidy et al. 2019; 2021; 2023). D'autres études examinent également les différences de réponse selon le sexe (Vogel et al. 2014).

#### **4.1.2 Résultats des essais contrôlés randomisés**

L'ensemble des données issues des essais contrôlés randomisés menés sur les VLNC suggère que ces produits peuvent modifier le comportement tabagique et les niveaux de dépendance. Ci-dessous sont synthétisés les principaux effets démontrés dans ces essais : consommation, exposition aux toxiques, dépendance, cessation tabagique et effets secondaires.

##### **4.1.2.1 Réduction du nombre de cigarettes fumées**

Les essais randomisés ont mis en évidence une réduction notable du nombre de cigarettes fumées par jour (CPD). Dans l'étude fondatrice de Donny et al. (2015b), les participants assignés au groupe VLNC fumaient en moyenne 4 cigarettes de moins par jour après six semaines, comparativement à ceux du groupe contrôle. De manière similaire, Benowitz et al. (2012) ont constaté une baisse durable de la consommation sur une période de deux ans, particulièrement chez les utilisateurs de cigarettes mentholées. D'autres études, comme celles de Walker et al. (2015) ou Mercincavage et al. (2016), ont confirmé cette tendance, y compris chez les fumeurs non motivés à arrêter, ce qui suggère que la diminution de la consommation ne dépend pas uniquement d'une intention préalable de sevrage, mais résulte directement de la baisse du renforcement pharmacologique lié à la nicotine.

Par ailleurs, les données issues de la topographie du tabagisme (Cassidy et al. 2019; Mercincavage et al. 2016; Tidey et al. 2017) ne montrent pas de comportements compensatoires tels qu'une augmentation du nombre de bouffées, de leur durée ou de leur volume. Ces résultats suggèrent que la réduction du nombre de cigarettes à faible teneur en nicotine fumées ne s'accompagne pas d'une inhalation plus intense pour tenter de compenser la baisse de nicotine.

#### 4.1.2.2 Réduction de l'exposition aux substances toxiques

Les VLNC sont associées à une baisse significative des biomarqueurs d'exposition à divers produits de combustion du tabac. Les essais cliniques montrent une diminution des niveaux de monoxyde de carbone (CO), de nitrosamines spécifiques du tabac (notamment NNAL et NNK), de composés organiques volatils (acroléine, acrylonitrile, benzène) et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) chez les participants assignés aux VLNC par rapport aux groupes contrôles.

Dans un RCT de grande ampleur, Hatsukami et al. (2018b) ont montré que la réduction immédiate de la nicotine induisait une baisse plus marquée des biomarqueurs de toxicité qu'une réduction progressive ou une absence d'intervention. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs autres essais (Donny et al. 2015; Denlinger-Apte et al. 2019) et suggèrent qu'une réduction brutale de la nicotine ne provoque pas un maintien du niveau d'exposition via des ajustements comportementaux, mais conduit bien à une moindre absorption de toxiques.

Ainsi, la compensation n'a pas été observée de façon significative dans les essais contrôlés, et semble limitée aux situations où la réduction de nicotine est modérée et au-dessus du seuil de 0,4 mg/g (Hatsukami et al. 2015).

#### 4.1.2.3 Réduction de la dépendance nicotinique

Les VLNC réduisent la dépendance à la nicotine selon plusieurs indicateurs psychométriques validés. Ces indicateurs sont des questionnaires standardisés, conçus pour mesurer différentes facettes de la dépendance tabagique ainsi que du craving (envie de fumer) :

- Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) : questionnaire utilisé pour quantifier le degré de dépendance à la nicotine, en tenant compte notamment du nombre de cigarettes fumées par jour ainsi que du délai entre le réveil et la première cigarette ;
- Minnesota Tobacco Withdrawal Scale (MTWS) : échelle qui mesure l'intensité des symptômes de sevrage tels que l'irritabilité, l'anxiété, la difficulté de concentration ou l'agitation ;
- Questionnaire of Smoking Urges (QSU-Brief) : outil d'auto-évaluation permettant d'estimer la force du craving, c'est-à-dire du désir pressant de fumer ressenti par le participant ;
- Modified Cigarette Evaluation Questionnaire (mCEQ) : questionnaire qui mesure la satisfaction, le plaisir ainsi que les effets sensoriels liés à la consommation de cigarettes, permettant d'évaluer le renforcement positif du tabagisme.

Plusieurs RCT, notamment ceux de Donny et al. (2015b), Tidey, Cassidy, et Miller (2016), et Higgins et al. (2017), ont confirmé une diminution significative de la dépendance mesurée par ces outils psychométriques. Ce constat vaut également pour des groupes particulièrement vulnérables tels que les personnes atteintes de troubles psychiatriques ou de dépendance aux opioïdes.

#### 4.1.2.4 Effets sur l'abstinence et la cessation tabagique

Les données issues des essais cliniques montrent que les VLNC augmentent significativement la probabilité d'abstinence lorsque combinées à des aides au sevrage. McRobbie et al. (2016), dans un essai contrôlé, ont montré que l'utilisation de VLNC en parallèle d'un traitement de sevrage classique (accompagnement et substituts nicotiniques) augmentait les taux d'abstinence de 31 % à 51 % à 4 semaines (tous types de cigarettes). De manière

complémentaire, l'étude de Hatsukami et al. (2013) a révélé que l'association patch et VLNC était bien tolérée et associée à des taux d'abstinence comparables, voire supérieurs, aux traitements de sevrage classiques. L'étude de Vogel (Vogel et al. 2014) met en évidence que les VLNC peuvent jouer un rôle de soutien dans la cessation tabagique, notamment lorsqu'ils sont associés à des aides au sevrage classiques. Toutefois, des différences de genre ont été observées : les femmes semblent bénéficier davantage de l'usage exclusif des VLNC, tandis que les hommes répondent mieux au patch seul.

#### **4.1.2.5 Tolérance et effets secondaires**

Certains effets indésirables ont été observés lors de l'utilisation exclusive des VLNC, notamment :

- des altérations cognitives mineures (AhnAllen, Bidwell, et Tidey 2015; McClernon et al. 2016) ;
- une prise de poids modérée de l'ordre de 1 à 2 kg (Rupprecht et al. 2017) ;
- une moindre satisfaction rapportée par les fumeurs dans les évaluations subjectives (Veldheer et al. 2018; Mercincavage et al. 2017).

Toutefois, ces effets sont généralement transitoires ou évitables via la combinaison avec des substituts nicotiniques.

#### **4.1.3 Limites et biais potentiels**

Les études évaluant l'impact des cigarettes à très faible teneur en nicotine présentent certaines limites méthodologiques qu'il est important de souligner. Celles-ci concernent notamment le respect du protocole, le taux d'abandon ainsi que la représentativité des participants.

##### **4.1.3.1 Faible adhésion au protocole de l'étude**

Une des principales difficultés repose sur l'usage exclusif des cigarettes fournies par les chercheurs. Malgré des consignes claires, de nombreuses études rapportent que les participants continuent de consommer des cigarettes conventionnelles (« non-study cigarettes »). Ce phénomène est bien documenté, notamment par Donny et al. (2015b), Hatsukami et al. (2018b) ou Tidey et al. (2019), et peut masquer d'éventuels comportements compensatoires, où les participants tenteraient de maintenir leur apport habituel en nicotine en fumant davantage de cigarettes à faible teneur en nicotine.

Pour répondre à ce point, des études menées en résidence clinique, où l'accès à des cigarettes conventionnelles était totalement restreint, ont permis de clarifier la situation. Par exemple, (Donny, Houtsmailler, et Stitzer 2007) ont montré qu'en accès exclusif à des cigarettes à très faible teneur en nicotine pendant onze jours, la consommation quotidienne ainsi que le taux de monoxyde de carbone exhalé diminuaient significativement. De manière similaire, Smith et al. (2020) ont observé, lors d'une résidence de quatre jours où les participants avaient uniquement accès à des cigarettes VLNC, qu'il n'y avait pas d'augmentation du nombre de cigarettes fumées ni des biomarqueurs d'exposition à la fumée, suggérant que la compensation était peu probable lorsque l'offre était strictement contrôlée.

Ces résultats suggèrent que la faible adhésion observée dans les études réalisées en accès libre pourrait masquer l'impact réel des cigarettes à très faible teneur en nicotine. En effet, une meilleure adhésion apparaît elle-même associée à des effets bénéfiques en matière de

cessation : Giummo et al. (2024) montrent que le respect du protocole VLNC avant l'arrêt est associé à une augmentation de la confiance en l'abstinence, qui prédit à son tour une plus forte probabilité de maintien de celle-ci. Ainsi, les bénéfices d'une stratégie de cigarettes à faible teneur en nicotine pourraient, en contexte réel de restriction de l'offre, s'avérer plus importants que ce que suggèrent les études où l'accès à des cigarettes conventionnelles reste possible.

#### 4.1.3.2 Attrition (abandon des participants VLNC)

Le taux d'abandon est un autre facteur susceptible d'affecter la robustesse des résultats. Dans plusieurs études, on observe un taux de drop-out significativement plus élevé dans les groupes recevant les cigarettes à faible teneur en nicotine par rapport aux groupes contrôle. Par exemple, dans l'essai de Benowitz et al. (2012), 26 % des participants du groupe VLNC ont abandonné l'étude, contre seulement 9 % dans le groupe contrôle. L'analyse des causes de ces abandons montre que la majorité des participants quittant l'étude ont invoqué le goût désagréable ou la mauvaise qualité perçue des cigarettes fournies plus que la réduction en nicotine elle-même.

#### 4.1.3.3 Représentativité des participants

Enfin, la sélection des participants volontaires dans les essais contrôlés randomisés ne remet pas en cause la comparabilité entre groupes, mais limite la généralisation des résultats. En effet, ces volontaires présentent souvent des caractéristiques particulières (motivation accrue, niveau d'éducation plus élevé, absence de comorbidités) qui les distinguent de la population générale des fumeurs. Par exemple, dans l'étude de Benowitz et al. (2012), la majorité des participants étaient des personnes caucasiennes, ne présentant pas de comorbidités, ayant un haut niveau d'éducation et un niveau de dépendance supérieur à la moyenne, limitant la généralisation des résultats à des groupes tels que les fumeurs occasionnels, les jeunes, ou les personnes présentant des vulnérabilités sociales ou psychiatriques.

#### 4.1.4 **Enseignements pour la France**

Les essais cliniques réalisés à l'international apportent des preuves solides de l'efficacité théorique de la réduction de la teneur en nicotine des cigarettes. Considérés comme la référence en matière de recherche médicale, les essais contrôlés randomisés démontrent que la consommation de cigarettes à teneur réduite en nicotine permet de diminuer le nombre de cigarettes fumées par jour, de réduire le niveau de dépendance et de faciliter l'arrêt du tabac, notamment lorsqu'elle est associée à des traitements de substitution nicotinique et ce sans compensation significative du faible taux de nicotine. Il n'apparaît donc pas nécessaire de reproduire à l'identique ces études sur le sol français. L'enjeu majeur réside plutôt dans la manière de mettre en place cette mesure, afin de garantir que les effets positifs observés lors des essais cliniques puissent pleinement se concrétiser en conditions réelles.

### 4.2 **Modélisations**

Comme les essais cliniques randomisés ne mesurent que l'impact individuel de la consommation de VLNC, des modèles de simulation ont été développés pour évaluer l'effet populationnel d'une réglementation fixant un seuil maximal de nicotine dans les produits du

tabac. Les deux études les plus abouties, menées en Nouvelle-Zélande (Ait Ouakrim et al. 2024) et aux États-Unis (Apelberg et al. 2018), avaient pour but d'estimer les réductions potentielles de la prévalence tabagique et des gains sanitaires associés à une telle mesure. L'analyse de ces travaux est essentielle pour apprécier l'efficacité et les conséquences à long terme d'une telle politique de santé publique.

## 4.2.1 Méthode des modélisations

### 4.2.1.1 L'élicitation d'experts : fondement des hypothèses comportementales

Face à l'absence de données empiriques sur les effets à grande échelle d'une politique de réduction de la teneur en nicotine des cigarettes, les deux études s'appuient sur une méthode d'élicitation structurée d'experts pour estimer les effets comportementaux de la mesure. Cette technique permet de quantifier, sous forme de distributions probabilistes, les changements attendus en matière de cessation, d'initiation, de substitution vers d'autres produits nicotiniques (notamment les cigarettes électroniques) et d'usage dual (VLNC et cigarettes électroniques). Elle constitue le socle des hypothèses comportementales intégrées aux deux modèles.

Dans l'étude américaine, huit experts ont été sélectionnés selon des critères d'indépendance et de compétence. Pour chaque variable, ils ont fourni des estimations des différents paramètres utiles sous forme de centiles (5, 25, 50, 75 et 95) ainsi que des bornes minimale et maximale, distinguées selon le sexe et le moment (effets à court et moyen terme). Ces distributions ont été intégrées dans le modèle à l'aide d'une simulation Monte Carlo avec échantillonnage par hypercube latin, permettant de générer 8 000 combinaisons de scénarios. L'étude néo-zélandaise adopte une approche similaire pour ajuster les probabilités de transition entre statuts de consommation dans les différents scénarios testés, en fonction des effets estimés pour chaque politique envisagée.

### 4.2.1.2 Le modèle américain (Apelberg et al. 2018) :

Le modèle développé par Apelberg et al. (2018) repose sur un système dynamique discret simulant l'évolution de la consommation de produits nicotiniques au sein de la population américaine entre 2016 et 2100. Il initialise la population à partir des données de 2015, en la segmentant selon l'âge, le sexe et le statut tabagique (fumeur, ex-fumeur, utilisateur exclusif de produits non combustibles, utilisateur dual de cigarettes et cigarettes électroniques, etc.).

Le modèle fonctionne par cycles annuels. À chaque itération, il met à jour la composition de la population en tenant compte des flux démographiques (naissances, décès, immigration, émigration) et simule les transitions entre statuts tabagiques à l'aide de probabilités dérivées d'enquêtes nationales telles que le National Health Interview Survey (NHIS) et le National Youth Tobacco Survey (NYTS). Dans le scénario avec intervention politique, les probabilités de transition entre statuts tabagiques sont ajustées pour refléter les effets attendus de la réduction de la teneur en nicotine sur les comportements, tels qu'ils ont été estimés à partir des avis d'experts.

Le scénario de politique publique testé dans le modèle consiste en la mise en œuvre, à partir de 2020, d'un seuil maximal de nicotine dans toutes les cigarettes combustibles disponibles sur le marché américain. Cette définition inclut les cigarettes manufacturées, le tabac à rouler et les cigares de petit format. Les produits exclus de la régulation (cigarettes électroniques, tabac sans combustion, pipe à eau) sont considérés comme des substituts accessibles mais

non soumis à la contrainte de réduction de la nicotine. Le modèle permet ainsi de simuler les effets combinés de la politique sur la dynamique du tabagisme, en tenant compte des substitutions possibles au sein de l'univers des produits nicotiniques.

#### 4.2.1.3 Le modèle néo-zélandais (Ait Ouakrim et al. 2024) :

L'étude néo-zélandaise repose sur une architecture modulaire associant un modèle de Markov et un modèle de tables de mortalité proportionnelles multi-états (PMSLT). Le modèle de Markov simule les trajectoires de consommation de nicotine à partir de sept statuts possibles : fumeur exclusif, vapoteur exclusif, utilisateur dual, ex-fumeur vapoteur, ex-fumeur non-vapoteur, non-fumeur vapoteur, non-fumeur non-utilisateur. Les transitions entre ces statuts sont calculées chaque année, selon des probabilités étalonnées à partir des données d'enquêtes de santé néo-zélandaises recueillies entre 2013 et 2020. Le PMSLT permet, en parallèle, d'estimer les effets de ces trajectoires sur la morbidité et la mortalité.

La population modélisée est segmentée par âge, sexe et appartenance ethnique (Māoris et non-Māoris), ce qui permet une analyse différenciée des impacts en fonction des groupes sociaux. Le modèle intègre des hypothèses différentielles sur les risques sanitaires selon les produits consommés. Le vapotage est ainsi considéré comme significativement moins nocif que le tabac combustible, avec un risque relatif central fixé à 11 % de celui du tabac (plage d'incertitude de 5 % à 20 %).

Trois interventions principales sont intégrées au modèle : (1) la réduction de la nicotine dans les produits combustibles, (2) la réduction du nombre de points de vente, et (3) l'introduction d'une génération sans tabac, via l'interdiction de vente aux personnes nées après 2008. Chaque intervention est d'abord modélisée séparément, puis en combinaison, en ajustant à chaque fois les taux de transition comportementale en fonction d'une revue des études existantes et des estimations issues de l'élicitation d'experts.

#### 4.2.2 **Les résultats : des projections encourageantes**

Les résultats issus des modélisations américaines et néo-zélandaises convergent sur un point essentiel : la mise en œuvre d'une politique de réduction de la nicotine dans les cigarettes entraînerait une diminution marquée et rapide de la prévalence du tabagisme, accompagnée de gains considérables en santé publique, tant en termes de mortalité évitée que d'espérance de vie.

Dans le cas des États-Unis, le modèle développé par Apelberg et al. (2018) projetait qu'une réglementation imposant un seuil de nicotine à compter de 2020 entraînerait une baisse immédiate de la prévalence tabagique. Celle-ci passerait de 12,8 % à 10,8 % dès la première année, soit environ cinq millions de fumeurs en moins. Cinq ans après l'introduction de la mesure, ce sont treize millions de personnes supplémentaires qui auraient cessé de fumer, comparé au scénario de statu quo. L'effet à long terme est encore plus saisissant : d'ici la fin du siècle, environ 33 millions de personnes n'auraient jamais commencé à fumer grâce à cette politique. Ce changement de trajectoire comportementale se traduirait par l'évitement de 8,5 millions de décès prématurés liés au tabac et l'allongement cumulé de 134 millions d'années de vie dans la population américaine. La mesure se distingue donc par la rapidité de ses effets initiaux, mais aussi par ses bénéfices à long terme, en agissant à la fois sur la cessation et sur la prévention de l'initiation. Ces projections suggèrent que la dénicotinisation, même implémentée seule, pourrait représenter une intervention déterminante pour alléger durablement le fardeau sanitaire du tabagisme aux États-Unis.

En Nouvelle-Zélande, la modélisation conduite par Ait Ouakrim et al. (2024) analyse l'impact de la stratégie « Smokefree Aotearoa 2025 », articulée autour de trois piliers : la dénicotinisation des cigarettes, la réduction du nombre de points de vente, et la création d'une génération sans tabac. Le modèle estime que la réduction de la nicotine constitue le moteur principal des bénéfices attendus. En effet, la dénicotinisation représenterait à elle seule 97 % des 594 000 années de vie ajustées sur la santé (HALYs) gagnées à l'échelle nationale, dans le scénario complet. D'un point de vue épidémiologique, la prévalence du tabagisme connaîtrait une baisse spectaculaire entre 2022 et 2025 : chez les Māoris, elle passerait de 31,8 % à 7,3 %, tandis que chez les non-Māoris, elle diminuerait de 11,8 % à 2,7 %. L'objectif national de moins de 5 % de fumeurs serait ainsi atteint dès 2026 pour les hommes māoris et en 2027 pour les femmes māories. Outre les effets globaux sur la prévalence et la santé de la population, la modélisation néo-zélandaise met en lumière un impact significatif sur les inégalités en santé. Chez les personnes âgées de plus de 45 ans, le plan permettrait une réduction de 22,9 % de l'écart de mortalité toutes causes confondues entre femmes māories et non-māories, et une réduction de 9,6 % pour les hommes. Ces résultats illustrent la capacité d'une intervention structurelle sur l'offre de produits à contenir non seulement les dommages sanitaires, mais aussi les disparités sociales et l'impact du tabac.

#### 4.2.3 Les limites : des incertitudes persistantes

Les auteurs des deux études reconnaissent que, malgré la sophistication de leurs modèles, plusieurs limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats et leur application potentielle à des politiques publiques. Ces limites tiennent principalement à l'incertitude entourant les hypothèses comportementales, à la simplification de certains paramètres du système de consommation, ainsi qu'aux écarts entre la logique de modélisation épidémiologique et les réalités sociales dans lesquelles ces politiques pourraient s'inscrire.

Un premier point commun aux deux travaux réside dans le recours à l'élicitation d'experts pour estimer plusieurs paramètres déterminants, notamment l'effet d'une réduction de la nicotine sur les taux de cessation, d'initiation et de substitution vers d'autres produits. Si cette méthode constitue une ressource utile en l'absence de données empiriques solides, elle repose sur des jugements subjectifs, dont la variabilité se traduit par des intervalles d'incertitude parfois très larges dans les résultats.

Les deux études reconnaissent également ne pas avoir intégré certains éléments structurels du système de consommation susceptibles d'affecter les résultats. Ni l'impact potentiel d'un marché illicite de cigarettes, ni les évolutions de la disponibilité des produits nicotiniques alternatifs n'ont été intégrés dans les simulations. Ces facteurs pourraient pourtant influer significativement sur les comportements : en atténuant, en renforçant ou en détournant les effets attendus de la politique.

Les modèles présentent également des limites dans leur capacité à refléter la complexité des dynamiques sociales et culturelles propres à chaque pays. Le modèle américain repose sur des moyennes de population et n'intègre pas les inégalités sociales, raciales ou économiques dans l'exposition à la dépendance ou l'accès aux produits de substitution. Le modèle néo-zélandais, bien qu'il distingue explicitement les populations māories et non-māories, ne prend pas en compte les déterminants structurels du tabagisme chez les premiers, comme le racisme institutionnel, la marginalisation socio-économique ou l'histoire coloniale. Les auteurs néo-zélandais soulignent à ce titre un paradoxe : si la politique de dénicotinisation peut réduire les

inégalités de mortalité à moyen terme, elle ne s'attaque pas aux « causes fondamentales » du tabagisme chez les populations autochtones.

Enfin, les auteurs des deux modèles insistent sur le fait que leurs projections doivent être comprises comme des scénarios, et non comme des prédictions. En effet, elles sont valables uniquement si les hypothèses retenues se réalisent. Toute divergence dans la mise en œuvre (en termes de calendrier, d'ampleur de la régulation, etc.) pourrait produire des résultats très différents.

#### 4.2.4 Enseignements pour la France

Ces modélisations, malgré leurs limites, ont néanmoins constitué des références clés sur lesquelles les décideurs se sont appuyés pour plaider en faveur d'un seuil maximal de nicotine. En chiffrant précisément les gains potentiels en termes de prévalence tabagique, de non-entrée dans le tabagisme et années de vie gagnées, ces travaux ont permis d'illustrer le potentiel fort de la mesure. Ils ont ainsi contribué à l'adoption de la politique néo-zélandaise de dénicotinisation et ont constitué un argument de poids dans la décision de la FDA de proposer un seuil maximal de nicotine dans les produits du tabac aux États-Unis.

Pour autant, ces modèles restent spécifiques aux contextes américain et néo-zélandais, et leur transposition au cadre européen, et en particulier français, demanderait une adaptation importante. Tout d'abord, la France a une structure d'âge, une prévalence tabagique et des inégalités sociales qui lui sont propres, qu'il faudrait prendre en compte pour réaliser une modélisation française réaliste. Ensuite, dans l'hypothèse où la France serait le seul pays européen à appliquer un tel seuil, il semble difficile de faire une modélisation qui ignoreraît complètement le commerce parallèle.

## 5 Faisabilité de la mesure

Bien que les essais cliniques et les modélisations permettent d'anticiper les effets positifs potentiels d'une politique de réduction de la nicotine, il est important de souligner que les protocoles expérimentaux sur lesquels reposent ces analyses ne reflètent pas fidèlement les conditions réelles dans lesquelles une telle mesure serait mise en œuvre. Dès lors, il est légitime de s'interroger sur la transposabilité de ces résultats : les comportements des consommateurs, tout comme ceux des producteurs de produits du tabac, pourraient en atténuer les effets attendus, voire générer des conséquences contre-productives. Cette partie s'attache donc à explorer les obstacles à l'efficacité de la mesure en conditions réelles, ainsi que les leviers d'action qui permettraient d'en maximiser les bénéfices.

### 5.1 Acceptabilité de la mesure pour les fumeurs

Les chercheurs se sont ainsi interrogés sur la manière dont les fumeurs réagiraient à la mise à disposition de cigarettes à très faible teneur en nicotine en dehors du cadre contrôlé des essais cliniques. D'une part, des sondages d'opinion à large échelle évaluent la perception des VLNC dans la population générale. D'autre part, les retours de participants aux essais cliniques randomisés sur l'efficacité des VLNC offrent un aperçu direct des réactions des fumeurs ayant expérimenté concrètement ces produits.

#### 5.1.1 Sondages et enquêtes d'opinion

Les premières indications proviennent des sondages réalisés à large échelle, qui évaluent l'attitude générale des fumeurs et d'autres groupes vis-à-vis d'une telle mesure.

Les résultats du International Tobacco Control (ITC) Survey, analysés par (Fairman et al. 2023), offrent une perspective précieuse sur l'acceptabilité d'une politique de réduction de la teneur en nicotine dans les cigarettes à l'échelle internationale (Canada, Angleterre, Etats-Unis et Australie). À partir de données transversales issues du ITC Four Country Smoking and Vaping Survey, mené en 2016 ( $n = 11\,150$ ) puis en 2020 ( $n = 5\,432$ ) auprès de fumeurs, ex-fumeurs et vapoteurs, l'étude souligne qu'une majorité des répondants soutiennent la mesure, avec des taux variant de 58 % aux États-Unis à 69 % au Canada. Pour autant, ce soutien global masque des disparités importantes selon le profil des répondants. Il apparaît ainsi plus élevé chez les femmes, les personnes avec des revenus élevés ainsi que les anciens fumeurs, tandis qu'il est plus faible parmi les fumeurs quotidiens, c'est-à-dire, justement parmi la population visée en priorité par la mesure. Ce paradoxe est majeur : il suggère que, malgré un accueil favorable du grand public, la principale cible du dispositif manifeste plus de réticences, probablement en lien avec une dépendance nicotinique marquée ainsi qu'une appréhension des effets concrets du changement.

Ce constat est confirmé par une étude plus récente menée par (Reynolds et al. 2024) aux États-Unis. Fondée sur un échantillon national représentatif de 1 763 adultes, elle distingue quatre groupes spécifiques : les jeunes adultes (18-29 ans) ayant peu ou jamais fumé, les fumeurs exclusifs, les anciens fumeurs ainsi que les utilisateurs duaux (fumeurs et vapoteurs). Les résultats montrent que les jeunes jamais ou peu exposés ainsi que les anciens fumeurs sont nettement plus favorables à la mesure que les fumeurs actuels, qu'ils soient exclusifs ou

duaux. Ce contraste suggère ainsi qu'une politique de réduction de la teneur en nicotine des produits du tabac, même si elle bénéficie d'une acceptation générale, pourrait rencontrer des résistances importantes parmi les fumeurs déjà dépendants, limitant ainsi son efficacité en tant qu'outil de sevrage.

Les opposants craignent qu'une réduction de la nicotine entraîne une hausse de la consommation de cigarettes, une transition vers la cigarette électronique, ou encore une hausse de l'expérimentation tabagique chez les non-fumeurs. À l'inverse, d'autres y voient un levier pour le sevrage tabagique et une opportunité d'arrêter durablement le tabac. Ces derniers témoignent également d'une plus grande confiance envers les autorités sanitaires. Ces divergences d'opinion traduisent vraisemblablement des différences de profils socio-économiques et culturels, qu'il serait pertinent d'examiner dans le cadre d'une enquête française, afin d'adapter la communication et les dispositifs d'accompagnement aux divers publics.

En France, la mise en place d'enquêtes similaires permettrait d'obtenir une vision précise de l'acceptabilité de cette mesure et d'anticiper d'éventuelles résistances. Ces études pourraient aider à mieux comprendre les perceptions des fumeurs et à développer des messages ciblés pour accompagner la transition vers des cigarettes à faible teneur en nicotine.

### 5.1.2 Acceptabilité après expérimentation

L'exposition directe des participants aux VLNC, dans le cadre d'essais cliniques, fournit également des indications précieuses sur l'acceptabilité de cette mesure à plus long terme. Il est en effet essentiel de comprendre comment les fumeurs réagissent après usage réel et d'identifier les populations les plus susceptibles de rencontrer des difficultés. Les essais contrôlés randomisés menés aux États-Unis, notamment ceux réalisés par Denlinger-Apte et al. (2019 ; 2021), montrent que si le soutien à cette mesure reste globalement stable dans le temps, certaines catégories de fumeurs tendent à la rejeter après l'avoir testée.

Une première étude (Denlinger-Apte et al. 2019) souligne un facteur déterminant : le degré d'adhésion au protocole expérimental est fortement corrélé au soutien à une politique de généralisation des VLNC après l'essai. Ainsi, les participants ayant utilisé les VLNC de manière stricte étaient plus enclins à soutenir leur déploiement généralisé, tandis que ceux qui ont eu du mal à s'y conformer ont davantage exprimé d'opposition.

Une étude ultérieure (Denlinger-Apte et al. 2021) apporte des éléments complémentaires en identifiant les profils des fumeurs les plus réticents après expérimentation : les jeunes adultes, les hommes et les personnes fortement dépendantes à la nicotine. À l'inverse, les fumeurs exprimant une volonté d'arrêter de fumer et percevant un risque élevé lié au tabac étaient trois fois plus susceptibles de soutenir la politique même après usage. Ce constat révèle une limite majeure de cet outil : s'il semble convaincre les fumeurs déjà motivés à arrêter, il peine à convaincre les groupes les plus dépendants, alors même que ce sont eux que l'on voudrait atteindre pour réaliser des progrès significatifs dans la lutte contre le tabagisme.

En France, réaliser des études similaires permettrait d'anticiper ces résistances et d'adapter la mise en œuvre de la politique aux besoins spécifiques des fumeurs les plus vulnérables. Un accompagnement renforcé (mise à disposition de substituts nicotinique, soutien clinique ciblé, etc.) et une stratégie de communication adaptée pourraient contribuer à lever ces freins, afin que la mesure bénéficie aussi aux fumeurs les plus dépendants. Par ailleurs, ces résultats soulignent que cette politique, prise isolément, ne suffit pas à faire sortir les fumeurs du tabac. Les VLNC apparaissent davantage comme un outil complémentaire pour accompagner le

sevrage plutôt que comme une solution capable de réduire significativement la prévalence du tabagisme, notamment parmi les populations déjà dépendantes, qui restent les plus susceptibles de persister dans leur addiction. Pour ces groupes, d'autres actions ciblées seront nécessaires.

## 5.2 Perception et communication

La nicotine est la principale responsable de la dépendance au tabac, mais ce n'est pas elle qui provoque les effets les plus nocifs sur la santé. Si elle agit puissamment sur le cerveau en activant le système de récompense, elle ne cause ni cancer, ni maladies cardiovasculaires ou respiratoires. Ces effets sont dus à d'autres substances présentes dans les cigarettes, qui restent bien présentes dans les VLNC.

### 5.2.1 Perceptions erronées de la nicotine en population générale

Les données issues de la Nouvelle-Zélande et des États-Unis montrent qu'une part importante de la population entretient des croyances erronées quant aux effets de la nicotine et aux risques associés aux cigarettes à très faible teneur en nicotine. L'étude récente menée en Nouvelle-Zélande par (Gendall et al. 2024) révèle que 53,7 % des fumeurs actuels croient à tort que les VLNC sont moins nocives que les cigarettes conventionnelles, et 50,6 % estiment qu'elles sont moins addictives (cette perception est également partagée par une fraction notable des anciens fumeurs et des personnes n'ayant jamais fumé régulièrement). Par ailleurs, une majorité des participants considère à juste titre que les VLNC contiennent toujours des substances nocives (84,7 %) et provoquent encore le cancer et d'autres maladies (83,9 %), montrant une certaine ambivalence dans la compréhension des risques.

Ces résultats s'inscrivent dans un contexte plus large de confusion autour du rôle de la nicotine dans les maladies liées au tabac. En Nouvelle-Zélande, McKiernan et al. (2019) et Wilson et al. (2011) montrent que près de la moitié des fumeurs (jusqu'à 52,6 %) pensent à tort que la nicotine est la principale cause de cancer lié au tabac. Ce malentendu est particulièrement répandu chez les māoris, les femmes et les personnes âgées. Des données américaines similaires (Weiger et al. 2022; O'Brien et al. 2017) indiquent qu'environ 60 % des fumeurs pensent que la nicotine cause le cancer, et que cette idée fausse est particulièrement fréquente chez les personnes issues de minorités ethniques ou à faible revenu.

En France, le Baromètre Cancer 2021 met en lumière une perception largement erronée des risques liés à la nicotine parmi la population générale. Bien que la nicotine soit largement connue comme un composant de la cigarette électronique, la quasi-totalité des répondants, soit 79,8 %, la considèrent comme nocive pour la santé. Plus spécifiquement, 82,7 % des personnes interrogées pensent que la nicotine peut provoquer un cancer. Cette perception est particulièrement forte chez les jeunes (15-34 ans) qui ont tendance à penser que la nicotine est plus nocive que les plus de 55 ans.

Ces croyances erronées ne sont pas sans conséquence : elles peuvent non seulement freiner l'adoption de stratégies de sevrage telles que les substituts nicotiniques, en raison d'une perception exagérée de leur dangerosité, mais elles peuvent aussi, à l'inverse, générer un faux sentiment de sécurité autour des VLNC. En effet, s'ils les perçoivent comme moins dangereuses, certains fumeurs peuvent être incités à poursuivre leur consommation, pensant avoir adopté une solution « moindre mal ». L'étude de Byron et al. (2018) indique par exemple

que 47,1 % des fumeurs américains croyaient que fumer des VLNC pendant 30 ans serait moins susceptible de provoquer un cancer, ce qui réduisait leur intention de se sevrer du tabac. Cela souligne la nécessité d'accompagner toute politique imposant un standard VLNC d'une campagne d'information pédagogique, afin de corriger les idées reçues sur la nicotine et de promouvoir des stratégies de sevrage fondées sur des preuves.

Ainsi, si l'introduction des VLNC dans le cadre d'une politique de santé publique peut présenter des bénéfices, elle doit impérativement être accompagnée d'une stratégie d'information rigoureuse. Des campagnes pédagogiques à grande échelle, des avertissements clairs sur les emballages, et une communication ciblée sur le rôle réel de la nicotine et les dangers persistants de la combustion sont nécessaires.

### 5.2.2 L'importance de la communication autour des VLNC

La correction des idées fausses sur la nicotine et les VLNC repose largement sur des campagnes de communication publique. Or l'efficacité de ces messages dépend de plusieurs facteurs : leur contenu, leur forme et les caractéristiques des publics auxquels ils s'adressent (statut tabagique, mais aussi âge, genre, niveau d'éducation, statut socio-économique ou appartenance culturelle).

L'étude expérimentale de (Gendall et al. 2024) illustre bien ces enjeux. Menée en Nouvelle-Zélande, elle a testé différents messages correctifs auprès de fumeurs et non-fumeurs afin d'évaluer leur influence sur les perceptions des VLNC. Les messages du type « Very low nicotine cigarettes are not safer than regular cigarettes » ou « VLNCs still contain toxic substances that can cause cancer » ont montré une certaine efficacité pour réduire les croyances erronées sur l'innocuité de ces produits. À l'inverse, des messages plus ambigus tels que « VLNCs are less addictive », sans explication supplémentaire, ont parfois renforcé la perception selon laquelle ces cigarettes seraient également moins nocives. Ces résultats montrent qu'un message scientifiquement exact peut prêter à confusion s'il n'est pas accompagné d'éléments explicatifs sur la combustion, la dépendance et les dangers qui subsistent malgré la réduction de nicotine.

Par ailleurs, la forme du message joue un rôle central dans sa réception. L'étude qualitative de Ranney et al. (2022) montre que certains participants perçoivent les messages sur les VLNC comme culpabilisants ou moralisateurs, ce qui peut entraîner une réactance psychologique (un rejet du message dû à une perception de menace sur l'autonomie individuelle). Ce phénomène est particulièrement observé chez les fumeurs réguliers, les personnes ayant une faible confiance envers les autorités sanitaires, ainsi que chez certains groupes socialement vulnérables. Le niveau d'éducation et les conditions socio-économiques influencent en effet la manière dont les messages de santé sont compris, intégrés et jugés crédibles. Toutefois, les études sur les avertissements sanitaires ont montré que les émotions négatives telles que la peur ou la culpabilité, loin de réduire l'efficacité d'un message, peuvent en réalité renforcer son impact, notamment en favorisant une mémorisation accrue ou une prise de conscience plus marquée (Hammond et al. 2007). Autrement dit, un malaise initial ne signe pas nécessairement l'échec du message ; il peut au contraire signaler une activation émotionnelle propice au changement d'attitudes, à condition qu'il soit suivi d'orientations claires vers des comportements souhaités.

Enfin, plusieurs travaux soulignent que le statut tabagique du destinataire module l'effet des messages. L'enquête de Duong et al. (2022) révèle par exemple que les fumeurs exclusifs sont davantage sensibles aux messages soulignant les risques sanitaires des VLNC ou

l'efficacité du sevrage tabagique tandis que les usagers duaux (cigarettes conventionnelles et électroniques) réagissent plus favorablement à ceux mettant en avant des produits de substitution, notamment la vape, comme alternative moins risquée. De leur côté, les anciens fumeurs expriment une forte crainte de rechute face aux messages susceptibles de banaliser les VLNC, craignant qu'ils n'affaiblissent leur vigilance ou normalisent des comportements qu'ils s'efforcent d'éviter. Enfin, les non-fumeurs, en particulier les adolescents, peuvent interpréter certains messages sur la « réduction de l'addictivité » comme une forme implicite d'incitation à l'expérimentation, ce qui constitue un point de vigilance majeur.

Ces résultats convergent vers une recommandation essentielle : les messages publics sur le rôle de la nicotine et les VLNC doivent être clairement formulés, contextualisés, adaptés aux profils des destinataires et testés. L'efficacité d'une stratégie de communication ne repose pas uniquement sur l'exactitude de l'information délivrée, mais aussi sur la manière dont cette information est formulée, perçue et diffusée, en mobilisant des messages variés et des canaux multiples adaptés aux différents publics. Un message trop vague, mal calibré ou inadéquatement ciblé peut renforcer les malentendus ou produire des effets inattendus.

## 5.3 Adaptations du produit et des usages

L'introduction d'une norme imposant une réduction drastique de la teneur en nicotine dans les cigarettes pourrait déclencher des réponses stratégiques à différents niveaux. Deux grands acteurs peuvent chercher à contourner, adapter ou modifier l'usage de ces produits : les industriels du tabac et les consommateurs eux-mêmes. Ces adaptations pourraient compromettre partiellement ou totalement les bénéfices attendus de la politique.

### 5.3.1 Par les industriels

L'industrie du tabac a historiquement démontré une grande capacité d'adaptation réglementaire, souvent en développant des produits qui contournent les politiques de santé publique tout en conservant la dépendance des consommateurs (El-Hellani, Wagener, et Brinkman 2024). Dans le contexte des VLNC, plusieurs stratégies sont envisageables.

Premièrement, les industriels pourraient chercher à reconfigurer le design des cigarettes afin d'augmenter artificiellement la délivrance de nicotine, par exemple via des modifications du papier, de la ventilation des filtres ou du traitement du tabac (Donny et White 2022). Bien que les cigarettes VLNC soient définies par leur très faible teneur en nicotine, le rendement effectif en nicotine dépend aussi des propriétés physiques de la cigarette, ouvrant la porte à une « ingénierie inverse » de la dépendance (El-Hellani, Wagener, et Brinkman 2024).

Deuxièmement, la diversification des produits du tabac pourrait être intensifiée. L'industrie pourrait promouvoir plus activement les produits alternatifs comme les sachets de nicotine, les cigarettes électroniques ou le tabac chauffé, qui ne seraient pas nécessairement soumis à la même norme de réduction nicotinique (Tracy T. Smith et al. 2018). Ce glissement stratégique pourrait nuire aux objectifs de santé publique si les produits de remplacement maintiennent une forte dépendance ou facilitent une double consommation (dual use) chez les fumeurs de cigarettes conventionnelles.

Enfin, l'industrie pourrait aussi recourir à des formulations additives visant à compenser la baisse de nicotine en renforçant d'autres éléments pharmacologiquement (comme les IMAO, les alcaloïdes mineurs ou les dérivés synthétiques de nicotine) ou sensoriellement addictifs

(comme les arômes), même si cela irait à l'encontre de l'esprit de la réglementation (Berman et Glasser 2019).

### 5.3.2 Par les consommateurs

Confrontés à des produits moins addictifs, certains consommateurs pourraient adapter leurs usages de manière à contourner la baisse de nicotine. Parmi les pratiques émergentes, on observe notamment des tentatives de manipulation directe des cigarettes VLNC, telle que l'ajout de nicotine en trempant ces cigarettes dans des e-liquides nicotinés. Bien que marginales à ce jour, ces pratiques pourraient se développer à mesure que les VLNC deviennent plus fréquentes (Tracy T. Smith et al. 2018).

Par ailleurs, une partie des usagers pourrait se tourner vers d'autres produits contenant de la nicotine, pour maintenir leur consommation. Ils pourraient, par exemple, consommer des produits non-combustibles comme les cigarettes électroniques ou les substituts nicotiniques (patchs, gommes) pour atténuer les symptômes de sevrage (D.K. Hatsukami et al. 2013; Donny et Jones 2009). À l'inverse, si la réduction de la teneur en nicotine ne comprend que les cigarettes et n'englobe pas tous les produits combustibles (comme les cigarillos ou les cigares), un report vers ces produits non couverts par la norme est à craindre (Byron et al. 2019). À ce stade, rien n'indique que la réduction de la nicotine entraîne un report vers des drogues illicites, mais cette éventualité devra être surveillée, notamment chez les publics les plus vulnérables.

Enfin, le recours à un marché parallèle de cigarettes non conformes constitue une autre réponse possible, qui concerne à la fois les consommateurs en quête de produits plus fortement dosés et les producteurs ou distributeurs illicites susceptibles de les approvisionner. Si la norme VLNC n'est pas appliquée de manière cohérente entre les différentes régions ou pays, certains fumeurs, en particulier les plus dépendants, pourraient se tourner vers des sources illégales pour se procurer des cigarettes à plus forte teneur en nicotine (Donny et White 2022). L'émergence ou le renforcement d'un marché illicite représenterait alors un défi majeur pour la réussite de cette politique de santé publique.

Ainsi, la mise en place d'une réduction de la teneur en nicotine des cigarettes en France nécessite d'anticiper les tentatives de contournement, qu'elles proviennent des industriels du tabac ou des consommateurs eux-mêmes. Dans une perspective de santé publique, il est essentiel d'assurer une veille scientifique sur l'émergence de nouveaux vecteurs d'exposition à la nicotine ou de composés apparentés, afin d'en évaluer précocement la dangerosité, le potentiel addictif et leur capacité à compromettre les objectifs de dénormalisation du tabac et de réduction de la dépendance nicotinique. Cette vigilance ne vise pas à interdire la nicotine en tant que telle, mais à prévenir la substitution du tabac par des produits ou analogues nicotiniques susceptibles de maintenir ou d'accroître la dépendance. Parallèlement, il convient de fixer des règles précises sur la composition des produits du tabac, afin d'empêcher l'ajout d'additifs visant à accroître le potentiel addictif et compenser la baisse de nicotine. Enfin, l'extension de la norme à l'ensemble des produits du tabac combustibles, tels que les cigares de petit calibre, apparaît indispensable pour éviter tout report de consommation vers des produits aussi nocifs et addictifs que les cigarettes conventionnelles.

## 5.4 Structuration de marchés illicites

L'introduction d'une norme visant à réduire de manière substantielle la teneur en nicotine des cigarettes constitue une stratégie prometteuse en santé publique, susceptible de réduire la dépendance nicotinique, de favoriser l'arrêt du tabac et de prévenir l'initiation chez les jeunes. Toutefois, une telle mesure pourrait générer des externalités négatives, notamment par la création ou l'amplification de circuits de distribution illicites de cigarettes à teneur conventionnelle en nicotine.

L'étude expérimentale de (Hall et al. 2019) apporte un éclairage empirique sur cette question. Dans un échantillon national de 1 712 fumeurs adultes aux États-Unis, les participants exposés à une description d'une politique VLNC se sont montrés significativement plus enclins à manifester un intérêt pour l'achat de cigarettes conventionnelles via des canaux non autorisés. En particulier, 24 % des individus ayant pris connaissance d'une norme VLNC ont déclaré un intérêt « très » ou « extrêmement » élevé pour l'acquisition de ces produits via Internet (contre 16 % dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$ ), 19 % via des vendeurs de rue (contre 13 %,  $p < 0,001$ ), et 28 % via des points de vente sur des terres indigènes (contre 22 %,  $p < 0,05$ ). De manière agrégée, 36 % des individus informés de la norme se déclaraient intéressés par au moins un canal d'approvisionnement illicite, contre 30 % dans le groupe contrôle, différence significative d'après l'étude ( $p < 0,01$ ).

Ces résultats suggèrent que l'instauration d'un standard VLNC, en restreignant l'accès légal aux cigarettes à forte teneur en nicotine, crée une incitation directe à la recherche de produits illicites. Ce phénomène peut être interprété comme le résultat d'une perturbation de marché, où la suppression d'un produit addictif très demandé (les cigarettes à teneur standard en nicotine) crée une incitation forte à la substitution via des circuits illégaux. Ribisl et al. (2019) décrivent un cadre d'analyse combinant les déterminants de l'offre (production parallèle, réimportations, commerce en ligne, marchés informels) et ceux de la demande (préférences des consommateurs, accessibilité perçue, risques légaux). Ce modèle prévoit notamment que la réduction de l'attractivité des produits légaux (VLNC) pourrait accroître la part des fumeurs se tournant vers des produits non réglementés.

Parmi les canaux les plus préoccupants figure la vente par Internet. Historiquement, celle-ci a été utilisée pour contourner les taxes, les limitations d'âge et les interdictions de certains produits (Ribisl, Williams, et Kim 2003). Aux Etats-Unis, malgré l'adoption du PACT Act (111th Congress 2010), qui interdit l'envoi postal de cigarettes aux particuliers et impose une vérification rigoureuse de l'âge, les vendeurs en ligne ont démontré une forte capacité d'adaptation (recours à des modes de paiement alternatifs, à des prestataires étrangers, etc.). L'efficacité limitée de ces dispositifs, en l'absence de coordination internationale, a été soulignée par plusieurs analyses (Chaloupka et al. 2015). Cela ne signifie pas que la mesure soit inefficace en soi, mais que ses bénéfices seront maximisés si elle s'accompagne d'une coopération renforcée au niveau européen et international.

Par ailleurs, les produits illicites bénéficient souvent d'un avantage prix significatif, essentiellement en raison de l'évitement des taxes et des coûts de conformité. Leur composition peut varier, mais c'est surtout l'absence de fiscalité et de régulation qui explique leur moindre coût. Cet avantage peut constituer un levier d'attractivité fort, indépendamment du niveau de dépendance nicotinique. Et finalement, une proportion non négligeable de consommateurs ne perçoit pas nécessairement l'achat de tabac illicite comme une infraction grave, surtout dans les contextes où la légitimité de la norme est contestée. Certains

consommateurs peuvent même percevoir ces pratiques comme un acte de résistance face à une politique perçue comme intrusive ou paternaliste (Kozlowski 2015).

Ainsi, la mise en œuvre d'une norme VLNC doit s'appuyer sur la disponibilité accrue d'alternatives sûres et encadrées, telles que les substituts nicotiniques, afin de permettre une transition progressive sans renforcer le marché illicite de cigarettes conventionnelles.

. Il est par ailleurs essentiel de mettre en place des dispositifs robustes de lutte contre ce marché parallèle, surtout dans le contexte de la libre circulation des marchandises au sein du marché unique européen, qui complique la surveillance transfrontalière. Pour maximiser l'efficacité de cette politique, il serait donc pertinent d'envisager une harmonisation de la norme VLNC à l'échelle européenne. Cette démarche permettrait de réduire les risques de contournement par des produits importés et de renforcer les bénéfices sanitaires pour l'ensemble des États membres.

## 5.5 Production de cigarette à très faible teneur en nicotine

La réussite d'une stratégie de réduction de la nicotine repose aussi sur la capacité à produire, à grande échelle, des cigarettes à très faible teneur. Plusieurs approches technologiques ont été développées à cette fin, et certaines ont déjà donné lieu à des produits commercialisés. Une analyse de ces approches permet d'évaluer la faisabilité technique de cette politique.

### 5.5.1 Approches agricoles : sélection variétale et génie génétique

Une première voie pour réduire la teneur en nicotine consiste à modifier le métabolisme nicotinique de la plante de tabac elle-même. Les premières tentatives de réduction ont reposé sur la sélection traditionnelle de souches de tabac (*Nicotiana tabacum*) à faible teneur en nicotine. Dès les années 1950, des lignées à faible teneur en nicotine, obtenues par sélection à partir de mutants naturels, ont permis d'obtenir des réductions allant jusqu'à 95 % de la teneur naturelle en nicotine. Ces mutations affectent les facteurs de transcription responsables de l'expression des gènes de biosynthèse de la nicotine dans les racines (Shoji, Hashimoto, et Saito 2024). Cependant, ces variétés présentent souvent des défauts agronomiques (rendement moindre, sensibilité accrue aux ravageurs) et une altération du profil aromatique, qui nuit à leur acceptabilité commerciale.

Les biotechnologies ont ensuite permis de surmonter certaines de ces limitations par des approches plus ciblées. L'interférence avec les gènes codant pour les enzymes clés de la biosynthèse de la nicotine, notamment PMT (Putrescine N-Methyltransferase), QPT (Quinolinate Phosphoribosyltransferase), BBL (Berberine Bridge Enzyme-Like) et A622, permet des réductions allant de 80 à 97 % de la teneur en nicotine dans les feuilles. Par exemple, les mutations dirigées sur QPT2 ont permis d'abaisser la concentration en nicotine de 96 % dans les variétés commerciales K326 et TN90 (Dwivedi et al. 2024). Les approches de type CRISPR/Cas9 ont même récemment permis d'éliminer complètement la production de nicotine, sans pour autant affecter drastiquement la morphologie de la plante (Schachtsiek et Stehle 2019). C'est ce type d'approche qui est actuellement utilisé par 22nd Century pour ces cigarettes VLN King (Pritchard et Carmines 2020).

## 5.5.2 Approches industrielles : extraction, traitement thermique et bioconversion

Une seconde voie repose sur le traitement post-récolte des feuilles de tabac afin d'en extraire la nicotine. Les méthodes d'extraction chimique, utilisant de l'eau ou des solvants organiques (trichloroéthylène, méthyléthylcétone), ont été largement expérimentées depuis les années 1950. Elles permettent une élimination de 75 à 100 % de la nicotine, mais entraînent également l'extraction de composés aromatiques essentiels, rendant le tabac moins satisfaisant au goût (Havermans et al. 2020).

L'extraction au dioxyde de carbone supercritique (CO<sub>2</sub>-SCFE) constitue une alternative plus adéquate. Elle permet de réduire la nicotine de plus de 96 % tout en maintenant partiellement les propriétés sensorielles. Cette méthode a notamment été utilisée par Philip Morris pour développer la cigarette Next dans les années 1980, démontrant ainsi la faisabilité technique de l'approche (Sudholt 1995).

Par ailleurs, des traitements thermiques, tels que la combinaison vapeur-ammoniaque, peuvent également entraîner des réductions de la nicotine allant jusqu'à 90 %, mais modifient fortement le pH et la composition chimique du tabac, entraînant des altérations sensorielles notables (Ashburn 1961).

Enfin, des procédés biologiques innovants misent sur la bioconversion de la nicotine par des micro-organismes comme *Pseudomonas putida*, *Ochrobactrum intermedium* ou *Arthrobacter*. Ces bactéries, capables d'utiliser la nicotine comme source de carbone et d'azote, permettent des réductions allant jusqu'à 97 %, de façon écologique et sans recours à des solvants. Ils ont été testés avec succès sur des feuilles de tabac en laboratoire, et plusieurs consortia microbiens sont en cours d'optimisation pour une application industrielle à plus grande échelle (Li et al. 2024). Bien que leur industrialisation complète reste à finaliser, leur potentiel est désormais bien établi.

## 5.5.3 Réglementation des OGM en France et dans l'Union européenne

Si la fabrication de cigarettes à très faible teneur en nicotine (VLNC) est techniquement possible grâce à différentes méthodes (sélection variétale, procédés d'extraction post-récolte, biotechnologies), les seules VLNC actuellement disponibles reposent sur l'utilisation de plants de tabac génétiquement modifiés. Cette solution est privilégiée non seulement parce qu'elle permet de produire un tabac structurellement pauvre en nicotine de manière stable et reproductible à grande échelle, mais aussi parce qu'elle peut s'avérer moins contraignante que les techniques alternatives, souvent plus coûteuses et techniquement complexes.

Or, cela soulève la question de leur transposabilité en France et en Europe, où la culture et la commercialisation des organismes génétiquement modifiés (OGM) sont strictement encadrées. Avant d'envisager l'introduction de tels produits sur le marché français, il sera donc nécessaire d'évaluer rigoureusement leur compatibilité avec le cadre législatif en vigueur.

Au niveau européen, la directive 2001/18/CE encadre la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement et impose des autorisations préalables pour toute mise sur le marché (y compris à des fins d'importation ou de culture), la réalisation d'une évaluation des risques environnementaux préalable, ainsi que des exigences de traçabilité et d'étiquetage (règlement (CE) n° 1830/2003). En revanche, le règlement (CE) n° 1829/2003, qui concerne les OGM destinés à l'alimentation humaine ou animale, ne s'applique pas au tabac.

En France, le Code de l'environnement transpose ces dispositions. La culture de plantes génétiquement modifiées à des fins commerciales est interdite depuis 2008, mais la culture expérimentale demeure possible sous autorisation spécifique, même si aucun essai au champ n'a été conduit depuis 2013. La commercialisation de produits issus d'OGM, y compris du tabac, reste ainsi soumise aux règles européennes en matière d'autorisation, de traçabilité et d'étiquetage.

## 5.6 Prix et substituabilité

Si la production de VLNC est aujourd'hui techniquement maîtrisée, leur succès dépend aussi de leur positionnement économique. Le prix joue un rôle clé dans l'adoption de ces produits, tant en influençant la préférence des fumeurs que leur arbitrage entre VLNC, cigarettes conventionnelles, cigarettes électroniques ou marché illicite. Il convient donc d'examiner son impact à la fois sur la demande et sur la substituabilité entre produits.

### 5.6.1 Prix et propension à payer : un levier déterminant pour orienter la demande

Bien que les cigarettes à très faible teneur en nicotine soient généralement perçues comme moins satisfaisantes que les cigarettes conventionnelles, plusieurs travaux montrent que leur prix peut fortement influencer la propension à les consommer.

Lorsqu'elles sont proposées à un coût inférieur, les fumeurs, y compris ceux présentant une forte dépendance, sont enclins à en acheter, même s'ils les jugent moins gratifiantes. Cela suggère qu'un prix plus faible peut compenser en partie la moindre satisfaction perçue. Ainsi, des études ont mis en évidence que les fumeurs, placés face à des choix simulés ou réels, optent plus fréquemment pour les VLNC lorsque le prix des cigarettes conventionnelles augmente ou que celui des VLNC est réduit (Tucker, Laugesen, et Grace 2018; Branstetter et al. 2019). De plus, les fumeurs déclarent qu'ils fumerait moins, seraient prêts à dépenser moins, et arrêteraient plus tôt d'acheter des cigarettes si seuls des produits très faiblement nicotinés étaient disponibles (Smith et al. 2017). Le prix joue donc un double rôle : il influence les comportements de substitution entre produits (VLNC versus cigarettes conventionnelles) et il agit directement sur la consommation, en incitant à réduire le nombre de cigarettes fumées ou à envisager l'arrêt. Enfin, les choix des fumeurs semblent influencés par le rapport entre le prix payé et la quantité de nicotine obtenue. Lorsque ce « coût par milligramme de nicotine » devient plus élevé pour les cigarettes conventionnelles que pour les VLNC, les fumeurs tendent à privilégier ces dernières, ce qui peut conduire à une diminution globale de leur consommation (Davis et al. 2019). Ces données confirment que le prix constitue un levier central pour encourager l'adoption des VLNC et, plus largement, pour diminuer la dépendance à la nicotine. Cet effet est particulièrement marqué dans les populations à faible revenu, où la prévalence du tabagisme est nettement plus élevée (28,9 % chez les ménages à revenus faibles versus 17,3 % chez les plus aisés) (Pasquereau et al. 2024b). Toutefois, cette efficacité doit être nuancée : sans mesures d'accompagnement adaptées (accès à des substituts, lutte contre le marché illicite, communication ciblée), une telle politique risque d'accentuer les inégalités sociales de santé.

Malgré les conclusions de la littérature soulignant l'importance d'un prix attractif pour encourager la consommation de VLNC, les données du terrain montrent une réalité différente. L'étude de (Henriksen et al. 2024), portant sur les cigarettes à teneur réduite VLN King

commercialisées par l'industriel 22<sup>nd</sup> Century, met en lumière un positionnement tarifaire élevé : le prix moyen s'établit autour de 10,90 \$ le paquet. Pour comparaison, les paquets de Marlboro sont en moyenne à 11,18 \$, tandis que les marques plus économiques comme Traffic sont à 8,16 \$. Ce positionnement, probablement dicté par la stratégie commerciale propre à 22<sup>nd</sup> Century, ne reflète pas nécessairement une incohérence mais plutôt un choix rationnel : les coûts de production encore élevés, les volumes limités et la volonté de valoriser un produit innovant expliquent ce tarif. Toutefois, il apparaît en contradiction avec les recommandations scientifiques en faveur d'un prix attractif, ce qui pourrait freiner l'adoption des VLNC et limiter leur rôle de substitut, soulignant un décalage entre la logique économique des industriels et les objectifs de santé publique.

### **5.6.2 Prix et cigarettes électroniques : un enjeu clé dans le choix des consommateurs**

Si le prix constitue un levier central pour encourager la consommation de cigarettes à très faible teneur en nicotine, il joue également un rôle stratégique dans la manière dont les fumeurs arbitrent entre les VLNC et d'autres produits nicotiniques, notamment les cigarettes électroniques. Plusieurs travaux soulignent notamment le potentiel des cigarettes électroniques à servir de substitut viable, à condition qu'elles soient proposées à un coût compétitif.

L'étude d'Heckman et al. (2019), conduite auprès de fumeurs néerlandais, examine la demande pour différentes catégories de produits nicotiniques à travers une série de tâches d'achat simulées. Les auteurs montrent que, dans un échantillon de fumeurs quotidiens, la demande pour les cigarettes conventionnelles reste plus forte que pour les cigarettes électroniques (EC) ou les VLNC, ces deux dernières affichant un niveau de demande similaire. L'étude révèle également que les cigarettes conventionnelles sont moins sensibles aux hausses de prix. Ainsi, pour que les produits alternatifs comme les EC ou les VLNC puissent rivaliser avec les cigarettes conventionnelles, leur prix doit être significativement plus bas, mais sans être trop bas, afin de ne pas stimuler une initiation chez les non-fumeurs, en particulier les jeunes.

Ce rôle du prix dans l'arbitrage entre produits est particulièrement mis en évidence par Dolan, Bradley, et Johnson (2023), qui explorent un scénario hypothétique de régulation imposant des VLNC comme seule offre légale de cigarettes à combustion. Lorsqu'ils ont le choix entre VLNC, cigarettes illicites (à teneur classique en nicotine) et cigarettes électroniques, les fumeurs se tournent nettement vers les cigarettes électroniques si celles-ci sont proposées à un tarif bas (4 \$/pod). Dans ce cas, les achats de cigarettes électroniques surpassent non seulement ceux des VLNC, mais aussi ceux des produits du marché illicite. En revanche, lorsque le prix des cigarettes électroniques est relevé à 12 \$/pod, cette dynamique s'inverse : leur attrait diminue fortement, au bénéfice des autres produits combustibles. Ces résultats soulignent qu'un prix relativement bas des cigarettes électroniques pourrait jouer un rôle de protection contre le développement du marché illicite, en offrant une alternative accessible aux fumeurs peu enclins à adopter les VLNC.

Ainsi, la réussite d'une politique centrée sur les VLNC dépend aussi des prix des autres produits nicotiniques. Si les cigarettes électroniques peuvent contribuer à détourner la demande du tabac traditionnel ou illicite, leur potentiel en tant que substitut repose largement sur leur accessibilité économique. Une régulation coordonnée des prix pourrait donc s'avérer

nécessaire pour soutenir la transition souhaitée vers des produits moins nocifs, tout en minimisant les effets de contournement du dispositif.

## 6 Conclusions et recommandations

Le présent rapport s'inscrit dans le cadre défini par la saisine, limité à l'étude des produits du tabac à fumer : ceux-ci demeurent les principaux vecteurs de morbidité et de mortalité liées au tabac. Dans ce contexte, notre analyse suggère que la réduction de la teneur en nicotine des cigarettes pourrait constituer un levier de lutte efficace contre le tabagisme.

La nicotine est, en effet, la principale substance addictive du tabac, et les essais contrôlés randomisés ont montré que réduire sa teneur permettrait de limiter la dépendance ainsi que la consommation de cigarettes, tout en facilitant l'abstinence lorsqu'associée à des traitements de substitution nicotinique et un accompagnement par des professionnels de santé.

Néanmoins, si ces effets sont solidement établis en conditions contrôlées, ils restent à confirmer en conditions réelles où des facteurs comme les réactions des différents acteurs du secteur pourraient en atténuer la portée.

**Pour atteindre l'objectif de diminuer véritablement la prévalence tabagique, il est recommandé que la fixation du seuil maximal de nicotine s'applique à l'ensemble des produits du tabac à combustion** (cigarettes conventionnelles, tabac à rouler, cigares, etc.) afin de limiter le report des consommateurs vers des alternatives qui conserveraient un caractère plus addictif.

À plus long terme, la perspective d'une dénicotinisation progressive de l'ensemble des produits connexes du tabac tels que les produits du vapotage pourrait être envisagée comme une étape ultérieure vers une société sans dépendance nicotinique. Une telle orientation, qui dépasserait le seul cadre du tabac, nécessiterait toutefois une réflexion approfondie sur les usages, les risques et les leviers d'accompagnement d'une sortie durable de la nicotine.

### ■ En termes de faisabilité, plusieurs aspects ont été étudiés

La réduction de la teneur en nicotine des produits du tabac fumé suppose d'analyser la complexité technique du processus de production ainsi que les coûts industriels qu'il engendre, comme l'illustrent les expériences menées aux États-Unis. À cet égard, elle soulève la délicate question des interactions à mettre en place avec les industriels du tabac, tout en préservant l'indépendance des pouvoirs publics vis-à-vis de leur influence, dans un contexte très encadré sur ce point. Ces interactions techniques pourraient d'ailleurs rencontrer une forte opposition de la part des associations de lutte contre le tabagisme qui pourraient l'assimiler à de la coopération : elles voient à juste titre un paradoxe à concevoir la cigarette elle-même comme un outil de sevrage, ou à placer les industriels du tabac en position d'interlocuteurs légitimes de la santé publique. L'absence de soutien des acteurs de la lutte contre le tabac serait un frein important à la mise en œuvre de la mesure.

Le cas de la Nouvelle-Zélande souligne par ailleurs que le succès de la mesure repose autant sur sa faisabilité technique (facilitée par la situation insulaire) que sur un large consensus politique, capable de résister aux alternances ainsi qu'aux pressions économiques. À l'échelle française, une démarche de réduction appellerait à prendre en compte le paradigme de la libre circulation des marchandises au sein du marché unique européen. **À cet égard, une réflexion commune à l'échelle de l'Union Européenne est recommandée pour garantir à la fois une application homogène du dispositif et la cohérence du cadre réglementaire. La révision en cours de la directive 2014/40/UE sur les produits du tabac pourrait être l'occasion d'introduire une telle mesure au niveau européen.** Cette révision créerait ainsi

un cadre juridique pour de tels produits du tabac à teneur réduite en nicotine (VLNC). Une telle approche garantirait la cohérence juridique et l'applicabilité uniforme de la mesure dans l'ensemble du marché intérieur.

Le prix des cigarettes à taux réduit, comme celui des autres alternatives disponibles, joue un rôle essentiel dans les choix des consommateurs, dont la sensibilité au prix varie selon les caractéristiques socio-économiques. Les différences de prix entre les produits constituent un levier déterminant pour orienter les comportements des fumeurs dans un sens favorable à la santé publique. **Il est recommandé de conduire une réflexion sur les effets de substitution et les risques de contournement de la réglementation.** Il faudra alors étudier les comportements d'adaptation des consommateurs et des producteurs face à une baisse de la teneur en nicotine, notamment le report vers d'autres produits (tabac à rouler, tabac chauffé, vapotage) ou vers produits illégaux ou distribués par des circuits illicites. L'objectif serait d'identifier les populations les plus susceptibles de se tourner vers des circuits parallèles d'approvisionnement et de proposer aux consommateurs une information claire concernant la teneur en nicotine, les objectifs de santé publique de la mesure et les risques liés aux produits non réglementés, ainsi que sur la promotion d'alternatives encadrées et accessibles, telles que les substituts nicotiniques.

De plus, si la baisse de la teneur en nicotine réduit le potentiel addictif du produit, elle ne rend pas la cigarette inoffensive : les effets délétères de l'inhalation des produits de la combustion du tabac (goudrons, monoxyde de carbone, métaux) demeurent inchangés, rendant encore une fois difficile le soutien de la mesure par les associations de lutte contre le tabac. Celles-ci proposent d'autres mesures telles que celle visant à atteindre une génération sans tabac qui consisterait à interdire définitivement la vente de produits du tabac aux personnes nées après une année donnée.

Si des campagnes d'information sont mises en place, **il est recommandé que soient clarifiés les objectifs de cette politique, en soulignant qu'il ne s'agit pas d'une promotion des produits du tabac, mais d'une mesure visant à réduire leur pouvoir addictif et à faciliter le sevrage.** Ces campagnes devront également éviter toute confusion entre baisse de nicotine et moindre nocivité.

Par ailleurs, les professionnels de santé rappellent que la dépendance au tabac s'inscrit généralement dans un contexte plus large de vulnérabilités psychologiques, sociales et environnementales. Dans une société où l'addiction repose souvent sur des traumatismes, la simple baisse du taux de nicotine pourrait constituer une réponse partielle. Elle risquerait ainsi de détourner le regard du problème de fond : un environnement profondément addictogène où les personnes les plus fragiles continueront à reporter leur dépendance vers d'autres substances ou comportements à risque, faute d'une prise en charge globale et de moyens adaptés. **Réduire l'exposition à la nicotine via les cigarettes n'est pas suffisant : il est recommandé en parallèle un accompagnement de l'ensemble des consommateurs par des professionnels de santé.**

Si la réduction de la teneur en nicotine constitue une mesure dont l'efficacité clinique est montré dans la réduction de la dépendance et la réduction du tabagisme, il existe donc des difficultés majeures à contourner pour envisager sa mise en œuvre.

- Toute réflexion sur une éventuelle application de cette mesure devrait, à ce stade, s'appuyer sur des études préalables permettant d'en évaluer la faisabilité, les impacts et les limites.

Afin de définir la stratégie d'application (mise en œuvre progressive, réduction immédiate ou expérimentation territoriale), **il est recommandé de mener des travaux pluridisciplinaires associant économie, sociologie et santé publique**. Ils viseraient à étudier l'évolution des comportements de fumeurs selon plusieurs paramètres (intensité de la dépendance, probabilité d'arrêt, transitions vers d'autres produits nicotiniques), mais également le risque d'initiation au tabac ou de reprise de consommation parmi les personnes actuellement non-fumeuses, en particulier les jeunes, afin d'évaluer la prévalence tabagique à moyen et long terme. Il convient toutefois de rappeler que la vente de produits du tabac est interdite aux mineurs, ce qui est à prendre en compte dans l'analyse de ce risque chez les jeunes.

**Il est recommandé de conduire des enquêtes représentatives, mobilisant des approches quantitatives et qualitatives, permettant d'évaluer les attitudes et perceptions des différents groupes de population face à cette mesure**, en particulier en distinguant, parmi les fumeurs réguliers, ceux qui ont une envie d'arrêter des autres (les plus réfractaires). Ces études devraient également analyser l'impact des messages publics sur la compréhension des enjeux, les représentations de la nicotine et la confiance envers les autorités sanitaires. Une attention particulière devrait être portée aux différences de perception liées non seulement aux déterminants sociaux de santé (statut socio-économique, niveau d'éducation, rapport au risque), mais aussi aux déterminants commerciaux, c'est-à-dire aux influences exercées par la communication, la distribution et les stratégies de positionnement des produits du tabac et de la nicotine sur les comportements et les opinions.

**Il est recommandé de conduire une évaluation économique et budgétaire approfondie afin d'anticiper les effets macro-économiques d'une telle mesure.** Cette analyse, mobilisant une approche d'impact budgétaire et de coût-efficacité, viserait à estimer les effets combinés sur les recettes fiscales, les dépenses de santé et les comportements de consommation. Elle devrait également comparer ces résultats à ceux attendus d'un renforcement des stratégies actuelles de réduction du tabagisme (telles que la prévention, la fiscalité, le soutien au sevrage ou les interdictions de vente) afin d'apprécier la valeur ajoutée spécifique d'une politique de réduction de la teneur en nicotine des cigarettes. Elle permettrait d'éclairer les conditions d'équilibre entre les pertes fiscales à court terme et les bénéfices économiques et sanitaires attendus à long terme, dans le cadre d'un objectif de santé publique non négociable : la réduction, puis la disparition du tabagisme. L'analyse économique ne constituerait donc pas un préalable à la décision, mais un outil d'aide à la planification et à la soutenabilité de la politique envisagée.

La mise en œuvre éventuelle de ces recommandations d'études complémentaires supposerait un financement et la coordination des programmes de recherche, une mobilisation conjointe des institutions de santé publique, des équipes de recherche en économie et sciences sociales, et des autorités de régulation.

Ces travaux n'ont pas vocation à préparer la mise en place immédiate de la mesure, mais à en documenter plus avant la faisabilité sur le terrain, les impacts et les limites, afin d'éclairer toute décision future. L'absence de telles études exposerait à un risque inverse : celui d'un débat ou d'une décision publique reposant sur des bases scientifiquement documentées en termes d'effet clinique, mais insuffisantes sur le plan de la prise en compte des nombreux paramètres à considérer en vie réelle.

**Date de validation du rapport** : 5 décembre 2025

## 7 Bibliographie

22nd Century Limited, LLC. 2021. « A Prospective, Double-blind, Randomized, Active Controlled, Parallel Group, Multicenter Phase II Clinical Trial to Evaluate the Effectiveness of X-22 as a Smoking Cessation Aid ». Clinical trial registration NCT01400815. clinicaltrials.gov. Consulté le 15 avril 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01400815>.

111th Congress. *Prevent All Cigarette Trafficking Act (PACT Act)*.

Abramovitz, Aaron, Amy McQueen, Raul E. Martinez, Brent J. Williams, et Walton Sumner. 2015. « Electronic cigarettes: The nicotyrine hypothesis ». *Medical Hypotheses* 85 (3) : 305-10. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.002>.

Adler, Rolf H. 2009. « Engel's biopsychosocial model is still relevant today ». *Journal of Psychosomatic Research* 67 (6) : 607-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.08.008>.

AhnAllen, Christopher G., L. Cinnamon Bidwell, et Jennifer W. Tidey. 2015. « Cognitive effects of very low nicotine content cigarettes, with and without nicotine replacement, in smokers with schizophrenia and controls ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 17 (5) : 510-14. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu163>.

Ait Ouakrim, Driss, Tim Wilson, Andrew Waa, Raglan Maddox, Hassan Andrabi, Shiva Raj Mishra, Jennifer A Summers, et al. 2024. « Tobacco endgame intervention impacts on health gains and Māori:non-Māori health inequity: a simulation study of the Aotearoa/New Zealand Tobacco Action Plan ». *Tobacco Control* 33 (e2) : e173-84. <https://doi.org/10.1136/tc-2022-057655>.

Allen, Sophia I., Jonathan Foulds, Gladys N. Pachas, Susan Veldheer, Corinne Cather, Nour Azzouz, Shari Hrabovsky, et al. 2017. « A two-site, two-arm, 34-week, double-blind, parallel-group, randomized controlled trial of reduced nicotine cigarettes in smokers with mood and/or anxiety disorders: trial design and protocol ». *BMC public health* 17 (1) : 100. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3946-4>.

Anda, Robert F., Janet B. Croft, Vincent J. Felitti, Dale Nordenberg, Wayne H. Giles, David F. Williamson, et Gary A. Giovino. 1999. « Adverse Childhood Experiences and Smoking During Adolescence and Adulthood ». *JAMA* 282 (17) : 1652-58. <https://doi.org/10.1001/jama.282.17.1652>.

Apelberg, Benjamin J., Shari P. Feirman, Esther Salazar, Catherine G. Corey, Bridget K. Ambrose, Antonio Paredes, Elise Richman, et al. 2018. « Potential Public Health Effects of Reducing Nicotine Levels in Cigarettes in the United States ». *New England Journal of Medicine* 378 (18) : 1725-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1714617>.

Ashburn, Gilbert. 1961. « Vapor-Phase Removal of Nicotine from Tobacco ». RJ Reynolds. Consulté le 26 juin 2025. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/#id=qnxb0094>.

Barbeau, Emlisabeth M, Nancy Krieger, et Mah-J Soobader. 2004. « Working Class Matters: Socioeconomic Disadvantage, Race/Ethnicity, Gender, and Smoking in NHIS 2000 ». *American Journal of Public Health* 94 (2) : 269-78. <https://doi.org/10.2105/AJPH.94.2.269>.

Benowitz, Neal L. 2009. « Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 49 (février) : 57-71. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>.

Benowitz, Neal L., Katherine M. Dains, Sharon M. Hall, Susan Stewart, Margaret Wilson, Delia Dempsey, et Peyton Jacob III. 2012. « Smoking Behavior and Exposure to Tobacco Toxicants during 6 Months of Smoking Progressively Reduced Nicotine Content Cigarettes ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 21 (5) : 761-69. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0644>.

Berman, Micah L, et Allison M Glasser. 2019. « Nicotine Reduction in Cigarettes: Literature Review and Gap Analysis ». *Nicotine & Tobacco Research* 21 (Supplement\_1) : S133-44. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz162>.

Bonaldi, Christophe, Marjorie Boussac, et Viêt Nguyen-Thanh. 2019. « Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015 ». *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 15 (mai) : 278-84.

Branstetter, Steven A, Russell Nye, Joseph J Sipko, et Joshua E Muscat. 2019. « The Effect of Price on the Consumption of Reduced Nicotine Cigarettes ». *Nicotine & Tobacco Research* 21 (7) : 955-61. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty169>.

Bullen, C, MJ Gregan, N Arachchilage, J Chu, D Exeter, S Kishore, J McCool, et al. 2023. « Research, Evaluation and Monitoring of Illicit Tobacco in New Zealand: Baseline report 2022 ». Wellington : Ministry of Health.

Byron, M Justin, Marissa G Hall, Jessica L King, Kurt M Ribisl, et Noel T Brewer. 2019. « Reducing Nicotine Without Misleading the Public: Descriptions of Cigarette Nicotine Level and Accuracy of Perceptions About Nicotine Content, Addictiveness, and Risk ». *Nicotine & Tobacco Research* 21 (Supplement\_1) : S101-7. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz161>.

Byron, M Justin, Michelle Jeong, David B Abrams, et Noel T Brewer. 2018. « Public misperception that very low nicotine cigarettes are less carcinogenic ». *Tobacco Control* 27 (6) : 712-14. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054124>.

Carmines, Ed, et I. Gene Gillman. 2019. « Comparison of the Yield of Very Low Nicotine Content Cigarettes to the Top 100 United States Brand Styles ». *Contributions to Tobacco & Nicotine Research* 28 (6) : 253-66. <https://doi.org/10.2478/cttr-2019-0005>.

Cassidy, Rachel N, Jennifer W Tidey, Qing Cao, Suzanne M Colby, Francis J McClernon, Joseph S Koopmeiners, Dorothy Hatsukami, et Eric C Donny. 2019. « Age Moderates Smokers' Subjective Response to Very-Low Nicotine Content Cigarettes: Evidence from a Randomized Controlled Trial ». *Nicotine & Tobacco Research* 21 (7) : 962-69. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty079>.

Cassidy, Rachel N, Jennifer W Tidey, Qing Cao, Suzanne M Colby, Francis J McClernon, Tracy T Smith, Sarah Dermody, et al. 2021. « Responses to Gradual and Immediate Reduction of Nicotine in Cigarettes in Young vs. Older Adult Smokers ». *Nicotine & Tobacco Research*, n° ntab049 (mars). <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab049>.

Cassidy, Rachel N, Jennifer W Tidey, Kristina M Jackson, Patricia A Cioe, Sharon E Murphy, Suchitra Krishnan-Sarin, Dorothy Hatsukami, et Suzanne M Colby. 2023. « The Impact of Reducing Nicotine Content on Adolescent Cigarette Smoking and Nicotine Exposure: Results From a Randomized Controlled Trial ». *Nicotine & Tobacco Research* 25 (5) : 918-27. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntac279>.

Chaloupka, Frank J., Sarah Matthes Edwards, Hana Ross, et Megan et al Diaz. 2015. « Preventing and Reducing Illicit Tobacco Trade in the United States ». Consulté le 23 janvier 2025. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89643>.

Chen, Peter X., Nancy Qian, Harold R. Burton, et Serban C. Moldoveanu. 2005. « Analysis of Minor Alkaloids in Tobacco: A Collaborative Study\* ». *Beitrag zur Tabakforschung International/ Contributions to Tobacco Research* 21 (7) : 369-79.

Clary, John. 1989. « Memo : Next U/L Test Market - Retail Introduction ». Truth Tobacco Industry Documents. 24 juillet 1989. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=rycv0184>.

Clemens, Kelly J., Stephanie Caillé, Luis Stinus, et Martine Cador. 2009. « The addition of five minor tobacco alkaloids increases nicotine-induced hyperactivity, sensitization and intravenous self-administration in rats ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 12 (10) : 1355-66. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000273>.

Commonwealth of Australia. 2023. « National Tobacco Strategy 2023–2030 ». 12710. <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-tobacco-strategy-2023-2030?language=en>.

« Concept Exploration and Product Research of De-Nic Cigarettes ». 1994. Truth Tobacco Industry Documents. septembre 1994. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=sqhd0128>.

*Convenience Store News*. 2022. « Circle K Testing New Cigarette That Helps Smokers Smoke Less in Select Stores », 15 avril 2022. <https://csnews.com/circle-k-testing-new-cigarette-helps-smokers-smoke-less-select-stores>.

Davis, Danielle R., Michael J. DeSarno, Cecilia L. Bergeria, Joanna M. Streck, Jennifer W. Tidey, Stacey C. Sigmon, Sarah H. Heil, Diann E. Gaalema, Maxine L. Stitzer, et Stephen T. Higgins. 2019. « Examining effects of unit price on preference for reduced nicotine content cigarettes and smoking rate ». *Preventive Medicine* 128 (novembre) : 105823. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105823>.

Denlinger-Apte, Rachel L., Joseph S. Koopmeiners, Jennifer W. Tidey, Xianghua Luo, Tracy T. Smith, Lauren R. Pacek, F. Joseph McClernon, et al. 2021. « Support for a nicotine reduction policy among participants enrolled in a 20-week trial of very low nicotine content cigarettes ». *Addictive Behaviors* 114 (mars) : 106727. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106727>.

Denlinger-Apte, Rachel L., Jennifer W. Tidey, Joseph S. Koopmeiners, Dorothy K. Hatsukami, Tracy T. Smith, Lauren R. Pacek, F. Joseph McClernon, et Eric C. Donny. 2019. « Correlates of support for a nicotine-reduction policy in smokers with 6-week exposure to very low nicotine cigarettes ». *Tobacco Control* 28 (3) : 352-55. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054622>.

Denton, Travis T., Xiaodong Zhang, et John R. Cashman. 2004. « Nicotine-related alkaloids and metabolites as inhibitors of human cytochrome P-450 2A6 ». *Biochemical Pharmacology* 67 (4) : 751-56. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2003.10.022>.

Dewey, Ralph E., et Jiahua Xie. 2013. « Molecular genetics of alkaloid biosynthesis in *Nicotiana tabacum* ». *Phytochemistry* 94 (octobre) : 10-27. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.06.002>.

Dolan, Sean B., Melissa K. Bradley, et Matthew W. Johnson. 2023. « E-cigarette Price Impacts legal and Black-Market Cigarette Purchasing Under a Hypothetical Reduced-Nicotine Cigarette Standard ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 25 (9) : 1556-64. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad067>.

Domino, Edward F., Lisong Ni, Joseph S. Domino, Wendy Yang, Catherine Evans, Sally Guthrie, Heng Wang, Robert A. Koepp, et Jon-Kar Zubieta. 2013. « Denicotinized Versus Average Nicotine Tobacco Cigarette Smoking Differentially Releases Striatal Dopamine ». *Nicotine & Tobacco Research* 15 (1) : 11-21. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts029>.

Donny, Eric C., Rachel L. Denlinger, Jennifer W. Tidey, Joseph S. Koopmeiners, Neal L. Benowitz, Ryan G. Vandrey, Mustafa al'Absi, et al. 2015. « Randomized Trial of Reduced-Nicotine Standards for Cigarettes ». *New England Journal of Medicine* 373 (14) : 1340-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1502403>.

Donny, Eric C., Elizabeth Houtsma, et Maxine L. Stitzer. 2007. « Smoking in the absence of nicotine: behavioral, subjective and physiological effects over 11 days ». *Addiction (Abingdon, England)* 102 (2) : 324-34. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01670.x>.

Donny, Eric C., et Melissa Jones. 2009. « Prolonged exposure to denicotinized cigarettes with or without transdermal nicotine ». *Drug and Alcohol Dependence* 104 (1-2) : 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.01.021>.

Donny, Eric C., et Cassidy M. White. 2022. « A review of the evidence on cigarettes with reduced addictiveness potential ». *International Journal of Drug Policy* 99 (janvier) : 103436. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103436>.

Duong, Hue Trong, Emily E Loud, James F Thrasher, Katherine C Henderson, David L Ashley, et Lucy Popova. 2022. « 'It brings light to what you really put into your body': a focus group study of reactions to messages about nicotine reduction in cigarettes ». *Tobacco Control* 31 (5) : 649-54. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056312>.

Dwivedi, Shambhavi, Deeksha Singh, Nivedita Singh, et Prabodh Kumar Trivedi. 2024. « Advances in regulatory mechanism(s) and biotechnological approaches to modulate nicotine content in tobacco ». *Plant physiology and biochemistry: PPB* 207 (février) : 108397. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108397>.

Edwards, Richard, Janet Hoek, Andrew Waa, Nick Wilson, Lindsay Robertson, et Chris Bullen. 2022. « Removing the nicotine from tobacco: The key component of the current Smokefree Bill ». *Public Health Expert Briefing*, juillet. <https://www.phcc.org.nz/briefing/removing-nicotine-tobacco-key-component-current-smokefree-bill>.

Edwards, Richard, Janet Hoek, Nick Wilson, et Chris Bullen. 2021. « Reducing nicotine in smoked tobacco products: A pivotal feature of the Smokefree Aotearoa proposals ». *Public Health Expert Briefing*, avril. <https://www.phcc.org.nz/briefing/reducing-nicotine-smoked-tobacco-products-pivotal-feature-smokefree-aotearoa-proposals>.

Edwards, Richard, Ellie Johnson, James Stanley, Andrew Waa, Janine Ouimet, et Geoffrey T. Fong. 2021. « Support for New Zealand's Smokefree 2025 goal and key measures to achieve it: findings from the ITC New Zealand Survey ». *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 45 (6) : 554-61. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.13129>.

El-Hellani, Ahmad, Theodore L. Wagener, et Marielle C. Brinkman. 2024. « Reengineering Addiction — The Tobacco Industry's Potential Response to a Nicotine Standard for Cigarettes ». *New England Journal of Medicine* 390 (18) : 1639-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMmp2314800>.

Engel, George L. 1977. « The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine ». *Science* 196 (4286) : 129-36. <https://doi.org/10.1126/science.847460>.

Everitt, Barry J., et Trevor W. Robbins. 2005. « Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion ». *Nature Neuroscience* 8 (11) : 1481-89. <https://doi.org/10.1038/nn1579>.

Evin, Claude. *Loi n° 91-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme*.

Fair Disclosure Financial Network Inc. 2002. « Vector Group Ltd (VGR) - Q2 2002 Financial Release Conference Call ». Truth Tobacco Industry Documents. 15 août 2002. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=xykh0008>.

Fairman, Robert T., Yoo Jin Cho, Lucy Popova, K. Michael Cummings, Tracy T. Smith, Geoffrey T. Fong, Shannon Gravely, et al. 2023. « Support for nicotine reduction in cigarettes: findings from the 2016 and 2020 ITC Four Country Smoking and Vaping Surveys ». *Tobacco Control*, décembre. <https://doi.org/10.1136/tc-2023-058128>.

FDA. 2025. « FDA Proposes Significant Step Toward Reducing Nicotine to Minimally or Nonaddictive Level in Cigarettes and Certain Other Combusted Tobacco Products ». FDA, 15 janvier 2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-significant-step-toward-reducing-nicotine-minimally-or-nonaddictive-level-cigarettes>.

Fowler, J. S., Jean Logan, Gene-Jack Wang, et Nora D. Volkow. 2003. « Monoamine Oxidase and Cigarette Smoking ». *NeuroToxicology* 24 (1) : 75-82. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(02\)00109-2](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(02)00109-2).

Fowler, J. S., N. D. Volkow, G. J. Wang, N. Pappas, J. Logan, R. MacGregor, D. Alexoff, et al. 1998. « Neuropharmacological actions of cigarette smoke: brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition ». *Journal of Addictive Diseases* 17 (1) : 23-34. [https://doi.org/10.1300/J069v17n01\\_03](https://doi.org/10.1300/J069v17n01_03).

Fowles, Jefferson. 2021. « E-Cigarette Liquids: Acute Toxicity Hazards and Health Risks ». Health Risk Assessment. Institute of Environmental Science and Research Limited (ESR). <https://www.esr.cri.nz/digital-library/health-risk-assessment-e-cigarette-liquids-acute-toxicity-hazards-and-health-risks/>.

Gallagher, Allen, Lindsay Robertson, Janet Hoek, Nick Wilson, et Richard Edwards. 2021. « Illicit tobacco trade and the Smokefree Aotearoa 2025 Goal: Arguments and evidence ». *Public Health Expert Briefing*, mai. <https://www.phcc.org.nz/briefing/illicit-tobacco-trade-and-smokefree-aotearoa-2025-goal-arguments-and-evidence>.

Gendall, Philip, Lucy Popova, James Thrasher, et Janet Hoek. 2024. « Nicotine beliefs and perceptions of low nicotine labels and mitigating statements among people who do and do not smoke: a cross-sectional study from Aotearoa New Zealand ». *Tobacco Control*, janvier, tc-2023-058353. <https://doi.org/10.1136/tc-2023-058353>.

Giummo, Ryann, Jason A. Oliver, F. Joseph McClernon, et Maggie M. Sweitzer. 2024. « Associations between compliance with very low nicotine content (VLNC) cigarettes, abstinence self-efficacy, and quit outcomes in a pilot smoking cessation trial ». *Drug and Alcohol Dependence* 262 (septembre) : 111393. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2024.111393>.

Government of Canada. 2018. « Request for Information Regarding Availability, Costing, and Storage of Canadian Very Low Nicotine Content Virginia Flue-Cured Cigarettes ». 1000198655. Ottawa : Health Canada. Consulté le 6 mars 2025. <https://canadabuys.canada.ca/en/tender-opportunities/tender-notice/pw-18-00814424>.

Guignard, Romain, Noémie Soullier, Anne Pasquereau, Raphaël Andler, François Beck, et Viêt Nguyen-Thanh. 2023. « Facteurs associés à l'envie d'arrêter de fumer et aux tentatives d'arrêt chez les fumeurs. résultats du Baromètre de Santé publique France 2021 », n° 9-10 (février) : 159-65. [https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/9-10/2023\\_9-10\\_2.html](https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/9-10/2023_9-10_2.html).

Hall, Marissa G, M Justin Byron, Noel T Brewer, Seth M Noar, et Kurt M Ribisl. 2019. « Interest in Illicit Purchase of Cigarettes Under a Very Low Nicotine Content Product Standard ». *Nicotine & Tobacco Research* 21 (Supplement\_1) : S128-32. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz159>.

Hammond, David, Geoffrey T. Fong, Ron Borland, K. Michael Cummings, Ann McNeill, et Pete Driezen. 2007. « Text and graphic warnings on cigarette packages: findings from the international tobacco control four country study ». *American Journal of Preventive Medicine* 32 (3) : 202-9. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.11.011>.

Hammond, David, Jessica L Reid, Jude Ball, Richard Edwards, Janet Hoek, Anaru Waa, James Stanley, et Robin Burkhalter. 2023. « Support and perceived impact of key Smokefree policies in Aotearoa/New Zealand ». *NEW ZEALAND*.

Hammond, Hannah. 2023. « 7-Eleven Picks Up VLN Reduced-Nicotine Cigarettes ». *CSP Daily News*, 9 juin 2023, sect. CSP Daily News. <https://cspdailynews.com/tobacco/7-eleven-picks-vln-reduced-nicotine-cigarettes>.

Harris, Andrew C., Laura Tally, Peter Muelken, Andrew Banal, Clare E. Schmidt, Qing Cao, et Mark G. LeSage. 2015. « Effects of nicotine and minor tobacco alkaloids on intracranial-self-stimulation in rats ». *Drug and Alcohol Dependence* 153 (août) : 330-34. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.06.005>.

Hatsukami, D.K., N.L. Benowitz, E. Donny, J. Henningfield, et M. Zeller. 2013. « Nicotine reduction: Strategic research plan ». *Nicotine and Tobacco Research* 15 (6) : 1003-13. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts214>.

Hatsukami, Dorothy K., Eric C. Donny, Joseph S. Koopmeiners, et Neal L. Benowitz. 2015. « Compensatory smoking from gradual and immediate reduction in cigarette nicotine content ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 24 (2) : 472-76. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0739>.

Hatsukami, Dorothy K., Louise A. Hertsgaard, Rachel I. Vogel, Joni A. Jensen, Sharon E. Murphy, Stephen S. Hecht, Steven G. Carmella, Mustafa al'Absi, Anne M. Joseph, et Sharon S. Allen. 2013. « Reduced Nicotine Content Cigarettes and Nicotine Patch ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 22 (6) : 1015-24. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1439>.

Hatsukami, Dorothy K., Michael Kotlyar, Louise A. Hertsgaard, Yan Zhang, Steven G. Carmella, Joni A. Jensen, Sharon S. Allen, et al. 2010. « Reduced nicotine content cigarettes: effects on toxicant exposure, dependence and cessation ». *Addiction* 105 (2) : 343-55. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02780.x>.

Hatsukami, Dorothy K., Xianghua Luo, Joni A. Jensen, Mustafa al'Absi, Sharon S. Allen, Steven G. Carmella, Menglan Chen, et al. 2018. « Effect of Immediate vs Gradual Reduction in Nicotine Content of Cigarettes on Biomarkers of Smoke Exposure: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 320 (9) : 880-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11473>.

Hatsukami, Dorothy K, Dongqun Xu, et Geoffrey Ferris Wayne. 2022. « Regulatory Approaches and Implementation of Minimally Addictive Combusted Products ». *Nicotine & Tobacco Research* 24 (4) : 453-62. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab138>.

Havermans, Anne, Elke Pieper, Frank Henkler-Stephani, et Reinskje Talhout. 2020. « Feasibility of Manufacturing Tobacco with Very Low Nicotine Levels ». *Tobacco Regulatory Science* 6 (6) : 405-15. <https://doi.org/10.18001/TRS.6.6.4>.

« Healthboards - Health Issues - Smoking Cessation: Quest cigarettes ». 2002. <https://www.healthboards.com/boards/smoking-cessation/96115-quest-cigarettes.html>.

Heatherton, T. F., L. T. Kozlowski, R. C. Frecker, et K. O. Fagerström. 1991. « The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire ». *British Journal of Addiction* 86 (9) : 1119-27. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>.

Heckman, Bryan W., K. Michael Cummings, Georges J. Nahas, Marc C. Willemse, Richard J. O'Connor, Ron Borland, Alexander A. Hirsch, Warren K. Bickel, et Matthew J. Carpenter. 2019. « Behavioral Economic Purchase Tasks to Estimate Demand for Novel Nicotine/tobacco Products and Prospectively Predict Future Use: Evidence From The Netherlands ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 21 (6) : 784-91. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty042>.

Henningfield, Jack E, Edythe D London, et Sakire Pogun. 2009. « Handbook of experimental pharmacology 192. Nicotine psychopharmacology. Preface ». *Handbook of experimental pharmacology*, n° 192 (janvier).

Henriksen, Lisa, Trent O. Johnson, Margaret Mahoney, Nina C. Schleicher, Amna Ali, et Judith J. Prochaska. 2024. « Rapid-response surveillance of the first US test market for VLN cigarettes ». *Tobacco Control* 33 (4) : 549-52. <https://doi.org/10.1136/tc-2022-057888>.

Higgins, Stephen T., Sarah H. Heil, Stacey C. Sigmon, Jennifer W. Tidey, Diann E. Gaalema, John R. Hughes, Maxine L. Stitzer, et al. 2017. « Addiction Potential of Cigarettes With Reduced Nicotine Content in Populations With Psychiatric Disorders and Other Vulnerabilities to Tobacco Addiction ». *JAMA psychiatry* 74 (10) : 1056-64. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2355>.

Hoek, Janet, Richard Edwards, et Andrew Waa. 2024. « Tobacco industry interference: Is the new Government meeting its international obligations? ». *Public Health Expert Briefing*, février. <https://www.phcc.org.nz/briefing/tobacco-industry-interference-new-government-meeting-its-international-obligations>.

Institut national du cancer et Santé publique France. 2023. « Baromètre cancer 2021 : Attitudes et comportements des Français face au cancer ». France : Institut national du cancer ; Santé publique France. <https://www.e-cancer.fr>.

Johnson, Matthew W, Warren K Bickel, et Ari P Kirshenbaum. 2004. « Substitutes for tobacco smoking: a behavioral economic analysis of nicotine gum, denicotinized cigarettes, and nicotine-containing cigarettes ». *Drug and Alcohol Dependence* 74 (3) : 253-64. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2003.12.012>.

Jones, Stephanie K., Bethany J. Wolf, Brett Froeliger, Kristin Wallace, Matthew J. Carpenter, et Anthony J. Alberg. 2022. « Nicotine Metabolism Predicted by CYP2A6 Genotypes in Relation to Smoking Cessation: A Systematic Review ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 24 (5) : 633-42. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab175>.

Kelley, Brian M., et James D. Rowan. 2004. « Long-term, low-level adolescent nicotine exposure produces dose-dependent changes in cocaine sensitivity and reward in adult mice ». *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 22 (5-6) : 339-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.04.002>.

Kopp, Pierre. 2023. « Le coût social des drogues : estimation en France en 2019 ». *Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT)*, juillet.

Kozlowski, L.T. 2015. « Prospects for a nicotine-reduction strategy in the cigarette endgame: Alternative tobacco harm reduction scenarios ». *International Journal of Drug Policy* 26 (6) : 543-47. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.02.001>.

Lasser, K., J.W. Boyd, S. Woolhandler, D.U. Himmelstein, D. McCormick, et D.H. Bor. 2000. « Smoking and mental illness: A population-based prevalence study ». *Journal of the American Medical Association* 284 (20) : 2606-10. <https://doi.org/10.1001/jama.284.20.2606>.

Leonardi-Bee, Jo, Mirriam Lisa Jere, et John Britton. 2011. « Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis ». *Thorax* 66 (10) : 847-55. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153379>.

Leslie, Frances M. 2020. « Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173010>.

Li, Zi-Jia, Dong-Dong Yang, Zhi-Yun Wei, Jie Huang, Yi-Qian Chi, You-Xuan Lu, et Feng-Wei Yin. 2024. « Reduction of nicotine content in tobacco through microbial degradation: research progress and potential applications ». *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts* 17 (1) : 144. <https://doi.org/10.1186/s13068-024-02593-3>.

*Loi n° 2016-41 - Article 27.*

Mansvelder, Huibert D., et Daniel S. McGehee. 2002. « Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction ». *Journal of Neurobiology* 53 (4) : 606-17. <https://doi.org/10.1002/neu.10148>.

McClernon, Francis Joseph, Brett Froeliger, Jed E. Rose, Rachel V. Kozink, Merideth A. Addicott, Maggie M. Sweitzer, Eric C. Westman, et Dana M. Van Wert. 2016. « The effects of nicotine and non-nicotine smoking factors on working memory and associated brain function ». *Addiction Biology* 21 (4) : 954-61. <https://doi.org/10.1111/adb.12253>.

McKiernan, Aoife, James Stanley, Anaru M. Waa, Susan C. Kaai, Anne C.K. Quah, Geoffrey T. Fong, et Richard Edwards. 2019. « Beliefs among Adult Smokers and Quitters about Nicotine and De-nicotinized Cigarettes in the 2016-17 ITC New Zealand Survey ». *Tobacco Regulatory Science* 5 (5) : 400-409. <https://doi.org/10.18001/TRS.5.5.1>.

McQuown, Susan C., James D. Belluzzi, et Frances M. Leslie. 2007. « Low dose nicotine treatment during early adolescence increases subsequent cocaine reward ». *Neurotoxicology and Teratology* 29 (1) : 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.10.012>.

McRobbie, Hayden, Dunja Przulj, Katherine Myers Smith, et Danielle Cornwall. 2016. « Complementing the Standard Multicomponent Treatment for Smokers With Denicotinized Cigarettes: A Randomized Trial ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 18 (5) : 1134-41. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv122>.

Mercincavage, Melissa, Valentina Souproutchouk, Kathy Z. Tang, Rachel L. Dumont, E. Paul Wileyto, Steven G. Carmella, Stephen S. Hecht, et Andrew A. Strasser. 2016. « A Randomized Controlled Trial of Progressively Reduced Nicotine Content Cigarettes on Smoking Behaviors,

Biomarkers of Exposure, and Subjective Ratings ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 25 (7) : 1125-33. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1088>.

Mercincavage, Melissa, E. Paul Wileyto, Megan L. Saddleson, Kirsten Lochbuehler, Eric C. Donny, et Andrew A. Strasser. 2017. « Attrition during a randomized controlled trial of reduced nicotine content cigarettes as a proxy for understanding acceptability of nicotine product standards ». *Addiction (Abingdon, England)* 112 (6) : 1095-1103. <https://doi.org/10.1111/add.13766>.

Ministère de la santé. 2023. « Programme national de lutte contre le tabac 2023 - 2027 ». <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/un-nouveau-programme-national-de-lutte-contre-le-tabac-2023-2027>.

Ministry of Health. 2024. « Cabinet and briefing material: Smokefree 2025: Progressing Coalition Agreement Commitments and Cracking Down On Youth Vaping », 23 mai 2024. <https://www.health.govt.nz/information-releases/cabinet-and-briefing-material-smokefree-2025-progressing-coalition-agreement-commitments-and>.

Ministry of Health NZ. 2021. « Smokefree Aotearoa 2025 Action Plan ». Wellington 6140, New Zealand.

\_\_\_\_\_. 2023. « Smokefree enforcement officers ». septembre 2023. <https://www.health.govt.nz/regulation-legislation/vaping-herbal-smoking-and-smokeless-tobacco/about-the-smokefree-act/smokefree-enforcement-officers>.

\_\_\_\_\_. 2024. « Annual Data Explorer 2023/24: New Zealand Health Survey [Data File] ». 2024. <https://minhealthnz.shinyapps.io/nz-health-survey-2023-24-annual-data-explorer/>.

Munafò, Marcus, Taane Clark, Elaine Johnstone, Michael Murphy, et Robert Walton. 2004. « The genetic basis for smoking behavior: A systematic review and meta-analysis ». *Nicotine & Tobacco Research* 6 (4) : 583-98. <https://doi.org/10.1080/14622200410001734030>.

New Zealand Government. 2011. « Government Response to the Report of the Māori Affairs Committee on its Inquiry into the tobacco industry in Aotearoa and the consequences of tobacco use for Māori ». <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/assets.asthmafoundation.org.nz/documents/Government-response-to-the-report-of-the-M%C4%81ori-Affairs-Committee.pdf>.

« Next Response Points to Reporters' Questions ». 1990. Truth Tobacco Industry Documents. 21 mai 1990. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=rndv0184>.

« Next/De-Nic Executive Summary ». 1997. Truth Tobacco Industry Documents. 27 novembre 1997. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=nmpl0085>.

Nip, Janine, Richard Edwards, Jude Ball, James Stanley, El-Shadan Tautolo, Andrew Waa, Jane Zhang, Geoffrey T Fong, Thomas Agar, et Anne C K Quah. 2024. « Use of homegrown tobacco by people who smoke in Aotearoa New Zealand »: présenté à The Society for Research on Nicotine & Tobacco (SRNT) Conference, Edinburgh.

NZ Herald. 2023a. « Smokefree laws: What international media are saying about NZ's move ». *NZ Herald*, 28 novembre 2023, sect. New Zealand. <https://www.nzherald.co.nz/nz/smokefree-laws-what-international-media-are-saying-about-nzs-move/7X7INQ7ANNXPBLYOFAB7UTURQ/>.

\_\_\_\_\_. 2023b. « Smokefree protest: Hundreds gather at Beehive and Auckland for anti-Govt rally ». *NZ Herald*, 13 décembre 2023, sect. New Zealand, Kahu, Politics. <https://www.nzherald.co.nz/kahu/smokefree-repeal-protest-in-auckland-wellington-as-pressure-piles-on-govts-tobacco-laws/IJIG2PDMAJED5CZZ5VGOYYC46Q/>.

O'Brien, Erin Keely, Anh B. Nguyen, Alexander Persoskie, et Allison C. Hoffman. 2017. « U.S. adults' addiction and harm beliefs about nicotine and low nicotine cigarettes ». *Preventive Medicine* 96 (mars) : 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.12.048>.

Office of the Commissioner. 2024. « FDA Authorizes Marketing of Tobacco Products that Help Reduce Exposure to and Consumption of Nicotine for Smokers Who Use Them ». *FDA*, 8 septembre 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-tobacco-products-help-reduce-exposure-and-consumption-nicotine-smokers-who>.

Ortin, Alberto. 2015. « Una empresa biotecnológica estadounidense lanza en España cigarrillos sin nicotina ». *Vozpópuli*, 2 mai 2015, sect. Empresas. [https://www.vozpopuli.com/economia/empresas/tabacos-magic-22nd\\_century\\_group-tabaco-nicotina\\_0\\_802719797.html](https://www.vozpopuli.com/economia/empresas/tabacos-magic-22nd_century_group-tabaco-nicotina_0_802719797.html).

Parsley, Suzanne. 2010. « Quest Cigarettes discontinued! ». *Parsley Suzanne*. 7 avril. <https://parsleysuzanne.blogspot.com/2010/04/quest-cigarettes-discontinued.html>.

Pasquereau, Anne, Romain Guignard, Raphaël Andler, Olivier Le Nézet, Stanislas Spilka, Ivana Obradovic, Guillaume Airagnes, François Beck, et Viêt Nguyen-Thanh. 2024a. « Prévalence du tabagisme en France hexagonale en 2023 parmi les 18-75 ans, résultats de l'édition 2023 de l'enquête EROPP de l'OFDT ». Saint-Maurice : Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/enquetes-etudes/prevalence-du-tabagisme-en-france-hexagonale-en-2023-parmi-les-18-75-ans>.

———. 2024b. « Prévalence du tabagisme en France hexagonale en 2023 parmi les 18-75 ans, résultats de l'édition 2023 de l'enquête EROPP de l'OFDT ». Saint-Maurice : Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/enquetes-etudes/prevalence-du-tabagisme-en-france-hexagonale-en-2023-parmi-les-18-75-ans>.

Perkins, Kenneth A., Nicole Kunkle, Joshua L. Karelitz, K. A. Perkins, N. Kunkle, et J. L. Karelitz. 2017. « Preliminary test of cigarette nicotine discrimination threshold in non-dependent versus dependent smokers ». *Drug and Alcohol Dependence* 175 (juin) : 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.033>.

Pritchard, John D., et Ed Carmines. 2020. « VLN® King and VLN® Menthol King Reduced Nicotine Cigarettes ». Tobacco Products Scientific Advisory Committee Meeting, février 14. <https://www.fda.gov/media/135313/download>.

Ranney, Leah M., Kristen L. Jarman, Sonia A. Clark, G. Baler, Margaret Gourlay, Noel T. Brewer, Adam O. Goldstein, et M. Justin Byron. 2022. « Reducing Misperceptions About Very Low Nicotine Content Cigarettes: Insights From Adults Who Smoke ». *Nicotine & Tobacco Research* 24 (12) : 1951-58. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntac165>.

Reynolds, Reed M., James F. Trasher, Bo Yang, Katherine C. Henderson, David L. Ashley, Emily E. Hackworth, Charity A. Ntansah, Di Pei, et Lucy Popova. 2024. « Perceptions of a reduced nicotine policy and predictors of policy support: A nationally representative U.S. survey ». *Preventive Medicine* 184 (juillet) : 107952. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107952>.

Ribisl, Kurt M., Dorothy K. Hatsukami, Jidong Huang, Rebecca S. Williams, et Eric C. Donny. 2019. « Strategies to Reduce Illicit Trade of Regular Nicotine Tobacco Products After Introduction of a Low-Nicotine Tobacco Product Standard ». *American Journal of Public Health* 109 (7) : 1007-14. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305067>.

- Ribisl, Kurt M., Rebecca S. Williams, et Annice E. Kim. 2003. « Internet Sales of Cigarettes to Minors ». *JAMA* 290 (10) : 1356-59. <https://doi.org/10.1001/jama.290.10.1356>.
- Rital, Rubin. 2017. « If You Took The Nicotine Out Of Cigarettes, Would Fewer People Want To Smoke? ». *Forbes*, 14 août 2017, sect. Pharma & Healthcare. <https://www.forbes.com/sites/ritarubin/2017/08/14/if-you-took-the-nicotine-out-of-cigarettes-would-fewer-people-want-to-smoke/>.
- Rose, Jed E., et Frederique M. Behm. 2004. « Effects of low nicotine content cigarettes on smoke intake ». *Nicotine & Tobacco Research* 6 (2) : 309-19. <https://doi.org/10.1080/14622200410001676378>.
- Ruokolainen, Otto, Hanna Ollila, Tiina Laatikainen, Salla-Maaria Pätsi, Giulia Carreras, Giuseppe Gorini, Dolors Carnicer-Pont, et al. 2024. « Tobacco endgame measures and their adaptation in selected European countries: A narrative review synthesis ». *Tobacco Prevention & Cessation* 10 (avril) : 10.18332/tpc/186402. <https://doi.org/10.18332/tpc/186402>.
- Rupprecht, Laura E., Joseph S. Koopmeiners, Sarah S. Dermody, Jason A. Oliver, Mustafa al'Absi, Neal L. Benowitz, Rachel Denlinger-Apte, et al. 2017. « Reducing nicotine exposure results in weight gain in smokers randomised to very low nicotine content cigarettes ». *Tobacco Control* 26 (e1) : e43-48. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053301>.
- Schachtsiek, Julia, et Felix Stehle. 2019. « Nicotine-free, nontransgenic tobacco (Nicotiana tabacum L.) edited by CRISPR-Cas9 ». *Plant Biotechnology Journal* 17 (12) : 2228-30. <https://doi.org/10.1111/pbi.13193>.
- Shoji, Tsubasa, Takashi Hashimoto, et Kazuki Saito. 2024. « Genetic regulation and manipulation of nicotine biosynthesis in tobacco: strategies to eliminate addictive alkaloids ». *Journal of Experimental Botany* 75 (6) : 1741-53. <https://doi.org/10.1093/jxb/erad341>.
- Smith, Rachel N. Cassidy, Jennifer W. Tidey, Xianghua Luo, Chap T. Le, Dorothy K. Hatsukami, et Eric C. Donny. 2017. « Impact of smoking reduced nicotine content cigarettes on sensitivity to cigarette price: further results from a multi-site clinical trial ». *Addiction* 112 (2) : 349-59. <https://doi.org/10.1111/add.13636>.
- Smith, Tracy T., Dorothy K. Hatsukami, Neal L. Benowitz, Suzanne M. Colby, F. Joseph McClernon, Andrew A. Strasser, Jennifer W. Tidey, Cassidy M. White, et Eric C. Donny. 2018. « Whether to push or pull? Nicotine reduction and non-combusted alternatives - Two strategies for reducing smoking and improving public health ». *Preventive Medicine, Behavior Change, Health, and Health Disparities 2018: Tobacco Regulatory Science*, 117 (décembre) : 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.03.021>.
- Smith, T.T., J.S. Koopmeiners, K.M. Tessier, E.M. Davis, C.A. Conklin, R.L. Denlinger-Apte, T. Lane, et al. 2019. « Randomized Trial of Low-Nicotine Cigarettes and Transdermal Nicotine ». *American Journal of Preventive Medicine* 57 (4) : 515-24. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.05.010>.
- Smith, T.T., J.S. Koopmeiners, C.M. White, R.L. Denlinger-Apte, L.R. Pacek, V.R. De Jesus, L. Wang, et al. 2020. « The impact of exclusive use of very low nicotine cigarettes on compensatory smoking: An inpatient crossover clinical trial ». *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 29 (4) : 880-86. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0963>.
- Sudholt, Marty. 1995. « Low Nicotine Cigarette Project - Research Analytical Development Section Involvement ». *Truth Tobacco Industry Documents*. 11 août 1995. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=rmxg0169>.

Tidey, Jennifer W., Rachel N. Cassidy, et Mollie E. Miller. 2016. « Smoking Topography Characteristics of Very Low Nicotine Content Cigarettes, With and Without Nicotine Replacement, in Smokers With Schizophrenia and Controls ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 18 (9) : 1807-12. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw089>.

Tidey, Jennifer W., Suzanne M. Colby, Rachel L. Denlinger-Apte, Christine Goodwin, Patricia A. Cioe, Rachel N. Cassidy, Robert M. Swift, et al. 2019. « Effects of 6-Week Use of Very Low Nicotine Content Cigarettes in Smokers With Serious Mental Illness ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 21 (Suppl 1) : S38-45. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz133>.

Tidey, Jennifer W., Lauren R. Pacek, Joseph S. Koopmeiners, Ryan Vandrey, Natalie Nardone, David J. Drobis, Neal L. Benowitz, et al. 2017. « Effects of 6-Week Use of Reduced-Nicotine Content Cigarettes in Smokers With and Without Elevated Depressive Symptoms ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 19 (1) : 59-67. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw199>.

Tolu, S., R. Eddine, F. Marti, V. David, M. Graupner, S. Pons, M. Baudonnat, et al. 2013. « Co-activation of VTA DA and GABA neurons mediates nicotine reinforcement ». *Molecular Psychiatry* 18 (3) : 382-93. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.83>.

True, W. R., A. C. Heath, J. F. Scherrer, B. Waterman, J. Goldberg, N. Lin, S. A. Eisen, M. J. Lyons, et M. T. Tsuang. 1997. « Genetic and environmental contributions to smoking ». *Addiction (Abingdon, England)* 92 (10) : 1277-87.

Tucker, Megan R, Murray Laugesen, et Randolph C Grace. 2018. « Estimating Demand and Cross-Price Elasticity for Very Low Nicotine Content (VLNC) Cigarettes Using a Simulated Demand Task ». *Nicotine & Tobacco Research* 20 (7) : 843-50. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx051>.

Veil, Simone. *Loi n° 76-616 du 9 juillet 1976 relative à la lutte contre le tabagisme*.

Veldheer, Susan, Vishal Midya, Courtney Lester, Jason Liao, Jessica Yingst, Shari Hrabovsky, Sophia I. Allen, et al. 2018. « Acceptability of SPECTRUM Research Cigarettes among Participants in Trials of Reduced Nicotine Content Cigarettes ». *Tobacco Regulatory Science* 4 (1) : 573-85. <https://doi.org/10.18001/TRS.4.1.4>.

Vogel, Rachel Isaksson, Louise A. Hertsgaard, Sarah S. Dermody, Xianghua Luo, Lor Moua, Sharon Allen, Mustafa al'Absi, et Dorothy K. Hatsukami. 2014. « Sex differences in response to reduced nicotine content cigarettes ». *Addictive Behaviors* 39 (7) : 1197-1204. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.03.021>.

Volkow, Nora D., Michael Michaelides, et Ruben Baler. 2019. « The Neuroscience of Drug Reward and Addiction ». *Physiological Reviews* 99 (4) : 2115-40. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>.

Walker, Natalie, T. Fraser, C. Howe, M. Laugesen, P. Truman, V. Parag, M. Glover, et C. Bullen. 2015. « Abrupt nicotine reduction as an endgame policy: A randomised trial ». *Tobacco Control* 24 (e4) : e251-57. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051801>.

Walker, Natalie, Varsha Parag, Marjolein Verbiest, George Laking, Murray Laugesen, et Christopher Bullen. 2019. « Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial ». *The Lancet Respiratory Medicine* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30269-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30269-3).

Weiger, Caitlin, Meghan Bridgid Moran, Ryan David Kennedy, Rupali Limaye, et Joanna Cohen. 2022. « Beliefs and Characteristics Associated With Believing Nicotine Causes Cancer: A Descriptive Analysis to Inform Corrective Message Content and Priority Audiences ». *Nicotine & Tobacco Research* 24 (8) : 1264-72. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntac060>.

West, Robert. 2004. « Assessment of dependence and motivation to stop smoking », février. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7435.338>.

Wilens, Timothy E., Michael Vitulano, Himanshu Upadhyaya, Joel Adamson, Robert Sawtelle, Linsey Utzinger, et Joseph Biederman. 2008. « Cigarette Smoking Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». *The Journal of Pediatrics* 153 (3) : 414-419.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.030>.

Wilson, Nick, Jo Peace, Richard Edwards, et Deepa Weerasekera. 2011. « Smokers commonly misperceive that nicotine is a major carcinogen: National survey data ». *Thorax* 66 (4) : 353-54. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.141762>.

World Health Organization. 2020. « International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). 2019 » 15. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.

Xian, Hong, Jeffrey F. Scherrer, Pamela A. F. Madden, Michael J. Lyons, Ming Tsuang, William R. True, et Seth A. Eisen. 2003. « The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 5 (2) : 245-54.

Yuan, Menglu, Sarah J. Cross, Sandra E. Loughlin, et Frances M. Leslie. 2015. « Nicotine and the adolescent brain ». *The Journal of Physiology* 593 (16) : 3397-3412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>.

---

# ANNEXE

---

## Annexe 1 : Lettre de la demande



MINISTÈRE  
DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ,  
DES SOLIDARITÉS  
ET DES FAMILLES

Liberté  
Égalité  
Fraternité

Direction générale de la  
santé

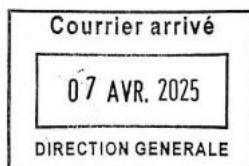
2025-AST-0038

LE DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE  
Affaire suivie par : Maria Alejandra CARDENAS  
Tél. :+33 (0) 6 59 40 70 56  
Mél : maria-alejandra.cardenas@sante.gouv.fr

Paris, le 31/03/2025

Nos réf. : D-25-006137

Le Directeur général de la santé



à

Monsieur le Pr. Benoit VALLET  
Directeur général  
ANSES  
14, rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex

**Objet** : Expertise de la diminution de la teneur en nicotine autorisée dans les produits du tabac

Le programme national de lutte contre le tabac 2023-2027 (PNLT) prévoit dans son action n°4 de « diminuer l'attractivité des produits du tabac et du vapotage », en agissant notamment sur la teneur en nicotine des produits. En effet, parvenir au développement d'une génération sans tabac implique en corollaire de prévenir le développement d'une génération nicotino-dépendante.

Actuellement, en vertu de la Directive 2014/40/UE, la teneur maximale en nicotine dans les émissions des cigarettes disponibles sur le marché français ne doit pas excéder 1 mg par cigarette. Or, d'après l'OMS, la réduction de la teneur maximale admissible en nicotine pourrait réduire la prévalence du tabagisme chez une partie des fumeurs dépendants, augmenter le taux d'abandon du tabac et réduire le nombre de fumeurs qui rechutent. Certains pays (Etats-Unis, Nouvelle-Zélande) ont entamé une démarche de réduction des taux de nicotine autorisés dans le tabac. Ainsi, une des mesures du PNLT consiste à étudier la mise en œuvre d'une telle politique au niveau national.

Par conséquent, je saisis votre agence d'une demande d'appui scientifique et technique visant à évaluer la faisabilité et l'impact de la diminution de la teneur en nicotine autorisée dans les produits du tabac en France. Cette expertise inclura une revue de la littérature scientifique et l'analyse des expérimentations mises en œuvre à l'étranger, ainsi que la formulation de recommandations.

Je souhaite pouvoir disposer de vos conclusions dès que possible et en tout état de cause avant la fin de l'année 2025.

Dr Grégory EMERY

Le Directeur Général de la Santé

Tél. 01 40 56 60 00  
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.  
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse [dgi-rpdp@sante.gouv.fr](mailto:dgi-rpdp@sante.gouv.fr) ou par voie postale.  
Pour en savoir plus : <https://sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

**Notes**

---