

**Faculté de pharmacie  
et des sciences biomédicales**

# **Les mécanismes de toxicité pulmonaire des cigarettes électroniques.**

Auteur : Astrid Legrand

Promoteur : Professeur Antoine Froidure

Année académique 2022-2023

Master à finalité spécialisée option biopharmacie et pharmacotoxicologie



## **Remerciements**

Je tiens à remercier tout particulièrement mon promoteur, le professeur Antoine Froidure, pour son aide et ses conseils prodigués tout au long de ce travail. Je lui suis extrêmement reconnaissante de m'avoir soutenue tout au long de l'accomplissement de ce mémoire et d'avoir pu bénéficier de son expertise.

Par ailleurs, je souhaite également remercier l'UCLouvain de m'avoir permis de découvrir les bases de la toxicologie et de la tabacologie. En particulier, je voudrais remercier les professeurs Laure Bindels et Sophie Gohy qui m'ont permis de développer mes connaissances vis-à-vis de ces sujets au travers de leurs différents cours.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude envers les personnes ayant contribué à l'accomplissement de ce mémoire. Ma famille et mes amis ont été d'un soutien précieux tant au travers de leurs conseils que de leurs encouragements.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

## Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALI	Interface air-liquide
ATSDR	Agence des Substances Toxiques et Registre des Maladies
AVE	Acétate de vitamine E
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CaCC	Canal chlore activé par le calcium
CBD	Cannabidiol
CFTR	Régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Cancérogène, mutagène, reprotoxique
CSS	Conseil supérieur de la santé
CYP	Cytochrome P450
DAMP	Motif moléculaire associé aux dégâts
EC	E-cigarette
EL	E-liquide
EN	Elastases neutrophile
ENDS	Système électronique de délivrance de nicotine
EUCEG	EU Common Entry Gate
EVALI	Lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'e-cigarette ou d'un produit de vapotage
FDA	Administration des aliments et des médicaments
GSSG	Disulfure de glutathion
GSH	Glutathion
HO-1	Hème oxygénase 1
IARC	Centre international de recherche sur le cancer
IL	Interleukine
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LLM	Macrophages chargés de lipides
MMP	Métalloprotéinase matricielle
nAChR $\alpha$ 7	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine sous-unité $\alpha$ 7
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

OMS	Organisation mondiale de la santé
PAMP	Motif moléculaire associé aux pathogènes
PG	Propylène glycol
PPM	Parties par million
RCS	Espèces carbonylées réactives
REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques
ROS	Espèces oxygénées réactives
SP	Protéine du surfactant
SPF	Service Public Fédéral
SOD	Superoxyde dismutase
SR	Récepteur scavenger
TEER	Résistance électrique transépithéliale
VE	Vitamine E
W	Watts
$\Delta$ 9-THC	Delta-9-tétrahydrocannabinol

## Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
ABRÉVIATIONS.....	5
TABLE DES MATIÈRES .....	7
1. INTRODUCTION .....	9
GÉNÉRALITÉS DES CIGARETTES ÉLECTRONIQUES	9
L'ARBRE RESPIRATOIRE	11
LÉGISLATION BELGE	13
USAGE DES E-CIGARETTES : SEVRAGE TABAGIQUE VS USAGE RÉCRÉATIF	15
CIGARETTES ÉLECTRONIQUES À BASE DE TABAC CHAUFFÉ (T-CIGARETTE)	16
2. OBJECTIFS.....	17
3. MÉTHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....	18
4. ORIGINE DE LA TOXICITÉ PULMONAIRE .....	20
CORRÉLATION AVEC LES CIGARETTES CLASSIQUES	20
COMPOSITION DU E-LIQUIDE	20
RÉACTION THERMIQUE	23
TECHNIQUE DE VAPOTAGE	24
RÉSUMÉ DES MOLÉCULES CHIMIQUES ENGENDRÉES PAR LES E-CIGARETTES	24
5. LIMITATIONS.....	25
6. LES EFFETS CLINIQUES DÉMONTRÉS .....	27
7. LES HYPOTHÈSES DE MÉCANISMES DE TOXICITÉ.....	29
STRESS OXYDATIF	29
▪ PRODUITS DE DÉCOMPOSITION THERMIQUE.....	29
▪ RÔLES DES ESPÈCES RÉACTIVES DANS LE STRESS OXYDATIF .....	29
▪ MORT CELLULAIRE .....	30

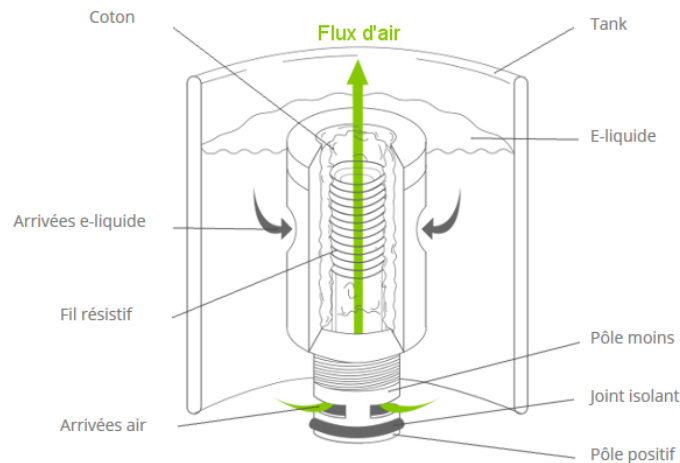
▪	MÉTABOLISME DES PROTÉINES .....	31
▪	RÉPONSE ANTIOXYDANTE .....	31
	<b>INFLAMMATION</b> .....	<b>32</b>
▪	CYTOKINES .....	32
▪	PROTÉINASES .....	33
▪	VOIES SIGNALÉTIQUES .....	34
▪	MÉTAUX .....	35
	<b>HOMÉOSTASIE LIPIDIQUE : EVALI</b> .....	<b>36</b>
▪	APPROCHE MOLECULAIRE .....	36
▪	APPROCHE CELLULAIRE .....	39
	<b>INFECTION RESPIRATOIRE</b> .....	<b>39</b>
▪	INTÉGRITÉ DE LA BARRIÈRE ÉPITHÉLIALE.....	39
▪	CLAIRANCE MUCOCILIAIRE .....	40
▪	RÉPONSE IMMUNITAIRE.....	41
▪	RÉPONSE INFLAMMATOIRE.....	42
▪	VIRULENCE .....	42
	<b>GÉNOTOXICITÉ</b> .....	<b>43</b>
▪	DOMMAGES À L'ADN.....	43
▪	MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES.....	43
<b>8.</b>	<b>CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES .....</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>55</b>
<b>12.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>60</b>

## 1. Introduction

Le concept de la cigarette électronique a été créé par l'allemand Gilbert Herbert en 1963. Les premières cigarettes électroniques (CE) commercialisées apparaissent à partir de 2004 grâce au brevet chinois pour des « cigarettes sans fumée à pulvérisation électronique » (nébulisation par ultrason). En 2009, la technologie de vaporisation par résistance chauffante, appelée « Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) », est brevetée. C'est cette dernière technologie qui est actuellement commercialisée pour les cigarettes électroniques contenant de la nicotine (Cao et coll. 2021; Muthumalage et coll. 2017)

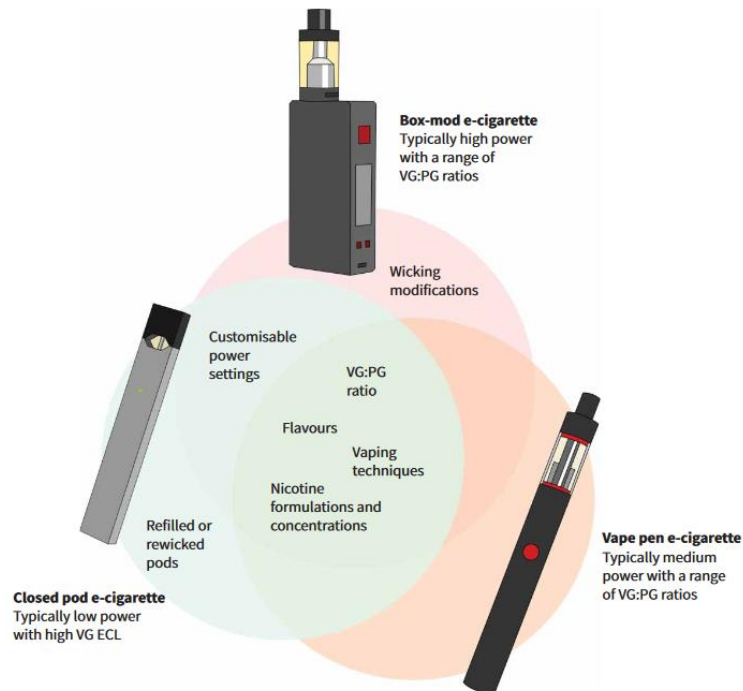
### Généralités des cigarettes électroniques

La cigarette électronique, aussi appelée e-cigarette (EC) ou vapoteuse ou vaporette, est un système de délivrance électronique de vapeur qui est inhalée par l'utilisateur (**schéma 1**). Les utilisateurs des EC sont couramment appelés les vapoteurs. Les e-cigarettes se composent d'une batterie alimentant une résistance, située dans une chambre d'atomisation. La résistance chauffe un fil résistif et celui-ci est en contact avec une mèche imbibée d'e-liquide (EL). Dès lors, un aérosol est produit dans la chambre d'atomisation et celui-ci sort par l'embout buccal. L'e-liquide est contenu dans une cartouche ou un réservoir (rechargeable).



*Schéma 1 : Structure d'un réservoir avec une chambre d'atomisation en son centre. La résistance chauffe le fil résistif qui est en contact avec la mèche (en coton) (Source : vapoclope.fr).*

Il existe de nombreux modèles d'e-cigarettes qui peuvent être regroupées en 3 catégories présentées dans la **figure 1** : le modèle à dosette (« closed pod e-cigarette »), le stylo-cigarette (« vape pen e-cigarette ») et le modèle à boîte (« box-mod e-cigarette »). Les grandes caractéristiques sont décrites dans la **figure 1**. Néanmoins, depuis plusieurs années, le marché des e-cigarettes est devenu si vaste que les limites entre ces différentes catégories sont de plus en plus imprécises et les caractéristiques des EC de plus en plus personnalisables (Davis et coll. 2022).



*Figure 1 : Les 3 catégories de cigarettes électroniques (Davis et coll. 2022). VG : glycérine ; PG : propylène glycol ; ECL : e-liquide.*

## L'arbre respiratoire

L'aérosol produit par les EC pénètre dans l'arbre respiratoire. Celui-ci se divise en 2 parties fonctionnelles (Levitzky 2007) (**Figure 2**) :

- La **partie supérieure**, de la cavité nasale et buccale jusqu'aux bronchioles, permet le passage de l'air vers les poumons (zone de conduction).
- La **partie inférieure**, des bronchioles aux alvéoles pulmonaires, permet le passage et l'échange de gaz entre l'air et le sang (zone d'échanges alvéolo-capillaires).

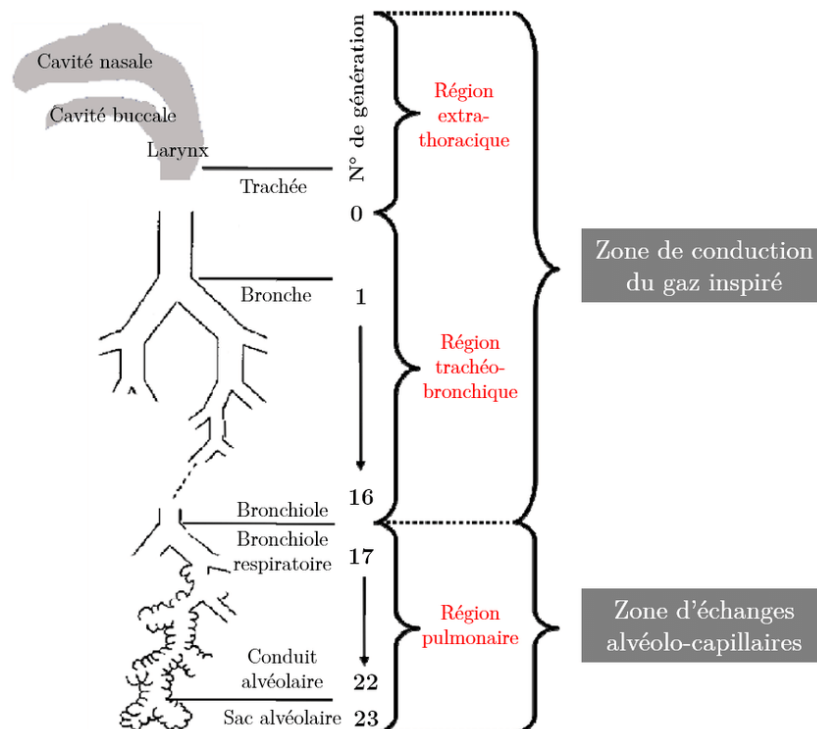


Figure 2 : Modèle de l'arbre respiratoire selon Weibel (Thomas 2018).

Du larynx jusqu'aux bronchioles terminales, les cellules épithéliales sont recouvertes d'une couche de mucus produit par les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses, permettant ainsi l'élimination des particules vers le haut en étroite coopération avec les cils des cellules épithéliales (élimination muco-ciliaire).

La paroi alvéolaire se compose de cellules squameuses de type I (responsables de la grande surface alvéolaire), de cellules cubiques de type II (responsables de la production de la fine couche de surfactant recouvrant la surface alvéolaire) et de macrophages (responsables de la protection de la surface). Les alvéoles sont largement entourées de capillaires sanguins.

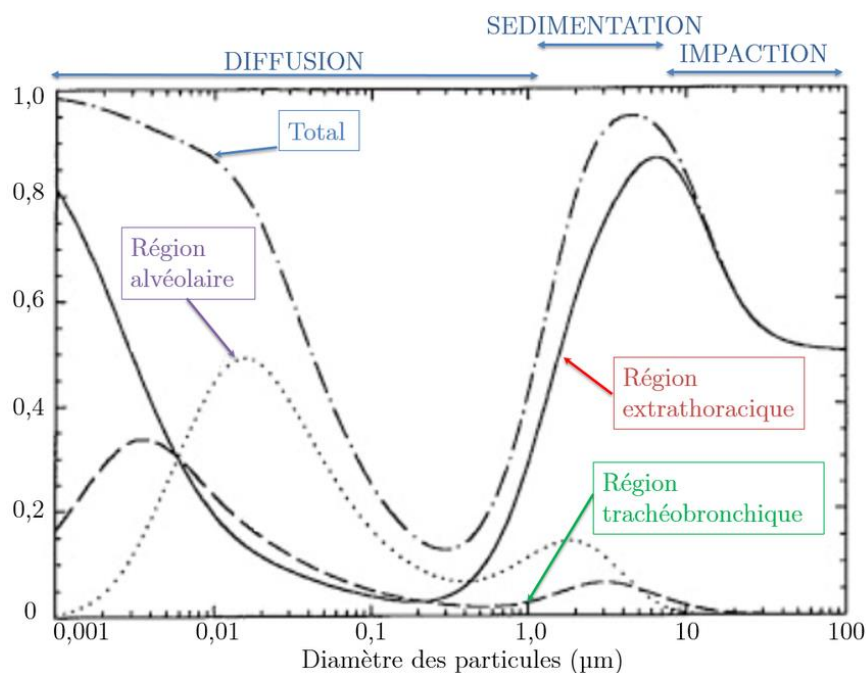
Dès lors, la barrière des échanges gazeux est constituée de l'épithélium alvéolaire, l'endothélium des capillaires et l'espace interstitiel entre les deux. Cette barrière a une épaisseur de 0,2 à 0,5  $\mu\text{m}$  (Levitzky 2007).

Les cellules épithéliales sont directement mises en contact avec la vapeur des EC tandis que les cellules endothéliales et les fibroblastes, de l'espace interstitiel, ne rentrent en contact qu'indirectement (Davis et coll. 2022).

Les particules inhalées possèdent des tailles hydrodynamiques majoritairement inférieures à 2,5  $\mu\text{m}$  (aérosol en suspension dans de l'eau) (Ma et coll. 2021). Le diamètre des particules inspirées est directement lié au lieu de déposition dans l'arbre respiratoire (Levitzky 2007)

**(Figure 3) :**

- >10-15  $\mu\text{m}$  : Les particules sont arrêtées par les cils de l'épithélium nasal.
- >10  $\mu\text{m}$  : Phénomène d'impaction.
- 2-10  $\mu\text{m}$  : Phénomène d'impaction et de sédimentation. Les particules sont piégées dans le mucus et ont un effet local au niveau du système respiratoire.
- <2  $\mu\text{m}$  : Phénomène de diffusion. Les particules et les gaz arrivent dans les alvéoles et certaines atteignent la circulation systémique par passage de la barrière alvéolaire.
- 0,1-0,5  $\mu\text{m}$  : Les particules restent principalement en suspension dans l'air et sont en grande partie expirées (80 %).



*Figure 3 : Fraction de dépôt respiratoire (axe y) en fonction du diamètre des particules (axe des x ( $\mu\text{m}$ )) avec les zones de dépôt et les phénomènes de déposition dans le système respiratoire (Hinds et coll., 2012).*

## Législation belge

En Belgique, la législation qui encadre les e-cigarettes est reprise dans l'arrêté royal du 28 octobre 2016, relatif à la fabrication et à la commercialisation des cigarettes électroniques. Celui-ci est entré en vigueur le 17 janvier 2017. Les informations importantes de cet arrêté royal sont les suivantes :

- Les cigarettes électroniques et les flacons de recharge (avec ou sans nicotine) sont mis sur le même pied légal que les produits à base de tabac (loi du 22 décembre 2009). Par conséquent, il est interdit de vapoter dans les lieux publics fermés, de faire de la publicité et de la promotion ou encore, de vendre ce type de produits aux personnes mineures de moins de 18 ans. De plus, il est interdit de vapoter en présence de personnes de moins de 18 ans. Par ailleurs, la vente par internet est interdite.
- Pour chaque nouveau produit souhaitant être mis sur le marché ou pour chaque modification du produit contenant de la nicotine, une notification doit être soumise par le fabricant (de cigarettes électroniques ou de flacons de recharge) ou par l'importateur au Service Public Fédéral (SPF) Santé publique<sup>1</sup> via un système électronique centralisé au niveau européen (EUCEG<sup>2</sup>). La notification contient des informations telles que la liste qualitative et quantitative des ingrédients composant le produit et les émissions résultant de l'utilisation de ce produit ainsi que les données toxicologiques relatives aux ingrédients et aux émissions.

Le SPF Santé publique met à disposition les informations essentielles pour les consommateurs et les opérateurs du secteur sur un site internet. Ce site reprend 3 listes : une **liste positive** qui englobe l'ensemble des produits e-cigarettes qui satisfont aux obligations administratives, dernière mise à jour le 07/07/23. Ces produits sont autorisés sur le marché belge mais cela ne signifie pas qu'ils sont sans danger pour la santé ; à l'inverse, une **liste négative** regroupe les produits e-cigarettes qui ne satisfont pas aux obligations en ce qui concerne la notification, dernière mise à jour le 10/07/23. Dès lors, ils ne sont pas autorisés sur le marché belge ; une **liste des produits conformes** répondant aux exigences de l'AR.

Le fabricant ou l'importateur est tenu d'informer le SPF de tous les effets indésirables présumés ou suspectés de leur(s) produit(s) sur la santé humaine et de justifier d'éventuelles mesures correctives.

---

<sup>1</sup> <https://www.health.belgium.be/fr>

<sup>2</sup> EUCEG = EU Common Entry Gate

- En ce qui concerne la composition, le liquide contenant de la nicotine est disponible sur le marché soit sous forme d'un flacon de recharge de 10 ml maximum, soit sous forme de cigarettes électroniques jetables, soit sous forme de cartouches à usage unique. Le volume d'une cartouche ou du réservoir d'une e-cigarette ne peut pas dépasser 2 ml. La concentration du liquide en nicotine est de maximum 20 mg/ml. Les doses de nicotine sont délivrées de manière constante lors de l'utilisation des e-cigarettes.

Le liquide contenant de la nicotine ne peut pas se composer des additifs suivants : « les vitamines ou autres additifs créant l'impression que la cigarette électronique a des effets bénéfiques sur la santé ou que les risques qu'elle présente pour la santé ont été réduits ; la caféine ou la taurine ou d'autres additifs et stimulants associés à l'énergie et à la vitalité ; les additifs qui confèrent des propriétés colorantes aux émissions ; les additifs qui, sans combustion, ont des propriétés CMR<sup>3</sup> ». Les autres ingrédients du liquide, en dehors de la nicotine, qu'ils soient chauffés ou non, ne peuvent pas présenter de risques pour la santé humaine. Les substances chimiques retrouvées dans les EL doivent être enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et être conformes à la législation REACH<sup>4</sup>. Certains produits chimiques sont interdits dans les e-cigarettes, les recharges ou dans les piles tels que le mercure et le cadmium (article 01/02/2021). Le CBD est interdit dans le e-liquide.

- Les cigarettes électroniques et les flacons de recharge doivent être dotés d'un dispositif de sécurité pour les enfants, être protégés contre les bris et les fuites lors du remplissage et lors de l'utilisation.
- De nombreuses réglementations légifèrent la notice et l'emballage. Les avertissements sanitaires doivent être présents sur chaque conditionnement d'une cigarette électronique ou d'un flacon de recharge ainsi que sur tout emballage extérieur. Les liquides des e-cigarettes qui se composent de substances ou de mélanges dangereux sont couverts par le règlement CLP<sup>5</sup> et doivent donc être munis d'une étiquette spéciale (symbole de danger) et être enregistrés auprès du centre antipoisons.

Le service Inspection du SPF Santé publique organise des contrôles sur les e-cigarettes et les e-liquides vendus sur le marché. Selon l'article du 30/07/19 du SPF, bien que la vente des produits

---

<sup>3</sup> CMR = Cancérogène, mutagène, reprotoxique

<sup>4</sup> REACH = Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals

<sup>5</sup> Le règlement CLP est un règlement émis par le Parlement européen (n°1272/2008) concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

(e-cigarette ou recharge) soit interdite par internet, il existe un marché illégal où les produits sont peu contrôlés par le service d'inspection du SPF et la douane. Ces produits ne sont généralement pas conformes et ne respectent pas les normes d'étiquetage et de composition des produits du tabac. De plus, le contrôle de l'âge par internet est presque impossible.

### **Usage des e-cigarettes : Sevrage tabagique vs usage récréatif**

Bien que les EC soient présentées comme moins nocives pour la santé que les cigarettes classiques car elles produisent moins de produits de combustion, elles ne sont pas pour autant inoffensives pour la santé humaine.

Actuellement, les e-cigarettes sur le marché ne sont pas reconnues comme un médicament mais comme un produit de consommation. C'est entre autres pour cette raison qu'elles sont peu recommandées dans le sevrage tabagique. Les EC peuvent être utilisées comme substitut nicotinique dans le cadre du sevrage tabagique mais leur place est limitée (Gisle et coll., 2018) : seulement à la demande du patient, pour un usage temporaire (12 semaines), avec une diminution progressive du contenu en nicotine, en association avec un patch de nicotine, un e-liquide sans additif (CBD ou THC) et une puissance de maximum 10 watts (W). Dans le rapport de l'Eurobaromètre de 2021, en Belgique, seules 14 % des personnes, ne fumant plus ou ayant essayé d'arrêter de fumer, ont utilisé les cigarettes électroniques comme outils dans leur sevrage tabagique.

Aujourd'hui, cette technologie est en pleine expansion et elle est populaire chez les anciens fumeurs, les fumeurs mais également de plus en plus chez les non-fumeurs de cigarettes classiques à combustion (Davis et coll. 2022). En effet, selon l'enquête de santé menée en 2018 par Sciensano et dans l'Eurobaromètre de 2021, le profil des utilisateurs des EC est le suivant : l'incidence des primo-usagers, c'est-à-dire des personnes qui commencent à vapoter sans avoir fumé la cigarette classique préalablement, est de 11,6% dans la population de vapoteurs belges. Il y a donc 9 vapoteurs sur 10 qui sont des ex-fumeurs. Ceci peut expliquer que la majorité des personnes vapotant utilisent des e-liquides contenant de la nicotine, la substance responsable du comportement de dépendance (Gisle et coll., 2018 ; Eurobaromètre 2021).

À côté de cela, les trois quarts des vapoteurs fument du tabac en même temps que les EC. Cet usage potentialise l'exposition à la nicotine (Gisle et coll., 2018).

En 2018, 15,5% de la population belge avait essayé les EC au moment de l'enquête et 5,5 % de la population belge vapotait quotidiennement ou occasionnellement (Gisle et coll., 2018). Les personnes qui ont tendance à plus utiliser les EC sont les hommes, les jeunes de 15-39 ans qui ont un diplôme du secondaire, les chômeurs et les personnes qui fument la cigarette classique en même temps (Gisle et coll., 2018 ; Eurobaromètre 2021).

Dans la population belge, les raisons invoquées quant à l'usage des EC sont, dans l'ordre : la volonté d'arrêter de fumer, la volonté de diminuer la consommation de tabac, pour le plaisir, pour les effets moins nocifs que les cigarettes classiques, pour un usage moins nuisible pour l'entourage (Eurobaromètre 2021). La 3<sup>ème</sup> raison est plus importante chez les jeunes de 15-24 ans car ils sont davantage ciblés par le marketing (Gisle et coll., 2018).

### **Cigarettes électroniques à base de tabac chauffé (t-cigarette)**

Les cigarettes électroniques à base de tabac chauffé sont à différencier des cigarettes électroniques discutées dans ce mémoire. En effet, sur le marché, on retrouve également des cigarettes électroniques dans lesquelles est introduit un « stick de tabac » et non du e-liquide. Grâce à la batterie, ce stick est chauffé et produit une vapeur de tabac. Ces appareils exposent à moins de produits nocifs que les cigarettes classiques mais ils exposent à d'autres substances possiblement cancérogènes. Malgré le fait que le tabac soit chauffé à une température plus basse que dans les cigarettes classiques et qu'il ne brûle pas, ces appareils sont aussi addictifs que les cigarettes classiques. Ils ne présentent dès lors pas une option dans le sevrage tabagique. De nouvelles études devraient être réalisées indépendamment des industries du tabac afin de connaître les effets sur la santé humaine (Tabacstop.be).

## 2. Objectifs

Le premier objectif de ce mémoire est d'informer le public en officine des effets sur la santé pulmonaire des e-cigarettes. Dès lors, il est important de synthétiser les effets avérés de la e-cigarette dans le développement de l'asthme, la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), les cancers bronchiques et sur les EVALI (lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'e-cigarette ou d'un produit de vapotage). En effet, de plus en plus de personnes fument la cigarette électronique en dehors d'un cadre de sevrage tabagique. Il est donc primordial d'alerter une personne sur les risques qu'elle encourt.

Le deuxième objectif est de mettre en évidence les mécanismes de toxicité des e-cigarettes chez les personnes en bonne santé sur base de la littérature actuelle. En effet, ces dernières années, l'incidence des jeunes à utiliser les cigarettes électroniques, de manière occasionnelle ou régulière, est en nette augmentation.

Dans le cadre de ce travail, seule la toxicité au niveau pulmonaire sera abordée. En effet, comme la voie d'exposition est l'inhalation, les poumons sont les cibles primaires de la toxicité des e-cigarettes. Néanmoins, ces différents composants peuvent également entraîner des conséquences, et donc une toxicité, sur d'autres organes. Les effets sur la santé chez des personnes avec un état pathologique, telles que l'asthme ou la BPCO, ne seront pas abordés dans ce travail.

### 3. Méthode de recherche bibliographique

Les recommandations PRISMA ont servi de lignes directrices dans l'élaboration de cette revue de la littérature.

➤ Stratégie de recherche

Les mots-clés utilisés pour l'équation de recherche sont présentés dans le tableau suivant :

Mots-clés en français	Mots-clés en anglais	Synonymes
Toxicité	<i>Toxicity</i>	<i>Toxic potential, margin of safety</i>
Pulmonaire	<i>Lung</i>	<i>Respiratory tract absorption, cell respiration, respiratory, pulmonary, alveolar, bronchial</i>
Cigarette électronique, vapoteuse	<i>Electronic cigarette</i>	<i>ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems), vaping, e-cigarette vapor, e-cig, ecig, vape</i>

Les recherches ont été effectuées dans les banques de données suivantes : Pubmed, ERS (European Respiratory Society), Scopus et Cochrane.

Les sites internet suivants ont été consultés : Tabacstop, minerva, afmps, health, clinicaltrial.gov et EMA.

➤ Equation de recherche :

Base de données	Equation de recherche	Nombre de résultats
<b>Pubmed</b>	(( "toxicity" [Subheading] ) AND ( "Lung"[Mesh] OR "Respiratory Tract Absorption"[Mesh] OR "Respiratory System"[Mesh] OR "Cell Respiration"[Mesh] ) AND ( "Electronic Nicotine Delivery Systems"[Mesh] OR "E-Cigarette Vapor"[Mesh] OR "Vaping"[Mesh] OR "Lung Injury"[Mesh] ))	556
<b>Scopus</b>	( TITLE-ABS-KEY ( "e-cigarette" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "electronic cigarette" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "ENDS" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "electronic nicotine delivery systems" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "e-cig" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "vaping" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "vape" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "EVALI" )) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "toxicity" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "margin of safety" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "toxic potential" )) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "lung" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "respiratory" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "pulmonary" ) OR TITLE-ABS-	1220

	KEY ( "alveolar" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "bronchial" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "human" ) ) AND ( PUBYEAR > 2016 AND PUBYEAR < 2024 ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE , "French" ) )	
<b>Cochrane</b> (Embase, CT.gov, PubMed, ICTRP)	e-cigarette in All Text AND lung in All Text AND "toxicity" in All Text  e-cigarette in All Text AND lung in All Text	19 trials  96 trials

➤ Sélection des articles :

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Les articles ont été publiés il y a moins de 6 ans.
- Le titre et l'abstract traitent d'au moins un aspect de la toxicité pulmonaire des cigarettes électroniques.
- Tous les types d'études ont été inclus dans la recherche.
- Les articles ont été publiés en anglais ou en français.
- Le journal a un facteur d'impact de minimum 3.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- L'article ne compare ces résultats que par rapport à la fumée des cigarettes classiques.
- L'article étudie l'exposition directe des cellules au e-liquide.

## 4. Origine de la toxicité pulmonaire

### Corrélation avec les cigarettes classiques

Il est important de rappeler que certains composés de la vapeur des EC se retrouvent également dans la vapeur des cigarettes « classiques ». Les conséquences bien connues de ces cigarettes permettent donc d'aiguiller les recherches sur les effets à long terme des EC (Davis et coll. 2022). Par exemple, des aldéhydes (comme le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acroléine), des hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'autres composés organiques volatils (comme la nicotine) sont retrouvés dans l'aérosol produit par les EC ainsi que dans la fumée de cigarettes classiques. En général, les concentrations de ces molécules retrouvées dans les extraits de la vapeur d'EC sont nettement plus basses que pour les cigarettes classiques, excepté pour le formaldéhyde (Rankin et coll. 2019). Par ailleurs, comme les cigarettes classiques, l'aérosol des EC contient également des particules fines (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub>) et ultrafines (PM<sub>0,1</sub>) (Keith et coll. 2021).

### Composition du e-liquide

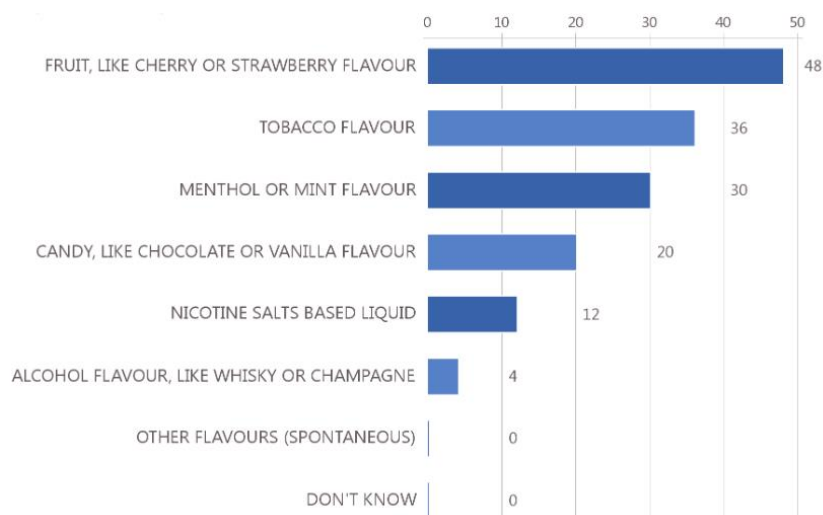
Par ailleurs, d'autres composés sont caractéristiques des cigarettes électroniques. En effet, la composition de la vapeur produite, et donc les conséquences néfastes pour les utilisateurs, dépend principalement de la composition du EL.

Le e-liquide est principalement constitué de solvants, d'agents aromatisants et éventuellement, de substances actives telles que la nicotine ou le THC. Les solvants permettent d'obtenir un EL en suspension, d'augmenter l'absorption de la mèche et d'engendrer un fin aérosol. Les proportions sont présentées dans le **tableau** suivant :

*Tableau 1 : Proportion des différents constituants du e-liquide (Bonner et coll. 2021).*

Constituants	Proportion
<b>Solvants</b> Propylène glycol (PG) et glycérine	80 - 94,9 % Ratio 10:90, 20:80, 50:50, 80:20
<b>Substances actives</b> (optionnelles) Nicotine Cannabinoïdes (CBD, Δ9-THC, etc.) (+ acétate de vitamine E)	Nicotine : max 20 mg/ml (législation belge) Variable
<b>Agents aromatisants</b> > 670 molécules chimiques identifiées 1 à 47 molécules chimiques par EL	Concentration : < 5 à 1,55*10 <sup>5</sup> ppm

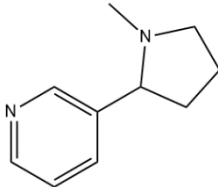
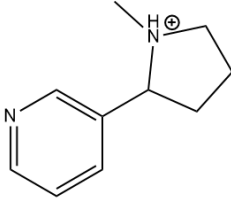
Au niveau européen, les arômes les plus populaires chez les vapoteurs sont respectivement les fruits, le tabac et la menthe, comme cela est présenté dans la **figure 4** (Eurobaromètre, 2021). En fonction de l'arôme, différentes molécules sont présentes dans le EL avec des effets sur la santé connus ou non de l'industrie alimentaire. Par ailleurs, leurs profils de toxicité lorsqu'ils sont inhalés ne sont pas encore tous connus non plus (Sciensano).



*Figure 4 : Les arômes des e-liquides utilisés sur une période de 1 mois chez les vapoteurs dans l'Union européenne, plusieurs réponses étaient possibles dans le sondage (avec le Royaume-Uni) (%) (Eurobaromètre 2021).*

À propos de la nicotine, les appareils les plus communs délivrent la nicotine sous forme de base libre, avec ~ 50 % glycérine dans le EL mais cette forme de nicotine est responsable de brûlures de la gorge. Depuis quelques années, une nouvelle forme de nicotine a vu le jour : le sel de nicotine (**Tableau 2**).

*Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des deux formes de nicotine (sous forme de base libre et de sel).*

	Nicotine base libre (Déprotonée)	Sel de nicotine (Mono-protonée)
<b>Structure</b>		 <u>Exemples</u> : Benzoate de nicotine, citrate de nicotine
<b>Biodisponibilité</b>	++	+
<b>Ratio PG:glycérine</b>	50:50	30:70
<b>Irritation gorge</b>	+	-

Le sel de nicotine permet d'augmenter la vitesse de pénétration au travers de l'épithélium alvéolaire et donc, le pic de nicotine dans la circulation sanguine est atteint plus rapidement. Le pic est alors similaire à celui observé avec une cigarette classique. Cette forme de nicotine est délivrée avec une plus grande quantité de glycérine (~70%) et comme elle donne moins de brûlures à la gorge, les vapoteurs tolèrent une plus grande dose de nicotine (Davis et coll. 2022). Dans la population européenne, ce sel de nicotine est choisi plus d'une fois sur 10 (**Figure 4**) et il est très populaire chez les jeunes de 15-24 ans. Pourtant, à cet âge-là, l'absorption de nicotine pourrait altérer la formation du cerveau (Gisle et coll., 2018).

Par ailleurs, une recherche récente, présentée au congrès ERS, a démontré que de nouveaux composés pouvaient se former lors de la fabrication du e-liquide lorsque des solvants (PG) et des arômes (aldéhydes) sont mélangés ensemble. Ces nouveaux composés (aldéhyde PG acétals) peuvent être plus toxiques que les composés « parents » et comme ils sont retrouvés dans la vapeur, ils pourraient engendrer davantage une irritation des voies respiratoires et des problèmes de respiration par différents mécanismes. Davantage de recherches devraient être menées pour déterminer la toxicité de ces nouveaux composés afin d'émettre des recommandations sur base de leur niveau de dangerosité (Erythropel et coll. 2019).

De plus, des particules de métaux ont été retrouvées dans l'aérosol produit. Ces particules proviennent de contaminations lors de la production du EL mais surtout des constituants structuraux des e-cigarettes (réservoir, filament, mèche, filtre, joints, etc.). La concentration en métal varie en fonction du fabricant et des pratiques de vapotage (augmentation de la température, du voltage ou de la résistance) (Bonner et coll. 2021). L'effet néfaste de ces particules de métaux sera abordé dans le chapitre 7.

La toxicité d'un EL peut être expliquée par la somme des toxicités de chaque composé mais également par la synergie entre les différents ingrédients.

## Réaction thermique

Lors du processus d'aérosolisation, de nouvelles molécules se forment à partir des molécules présentes dans le EL, en fonction des caractéristiques des e-cigarettes (Davis et coll. 2022; Bonner et coll. 2021) :

- La température de vaporisation.

Cette variable est la plus importante à prendre en compte car elle est directement liée à la composition de la vapeur produite. En effet, les différents constituants du EL engendrent des produits de dégradation thermique et lorsqu'ils sont suffisamment petits (particules ultrafines), ils sont capables de pénétrer davantage dans les structures du poumon. La température de vaporisation doit être suffisamment élevée pour permettre l'aérosolisation des solvants. Les températures d'ébullition du propylène glycol et de la glycérine sont respectivement de 188°C et 290°C. La température peut être choisie par l'utilisateur en fonction de la résistance du filament et de la puissance de la batterie (Cirillo et coll. 2019).

- La puissance de l'appareil.

Elle dépend de la capacité et de la résistance de la batterie. La puissance est limitée à 10 watts dans la législation belge.

- Les caractéristiques de la mèche.

Lorsque le EL est versé directement sur la mèche, l'absorption du e-liquide est augmentée (« wicking »). Par ailleurs, certaines modifications de la mèche permettent de diminuer la saturation de celle-ci, induisant l'augmentation de la température de la vapeur finale. Par ailleurs, des particules de silicate ont été retrouvées dans l'aérosol. Elles proviendraient de la mèche en fibre de verre ou de silicone (Marques et coll. 2021).

Par conséquent, les EC devraient être considérées comme des appareils de pyrolyse (chauffage sans combustion), capables de modifier la composition chimique d'un mélange de manière imprévisible. Les différentes variables présentées ici fluctuent d'un appareil à un autre, ce qui complique la comparaison entre les études.

## Technique de vapotage

Le comportement des vapoteurs se différencie selon la fréquence et la manière de vapotage. Par conséquent, la dose reçue varie fortement en fonction de l'utilisateur. De manière générale, le volume moyen de EL est de 3-3,4 ml par jour, le nombre de bouffées par jour est de 200 et une bouffée dure de 2 à 3 secondes. Par contre, la quantité d'aérosol, le volume d'une bouffée et la composition chimique dépendront de l'appareil et de son paramétrage ainsi que de la composition du EL. Tous ces paramètres expliquent en partie pourquoi la toxicité des EC et celles des cigarettes classiques ne peuvent pas être comparées directement. En effet, la toxicité d'une exposition dépend de la dose mais comme l'exposition est étroitement liée avec le comportement de vapotage, la dose varie également. Par conséquent, même si les EC produisent moins de molécules toxiques par bouffée, leur toxicité peut être comparable à celle des cigarettes classiques si la fréquence d'usage des EC est plus élevée.

Par ailleurs, certains vapoteurs modifient les effets de la vape en effectuant la manœuvre de Valsalva, blocage ou retard de l'expiration après une grande inspiration, ou le « dripping » qui consiste en l'ajout de EL ou de concentré de THC directement sur l'atomiseur pour augmenter la température. Ces deux techniques modifient l'absorption ou la composition de l'aérosol, compliquant davantage l'étude des effets toxiques (Keith et coll. 2021; Linhola 2023).

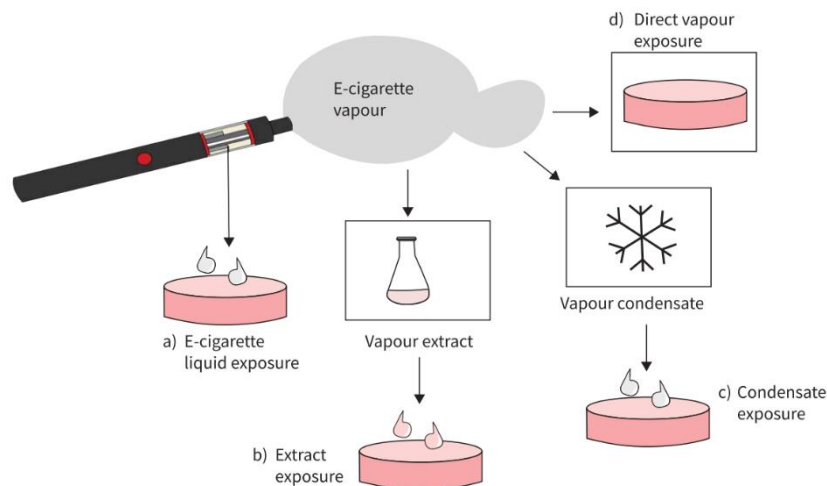
## Résumé des molécules chimiques engendrées par les e-cigarettes

Dans l'**annexe 1**, un tableau reprend une partie des molécules retrouvées dans le EL et engendrées lors de l'aérosolisation, participant potentiellement dans les mécanismes de toxicité pulmonaire des e-cigarettes.

## 5. Limitations

Comme l'usage des cigarettes électroniques est relativement récent, il y a peu de données sur ces effets à long terme sur la santé, étudiés dans de grandes populations. Par conséquent, les résultats des études de cohorte qui portent sur l'exposition à court ou moyen terme et les résultats des études qui concernent l'exposition aiguë *in vitro* sont utilisés pour extrapoler les effets de l'exposition à long terme. De plus en plus d'études sur l'exposition murine sont réalisées pour analyser l'effet à moyen terme. Néanmoins, ce modèle présente certaines limites car le modèle murin est différent du modèle humain (Davis et coll. 2022).

Par ailleurs, les études *in vivo* et *in vitro* utilisent différentes procédures d'exposition qui varient selon les études. Il est donc difficile de standardiser les résultats. Certaines procédures d'exposition utilisent directement le e-liquide (a, sans chauffage) ou la vapeur (d) ou encore, elles exposent à l'extrait (b) ou au condensat (c) de la vapeur des e-cigarettes. Les procédures utilisées sont présentées dans la **figure 5**.



*Figure 5 : Procédures d'exposition les plus utilisées par les études in vivo et in vitro (Davis et coll. 2022).*

La méthode la plus pertinente physiologiquement est l'exposition directe du système de culture à la vapeur d'EC (d) car elle reprend les produits de dégradation thermique, le volume de vapeur est bien déterminé (une bouffée), la vapeur rentre en contact de manière identique à ce qui se passe au niveau alvéolaire et la fréquence des bouffées peut être directement reliée à un effet aigu ou chronique. Cependant, ce modèle n'est pas pertinent pour relater l'exposition au niveau de l'endothélium ou des neutrophiles périphériques (Davis et coll. 2022).

Les études *in vitro* utilisent principalement des monocultures de cellules. Depuis peu, un modèle de coculture, interface air-liquide (ALI), à 3 dimensions représentant la barrière

alvéolaire-sang a été développé. Ce dernier illustre mieux les interactions entre l'épithélium alvéolaire, l'endothélium et les macrophages (Bengalli et coll. 2017).

De plus, de nombreuses variables caractérisent les EC (le type d'appareil, les paramètres de l'appareil, la composition du EL) mais il n'y a pas de consensus sur la méthode à suivre pour évaluer leur toxicité, d'autant que ces variables influencent la composition de la vapeur produite (voir le chapitre 4 : « Origine de la toxicité pulmonaire – réaction thermique »).

Enfin, une grande partie des vapoteurs ont été des fumeurs de cigarettes classiques auparavant. Par conséquent, il est difficile de distinguer ce qui est propre à la cigarette électronique ou à la cigarette classique.

En conclusion, les effets cliniques démontrés des EC seront développés grâce aux quelques sources de qualité supérieure présentées (méta-analyses) au chapitre 6, tandis que les possibles mécanismes de toxicité seront abordés au chapitre 7, avec des études *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* et des études de cas. La qualité de ces preuves scientifiques étant plus faible que les méta-analyses, il est nécessaire d'attendre d'autres études pour tirer des conclusions sur ces mécanismes.

## 6. Les effets cliniques démontrés

Ce chapitre développe les effets avérés des cigarettes électroniques au niveau des grandes pathologies respiratoires : l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les cancers bronchiques et l'EVALI ; cette dernière étant tout spécifiquement liée aux e-cigarettes. Comme les EC sont apparues sur le marché international depuis seulement 2007, il n'y a pas eu encore assez de recul pour pouvoir démontrer un lien avec les pathologies chroniques.

L'usage des EC est corrélé à l'asthme et cette corrélation est plus marquée chez les fumeurs actuels d'EC par rapport aux anciens fumeurs d'EC (Chand et coll. 2022; Xian et coll. 2021; Li et coll. 2022; Wills et coll. 2021). Les résultats de ces différentes études sont présentés dans l'**annexe 2**. Ces études ont été menées dans diverses populations (USA, Canada, Corée, Chine, etc.) et l'hétérogénéité statistique calculée était très variable d'une méta-analyse à l'autre.

De plus, dans ces méta-analyses, la fréquence de vapotage n'a pas été reliée au risque d'asthme. L'étude de Chaffee et coll. (2021) s'est penchée sur le sujet et il ne semble pas avoir d'association entre les exacerbations de l'asthme et les utilisateurs fréquents d'EC. Une tendance à la hausse est observée mais de manière statistiquement non significative. De plus, il n'y a pas d'associations entre les symptômes respiratoires (symptômes bronchiques, exacerbations asthmatiques et essoufflements) et le type d'appareil. Cependant, les adolescents utilisant plusieurs dispositifs différents étaient plus associés à des exacerbations de l'asthme (Chaffee et coll. 2021).

Concernant la BPCO, une association significative existe entre l'usage des EC et la BPCO mais peu d'études ont analysé ce lien (Wills et coll. 2021). Les résultats de la seule étude sont présentés dans l'**annexe 2**.

Concernant les cancers pulmonaires, il y a peu de preuves d'évaluation du risque de cancers pulmonaires chez l'homme.

Enfin, un effet bien démontré relié aux EC est l'EVALI. Le nombre de cas de ce type de lésions pulmonaires a atteint un pic en septembre 2019 mais depuis, il n'y a plus eu d'épidémie de ce type liée aux EC (Blount et coll. 2019). La dénomination EVALI regroupe un ensemble de caractéristiques : une pneumonie fibrineuse aiguë, des lésions pulmonaires diffuses, une pneumonie organisée, la présence de macrophages spumeux (macrophages

chargés de lipides (LLM)) et parfois, une variante de la pneumonie lipoïde avec des LLM (Shields et coll. 2020). Généralement, les patients avec une EVALI utilisent en même temps divers produits à base de tabac et de cannabis avec au moins un produit à base de THC (Blount et coll. 2019).

L'EVALI est développée dans le chapitre suivant sous le point « Homéostasie lipidique ».

## 7. Les hypothèses de mécanismes de toxicité

Des études *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* et *in silico* permettent d'émettre des hypothèses sur les mécanismes de toxicité au niveau des voies respiratoires. Dans ce chapitre, le stress oxydatif, l'inflammation, l'homéostasie lipidique, les infections respiratoires et la génotoxicité vont être abordés sur base principalement d'études *in vitro*. Les résultats des études *ex vivo* sont présentés dans l'**annexe 3**.

### Stress oxydatif

Le stress oxydatif apparaît lorsque le niveau des espèces oxydantes est supérieur à l'activité des substances antioxydantes.

- Produits de décomposition thermique

La décomposition thermique des solvants lors de l'aérosolisation résulte en la formation d'espèces carbonylées réactives (RCS) telles que l'acétaldéhyde, le formaldéhyde et l'acroléine. Ces molécules réactives peuvent également provenir des arômes, surtout lorsque ceux-ci contiennent des fonctions aldéhydes (Bonner et coll. 2021; Muthumalage et coll. 2017).

En effet, ces espèces carbonylées réactives présentent souvent un aldéhyde dans leur structure qui est responsable du stress oxydatif. Des aldéhydes peuvent également être produits *in vivo* par la peroxydation des lipides via des espèces oxygénées réactives (ROS).

La quantité de RCS produit dépend de la composition du EL mais surtout des conditions d'utilisation (Keith et coll. 2021). Au niveau de l'appareillage, la production de ROS et de RCS dans l'aérosol augmente lorsque la résistance du filament est diminuée et le voltage est augmenté (Cirillo et coll. 2019).

- Rôles des espèces réactives dans le stress oxydatif

À faible dose, ces molécules sont éliminées par les voies de détoxification mais à haute dose, ces voies sont saturées et les molécules restantes induisent du stress oxydatif en se liant aux protéines, lipides, acides nucléiques ou aux mitochondries. Ces espèces réactives peuvent ainsi modifier les membranes lipidiques, dénaturer les protéines, abîmer l'ADN, perturber les mitochondries et par conséquent, le métabolisme cellulaire et la transduction de signal pourraient être altérés (Bonner et coll. 2021).

Ces espèces réactives peuvent alors engendrer des lésions pulmonaires liées au stress oxydatif ainsi que des maladies comme l'asthme, la BPCO, la fibrose et la bronchiolite oblitérante (associée au diacétyl) (Muthumalage et coll. 2017; Singh et coll. 2019; Ween et coll. 2020).

- Mort cellulaire

Ces espèces carbonylées réactives peuvent également induire la mort des cellules respiratoires par la production d'adduits aux protéines, aux acides nucléiques et par perturbation de la respiration cellulaire au niveau de la mitochondrie (Davis et coll. 2022). Plusieurs voies de mort cellulaire existent (Serpa et coll. 2020; Bertheloot et coll. 2021).

Tout d'abord, la mort par apoptose est une mort cellulaire programmée n'induisant pas d'inflammation et dépendante des caspases (7 et 9 principalement). Les corps apoptotiques produits sont ensuite phagocytés par les cellules phagocytaires comme les macrophages. Ce phénomène s'appelle l'efferocytose. Si ce processus apoptotique est dérégulé, ces cellules apoptotiques ne vont pas être éliminées correctement et elles seront éliminées par nécrose.

Ainsi, la mort par nécrose est une mort cellulaire non programmée, inflammatoire, aboutissant à la libération du contenu intracellulaire, comme les DAMPs (motifs moléculaires associés aux dégâts). Ce phénomène est reconnu par des cellules immunitaires, accentuant davantage la réaction inflammatoire.

Enfin, la pyroptose est une mort cellulaire programmée inflammatoire activée par des senseurs de l'inflammasome qui détectent les DAMPs et les PAMPs (motifs moléculaires associés aux pathogènes) libérés par les voies signalétiques dérégulées ou par les pathogènes respectivement (Bertheloot et coll. 2021; Serpa et coll. 2020).

Au niveau de l'épithélium respiratoire, Serpa et coll. (2020) ont démontré que l'aérosol produit par les EC induit de l'apoptose et de la nécrose dans les cellules épithéliales murines et humaines suivant une voie augmentée en présence de nicotine. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Ween et coll. (2020) avec l'extrait de la vapeur produite par une EC.

Au niveau des macrophages, comme ces derniers ont un rôle important à jouer dans la clairance des cellules mortes, il est important d'étudier l'effet de l'aérosol des EC sur eux.

Ainsi, Serpa et coll. (2020) ont démontré que l'aérosol des ENDS induit la mort cellulaire par différentes voies : une voie inflammatoire médiée par des caspases, la nécrose et l'apoptose dans les macrophages primaires et par pyroptose dans des macrophages dérivés de la moelle osseuse de souris. Par contre, cela a lieu indépendamment de la présence de nicotine.

Par ailleurs, cette même étude a montré qu'une faible exposition à l'aérosol diminue déjà la capacité de phagocytose et d'efferocytose des macrophages et l'effet est plus marqué en présence de nicotine dans le EL vaporisé. Par contraste, la fonction des macrophages n'est pas impactée par la solution de nicotine seule.

Dans l'étude de Ween et coll. (2020), l'exposition à l'extrait de l'aérosol d'EC montre également une diminution significative de l'efferocytose de manière indépendante à la nicotine mais dépendante de l'arôme. Néanmoins, l'extrait de l'aérosol contenant uniquement de la nicotine a montré une diminution de l'efferocytose par rapport au contrôle négatif. Par ailleurs, il y a une diminution de l'expression des récepteurs de reconnaissance des cellules apoptotiques CD36 à la surface des macrophages traités par l'extrait de l'aérosol du EL mais également ceux traités avec PG et glycérine uniquement. Cela démontre que les solvants seuls ont également un effet sur la diminution de l'efferocytose. Comme l'efferocytose n'est pas supprimée avec l'extrait de l'aérosol des solvants seuls, cela démontre que le phénomène d'efferocytose totale n'est pas uniquement expliqué que par ce récepteur CD36. Le récepteur scavenger de classe A1 (SR-A1), reconnaissant les cellules apoptotiques et les bactéries, était diminué et pourrait également être impliqué avec d'autres récepteurs (Ween et coll. 2020).

De plus, l'augmentation de la libération d'ADN, un DAMP, est dépendante de l'arôme mais indépendante de la nicotine. Ce résultat démontre que les macrophages phagocytent moins leurs cibles malgré la libération de particules attractives (Ween et coll. 2020).

Par conséquent, l'augmentation de la mort des cellules épithéliales pulmonaires et des macrophages, conjuguée à la diminution de la capacité d'efferocytose des macrophages potentialisent l'inflammation.

- *Métabolisme des protéines*

Une altération du métabolisme des acides aminés est une caractéristique retrouvée dans les maladies respiratoires. L'étude de Jarrell et coll. (2021) a démontré que cette altération de métabolisme est en partie liée à la présence de maltol, un arôme retrouvé dans les EL. Ce dernier perturberait le métabolisme par ses propriétés pro-oxydantes.

- *Réponse antioxydante*

La réponse antioxydante se compose de trois éléments : les molécules antioxydantes, les enzymes antioxydants et la voie antioxydante inductible.

Tout d'abord, les molécules antioxydantes comme les glutathions (GSH) éliminent les ROS produits par les EC. Un autre aspect abordé par l'étude de Jarrell et coll. (2021) montre que l'exposition à l'aérosol, généré par une EC, influence le stress oxydatif en modifiant le métabolisme de la méthionine, de la cystéine et du GSH, indépendamment de la présence de maltol ou de nicotine. Une diminution des GSH réduits et de méthionine est observée tandis que la cystine (forme oxydée de la cystéine) et les protéines S-glutathion sont augmentées (Jarrell et coll. 2021). Dans les macrophages, le stock de glutathion est d'autant plus bas que le nombre de bouffées est grand et que l'aérosol contient de la nicotine. Cela démontre donc une plus grande cytotoxicité (Ma et coll. 2021).

En outre, une haute concentration de formaldéhyde vaporisé (30 ppm) induit dans un premier temps, une augmentation significative de GSH intracellulaire dans des cellules humaines. Néanmoins, après 5 expositions à cette concentration de formaldéhyde, la concentration de GSH a chuté jusqu'au niveau basal tandis que les disulfures de glutathion (GSSG) ont augmenté. Le rapport GSH/GSSG étant diminué, le formaldéhyde semble favoriser un stress oxydatif (Ren et coll. 2022).

Par ailleurs, les enzymes antioxydants, comme la superoxyde dismutase (SOD), sont capables d'éliminer les ROS. Dans l'étude *in vivo* de Marshall et coll. (2020), l'expression de l'enzyme (SOD1) est significativement augmentée dans le groupe exposé à l'aérosol d'EC.

Enfin, la voie antioxydante inductible Nrf2 incite l'expression d'enzymes protectrices en cas de stress oxydatif. Cette voie aide donc à diminuer les dommages causés par le stress oxydatif. Dans l'étude *in vivo* de Marshall et coll. (2020), l'expression du facteur de transcription Nrf2 est également significativement augmentée dans le groupe exposé à l'aérosol d'EC.

## Inflammation

L'inflammation fait partie de la réponse adaptative et engendre une cascade de réponses cellulaires. Celle-ci se déclenche dans des conditions de dommages physiques et chimiques au niveau cellulaire (Bonner et coll. 2021).

- Cytokines

La production de cytokines pro-inflammatoires est corrélée à la sévérité et à l'évolution de nombreuses maladies respiratoires.

L'exposition répétée à la vapeur de formaldéhyde induit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans un modèle ALI : IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$  (Ren et coll. 2022). Dans l'étude de Ween et coll. (2020) analysant l'effet de l'extrait de l'aérosol produit sur les cellules épithéliales bronchiques, la nicotine seule a montré une diminution de TNF- $\alpha$ , IP-10 et MIP-1 $\beta$  tandis que le PG et la glycérine seuls ont diminué le TNF- $\alpha$ . Ce dernier résultat montre bien que le solvant n'est pas inerte en effets. Selon Rankin et coll. (2019), il y a peu de changement significatif pour IL-6 et IL-8 après l'exposition à l'extrait de l'aérosol.

Par ailleurs, la quantité des facteurs pro-inflammatoires serait proportionnelle au nombre de bouffées mais la nicotine inhibe la production d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  (Ma et coll. 2021). Cette diminution pourrait être attribuée à un stress cellulaire ou à une diminution de la viabilité des cellules productrices de cytokines.

Les résultats sur les cytokines sont variables d'une étude à une autre et cela peut être expliqué par les lignées cellulaires différentes utilisées.

Au niveau de l'analyse de liquide broncho-alvéolaire (LBA) humain (étude *ex vivo*), le niveau de cytokines pour les utilisateurs d'EC était semblable à celui des non-fumeurs, excepté pour IL1- $\beta$  et IL-6 qui étaient augmentés et IFN- $\gamma$  qui était diminué. La quantité de cellules inflammatoires montrait une tendance à la hausse mais pas significativement par rapport aux non-fumeurs (Song et coll. 2020).

L'analyse du LBA murin, Ma et coll. (2021) ont démontré une augmentation d'IL-1 $\beta$ , après l'inhalation d'un aérosol contenant de la nicotine, et une infiltration de neutrophiles, indépendamment de la présence de nicotine. Par ailleurs, le marqueur du stress oxydatif HO-1 (hème oxygénase 1) est exprimé par toutes les cultures de cellules exposées à l'aérosol (avec et sans nicotine) et davantage pour un nombre de bouffées plus élevées. Ces résultats semblent montrer une inflammation du poumon.

- Protéinases

Dans des conditions d'homéostasie, les protéinases sont maintenues par les anti-protéinases. En clivant leurs cibles, les protéinases sont capables de moduler l'inflammation, la signalisation cellulaire, le remodelage tissulaire et le recrutement des globules blancs. Parmi les nombreuses protéinases, il y a les élastases neutrophiles (ENs) et les métalloprotéinases matricielles (MMPs) (Davis et coll. 2022; Ghosh et coll. 2019). Le **tableau** suivant reprend les résultats obtenus par comparaison aux non-fumeurs dans différentes études *ex vivo* et *in vitro*.

**Tableau 3** : Résultats des études *ex vivo* et *in vitro* concernant les protéinases. LBA = liquide broncho-alvéolaire, MMP = métalloprotéinase matricielle, EN = élastase neutrophile, PG = propylène glycol.

Type d'étude	Référence	Résultats
<i>Ex vivo</i> (LBA)	Ghosh et coll. (2019)	EN, MMP-2, MMP-9 augmentées Antiprotéases inchangées
<i>In vitro</i>	Ghosh et coll. (2019)	Relargage protéase nicotine dose-dépendant (Neutrophiles et macrophages humains)
	Wang et coll. (2020)	MMP-8, MMP-9 : diminuées (PG vs air), augmentées (PG + nicotine vs PG)

L'exposition répétée à la vapeur de formaldéhyde inhibe de manière réversible certaines métalloprotéinases matricielles (MMP-1,3,7,10,12,13). Cette inhibition pourrait être un moyen de maintenir l'intégrité des tissus et d'induire l'épaississement des parois respiratoires (Ren et coll. 2022).

- Voies signalétiques

Une des voies de signalisation répondant au stress oxydatif est la voie de NF- $\kappa$ B (Facteur nucléaire kappa B) qui libère alors des enzymes antioxydants (comme la SOD), induit l'expression de gènes pro-inflammatoires et régule en partie l'inflammasome (Davis et coll. 2022; Ma et coll. 2021). Ma et coll. (2021) ont exploré la voie NF- $\kappa$ B par une étude *in vivo* après 24h d'exposition à un aérosol avec ou sans nicotine et les deux ont activé cette voie uniquement au niveau des poumons des souris. Une étude *in vivo* de Wang et coll. (2020) a suggéré que l'aérosol des EC avec de la nicotine augmente la présence des protéines p50 et p105 (protéines de la voie NF- $\kappa$ B) chez des souris femelles de manière dépendante au récepteur nicotinique à l'acétylcholine sous-unité  $\alpha 7$ , nAChR $\alpha 7$ . Via ce récepteur, la nicotine montre un effet inflammatoire important, sexe dépendant, au niveau des poumons par opposition à la voie de signalisation nAChR qui a des effets anti-inflammatoires par inhibition de la voie NF- $\kappa$ B.

Par ailleurs, l'étude *in vivo* de Yoon et coll. (2023) a révélé des lésions de fibrose au niveau des poumons et des LBA de souris à qui du PG a été administré en intratrachéale. Ce type de lésion a été observé chez des personnes atteintes d'EVALI et chez des utilisateurs d'EC malgré une dose expérimentale 100 fois supérieure à la dose estimée ingérée de PG. Cela laisse à penser que la toxicité du PG proviendrait d'un effet synergique avec d'autres ingrédients. L'analyse transcriptomique révèle que l'exposition au PG induirait des lésions pulmonaires fibreuses par la voie signalétique PI3K-AKT et par polarisation des macrophages M2. Par opposition, l'étude *in vivo* de Madison et coll. (2019) n'a pas montré de différences au niveau

de l'expression génique du marqueur de polarisation M2, Arg1, dans les macrophages pulmonaires après 1 mois d'exposition à l'aérosol d'EC.

- Métaux

Comme annoncé dans le chapitre « Origine de la toxicité pulmonaire », les métaux présents dans les EL peuvent également engendrer des effets toxiques. Dans l'étude de Hess et coll. (2017), différents métaux (cadmium, chrome, plomb, manganèse et nickel) ont été recherchés dans 48 EL de différentes marques. La concentration en cadmium, plomb et manganèse était faible mais les deux autres métaux, le chrome et le nickel, étaient présents à des concentrations bien plus élevées et très variables d'une marque à l'autre. Ces métaux peuvent être responsables de différents effets délétères au niveau respiratoire. En effet, un cas de pneumonie interstitielle à cellules géantes due au cobalt présent dans le EL a été reporté aux États-Unis (Fels Elliott et coll. 2019).

Une étude de Williams et coll. (2020) a analysé la toxicité des métaux présents dans le EL (sélénium, arsenic, aluminium, étain) et ceux produits lors de l'aérosolisation (sélénium, fer, chrome, cuivre, nickel, zinc, plomb). Dans le EL, les métaux les plus cytotoxiques étaient le sélénium et l'arsenic. En effet, le sélénium engendre un stress oxydatif car il a la capacité d'augmenter la production d'anions superoxydes dans les mitochondries et dans les nucléoles ainsi que d'augmenter l'enzyme antioxydant sélénoprotéine H dans les nucléoles (10 nM). Le nucléole joue un rôle important dans la réponse au stress cellulaire comme médiateur de l'apoptose. L'anion superoxyde participe au stress oxydatif s'il n'est pas détoxifié. La concentration en sélénium démontrant le stress oxydatif *in vitro* est similaire à la concentration retrouvée dans l'aérosol des EC. Dans un autre modèle cellulaire plus résistant au stress oxydatif, le sélénium n'a pas montré d'effets aux deux concentrations de 10 et 100 nM. À côté du sélénium, les autres composés comme le fer, le cuivre et le chrome peuvent induire le stress oxydatif par la réaction de Fenton tandis que l'arsenic et le plomb consomment les GSH.

Comme décrit plus haut, les métaux peuvent provenir des constituants de l'appareil, c'est le cas par exemple de l'oxyde de nickel (NiO). Dans un modèle murin *in vivo*, ce composé engendre une toxicité pulmonaire par induction de stress nitrosatif, d'inflammation suivant la voie NF- $\kappa$ B et par déséquilibre entre les cellules immunitaires Th1/Th2 (Chang et coll. 2017).

## Homéostasie lipidique : EVALI

Un modèle murin exposé durant 4 mois à l'aérosol d'EC a montré une perturbation de l'homéostasie lipidique, indépendamment de la nicotine. Les solvants (PG et G) favoriseraient le dépôt lipidique au niveau des macrophages alvéolaires et perturberaient les mécanismes de l'homéostasie des lipides et du surfactant. En effet, les macrophages et le surfactant sont étroitement liés car les macrophages maintiennent la composition et l'intégrité du surfactant, tandis que le surfactant module la fonction des cellules immunitaires innées, comme les macrophages, par les protéines du surfactant (SP). Dans cette étude *in vivo*, la composition du surfactant était modifiée : augmentation des phospholipides et diminution de protéines du surfactant (SP-A et SP-D). Par conséquent, la fonction des macrophages alvéolaires était perturbée ainsi que la fonction immunitaire. Par ailleurs, le PG ayant des propriétés émulsifiantes, il pourrait perturber la structure de la phase lipidique et donc, modifier l'homéostasie lipoprotéique. Comme ces effets sont relevés en l'absence de nicotine, cela soulève le rôle important des solvants dans la toxicité (Madison et coll. 2019).

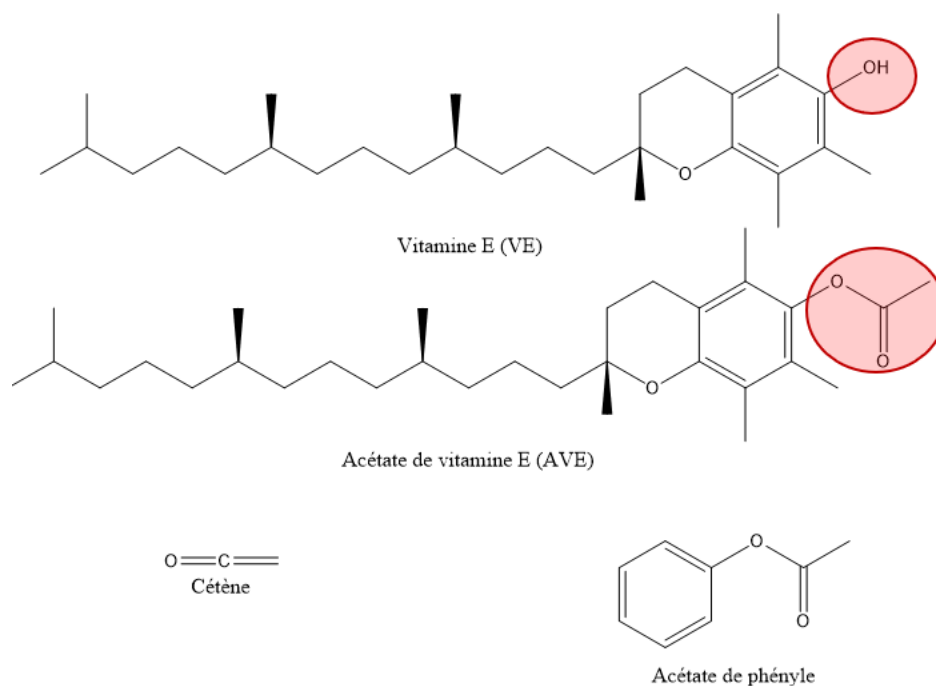
Depuis 2019, plusieurs cas de lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'e-cigarette ou d'un produit de vapotage (EVALI) ont été recensés. Ces cas sont apparus dans un certain intervalle de temps et correspondraient à la présence d'acétate de vitamine E (AVE) dans les EL à base de THC sur le marché de la vape. En effet, comme la viscosité de l'huile de THC est proche de celle de l'AVE, les EL disponibles sur le marché noir étaient coupées, à une concentration moyenne de 50% en poids, avec l'AVE (Attfield et coll. 2020; Blount et coll. 2019).

- Approche moléculaire

Dans l'étude *ex vivo* de Blount et coll. (2019), de l'acétate de vitamine a été retrouvé dans tous les EL utilisées par les patients atteints d'EVALI. Cette molécule a également été retrouvée dans le LBA de la majorité des patients : c'est donc un possible agent causal des EVALI. Parmi ces patients, 94% présentaient du THC ou ses métabolites dans leur LBA ou rapportaient avoir utilisé des produits contenant du THC dans les 90 derniers jours tandis que la nicotine ou ses métabolites ont seulement été retrouvés chez 64% des patients (Blount et coll. 2019).

Le mécanisme par lequel l'AVE induit les EVALI n'est pas totalement compris mais plusieurs hypothèses ont été avancées.

La première hypothèse serait que l'AVE produit par pyrolyse du gaz cétène, un gaz incolore avec une odeur pénétrante, connu pour être hautement toxique. En effet, l'AVE possède un groupe fonctionnel d'acétate d'aryle très sensible à la pyrolyse qui se dégrade en phénol et cétène (voir **figure 6**). Ce groupe est également retrouvé dans l'acétate de phényle (Wu et coll., 2020). Cette réaction de pyrolyse peut se passer avec ou sans catalyseur (métaux présents dans l'EL) à des températures atteignables avec les EC (Attfield et coll. 2020). À basse concentration de cétène, plusieurs études animales ont révélé une faible irritation lors de l'exposition ainsi qu'une altération du système nerveux central. Grâce à l'étude chez diverses espèces animales, le mode d'action et les effets cliniques du cétène seraient proches de celui du phosgène ( $\text{COCl}_2$ ), un agent de guerre chimique. Il induirait l'acylation des protéines et d'autres macromolécules engendrant une perturbation de la barrière hémato-aérienne, un œdème et une inflammation (Attfield et coll. 2020; Wu et coll. 2020). Une étude de Stratford et coll. (2022) s'est intéressée à l'effet neurotoxique de l'AVE et de la vitamine E en se basant sur l'effet neurotoxique d'un sous-produit de pyrolyse, l'acétate de phényle, grâce à des modèles de prédiction. Ces composés présenteraient les propriétés physico-chimiques pour passer la barrière hémato-encéphalique et ils pourraient donc induire des effets néfastes à ce niveau.



**Figure 6** : Structure de la vitamine E (VE), de l'acétate de vitamine E (AVE), du cétène et de l'acétate de phényle. Le cercle rouge montre l'endroit où a lieu la réaction de pyrolyse.

Par ailleurs, d'autres produits se forment lors de la réaction de la pyrolyse de l'AVE tels que des alcènes et du benzène, qui sont des substances réactives et cancérigènes connues pour leurs effets négatifs à long terme, et du duroquinone, un oxydant organique (Wu et coll. 2020).

La deuxième hypothèse serait que la vitamine E est un antioxydant retrouvé naturellement dans le surfactant des poumons et que l'augmentation de sa concentration altérerait la structure et le fonctionnement du surfactant. En effet, AVE est clivé *in vivo* par des estérases en acide acétique et vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol). Cette dernière présente une longue chaîne aliphatique capable de pénétrer dans la couche de surfactant (Blount et coll. 2019). Pour rappel, le surfactant se compose majoritairement de lipides (phospholipides) et minoritairement de protéines. Son rôle est de maintenir les échanges gazeux et d'activer la réponse immunitaire innée (Madison et coll. 2019). Par conséquent, les phosphatidylcholines du surfactant passent d'une phase gélifiée à une phase cristalline liquide modifiant la capacité de celui-ci à réguler la tension superficielle indispensable pour la respiration. Ce mécanisme pourrait expliquer le dysfonctionnement respiratoire présenté par les patients souffrant d'une EVALI (Blount et coll. 2019).

Par ailleurs, ce phénomène de pyrolyse ne se limite pas à l'AVE ; des données ont été publiées concernant les ingrédients aromatiques et les additifs utilisés dans les produits de vapotage, démontrant la formation de substances cancérigènes connues (Wu et coll. 2020).

Une étude de Kleinman et coll. (2020) a reproduit des conditions proches de celles des EVALI (détresse respiratoire aiguë clinique et lésions broncho-pulmonaires) chez un modèle murin suite à l'exposition d'un EL à base de PG/glycérine au goût de tabac sans THC, AVE et nicotine. Cette observation fortuite a été rendue possible par l'élément de chauffage à base d'un alliage nickel-chrome, chauffé à une haute puissance de 60-70W. Pour rappel, la puissance est limitée à 10W dans la législation belge. Cette nouvelle découverte devrait être davantage investiguée.

Par ailleurs, Blount et coll. (2019) ont identifié d'autres substances toxiques dans le LBA chez une minorité de patients : du limonène (un terpène) et de l'huile de coco (identifiée par mesure des triglycérides à chaîne moyenne). De nombreuses autres substances chimiques sont retrouvées dans le EL, contenues dans les cartouches contrefaites des patients atteints d'EVALI, et dans l'aérosol produit (Marrocco et coll. 2022).

Enfin, une analyse transcriptomique de Yoon et coll. (2023) a mis en avant l'implication de l'AVE sur la voie signalétique des mitogen-activated protein kinases (MAP kinases) dans

l'inflammation des voies respiratoires asthmatiques (surexpression de mucus, infiltration de cellules inflammatoires et augmentation des cytokines inflammatoires).

- Approche cellulaire

Marrocco et coll. (2022) ont analysé la littérature sur les cas d'EVALI. L'étude cytologique du liquide broncho-alvéolaire (LBA) de 304 patients révèle plusieurs aspects. Tout d'abord, le nombre total de cellules augmente avec une prédominance pour les neutrophiles (38%), les macrophages (22%), les lymphocytes (3%) et les éosinophiles (2%). Les globules rouges et les globules blancs augmentent également tous les deux de 7%. Néanmoins, ces résultats démontrent un modèle cellulaire non spécifique. Par ailleurs, des macrophages chargés de lipides (LLM) sont retrouvés dans 50% des LBA des patients atteints d'EVALI. Cependant, une étude *ex vivo* démontre que ce marqueur n'est pas spécifique car des LLM sont retrouvés dans le LBA provenant d'adultes en bonne santé fumeurs, vapoteurs et non-fumeurs à des niveaux d'expression différents. Les utilisateurs d'EC positifs aux LLM montrent un niveau plus élevé de cytokines IL-4 et IL-10 démontrant ainsi une possible compensation de l'homéostasie pulmonaire altérée ou une hypersécrétion des glandes sous-muqueuses bronchiques, attribuée à l'exposition aux EC (Shields et coll. 2020).

## Infection respiratoire

Plusieurs facteurs contribuent à la protection des cellules épithéliales respiratoires contre les pathogènes au niveau respiratoire.

- Intégrité de la barrière épithéliale

Plusieurs études démontrent une perte de la fonction de la barrière épithéliale par l'exposition à l'aérosol d'EC (avec ou sans nicotine) durant 1 semaine (Serpa et coll. 2020). Ghosh et coll. (2020) ont étudié l'effet de l'aérosol, avec ou sans nicotine, sur des cellules bronchiques après 10 jours d'exposition quotidienne. Une légère augmentation de la perméabilité est observée avec les EC sans nicotine et un peu plus avec les EC avec nicotine. Comme cette tendance est constatée avec une EC sans nicotine, les arômes pourraient également jouer un rôle dans la perméabilité. Par ailleurs, la TEER (résistance électrique transépithéliale) montre une diminution significative de 60% chez les EC avec nicotine par rapport au contrôle (air) et uniquement une tendance pour les EC sans nicotine.

Parallèlement, une augmentation du nombre de cellules dissociées (vivantes ou mortes) a été notée après l'exposition à l'aérosol d'EC (avec ou sans nicotine) (Serpa et coll. 2020).

Ces résultats démontrent le dysfonctionnement de la barrière épithéliale par l'aérosol produit par les EC.

- Clairance mucociliaire

La clairance mucociliaire est un des mécanismes de défense des voies respiratoires. En effet, les particules inhalées lors de l'inspiration sont piégées dans la couche de mucus à la surface des cellules épithéliales. Les cils de ces cellules vont ensuite faire remonter les agrégats de particules vers le larynx. Chez les fumeurs de cigarettes classiques, la clairance mucociliaire est altérée et cette altération serait en partie due aux aldéhydes inhalés très réactifs. Comme des aldéhydes sont également retrouvés dans les arômes des EL, il est intéressant d'étudier leur effet (Clapp et coll. 2019).

L'étude de Clapp et coll. (2019) a montré l'effet de l'aérosol d'EL contenant du cinnamaldéhyde sans nicotine. La fréquence de battements des cils et le pourcentage de cils actifs sont diminués par rapport au EL contrôle (VG : G). Ces deux paramètres seraient donc dépendants du cinnamaldéhyde.

Ren et coll. (2022) ont également étudié l'effet du formaldéhyde et la fréquence de battements des cils s'est vue diminuée proportionnellement à la concentration de cette molécule. Cette diminution s'est accompagnée par une baisse de l'expression des protéines de la structure du cil, de la ciliogenèse et par une perte de cellules ciliées. Cependant, la fréquence et l'expression des protéines semblent se rétablir après quelques jours.

La fréquence de battements des cils serait également liée à la présence de nicotine dans l'aérosol d'EC par rapport au contrôle (air). En effet, la présence de nicotine est corrélée à une diminution de la fréquence de battements des cils exposés à l'aérosol (Ghosh et coll. 2020).

Le battement des cils est possible grâce à la grande production d'ATP par les mitochondries des cils. Une solution de cinnamaldéhyde, à une concentration extrapolable à l'exposition des EC, montre une diminution, dose-dépendante, de la glycolyse et de la fonction mitochondriale par diminution de l'ATP intracellulaire (Clapp et coll. 2019). Cette perturbation de la respiration mitochondriale altérerait la production d'ATP et en conséquence, la motilité des cils serait modifiée par cette diminution d'ATP disponible.

Au niveau du mouvement et de la vélocité des cils, une augmentation est relevée suite à l'exposition à l'aérosol contenant de la nicotine. Le mécanisme par lequel la vélocité est modifiée n'est pas encore connu mais ce résultat peut être relié à la perte de protéines d'adhésion cellulaire et à l'altération de la contractilité de l'actine et de la myosine. En effet, l'expression génique de CDH1, codant pour la E-cadhérine, une molécule d'adhésion cellulaire, montre une faible tendance à la diminution par rapport au contrôle (air) (Ghosh et coll. 2020).

L'étude de Park et coll. (2021) a démontré par analyse transcriptomique que le diacétylé modifierait les transcrits de la ciliogenèse engendrant une perte de cils et donc, une perte de fonction des cellules ciliées. Une autre étude de Park et coll. (2019) a montré que l'extrait aqueux de l'aérosol de EC supprime l'expression de gènes reliés au fonctionnement des cils dans des cellules épithéliales respiratoires humaines.

Les mécanismes de la clairance mucociliaire, comme le rythme, la direction de battement des cils, la longueur ou la perte de cils, peuvent être altérés par les aldéhydes, comme l'acroléine et l'acrylamide, produits par les EC (Ghosh et coll. 2020). La concentration de ces composés varie avec la proportion d'arômes et de solvants dans l'EL.

Ren et coll. (2022) ont montré que la vapeur de formaldéhyde est capable d'inhiber la sécrétion et l'expression des glycoprotéines mucines de manière irréversible (MUC5AC) ou réversible (MUC5B) avec une perte des cellules caliciformes partiellement réversibles. Par ailleurs, certaines différences sont relevées dans l'expression génique et la méthylation de l'ADN entre les fumeurs d'EC et les non-fumeurs, dans une étude *ex vivo* : 181 transcrits différenciellement exprimés sont reliés spécifiquement aux utilisateurs des EC dont 4 transcrits pour MUC5B (mucine 5B) et d'autres protéines pulmonaires. L'expression génique de MUC5B est plus élevée pour les vapoteurs comparés aux fumeurs et non-fumeurs (Song et coll. 2020).

Lin et coll. (2019) ont démontré que l'exposition aiguë à l'aérosol d'EC induit la perturbation de deux canaux chlorures : CFTR (Régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique) et CaCCs (Canaux chlore activés par le calcium). En effet, l'acroléine, produit lors de l'aérosolisation, inhibe l'activité du CFTR et participe à la déplétion de chlorures. Ces effets pourraient augmenter le risque de maladies obstructives des poumons par épaissement du mucus et par sa mauvaise clairance.

- Réponse immunitaire

Pour rappel, les macrophages dans les alvéoles ont plusieurs rôles essentiels pour maintenir l'homéostasie cellulaire, comme phagocyter et éliminer les pathogènes et les cellules

mortes. Dans l'étude de Serpa et coll. (2020), il est démontré que les macrophages primaires ont une moindre capacité à phagocyter et cet effet est amplifié par la nicotine. Cette diminution de phagocytose pourrait être due à une réduction des récepteurs de reconnaissance de la surface des bactéries comme SR-A1 et TLR-2 (Ween et coll. 2020). Dans l'étude *in vivo* de Madison et coll. (2019), la fonction immunitaire des macrophages pulmonaires est altérée par diminution de l'expression de protéines détectant les pathogènes (TLR-7), de protéines induisant la réponse immunitaire adaptative (CD86, CD80, IL-6) et du marqueur associé à M1, Nos 2, dans les macrophages pulmonaires. Ce dernier marqueur, associé à la baisse du facteur de régulation de l'interféron 7 (Irf7), démontre que l'aérosol des EC perturbe la réponse immunitaire aux virus. La molécule de cinnamaldéhyde, retrouvée dans l'arôme de cannelle, altérerait également la phagocytose des macrophages alvéolaires (Clapp et coll. 2019). Cela pourrait engendrer une diminution ou une suppression de la clairance bactérienne, augmentant la susceptibilité aux infections pulmonaires.

- Réponse inflammatoire

Dans l'étude *ex vivo* à long terme (2 ans) de Singh et coll. (2019), deux marqueurs de la dégradation et du remodelage de la matrice extracellulaire sont augmentés dans le plasma des utilisateurs d'EC par rapport à des personnes non fumeuses : la desmosine et la MMP-9. La desmosine est un marqueur associé à la dégradation de l'élastine qui est corrélée avec la sévérité de la BPCO. La MMP-9 est retrouvée lors de la dégradation de la matrice extracellulaire en cas de lésions pulmonaires.

- Virulence

La cigarette classique est associée à des maladies impliquant les bactéries en causant des infections ou en engendrant une inflammation. L'extrait de la vapeur d'une cigarette électronique (sans arômes, avec nicotine) montre une tendance à la hausse de la formation du biofilm et des cytokines libérées par des bactéries (*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Ces résultats suggèrent que la formation du biofilm, l'adhésion des bactéries et le développement d'une infection sont favorisés par l'exposition à l'extrait de cigarettes classiques ou à l'extrait de la vapeur d'EC. Par ailleurs, le phénotype bactérien associé à la virulence est en général similaire à celui des cigarettes classiques (Gilpin et coll. 2019). Dans l'étude *in vivo* de Madison et coll. (2019), les souris sont exposées pendant 3 mois à la vapeur d'EC puis, infectées par le virus de la grippe A. Cette expérience montre que la réponse immunitaire est significativement différée et que l'inflammation est persistante. Par ailleurs, les solvants

seraient responsables des effets délétères car l'augmentation de la morbidité et de la mortalité des souris est indépendante de la nicotine.

## Génotoxicité

La vapeur des EC induirait une certaine génotoxicité en endommageant l'ADN et en engendrant des modifications épigénétiques.

- Dommmages à l'ADN

Ces dommages peuvent être causés par une irradiation externe, par des substances chimiques externes ou par des substances endogènes comme les ROS ou des sous-produits métaboliques, potentiellement cancérigènes.

Comme développé dans le point « Stress oxydatif », les e-cigarettes induisent des dommages à l'ADN par la production de ROS. L'étude de Rankin et coll. (2019) a montré une augmentation significative des cassures simples et doubles brins de l'ADN suite à l'exposition à l'extrait de vapeur d'EC (20% v/v) contenant de la nicotine. Par ailleurs, dans un modèle *in vivo* murin exposé à l'aérosol d'EC contenant de la nicotine durant 12 semaines, des dommages à l'ADN sont relevés suite à la formation d'adduits à l'ADN causés, en partie, par les produits de métabolisation de la nicotine (Lee et coll. 2018).

D'autre part, les dommages à l'ADN s'accumulent s'ils ne sont pas réparés. Cette accumulation peut être expliquée par l'inhibition des enzymes responsables de la réparation. En effet, dans l'étude *in vivo* de Lee et coll. (2018), la capacité à réparer l'ADN ainsi que la présence d'enzymes de réparation XPC et OGG1/2 sont significativement réduits au niveau pulmonaire et cela serait dû aux aldéhydes. Les deux mécanismes de réparation principaux, excision des bases et excision des nucléotides, sont diminués par rapport à la normale (Lee et coll. 2018). Ren et coll. (2022) suggèrent que la capacité de réparation de l'ADN pourrait être également altérée par la vapeur de formaldéhyde car les enzymes de réparation de l'ADN, MGMT et FANCD2, sont réprimées.

Si ces dommages à l'ADN ne sont plus correctement réparés, ils peuvent engendrer des mutations et si celles-ci s'accumulent, cela peut mener jusqu'au développement d'un cancer.

- Modifications épigénétiques

Certains facteurs peuvent modifier l'expression génique par méthylation de nucléotides ou par changement de conformations des histones : les EC en font partie.

Park et coll. (2021) ont démontré que l'extrait aqueux de l'aérosol des EC engendre des modifications transcriptomiques impactant la biogenèse ribosomale, par variation des transcrits des protéines ribosomales et de la transcription des rARNs. Ces modifications transcriptomiques affectent également la synthèse de nouvelles protéines, par variation des transcrits de la traduction, dans les cellules épithéliales respiratoires humaines primaires. Ces processus cellulaires sont étroitement liés à la croissance, à la prolifération, à la différenciation et aux développements des cellules. Ainsi, une altération d'un de ces deux processus peut avoir de graves conséquences pour les cellules. Par ailleurs, comme ces deux processus sont aussi responsables de la production des cellules immunitaires, la diminution de leur fonction engendrerait une perte de la réponse immunitaire face aux pathogènes (Park et coll. 2021).

Par ailleurs, le facteur de transcription p53 joue un rôle régulateur pro-apoptotique en réponse au stress et à la biogenèse ribosomale afin de prévenir la carcinogenèse (Bertheloot et coll. 2021; Park et coll. 2021). Dans l'étude *in vivo* de Marshall et coll. (2020), l'expression de ce facteur est augmentée au niveau nucléaire chez les souris exposées à l'aérosol d'EC. L'accumulation et l'activation de p53 dans le noyau semblent indiquer des dommages cellulaires engendrés par l'exposition. Cela peut être en partie expliqué par la diminution de l'expression de la protéine d'export nucléaire CRM1, causant l'augmentation de p53 dans le noyau.

Une analyse génomique a montré que l'extrait de l'aérosol des EC augmente l'expression des CYP1A1 et CYP1B1 dans les cellules épithéliales respiratoires humaines (*in vitro*) mais également CYP1A1/2, CYP2B1/2 et CYP3A dans les poumons de rats (*in vivo*). Ces enzymes sont responsables de la métabolisation des médicaments et des xénobiotiques mais également de la bioactivation de substances pro-carcinogènes retrouvées dans l'aérosol des EC pouvant mener à des cancers du poumon (Park et coll. 2021).

## 8. Classifications internationales

Plusieurs classifications existent pour répertorier les molécules dangereuses pour la santé humaine. Parmi elles, le **CIRC** (Centre International de Recherche sur le Cancer) de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a élaboré des monographies qui identifient et classent les molécules en fonction de leur capacité cancérogène chez l'homme. Au niveau des États-Unis, les évaluations chimiques sont menées par différentes agences fédérales en fonction de l'origine et de l'exposition de la substance. Dans le cadre de la toxicité des cigarettes électroniques, l'agence la plus concernée est sans doute le **NTP** (National Toxicology Program) car cette agence se concentre sur les substances pour lesquelles la santé publique est concernée. Elle émet des rapports sur les substances cancérogènes, tout comme l'**EPA** (Environmental Protection Agency) pour les substances retrouvées dans l'environnement. En effet, parfois les substances ne sont pas étudiées dans le domaine où elles sont retrouvées et il est alors intéressant de consulter d'autres agences. Dès lors, l'**ATSDR** (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) réalise des profils toxicologiques de différentes substances trouvées sur des sites de déchets dangereux contenant : les propriétés physico-chimiques, les sources et voies d'exposition, niveau de risque minimal, les effets de la substance sur la santé et chez les enfants). Enfin, la **FDA** (Food and drug administration) classe les substances chimiques retrouvées dans l'alimentation et les cosmétiques en fonction de leur profil de sécurité lors de l'ingestion (Shaffer 2021). Les groupes de recherche de la FDA étudient la littérature avant d'établir le profil de sécurité lors de l'ingestion de ces substances et non l'inhalation. La cinétique entre ces 2 voies étant différente, il faut rester critique et vigilant face à ces données. Toutes les molécules ne sont pas répertoriées dans ces différentes sources d'informations car elles ne sont pas encore toutes étudiées.

À titre indicatif, les principales molécules retrouvées dans le EL et dans la vapeur produite par les EC ont été recherchées dans 2 des classifications citées plus haut et les résultats sont présentés dans l'**annexe 1**.

## 9. Discussion

Tout d'abord, le premier objectif de ce mémoire est d'informer le public en officine des effets avérés sur la santé pulmonaire des e-cigarettes.

Les effets cliniques démontrés des e-cigarettes sont peu nombreux. En effet, les e-cigarettes étant une technologie relativement récente, il y a un manque de recul concernant ses effets sur la santé sur le court et long terme et de nombreux aspects doivent être encore investigués.

Concernant l'asthme, une corrélation positive est démontrée entre les utilisateurs actuels. Cette corrélation est légèrement moins marquée pour les anciens utilisateurs d'EC. Contrairement à la fréquence d'utilisation des EC et au type d'appareil utilisé, l'usage de plusieurs dispositifs est relié à des exacerbations de l'asthme. Cette relation de cause à effet devrait être confirmée par des études de cohorte car la majorité de ces résultats se base sur des études transversales. La grande variabilité d'hétérogénéité peut s'expliquer par l'irrégularité de la méthodologie entre les études.

Concernant la BPCO, une seule étude montre une corrélation positive avec les utilisateurs d'EC. Ce manque de données peut s'expliquer par le profil des patients BPCO. En effet, ces derniers sont souvent des fumeurs ou anciens fumeurs de cigarettes classiques. Par conséquent, il est difficile et rare de trouver des patients souffrant BPCO ne fumant que les cigarettes électroniques.

Comme le risque d'asthme et de BPCO est augmenté chez les vapoteurs, il devrait être recommandé aux personnes avec de l'asthme ou avec une maladie respiratoire chronique de ne pas vapoter. La prévention primaire chez les adolescents et les adultes est également primordiale.

À propos des cancers bronchiques, il n'y a pas de preuves chez l'homme d'une corrélation avec l'EC.

En effet, comme la BPCO et les cancers bronchiques se développent lentement et comme l'EC est apparue récemment, encore peu d'études sont réalisées. Il est donc cohérent de ne pas avoir suffisamment de données sur ce sujet.

Enfin, l'EVALI est une pathologie bien établie des e-cigarettes, propre à certain type d'EC et délimité dans le temps.

Ensuite, le deuxième objectif de ce mémoire est de mettre en évidence les mécanismes de toxicité des e-cigarettes chez les personnes en bonne santé. Afin de répondre à cet objectif, plusieurs hypothèses ont été émises.

La première hypothèse sur les mécanismes de toxicité pulmonaire des e-cigarettes consiste en l'induction d'un stress oxydatif. En effet, à cause de la décomposition thermique des solvants et des arômes présents dans le e-liquide, des espèces réactives carbonylées et oxygénées sont libérées dans l'aérosol. La quantité libérée dépend des paramètres des e-cigarettes et de la composition du e-liquide. Ces espèces sont rapidement détoxifiées à faible dose mais à haute dose, elles sont capables d'induire des adduits aux protéines (modifiant leurs rôles), aux lipides (induisant une peroxydation lipidique), aux acides nucléiques (engendrant des dommages à l'ADN) ou aux mitochondries (altérant la respiration mitochondriale). Ces modifications peuvent engendrer des dysfonctionnements cellulaires pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire. Au niveau de l'épithélium respiratoire, les cellules suivent une voie apoptotique ou nécrosante de manière augmentée en présence de nicotine. Au niveau des macrophages, ils suivent une voie apoptotique, nécrosante et pyroptotique mais de manière indépendante à la présence de nicotine.

Avant de mourir, les macrophages présentent une diminution de l'efferocytose et de la phagocytose, même à une faible exposition à l'aérosol d'ENDS. Les solvants semblent avoir un effet sur l'efferocytose par diminution des récepteurs de reconnaissance des cellules apoptotiques CD36, SR-A1 et probablement d'autres récepteurs.

Une étude démontre que le maltol altérerait les voies de métabolisation des acides aminés par ses propriétés pro-oxydantes, accentuant davantage le stress oxydatif.

Les réponses antioxydantes au stress oxydatif engendrent l'augmentation des enzymes antioxydantes et l'activation des voies de détoxification *in vivo*. Cette stimulation engendre une diminution des molécules antioxydantes et une augmentation des produits d'élimination, dans les cellules épithéliales bronchiques humaines, indépendamment de la présence de nicotine ou de maltol. Le formaldéhyde semble favoriser le stress oxydatif en induisant une diminution des GSH sur le long terme. Par ailleurs, les GSH sont diminués dans les macrophages proportionnellement au nombre de bouffées et à la présence de nicotine.

La deuxième hypothèse concerne l'inflammation pulmonaire. Les résultats sur la libération de cytokines varient en fonction de la lignée cellulaire utilisée. Néanmoins, une étude du liquide broncho-alvéolaire a relevé une augmentation d'IL-1 $\beta$  et d'IL-6 et une diminution d'IFN- $\gamma$  chez les utilisateurs des e-cigarettes. Des études plus standardisées devraient aiguiller les résultats actuels. À nouveau, les résultats des protéinases varient. Les résultats *ex vivo* montrent une augmentation de certaines protéases, expliquant l'activation de molécules pro-inflammatoires. Par opposition, les études *in vitro* montrent plutôt une diminution des protéases, protégeant contre le remodelage tissulaire. Par ailleurs, l'inflammation est favorisée par l'accumulation de cellules mortes et par leur mauvaise élimination. Cela engendrerait des lésions aiguës et une inflammation constante.

L'exposition aiguë à l'EC, avec ou sans nicotine, montre une inflammation et un remodelage de la matrice extracellulaire. Ces deux changements sont observés au cours des premières étapes des maladies pulmonaires chroniques. Et comme l'usage des EC est considéré comme une habitude sur le long terme, il est donc important d'effectuer des études sur le long terme.

Le stress oxydatif active la voie NF- $\kappa$ B stimulant des processus inflammatoires. Une étude *in vivo* démontre que l'activation de cette voie a lieu de manière dépendante au récepteur nAChR $\alpha$ 7 chez les souris femelles. Après 2 semaines d'exposition, le propylène glycol induirait une fibrose pulmonaire par activation de la voie signalétique PI3K-AKT et par polarisation des macrophages M2, en synergie avec d'autres molécules. Néanmoins, la polarisation des macrophages M2 ne semble plus être activée dans les macrophages après 1 mois d'exposition à l'aérosol d'EC.

De nombreux métaux sont retrouvés dans le e-liquide puis dans l'aérosol à des concentrations variables. Le sélénium et l'arsenic sont présents à des concentrations cytotoxiques et engendrent un stress oxydatif dans certain modèle cellulaire. Le fer, le cuivre et le chrome induiraient du stress oxydatif par la réaction de Fenton tandis que l'arsenic et le plomb dépléteraient le stock de GSH. Enfin, le nickel provoquerait un stress nitrosatif, une inflammation et un déséquilibre immunitaire. La toxicité des métaux, seule, est analysée *in vitro* mais peu d'études sont réalisées *in vivo*. Dans les études *in vitro*, l'exposition est de quelques heures alors que l'aérosol est généralement inhalé sur le long terme ; une sous-estimation de la dose est observée dans ce type d'étude. Par ailleurs, les autres composés du EL démontrent une certaine toxicité. Par conséquent, la toxicité globale du mélange dépendra de l'effet synergique ou antagoniste entre les différents composants du EL. Toutefois, l'exposition aux métaux pourrait être amoindrie en diminuant la puissance des EC et en améliorant la pureté des solvants.

La troisième hypothèse se rapporte à l'homéostasie lipidique. Les solvants contribueraient au dépôt lipidique dans les macrophages alvéolaires et joueraient sur l'homéostasie des lipoprotéines et donc, du surfactant. Par ailleurs, l'additif acétate de vitamine E (AVE) joue un rôle dans le développement de l'EVALI suivant deux mécanismes. Le premier concerne la formation de cétènes, d'alcènes et de benzènes par pyrolyse de l'AVE. En effet, le groupement acétate est capable de former du cétène, un gaz capable de perturber la barrière alvéolaire, d'engendrer un œdème, une inflammation et potentiellement une neurotoxicité. Il est donc important de contrôler la composition des e-liquides sur le marché. Par ailleurs, d'autres études devraient être menées pour étudier toutes les molécules produites lors de la pyrolyse de l'AVE et leurs contributions sur les lésions pulmonaires, en fonction des caractéristiques de l'appareil utilisé (composante métallique, voltage, etc.). Le deuxième mécanisme est que l'AVE modifierait la structure du surfactant et perturberait la tension superficielle. Ce deuxième mécanisme devrait être davantage investigué afin de démontrer si ces effets isolés peuvent avoir un impact suffisant sur la fonction du surfactant *in vivo* et provoquer ce type de lésions au niveau des poumons.

Les LLM ne sont pas un marqueur spécifique des EVALI car ils sont aussi retrouvés chez des personnes ne fumant pas. Par ailleurs, l'AVE ne peut pas être un marqueur car il est possible qu'il soit un marqueur d'exposition à d'autres substances toxiques. Pour devenir un biomarqueur spécifique aux EVALI, cette nouvelle substance doit répondre à plusieurs critères : être liée à la présence de l'AVE dans le LBA, avoir été utilisée aux États-Unis et avoir été ajoutée ou augmentée dans les EL à base de THC en 2019 (épidémie d'EVALI) (Blount et coll. 2019).

La quatrième hypothèse concerne les infections respiratoires et plusieurs mécanismes entrent en jeu pour protéger l'intégrité du système respiratoire.

Tout d'abord, la perméabilité de l'épithélium respiratoire semble diminuer après exposition aux ENDS, démontrant le lien avec la nicotine. Une faible baisse est également observée après exposition aux EC sans nicotine, présumant le rôle des arômes dans la perméabilité de l'épithélium. La variabilité des résultats des études actuelles suggère de réaliser des études sur une plus grande période.

Ensuite, la clairance mucociliaire est altérée par la diminution de la fréquence de battements, liée probablement aux aldéhydes et à la nicotine. Cette baisse pourrait être également rapportée à la diminution de la glycolyse et de la respiration mitochondriale qui diminue l'ATP nécessaire

au battement ciliaire. Le formaldéhyde diminuerait la production de mucine de manière réversible mais une étude *ex vivo* démontre une augmentation de l'expression génique de mucine. Il y a donc un risque d'obstruction des voies respiratoires par épaissement du mucus. Dans le même sens, la perturbation des canaux CFTR et CaCCs (liés à l'acroléine) inhiberait la libération d'ions chlorures et engendrerait un épaissement du mucus. Par ailleurs, d'autres effets sont mis en évidence comme la diminution de la ciliogenèse (liées aux aldéhydes), la perte de cellules ciliées et l'augmentation de la vitesse des cils possiblement par perte d'E-cadhérine.

Les macrophages jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire face aux pathogènes en les phagocytant. Ce rôle est diminué avec l'usage des EC et davantage marqué en présence de nicotine. Cette baisse de phagocytose est également relevée avec la présence de cinnamaldéhyde, démontrant le rôle des solvants et des arômes. Un mécanisme possible de cette diminution serait la réduction des récepteurs de reconnaissance de la surface des bactéries chez les macrophages.

Au niveau inflammatoire, les EC indiquent une dégradation et un remodelage de la matrice extracellulaire au niveau systémique sur le long terme (2 ans).

Enfin, l'adhésion des bactéries, la formation d'un biofilm et le développement d'une infection sont favorisés par l'exposition à l'extrait de l'aérosol d'EC. Des études traitant de l'effet de l'aérosol des EC devraient être menées car l'étude de Gilpin et coll. (2019) analyse seulement l'effet de l'extrait de la vapeur qui prend en considération uniquement les composés solubles dans le milieu d'extraction. Une étude *in vivo* montre une réponse immunitaire différée et une inflammation persistante à la suite de l'exposition du virus de la grippe A chez des souris exposées à la vapeur d'EC.

La dernière hypothèse aborde la génotoxicité des EC. Ces dernières engendreraient des dommages à l'ADN par production de ROS, entre autres. Les substances chimiques provenant de la vapeur produite lors de l'aérosolisation pourraient également engendrer des effets génotoxiques, comme le montrent les différentes classifications internationales (CIRC, ATSDR, NTP, etc.). Vu la grande diversité de molécules trouvées et la grande variabilité de concentrations de celles-ci, davantage d'études seraient nécessaires pour déterminer la dose inhalée toxique.

Par ailleurs, les mécanismes de réparation de l'ADN sont atténués en présence de la vapeur d'EC, contenant de la nicotine et des aldéhydes, induisant plus d'erreurs. Par conséquent, cela engendrerait potentiellement des mutations qui peuvent causer des cancers.

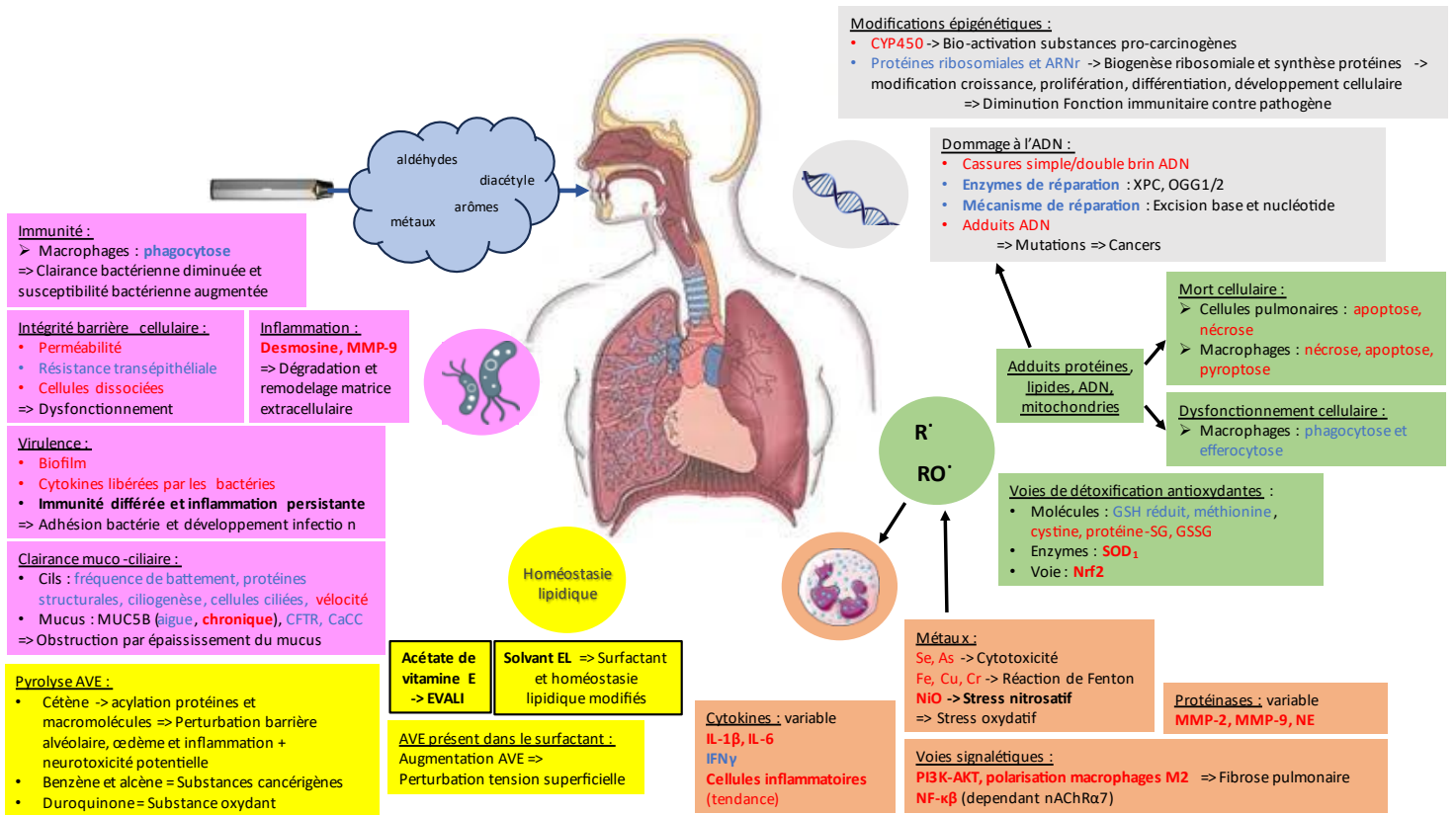
Les EC modifient également l'épigénétique des cellules exposées. L'expression des protéines ribosomales et fonctionnelles indispensables au fonctionnement des cellules au niveau respiratoire s'est vu diminuer après l'exposition aux EC. De plus, l'expression des enzymes de bio-activation de protéines pro-carcinogènes est augmentée. Cette hausse de protéines pro-carcinogènes pourrait aussi causer des cancers.

Au niveau des effets chroniques, ces derniers sont plus complexes à étudier d'autant plus que peu d'études sur le long terme sont menées. Ils sont néanmoins importants pour comprendre la portée des effets toxiques. L'étude prospective de Polosa et coll. (2017) a suivi 9 fumeurs réguliers d'EC pendant 3,5 ans et aucun n'a développé de symptômes ou de pathologies respiratoires.

De nombreuses études cliniques sont en cours pour examiner différents aspects des EC mais il y en a peu qui se penchent sur les effets sur le long terme (Clinicaltrial.org).

## 10. Conclusion et perspectives

Les effets de la cigarette électronique sont nocifs pour la santé pulmonaire à cause d'un ensemble de mécanismes mais il n'y a actuellement pas assez de recul pour en connaître les conséquences à long terme. Le schéma suivant reprend les éléments qui ont pu être démontrés grâce à des études *in vitro* principalement :



**Schéma 2 :** Résumé des mécanismes de toxicité pulmonaire des cigarettes électroniques sur base de la littérature actuelle.

**Légende :** **Gras** = résultats des études *ex vivo* et *in vivo* ; **rouge** = augmentation ; **bleu** = diminution. **EVALI** : lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'e-cigarette ou d'un produit de vapotage ; **AVE** : acétate de vitamine E ; **EL** : e-liquide.

L'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS), datant du 16.06.2022, recommande que la vente d'EC reste accessible dans les différents points de vente actuels et que les conditions d'accès et d'emballage de ceux-ci ne soient pas plus rigoureuses que pour les cigarettes classiques. Le CSS va même plus loin, en préconisant aussi la vente dans les pharmacies d'un assortiment limité d'EC, de qualité et attrayante pour le consommateur. En effet, le pharmacien est une personne de contact accessible et fiable pour le public. Il pourrait conseiller sur les méthodes de sevrage tabagique, encourager les fumeurs au bon usage des EC et orienter le patient vers les professionnels d'aide au sevrage tabagique (Tabacstop ou tabacologues). Pour mettre cela en place, différents éléments devraient être mis en place :

- Le pharmacien doit être formé adéquatement par des sessions avec des tabacologues ou en ligne, via le Programme de Qualité de soins de l'APB (Association Pharmaceutique Belge), par exemple.
- Le secteur de la prévention tabagique finance et met à disposition du pharmacien des outils d'orientation et d'information à propos des produits à délivrer au patient. Par exemple, des brochures ou des formations sur le sujet.
- Les produits de vapotage proposés en officine ne peuvent venir que de producteurs non liés à l'industrie du tabac.
- Les produits de vapotage doivent être de qualité, sûrs et disponibles chez les grossistes.

Le CSS émet un avis positif sur la réduction de la liste reprenant les substances chimiques autorisées dans les EC avec seulement les substances n'ayant pas de propriétés dangereuses reconnues pour la santé. Un groupe de recherche, composé de toxicologues indépendants et d'experts en prévention, pourrait être mis sur pied pour étudier la littérature scientifique et émettre une liste à jour.

Comme il est indéniable que les e-cigarettes sont moins dangereuses pour la santé que les cigarettes classiques, les utilisateurs considèrent souvent à tort, que les EC sont saines pour la santé. Il est donc important d'informer le public sur les effets toxiques qu'elles peuvent avoir au niveau pulmonaire mais également au niveau systémique.

Dans le but de garantir la qualité des produits disponibles sur le marché, il semble intéressant d'accentuer les contrôles sur la composition, la teneur en ingrédients et les impuretés du e-liquide ainsi que les composés provenant de la réaction thermique, potentiellement toxiques.

En effet, à cause de l'absence de réglementation au niveau de la fabrication et de la commercialisation, il existe de nombreux dispositifs personnalisables. Par conséquent, cela incite la production d'un large panel d'EL produisant des vapeurs avec divers composants chimiques potentiellement toxiques par leur effet seul ou par leur synergie d'effets entre eux, ce qui complique davantage l'étude et la prédiction de la toxicité (Marrocco et coll. 2022).

De plus, des études sur les effets de la consommation des EC sur le long terme devraient être menées.

Ce mémoire n'a pas développé la toxicité pulmonaire spécialement chez les adolescents mais il serait intéressant de l'étudier car les utilisateurs commencent de plus en plus tôt, comme en démontre l'étude américaine de Marrocco et coll. (2022) qui montre que 17% des patients

avec une EVALI avaient entre 13 et 17 ans. Par ailleurs, l'opinion de l'UE sur les e-cigarettes est d'accord avec cette tendance d'utilisation chez les jeunes (SCHEER, 2021). Par ailleurs, un autre aspect intéressant serait la toxicité pour les fumeurs passifs des EC.

## 11. Bibliographie

- Attfield, Kathleen R., Wenhao Chen, Kristin J. Cummings, Peyton Jacob 3rd, Donal F. O'Shea, Jeff Wagner, Ping Wang, and Jefferson Fowles (2020) Potential of Ethenone (Ketene) to Contribute to Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 202, 1187-89.
- Bengalli, R., E. Ferri, M. Labra, and P. Mantecca (2017) Lung Toxicity of Condensed Aerosol from E-CIG Liquids: Influence of the Flavor and the In Vitro Model Used. **Int J Environ Res Public Health** 14, 1254.
- Bertheloot, D., E. Latz, and B. S. Franklin (2021) Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. **Cell Mol Immunol** 18, 1106-21.
- Blount, Benjamin C., Mateusz P. Karwowski, Peter G. Shields, Maria Morel-Espinosa, Liza Valentin-Blasini, Michael Gardner, Martha Braselton, Christina R. Brosius, Kevin T. Caron, David Chambers, Joseph Corstvet, Elizabeth Cowan, Víctor R. De Jesús, Paul Espinosa, Carolina Fernandez, Cory Holder, Zsuzsanna Kuklenyik, Jennifer D. Kusovschi, Cody Newman, Gregory B. Reis, Jon Rees, Chris Reese, Lalith Silva, Tiffany Seyler, Min-Ae Song, Connie Sosnoff, Carleen R. Spitzer, Denise Tevis, Lanqing Wang, Cliff Watson, Mark D. Wewers, Baoyun Xia, Douglas T. Heitkemper, Isaac Ghinai, Jennifer Layden, Peter Briss, Brian A. King, Lisa J. Delaney, Christopher M. Jones, Grant T. Baldwin, Anita Patel, Dana Meaney-Delman, Dale Rose, Vikram Krishnasamy, John R. Barr, Jerry Thomas, and James L. Pirkle (2019) Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. **New England Journal of Medicine** 382, 697-705.
- Bonner, E., Y. Chang, E. Christie, V. Colvin, B. Cunningham, D. Elson, C. Ghetu, J. Huizenga, S. J. Hutton, S. K. Kolluri, S. Maggio, I. Moran, B. Parker, Y. Rericha, B. N. Rivera, S. Samon, T. Schwichtenberg, P. Shankar, M. T. Simonich, L. B. Wilson, and R. L. Tanguay (2021) The chemistry and toxicology of vaping. **Pharmacol Ther** 225, 107837.
- Cao, Y., D. Wu, Y. Ma, X. Ma, S. Wang, F. Li, M. Li, and T. Zhang (2021) Toxicity of electronic cigarettes: A general review of the origins, health hazards, and toxicity mechanisms. **Sci Total Environ** 772, 145475.
- Chaffee, B. W., J. Barrington-Trimis, F. Liu, R. Wu, R. McConnell, S. Krishnan-Sarin, A. M. Leventhal, and G. Kong (2021) E-cigarette use and adverse respiratory symptoms among adolescents and Young adults in the United States. **Prev Med** 153, 106766.
- Chand, B. R., and H. Hosseinzadeh (2022) Association between e-cigarette use and asthma: a systematic review and meta-analysis. **J Asthma** 59, 1722-31.
- Chang, X., A. Zhu, F. Liu, L. Zou, L. Su, S. Li, and Y. Sun (2017) Role of NF-kappaB activation and Th1/Th2 imbalance in pulmonary toxicity induced by nano NiO. **Environ Toxicol** 32, 1354-62.
- Cirillo, S., J. F. Urena, J. D. Lambert, F. Vivarelli, D. Canistro, M. Paolini, V. Cardenia, M. T. Rodriguez-Estrada, J. P. Richie, Jr., and R. J. Elias (2019) Impact of electronic cigarette heating coil resistance on the production of reactive carbonyls, reactive oxygen species and induction of cytotoxicity in human lung cancer cells in vitro. **Regul Toxicol Pharmacol** 109, 104500.
- Clapp, P. W., K. S. Lavrich, C. A. van Heusden, E. R. Lazarowski, J. L. Carson, and I. Jaspers (2019) Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 316, L470-L86.

- Davis, Lauren C., Elizabeth Sapey, David R. Thickett, and Aaron Scott (2022) Predicting the pulmonary effects of long-term e-cigarette use: are the clouds clearing? **European Respiratory Review** 31, 210121.
- Erythropel, H. C., S. V. Jabba, T. M. DeWinter, M. Mendizabal, P. T. Anastas, S. E. Jordt, and J. B. Zimmerman (2019) Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. **Nicotine Tob Res** 21, 1248-58.
- Fels Elliott, D. R., R. Shah, C. A. Hess, B. Elicker, T. S. Henry, A. M. Rule, R. Chen, M. Golozar, and K. D. Jones (2019) Giant cell interstitial pneumonia secondary to cobalt exposure from e-cigarette use. **Eur Respir J** 54, 1901922.
- Ghosh, Arunava, Raymond D. Coakley, Andrew J. Ghio, Marianne S. Muhlebach, Jr. Charles R. Esther, Neil E. Alexis, and Robert Tarran (2019) Chronic E-Cigarette Use Increases Neutrophil Elastase and Matrix Metalloprotease Levels in the Lung. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 200, 1392-401.
- Ghosh, B., H. Reyes-Caballero, S. G. Akgun-Olmez, K. Nishida, L. Chandrala, L. Smirnova, S. Biswal, and V. K. Sidhaye (2020) Effect of sub-chronic exposure to cigarette smoke, electronic cigarette and waterpipe on human lung epithelial barrier function. **BMC Pulm Med** 20, 216.
- Gilpin, D. F., K. A. McGown, K. Gallagher, J. Bengoechea, A. Dumigan, G. Einarsson, J. S. Elborn, and M. M. Tunney (2019) Electronic cigarette vapour increases virulence and inflammatory potential of respiratory pathogens. **Respir Res** 20, 267.
- Hess, C. A., P. Olmedo, A. Navas-Acien, W. Goessler, J. E. Cohen, and A. M. Rule (2017) E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. **Environ Res** 152, 221-25.
- Jarrell, Z. R., M. R. Smith, X. He, M. Orr, D. P. Jones, and Y. M. Go (2021) Firsthand and Secondhand Exposure Levels of Maltol-Flavored Electronic Nicotine Delivery System Vapors Disrupt Amino Acid Metabolism. **Toxicol Sci** 182, 70-81.
- Keith, R., and A. Bhatnagar (2021) Cardiorespiratory and Immunologic Effects of Electronic Cigarettes. **Curr Addict Rep** 8, 336-46.
- Kleinman, Michael T., Rebecca Johnson Arechavala, David Herman, Jianru Shi, Irene Hasen, Amanda Ting, Wangde Dai, Juan Carreno, Jesus Chavez, Lifu Zhao, and Robert A. Kloner (2020) E-cigarette or Vaping Product Use–Associated Lung Injury Produced in an Animal Model From Electronic Cigarette Vapor Exposure Without Tetrahydrocannabinol or Vitamin E Oil. **Journal of the American Heart Association** 9, e017368.
- Lee, H. W., S. H. Park, M. W. Weng, H. T. Wang, W. C. Huang, H. Lepor, X. R. Wu, L. C. Chen, and M. S. Tang (2018) E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. **Proc Natl Acad Sci U S A** 115, E1560-E69.
- Levitzky, Michael G. (2007) Pulmonary physiology, pp. 4-8, 218-222 [Lange Physiology series-Seventh edition]. New York: McGraw Hill.
- Li, X., Y. Zhang, R. Zhang, F. Chen, L. Shao, and L. Zhang (2022) Association Between E-Cigarettes and Asthma in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Am J Prev Med** 62, 953-60.
- Lin, V. Y., M. D. Fain, P. L. Jackson, T. F. Berryhill, L. S. Wilson, M. Mazur, S. J. Barnes, J. E. Blalock, S. V. Raju, and S. M. Rowe (2019) Vaporized E-Cigarette Liquids Induce Ion Transport Dysfunction in Airway Epithelia. **Am J Respir Cell Mol Biol** 61, 162-73.

- Linhola, T. 2023. 'E-CIGARETTE OR VAPING-PRODUCT USE ASSOCIATED LUNG INJURY (EVALI) Mechanisms of Toxicity. A systematic review', Master's thesis, University of Eastern Finland.
- Ma, T., X. Wang, L. Li, B. Sun, Y. Zhu, and T. Xia (2021) Electronic cigarette aerosols induce oxidative stress-dependent cell death and NF-kappaB mediated acute lung inflammation in mice. **Arch Toxicol** 95, 195-205.
- Madison, M. C., C. T. Landers, B. H. Gu, C. Y. Chang, H. Y. Tung, R. You, M. J. Hong, N. Baghaei, L. Z. Song, P. Porter, N. Putluri, R. Salas, B. E. Gilbert, I. Levental, M. J. Campen, D. B. Corry, and F. Kheradmand (2019) Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. **J Clin Invest** 129, 4290-304.
- Marques, P., L. Piqueras, and M. J. Sanz (2021) An updated overview of e-cigarette impact on human health. **Respir Res** 22, 151.
- Marrocco, A., D. Singh, D. C. Christiani, and P. Demokritou (2022) E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. **Crit Rev Toxicol** 52, 188-220.
- Marshall, K., Z. Liu, I. M. Olfert, and W. Gao (2020) Chronic electronic cigarette use elicits molecular changes related to pulmonary pathogenesis. **Toxicol Appl Pharmacol** 406, 115224.
- Muthumalage, T., M. Prinz, K. O. Ansah, J. Gerloff, I. K. Sundar, and I. Rahman (2017) Inflammatory and Oxidative Responses Induced by Exposure to Commonly Used e-Cigarette Flavoring Chemicals and Flavored e-Liquids without Nicotine. **Front Physiol** 8, 1130.
- Park, H. R., M. O'Sullivan, J. Vallarino, M. Shumyatcher, B. E. Himes, J. A. Park, D. C. Christiani, J. Allen, and Q. Lu (2019) Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes. **Sci Rep** 9, 1400.
- Park, H. R., J. Vallarino, M. O'Sullivan, C. Wirth, R. A. Panganiban, G. Webb, M. Shumyatcher, B. E. Himes, J. A. Park, D. C. Christiani, J. Allen, and Q. Lu (2021) Electronic cigarette smoke reduces ribosomal protein gene expression to impair protein synthesis in primary human airway epithelial cells. **Sci Rep** 11, 17517.
- Polosa, R., F. Cibella, P. Caponnetto, M. Maglia, U. Prosperini, C. Russo, and D. Tashkin (2017) Health impact of E-cigarettes: a prospective 3.5-year study of regular daily users who have never smoked. **Sci Rep** 7, 13825.
- Rankin, Gregory D., Håkan Wingfors, Oskari Uski, Linnéa Hedman, Barbro Ekstrand-Hammarström, Jenny Bosson, and Magnus Lundbäck (2019) The toxic potential of a fourth-generation E-cigarette on human lung cell lines and tissue explants. **Journal of Applied Toxicology** 39, 1143-54.
- Ren, B., Q. Wu, L. Muskhelishvili, K. Davis, Y. Wang, D. Rua, and X. Cao (2022) Evaluating the Sub-Acute Toxicity of Formaldehyde Fumes in an In Vitro Human Airway Epithelial Tissue Model. **Int J Mol Sci** 23, 2593.
- Serpa, G. L., N. D. Renton, N. Lee, M. J. Crane, and A. M. Jamieson (2020) Electronic Nicotine Delivery System Aerosol-induced Cell Death and Dysfunction in Macrophages and Lung Epithelial Cells. **Am J Respir Cell Mol Biol** 63, 306-16.
- Shaffer, R. M. (2021) Environmental Health Risk Assessment in the Federal Government: A Visual Overview and a Renewed Call for Coordination. **Environ Sci Technol** 55, 10923-27.
- Shields, P. G., M. A. Song, J. L. Freudenheim, T. M. Brasky, J. P. McElroy, S. A. Reisinger, D. Y. Weng, R. Ren, T. Eissenberg, M. D. Wewers, and K. Shilo (2020) Lipid laden macrophages and electronic cigarettes in healthy adults. **EBioMedicine** 60, 102982.

- Singh, K. P., G. Lawyer, T. Muthumalage, K. P. Maremanda, N. A. Khan, S. R. McDonough, D. Ye, S. McIntosh, and I. Rahman (2019) Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. **ERJ Open Res** 5, 00182-2019.
- Song, Min-Ae, Jo L. Freudenheim, Theodore M. Brasky, Ewy A. Mathe, Joseph P. McElroy, Quentin A. Nickerson, Sarah A. Reisinger, Dominic J. Smiraglia, Daniel Y. Weng, Kevin L. Ying, Mark D. Wewers, and Peter G. Shields (2020) Biomarkers of Exposure and Effect in the Lungs of Smokers, Nonsmokers, and Electronic Cigarette Users. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention** 29, 443-51.
- Stratford, K., P. Kc, S. Rudy, A. S. Weidner, P. Callahan-Lyon, and L. G. Valerio, Jr. (2022) Exploring the potential neurotoxicity of vaping vitamin E or vitamin E acetate. **Toxicol Appl Pharmacol** 434, 115813.
- Thomas, Cédric. 2018. 'Identification des contaminants présents à la surface de lactose à usage pharmaceutique et analyse de l'impact de leur présence sur les interactions avec différents principes actifs', Université Bourgogne Franche-Comté.
- Wang, Q., I. K. Sundar, D. Li, J. H. Lucas, T. Muthumalage, S. R. McDonough, and I. Rahman (2020) E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR alpha7 receptor: role of nAChR alpha7 in SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation. **Respir Res** 21, 154.
- Ween, M. P., R. Hamon, M. G. Macowan, L. Thredgold, P. N. Reynolds, and S. J. Hodge (2020) Effects of E-cigarette E-liquid components on bronchial epithelial cells: Demonstration of dysfunctional efferocytosis. **Respirology** 25, 620-28.
- Williams, M., J. Ventura, A. Loza, Y. Wang, and P. Talbot (2020) Chemical Elements in Electronic Cigarette Solvents and Aerosols Inhibit Mitochondrial Reductases and Induce Oxidative Stress. **Nicotine Tob Res** 22, S14-S24.
- Wills, Thomas A., Samir S. Soneji, Kelvin Choi, Ilona Jaspers, and Elizabeth K. Tam (2021) E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. **European Respiratory Journal** 57, 1901815.
- Wu, Dan, and Donal F. O'Shea (2020) Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 117, 6349-55.
- Xian, S., and Y. Chen (2021) E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. **Clin Respir J** 15, 457-66.
- Yoon, S. H., M. K. Song, D. I. Kim, J. K. Lee, J. W. Jung, J. W. Lee, and K. Lee (2023) Comparative study of lung toxicity of E-cigarette ingredients to investigate E-cigarette or vaping product associated lung injury. **J Hazard Mater** 445, 130454.
- European Commission, Directorate-General for Communication, 'Special Eurobarometer 506: Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes', version v1.00, 2021, accessed 2022-12-29, [http://data.europa.eu/88u/dataset/S2240\\_506\\_ENG](http://data.europa.eu/88u/dataset/S2240_506_ENG)
- Conseil Supérieur de la Santé. Cigarette électronique : évolution. Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9549
- Gisle, L., Braekman, E., Drieskens, S. Enquête de santé 2018 : Usage de la cigarette électronique. Bruxelles, Belgique : Sciensano ; Numéro de rapport : D/2019/14.440/67. Disponible en ligne : [www.enquetesante.be](http://www.enquetesante.be)
- Loi du 28 octobre 2016 portant sur la fabrication et la mise dans le commerce des cigarettes électroniques, M.B., 17 novembre 2017.

NTP (National Toxicology Program). 2021. Report on Carcinogens, Fifteenth Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc15>  
DOI: <https://doi.org/10.22427/NTP-OTHER-1003>

SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), Scientific Opinion on electronic cigarettes, 16 April 2021

Hinds W.C. (2012). Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles. John Wiley & Sons.

## 12. Annexes

**Annexe 1 : Résumé des principales molécules chimiques retrouvées dans le e-liquide et dans la vapeur produite par les e-cigarettes et classification de celles-ci selon l'IARC et le NTP (dernière mise à jour le 30/07/2023).**

Légende :

- **Monographies IARC/CIRC** (Centre International pour la Recherche sur le Cancer) de l'OMS : Identification du risque cancérigène pour l'homme (<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>).

<b>Groupe 1</b>	L'agent est <i>cancérigène pour l'Homme</i>
<b>Groupe 2A</b>	L'agent est <i>probablement cancérigène pour l'Homme</i>
<b>Groupe 2B</b>	L'agent est <i>peut-être cancérigène pour l'Homme</i>
<b>Groupe 3</b>	L'agent est <i>inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'Homme</i>

- **Rapport NTP** (Programme National de Toxicologie) : dernière version datant de décembre 2021 (15<sup>ème</sup> édition) (<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc>).

<b>« Carcinogène connu »</b>	Connu pour être carcinogène chez l'homme
<b>« Carcinogène probable »</b>	Raisonnement probable d'être carcinogène chez l'homme

Lorsque la substance chimique n'est pas répertoriée dans la classification ou qu'il n'y a pas de preuves significatives d'effets néfastes sur la santé, « / » est indiqué.

	<b>Origine</b>	<b>Molécule chimique</b>	<b>CAS<sup>6</sup></b>	<b>Classification CIRC</b>	<b>Classification NTP</b>
<b>Composition du e-liquide</b>	<b>Solvant</b>	Glycérine	56815	/	/
		Propylène glycol	57556	/	/
	<b>Arômes</b>	Ethyl-maltol	4940118	/	/
		Ethylvanilline	121324	/	/
		Vanilline	121335	/	/
		Cinnamaldéhyde	104552	/	/
		Menthol	89781	/	/
		Safrole	94597	2B	Carcinogène probable
		Estragole	140670	/	/
		2-acétylfurane	1192627	/	/
		Furanéol	3658773	/	/
		Pentanedione	123546	/	/
		Maltol	118718	/	/
		Coumarine	91645	/	/
	<b>Substance active</b>	Nicotine	54115	/	/
		CBD		/	/
		Δ9-THC	1972083	/	/
	<b>Additifs</b>	Acétate de vitamine E	58957	/	/
		Vitamine E	59029	/	/
		Cétène (Ethenone)	119131	/	/
		Alcène	463514	/	/
		Benzène	71432	1	Carcinogène connu
		Duroquinone	527173	/	/
Squalène (Cowan)		111024	/	/	
<b>Provenant de la fabrication</b>	Aldéhyde PG acétals				
	Complexe THC-AVE				

<sup>6</sup> CAS : Désignation numérique attribuée aux substances chimiques par le US Chemical Abstracts Service.

<b>Constituants des EC et contaminations</b>	<b>Métaux<sup>7</sup></b>	Nickel (composé)		1	Carcinogène connu
	Nickel (métallique)	7440020		2B	Carcinogène probable
	Chrome (composé (III))	16065831		3	/
	Chrome (composé (VI))	18540299		1	Carcinogène connu
	Chrome (métallique)	7440473		3	/
	Plomb	7439921		2B	Carcinogène probable
	Plomb (composé organique -> inorganique)			3 -> 2A	
	Manganèse			/	/
	Cadmium	7440439		1	Carcinogène connu
	Cobalt (métallique)	7440484			Carcinogène probable
	Cobalt (oxide (II))	1307966		2B	
	Cobalt (sel soluble (II))			2A	
	Sélénium	7782492		3	
	Sélénium (disulfure)	7446346		/	Carcinogène probable
	Arsenic	7440382		1	Carcinogène connu
	Aluminium	7429905		/	/
	Zinc	7440666		/	/
	Etain	7440315		/	/
	Cuivre	7440508		/	/
Fer (complexe dextran)	9004664		2B	Carcinogène probable	

<sup>7</sup> En fonction du degré d'oxydation.

<b>Produits de dégradation thermique</b>	<b>Provenant des solvants et des arômes</b>	Formaldéhyde	50000	1	Carcinogène connu
		Acétaldéhyde	75070	2B	Carcinogène probable
		Benzaldéhyde	100527	/	/
		Acroléine	107028	2A	/
		Méthylglyoxal	78988	3	/
		Glyoxal	107222	/	/
		Glycidol	556525	2A	Carcinogène probable
		Acetol	116096	/	/
		2-propen-1-ol	107186	/	/
		Propanal	123386	/	/
		Silicate			
		Diacétyl	431038	/	/
		Propionaldehyde	123386	/	/
		Acétoine	513860	/	/
		Acrylamide	79061	2A	Carcinogène probable
		Acétamide	60355	2B	/
		Diéthylène glycol	111466	/	/
Ethylène glycol	107211	/	/		

**Annexe 2 : Tableau reprenant les méthodologies et les résultats des méta-analyses et de l'analyse transversale sur l'association entre les e-cigarettes et l'asthme ou la BPCO.**

*Légende : OR (Odds ratio = rapport de cotes), aOR (OR ajusté), pOR (OR combiné), sOR (OR résumé). IC : Intervalle de confiance.*

**Asthme**

<b>Etude</b>	<b>Méthodologie de l'étude</b>	<b>Résultats</b>
Chand et coll. (2022)	Méta-analyse sur base de 13 études transversales	Association positive entre l'usage actuel EC et l'asthme (pOR = 1,36, IC à 95 % : 1,21-1,52). Association positive entre l'usage antérieur EC et l'asthme (pOR = 1,24, IC à 95 % : 1,13-1,36). Hétérogénéité : pas de valeur mais semble élevée.
Xian et coll. (2021)	Méta-analyse sur base de 11 études transversales (15-16 ans)	Association positive entre l'usage actuel EC et l'asthme (OR = 1,30, IC à 95% : 1,17-1,45). Association positive entre l'usage antérieur EC et l'asthme (OR = 1,22, IC à 95% : 1,08-1,39). Hétérogénéité (I <sup>2</sup> ) : variable
Li et coll. (2022)	Méta-analyse sur base de 10 études transversales Age = 15-16 ans	Association positive entre l'usage actuel EC et l'asthme (OR = 1,36, IC à 95% : 1,26-1,48). Association positive entre l'usage antérieur EC et l'asthme (OR = 1,20, IC à 95% : 1,12-1,28). Hétérogénéité (I <sup>2</sup> ) : variable
Wills et coll. (2021)	Méta-analyse sur base de 15 études chez des adolescents (11) et adultes (4)	Association positive entre l'usage EC et l'asthme (OR = 1,39, IC à 95% : 1,28-1,51). Hétérogénéité : I <sup>2</sup> = 50%
Chaffee et coll. (2021)	Analyse transversale sur base de 4 études Age : 13-21 ans	Association positive entre utilisateurs de plusieurs dispositifs (plusieurs types d'appareil) et exacerbations de l'asthme (sOR = 1,64, IC à 95% : 1,21-2,21). Hétérogénéité : /

**BPCO**

Wills et coll. (2021)	Méta-analyse sur base de 9 études (7 études transversales et 2 études longitudinales)	Association positive entre les usagers EC et les maladies respiratoires, dont la BPCO (aOR = 1,49, IC à 95% : 1,36-1,65). Hétérogénéité : I <sup>2</sup> = 0%
-----------------------	---	--

**Annexe 3 : Tableau reprenant les méthodologies, les paramètres étudiés et les résultats des études *ex vivo* sur le long terme.**

*Légende : bleu = diminué, rouge = augmenté. LBA : Liquide broncho-alvéolaire ; EVALI : Lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'e-cigarette ou d'un produit de vapotage ; LLM : Macrophages chargés de lipides ; AVE : Acétate de vitamine E.*

Étude	Méthode	Paramètres étudiés	Résultats
Ghosh et coll. (2019)	<u>Lieu</u> : USA <u>Age</u> : 18-34 ans 14 vapoteurs depuis ~ <b>1-2,5 ans</b> 14 non-fumeurs LBA	Cellules inflammatoires  Protéases  Antiprotéases	Inchangé  <b>NE, MMP-2, MMP-9</b>  Inchangé
Singh et coll. (2019)	<u>Lieu</u> : USA <u>Age</u> : ~ 34 ans 22 vapoteurs depuis ~ <b>2 ans</b> 26 non-fumeurs	Plasma    Urine  Salive Condensat air expiré Fonction pulmonaire	<b>IL1-β, IL-6, IL-8, IL-13, IFNγ, MMP-9, ICAM-1, desmosine, resolvine D1 et D2, EGF, VEGF, β-NGF, PDGF-AA, CSF, HGF, PIGF.</b> <b>IFNγ, 8-isoprostane, 8-oxo-dG.</b> <b>IL1-β.</b> <b>Triglycérides, 8-isoprostane.</b> Pas de différences significatives.
Song et coll. (2020)	<u>Lieu</u> : USA <u>Age</u> : 21-30 ans 15 vapoteurs (EC) depuis ~ <b>2,6 ans</b> 42 non-fumeurs (NF) 16 fumeurs (F) LBA – Brossage cellules épithéliales pulmonaires	Cellules inflammatoires  Cytokines  Génomique  Méthylation ADN	NF < EC < F  EC ~NF mais <b>IL1-β, IL-6, IFNγ</b>  EC ~NF  EC ~NF
Blount et coll. (2019)	<u>Lieu</u> : USA <u>Age</u> : 16-67 ans 51 patients EVALI 99 personnes en bonne santé (non-fumeur, fumeur EC ou cigarette classique) LBA	Composition LBA	<u>AVE</u> : 94% EVALI, 0% sain <u>Huile de coco + AVE</u> : 1 patient EVALI <u>Limonène</u> : 1 patient EVALI <u>THC, ses métabolites ou historique</u> : 94% EVALI <u>Nicotine ou ses métabolites</u> : 64% EVALI
Shields et coll. (2020)	<u>Lieu</u> : USA <u>Age</u> : 22-30 ans 28 non-fumeurs (NF) 13 vapoteur (EC) <b>depuis &gt; 1 an</b> 23 fumeurs (F) LBA	LLM    Cytokines	F (96%) > EC (54%) > NF (18%) Non relié à l'exposition THC ou à la cigarette classique.  LLM associés à <b>IL-4</b> et <b>IL-10</b>

L'objectif de ce mémoire est de synthétiser les effets démontrés des cigarettes électroniques (EC) sur la santé humaine et d'identifier les hypothèses des mécanismes de toxicité pulmonaire chez les jeunes n'ayant jamais fumé afin d'en informer le public en officine. Une recherche dans 3 bases de données a permis la construction de cette revue de la littérature des 6 dernières années, sur base de critères d'inclusion.

À propos des effets démontrés des EC, une corrélation positive a été relevée entre l'usage des EC et certaines pathologies courantes telles que l'asthme, la BPCO et l'EVALI. Cette corrélation n'a pas été démontrée pour les cancers bronchiques par manque de données. Concernant les hypothèses sur les mécanismes de toxicité pulmonaire, celles-ci se basent majoritairement sur des études *in vitro*. Les produits de dégradation thermiques engendreraient un stress oxydatif. Ce dernier générerait un dysfonctionnement cellulaire au niveau de l'épithélium respiratoire et des macrophages pouvant occasionner la mort cellulaire. De plus, un dérèglement inflammatoire et une baisse de résistance aux pathogènes ont été démontrés par perturbation des voies protectrices physiologiques. Enfin, les hypothèses concernant l'EVALI, des lésions pulmonaires associées à l'utilisation d'EC, incluent la perturbation de l'homéostasie lipidique et la production de produits nocifs pour la santé provenant de l'additif acétate de vitamine E.

Pour conclure, la toxicité pulmonaire des EC doit encore être approfondie par des études à court et à long terme chez l'homme. Par ailleurs, les autorités devraient vérifier davantage la conformité des produits utilisés et inclure les pharmaciens dans la délivrance de produits de qualité.

---

The objective of this thesis is to summarize the demonstrated effects of electronic cigarettes (EC) on human health and the hypotheses of the pulmonary toxicity mechanisms in young adults who have never smoked, in order to inform the population in pharmacies. Research in 3 databases allowed the construction of this review of the literature in the last 6 years, based on inclusion criteria.

Regarding the proven effects of EC, a positive correlation was found between the use of EC and certain diseases, including asthma, COPD and EVALI. This correlation has not been proven for bronchial cancers due to a lack of data. Hypotheses on the mechanisms of pulmonary toxicity are based mainly on *in vitro* studies. The thermal degradation products would cause oxidative stress, which generates cellular dysfunction in the respiratory epithelium and macrophages, leading to cell death. In addition, an inflammatory dysregulation and a decrease in resistance to pathogens have been demonstrated by disruption of physiological protective pathways. Finally, the hypotheses concerning EVALI, lung damage associated with EC use, include the disruption of lipid homeostasis and the production of health-damaging products from the additive vitamin E acetate.

To conclude, the pulmonary toxicity of EC requires further investigation through short- and long-term studies in humans. Moreover, the authorities should do more checks on the conformity of the products used and involve pharmacists in the delivery of high-quality products.