

Epidémies et épidémie de cigarette électronique

Robert Molimard

Résumé

L'usage des cigarettes électroniques se répand très rapidement. Le débat est vif concernant leur innocuité et leur rôle potentiel pour réduire le risque à fumer voire à abandonner le tabac. Mais elles constituent un rappel de ce que les vapeurs de propylène glycol détruisent bactéries et virus et que l'élévation de la température de l'air inhalé s'oppose au développement des virus. Ces effets, naguère solidement démontrés, sont quelque peu oubliés. L'apparition de la cigarette électronique peut ouvrir de nouvelles perspectives de recherches dans la prévention des épidémies bactériennes et virales.

Mots-clés:

Cigarette électronique – Propylène glycol – Épidémies – Virus – Bactéries.

Introduction

Depuis les catastrophiques épidémies de peste, la fumée de tabac a acquis la réputation de protéger contre les infections. Une thèse de médecine cite le travail d'un médecin hollandais, le Pr Diemerbroek, qui rapporte que pendant une épidémie à Londres, les bâtiments où le tabac était préparé et vendu étaient épargnés. Il avait aussi échappé en 1645 à l'épidémie de Nimègue, et devint un fervent partisan de l'effet protecteur de la fumée de tabac mais, se critiquant lui-même, il reconnaissait que les buralistes hollandais n'avaient alors pas été protégés. Cette réputation a duré longtemps, si bien que les médecins qui soignaient les soldats malades ou blessés des guerres napoléoniennes dans l'atmosphère pestilentielle des hôpitaux de la Pitié et de la Salpêtrière à Paris fumaient pour se protéger de la contagion de tous les miasmes, comme le confirme Arvers, qui commença à fumer pour cette raison¹.

Quand apparurent les premières cigarettes électroniques, je pensais qu'il s'agirait d'un engouement passager pour un gadget dont le seul intérêt était de braver impunément les interdictions de fumer dans les espaces publics. Ils ne faisaient que manipuler, émettre une pseudo-fumée, et certaines sensations oro-pharyngées (hit) donnaient au *vapoteur* l'illusion comportementale de fumer une véritable cigarette. La majorité des e-cigarettes fournissent aussi de la nicotine. Les fumeurs la détectent et apprécient un éveil cortical, contrastant avec une sensation de relaxation musculaire due à la stimulation par la nicotine du neurone de Renshaw dans la moelle épinière², et un bien-être, en relation avec une élévation rapide de la glycémie, qui pourrait expliquer pourquoi certains allument très précocement leur première cigarette du matin. Ce sont des propriétés pharmacologiques, mais il existe de solides

¹ Arvers L.A. Essai sur le tabac. Thèse médecine Paris 1815. Didot Jeune ed. 32p.

http://books.google.fr/books?id=e1oMAAAAYAAJ&oe=UTF-8&redir_esc=y

² Domino EF, Von Baumgarten AM : Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1969); 10: 72-9

arguments pour croire qu'elles ne résument pas la puissance dépendance au tabac, comme le montre le faible succès du traitement de substitution par la nicotine par rapport au placebo, et son relativement modeste succès commercial, contrastant avec les campagnes de promotion très actives, et, dans certains pays comme la France, le soutien financier de la Sécurité Sociale³.

Grave erreur de pronostic ! Le marché de la e-cigarette se développe quasi exponentiellement. De 5 millions de dollars en 2007, les ventes sont montées à 220 millions en 2012 et l'on s'attend à atteindre un milliard de dollars en 2013⁴. L'évaluation est difficile en France, où 500 000 personnes l'utiliseraient régulièrement⁵. Ainsi la e-cigarette est encore et devrait rester un gadget. Mais tandis que beaucoup de *vapoteurs* s'en divertissent, d'autres y trouvent un moyen de fumer moins, voire d'arrêter de fumer. Cela justifie une approche scientifique et méthodologique de sa toxicité et de ses effets secondaires potentiels.

Tout est fait pour encourager à fumer la cigarette de tabac. La forme des e-cigarettes l'imite souvent complètement, mais certains ressemblent aux cigares, parfois à la pipe, tandis que d'autres ont des aspects particuliers. Lorsque le vapoteur aspire, la dépression résultante allume une LED à l'extrémité et connecte une batterie à une résistance (atomiseur) qui chauffe à environ 60°C un liquide qui contient environ 92% de substances hautement hygroscopiques telles que le propylène glycol et le glycérol, ou un mélange des deux. Le reste est de l'eau, souvent 0,9% d'acide lactique (comme conservateur ?) et divers arômes, habituellement autorisés dans l'alimentation. L'air chaud le vaporise, l'inhalation l'amène avec tous ses composants dans les voies aériennes et les poumons, où il se sature complètement en vapeur d'eau dans une atmosphère humide à 37°C. L'air expiré rentre en contact avec l'atmosphère extérieure habituellement plus froide, dont le point de saturation de vapeur est inférieur. L'excès de vapeur se condense lors en un nuage visible, donnant l'illusion d'une fumée. À chaque niveau d'humidité et de température de l'air correspond un point critique où se produit la condensation. Cette "brume" est plus importante si la température est plus basse. Elle se dissipe rapidement si l'air n'est pas saturé en vapeur d'eau.

Le propylène glycol

Une des propriétés du propylène glycol (PG), composant essentiel du liquide⁶, est très intéressante d'un point de vue épidémiologique. Pendant les guerres, un objectif essentiel est une protection bon marché des armées contre les épidémies, aussi bien venant des infections aériennes dans les baraquements que des éventuelles armes bactériologiques. Le puissant pouvoir antibactérien, antifongique et antiviral d'aérosols de propylène glycol était une approche stimulante. La vapeur de PG est très active pour la désinfection de l'air, en pénétrant les germes apportés par les gouttelettes de Pflügge et perturbant leur équipement enzymatique. Cet effet a été démontré expérimentalement dans des chambres closes, et les conditions optimales de cette activité ont été définies^{7, 8}. "*Dans les conditions expérimentales*

³ Molimard R. The myth of nicotine addiction. : <http://www.formindep.org/The-myth-of-nicotine-addiction.html>

⁴ USA sales of electronic cigarettes. UBS Investment Research- US Tobacco, 14 may 2012

⁵ Wajsbrot S. La cigarette électronique gagne des adeptes dans l'Hexagone. *Les Echos* (2012)n° 21252, p 16.

⁶ US Environmental Protection Agency. Prevention, Pesticides and Toxic Substances. Reregistration Eligibility Decision for propylene glycol and dipropylene glycol EPA-732-R-06-02 September 2006

⁷Robertson OH, Bigg E, Puck TT, Miller BF. The bactericidal action of propylene glycol vapor on microorganisms suspended in air. I. *J Exp Med.* (1942) 75(6): 593–610. PMID: PMC2135271

utilisées, de nombreuses sortes de bactéries, pneumocoques, streptocoques hémolytiques, staphylocoques, haemophilus influenzae, etc., aussi bien que le virus de la grippe, quand ils sont pulvérisés dans des atmosphères contenant de telles vapeurs, sont tués si rapidement qu'aucun microorganisme ou virus ne peut être retrouvé dans la chambre-test". Les chambres-test avaient 1m² su 2,5 m de hauteur. Des bouillons de cultures bactériennes étaient pulvérisés à l'intérieur. Les vapeurs de PG étaient obtenues par chauffage entre 70 et 80+C par un système de résistance très similaire à celui des e-cigarettes. Des souris étaient ainsi protégées contre l'infection par les pneumocoques. (Figure 1).

Figure 1
Exposition à des vapeurs de propylène glycol de souris inoculées avec le *Pneumococcus* Type I (d'après Robertson et al [7])

	Matériel introduit dans la chambre	Echantillons d'air		N° de colonies de pneumocoques		Souris inoculées avec 1ml de liquide issu de la colonne
		Temps du prélèvement	Méthode de culture	Boîte Petri	Liquide de la colonne	
Chambre test	Vapeurs de propylène glycol 1/3.000.000 puis pulvérisation de pneumocoques	Immédiatement après pulvérisation de bactéries	Boîte Petri	0	0	10 souris, toutes portantes
		10 mn plus tard	Colonne perles de verre			
		30 mn Plus tard	Boîte	0		
Chambre contrôlée	Pulvérisation de Pneumocoques	Immédiatement après pulvérisation de bactéries	Boîte	1128	1ml=228 Total=5700*	10 souris, Toutes mortes d'infection à pneumocoques en 24 à 34 h
		10 mn plus tard	Colonne perles de verre			
		30 mn plus tard	Boîte Petri	484		

* Un échantillon de 2 litres d'air était aspiré au travers de 25ml d'un mélange eau/bouillon à 50%

Figure 8
Réduction entre le nombre de bactéries en suspension dans l'air et l'efficacité de différentes concentrations de propylène glycol, en utilisant *Staphylococcus albus* comme germe-test. (Le nombre total de gouttes d'inoculé de culture est garde constant. Temps d'attente: 27-30°C. Humidité relative moyen 50 pour cent (d'après Puck et al, [8])

Quantité de propylène glycol introduite en mg par litre d'air	Concentration calculée de propylène glycol dans l'air de la chambre	Nombre de bactéries sur la boîte de contrôle "immédiate"	Pourcentage de réduction du nombre de bactéries dans la chambre* comparant le propylène glycol par rapport au contrôle		
			Immédiatement (15 sec. après pulvérisation de bactéries)	5 min. plus tard	15 min. plus tard
0.66	Plus que saturation	4.000.13.000	99,3	100	100
0.40.45	Saturation (environ 1:2.500.000)	500.6.000	96,7	99,8	100
0.32	Légèrement sous la saturation (1:3.000.000)	400.1.400 6.000	83,6 84,4	99,8 96	99,6 100
0.25-0.27	Non saturée	75.199 450.1.200	71,7 11,6	99,0 36,2	97,8 88,7
0.16	1:6.000.000	36.122	0	0	0

* Les pourcentages sont basés sur la comparaison avec les nombres de bactéries dans les échantillons prélevés simultanément dans les chambres contrôles, soit % réduction = (N. bactéries chambre contrôlée - N. bactéries chambre propylène glycol) / N. bactéries chambre contrôlée

Une stérilisation rapide et complète est observée pour des concentrations de vapeur de 1g pour 2 à 4 m³ d'air. Les pneumocoques et *haemophilus influenzae* ont été tués pour des concentrations de PG aussi basses que 1g pour 50 m³. (Figure 2)

La pression de vapeur du glycérol est 100 fois plus faible que celle du PG. Son aérosol n'a montré qu'un effet antiseptique léger. L'effet antifongique du PG a été aussi démontré⁹. La vapeur est plus efficace que la même quantité de PG en aérosol. Paradoxalement, les germes cultivés dans un bouillon contenant de 5 à 15% de PG poussent bien et conservent leur vitalité et leur virulence.

Des effets significatifs sur les infections aériennes ont été démontrés. La désinfection de l'air par des vapeurs de glycol dans une maison de convalescence pour enfants pendant 3 hivers consécutifs a montré la survenue de 132 infections dans les services témoins, contre 13 dans les services traités¹⁰. Les aérosols d'acide lactique ont également un effet germicide. Le PG a été abandonné en tant que désinfectant de l'atmosphère, surtout parce qu'il était difficile d'en obtenir des concentrations suffisantes dans l'air ambiant de locaux ouverts aux quatre vents. Surtout, l'arrivée des antibiotiques, poussés par des intérêts industriels; a rendu moins crucial son développement. Malgré ces obstacles, il est encore reconnu pour désinfecter des surfaces à l'intérieur, et en solutions pour désinfecter les mains, en combinaison avec l'éthanol.

Température

La fumée du tabac arrive chaude dans la bouche, quelquefois brûlante lorsqu'elle sort d'une pipe. Lors de l'inhalation, la bouffée est souvent mêlée à un peu d'air frais. La température de

⁸ Puck TT, Robertson OH, Lemon HM. The bacteriocidal action of propylene glycol vapor on microorganisms suspended in air. II. The influence of various factors on the activity of the vapor. *J. Exp. Med.* (1943)78 : 387-405

⁹ Wade GC. The fungicidal action of propylene glycol aerosol, and its use as an aid to pure culture technique. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* (1947) 25, 179-82; doi:10.1038/icb.1947.24.

¹⁰ Robertson OH. Report of the Referee to the Standard Methods Committee for the Examination of Germicides and antibacterial Agents (Disinfection of Air by Germicidal Vapors and Mists) *Am. J. Pub. Health* (1946);36: 390-2

l'air inhalé est digne d'intérêt, parce qu'elle interagit avec le développement des germes et virus.

Selon les recherches de notre prix Nobel français A Lwoff sur les virus, un appareil a été développé conjointement pas des équipes des instituts Pasteur et Weismann (*Rhinotherm*[®]). Il permet d'inhaler par les narines un air humidifié et chauffé qui augmente à 43°C la température de la muqueuse nasale, ce qui est susceptible d'inhiber un développement viral. Il a été testé sur 900 patients contre un appareil placebo. Trois séances de 30 minutes à 2-3 heures d'intervalle ont suffi à guérir 72 % d'un coryza infectieux, contre 18% dans le groupe placebo¹¹. (Tableau I et II). Une amélioration prolongée de rhinites allergiques persistantes a été également observée. Malheureusement, le succès commercial de cet appareil n'a pas suivi les attentes, peut-être parce qu'il pesait 3,5kg et coûtait environ 350 euros.

Cigarette électronique

La cigarette électronique combine les effets thermiques et ceux du PG. Elle pourrait être beaucoup plus efficace que les effets d'aérosols de PG, même dans des espaces clos, car elle amène une vapeur concentrée directement dans les voies respiratoires. De plus, leur température pourrait être proche des 43°C fournis par le *Rhinotherm*[®]. L'acide lactique qui provoque le "hit", cette irritation de la gorge qu'apprécient les vapoteurs, pourrait participer aussi à l'effet antibactérien. Cependant son pH très bas limite beaucoup l'absorption et la diffusion de la nicotine.

Controverses

Tout ce qui touche au tabac déclenche de violentes controverses, idéologiques et financières. La plupart des vapoteurs utilisent la e-cigarette pour diminuer leur fume ou cesser de fumer. Ainsi l'e-cigarette devient un concurrent pour l'industrie du tabac. Mais ces compagnies réalisent que les fumeurs qui cherchent à s'arrêter sont un marché gigantesque. En conséquence, toutes les grandes compagnies tabagières, *Imperial tobacco*, *Philip Morris*, *BAT*, *Altadis* commencent à fabriquer des e-cigarettes, ou achètent des marques existantes. Ce serait une bonne chose pour la santé. Mais l'e-cigarette entre également en compétition avec les médicaments à la nicotine. D'où une bataille féroce. Après une période où chacun bricolait ses formules secrètes, la composition des e-cigarettes devrait être déclarée et contrôlée, comme pour tout autre produit. Le PG n'a rien à voir avec le polyéthylène glycol, très toxique. Cependant, certains échantillons de PG commerciaux peuvent contenir des impuretés toxiques. Les commerçants eux-mêmes comprennent que pour des raisons de crédibilité, ils doivent contrôler strictement la pureté de leurs fournitures. Les lobbies

TABLEAU I
Traitement par l'hyperthermie de malades atteints de coryza infectieux

		Après 1 jour		Après 1 semaine		
		+	0	+	0	
Groupe 1	Traités	23	17 (74)	6 (26)	16 (70)	7 (30)
	Placebo	18	4 (22)	14 (78)	4 (22)	14 (78)
Groupe 2	Traités	23	18 (78)	5 (22)	18 (78)	5 (22)
	Placebo	2	0	2	0	2
Groupe 3	Traités	48	34 (70)	14 (30)	34 (70)	14 (30)
	Placebo	37	8 (22)	29 (78)	8 (22)	29 (78)
TOTAL	Traités	94	69 (73)	25 (27)	68 (72)	26 (28)
	Placebo	57	12 (18)	45 (82)	12 (18)	45 (82)

+, guérison; 0, pas d'amélioration; le chiffre entre parenthèses représente les pourcentages arrondis à l'unité la plus proche.

TABLEAU II
Traitement par l'hyperthermie de malades atteints de rhinites persistantes allergiques

	Après 1 jour			Après 1 semaine			Après 1 mois		
	+	?	0	+	?	0	+	?	0
Traités	111 (79)	13 (9)	17 (12)	96 (70)	2 (1)	41 (29)	91 (65)	50 (35)	
Placebos	42 (59)	9 (13)	20 (28)	22 (31)	2 (3)	47 (65)	11 (15,5)	60 (84,5)	

Nombre de traités : 141; de « Placebos » : 71; +, guérison clinique; ?, résultats douteux; 0, pas d'amélioration. Les chiffres entre parenthèses correspondent au pourcentage arrondis à l'unité voisine.

¹¹ Yerushami A, Lwoff A. Traitement du coryza infectieux et des rhinites persistantes allergiques par la thermothérapie. *C.R. Académie des Sciences de Paris* (1980) 8 déc. t291, série D, p 957-9.

pharmaceutiques demandent l'interdiction des e-cigarettes, arguant que leur innocuité absolue n'est pas démontrée. Les fabricants d'e-cigarettes ne sont pas d'accord. En fait le propylène glycol est considéré comme sûr, largement utilisé comme additif alimentaire et dans des médicaments et cosmétiques¹². Il n'a montré aucune toxicité, même par inhalation à long terme chez l'animal¹³. Cependant déjà une proposition de la Commission Européenne pour une Directive sur les produits du tabac souhaite limiter le contenu en nicotine de tous les produits au niveau de celui des patches et gommes¹⁴. Mais l'attitude des lobbies pharmaceutiques est ambiguë, car ils sont aussi clairement intéressés à prendre le contrôle des e-cigarettes, et peut-être même de les vendre. C'est pourquoi ils aimeraient qu'elles soient classifiées comme médicaments pour arrêter de fumer, et de ce fait soumises à un strict contrôle pharmaceutique. Les fabricants d'e-cigarettes considèrent que la proposition de la Commission Européenne est biaisée, spécialement en ce qui concerne la limitation du contenu en nicotine, dans le seul objectif de limiter la diffusion des e-cigarettes.

Discussion

On peut mettre en doute l'effet antibactérien de la fumée de tabac, bien que la combustion produise des substances désinfectantes comme le formaldéhyde. Il est plus vraisemblable que cette idée vienne de la symbolique de purification par le feu, et de l'aide à tolérer la puanteur des salles d'hôpital. Les e-cigarettes produisent des vapeurs de PG dans un air chaud humidifié. Une tendance croissante est d'utiliser le glycérol pour produire la vapeur, par peur irrationnelle du PG. Mais en ce qui concerne l'action antibactérienne et antivirale, seul le PG semble efficace. La plupart des e-liquides contiennent 0,9% d'acide lactique, probablement en tant que conservateur, pour prévenir la dégradation du propylène glycol. Les aérosols d'acide lactique sont également efficaces pour stériliser l'air, mais avec une légère odeur. Ils ont une très forte acidité, qui peut irriter la gorge. Il est présent dans les e-cigarettes du commerce qui ne contiennent pas de nicotine. Ce pH bas peut aussi diminuer la diffusion et l'absorption de la nicotine, ce qui n'a aucun intérêt pour l'effet désinfectant, mais il participe avec elle à la sensation de "hit". D'autres constituants comme les arômes n'ont aucun rôle et, même s'ils étaient reconnus responsables d'effets secondaires à long terme, ceux-ci ne concerneraient que l'usage régulier prolongé.

Ajoutant les vapeurs de PG à l'élévation de température, les e-cigarettes pourraient être plus efficaces que l'appareil de l'Institut Pasteur. Elles sont de plus légères et facilement disponibles partout. Certaines sont jetables et pas très chères, ce qui est un avantage pour traiter un rhume de courte durée. Mais elles amènent la bouffée dans la bouche, dont la température est à 37°C. J'ai proposé un petit questionnaire dans un forum de vapoteurs. J'ai eu 88 réponses. Subjectivement, 73 ont évalué comme tiède la température de la vapeur, 21 comme chaude, 2 comme brûlante. Cependant, à une autre question, 9 disaient l'inhaler directement dans les poumons, comme les fumeurs de narghilé, mais 68 vapotaient comme ils

¹² Code of Federal Regulations Title 21, Volume 3 Revised as of April 1, 2012 CITE: 21CFR184.1666]

¹³ Robertson OH, Losli CG, Puck TT, Wise H, Lemon HM, Lester W Jr. Tests for the chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 1947; 91: 52-76

¹⁴ ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788-en.pdf

fumaient ou avaient fumé, en mêlant la bouffée avec de l'air extérieur. Un tel comportement annihile l'augmentation de température, rendant ce facteur inefficace dans l'usage habituel.

Selon Lwoff, la température de la muqueuse nasale se situe entre 31 et 36°C, ce qui est favorable à une multiplication virale. Pour avoir le meilleur effet, les vapeurs d'e-cigarette devraient être inhalées par le nez. Cette voie amènerait de plus la bouffée directement dans la trachée et les poumons. En fait, elle ne constitue pas un réel problème. Cependant, son appareil élève la température à 43°C à 2,5 cm à l'intérieur des narines. Cette limite prévient toute brûlure de la muqueuse nasale. L'atmosphère d'un hammam, saturée en vapeur d'eau, peut atteindre 50°C sans causer de lésions. Cependant un risque potentiel de brûlures existe avec les e-cigarettes, surtout lorsqu'elles sont utilisées avec un atomiseur à faible résistance, où 100°C peuvent être atteints.

L'effet antibactérien et antiviral du propylène glycol, uni avec celui de la température dans un système comme la cigarette électronique mérite une évaluation scientifique. Cependant, les essais contrôlés randomisés conventionnels sont complexes, coûteux, et difficile à appliquer à des groupes de sujets sains, sans bénéfice clinique personnel évident. D'un autre côté, les groupes de vapoteurs sont très réactifs sur internet. Une étude en ligne sur 1347 sujets a pu décrire leur profil comportemental en seulement quelques mois¹⁵. Plutôt que des essais traditionnels, il serait probablement plus efficace, si les vapoteurs étaient avertis de cette possible action, qu'ils évaluent eux-mêmes les effets de leur e-cigarette sur la fréquence et la durée de leurs rhumes saisonniers.

Conflits d'intérêt

Je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt, ni avec l'industrie pharmaceutique ou celle du tabac, ni avec les fabricants ou vendeurs de cigarettes électroniques

¹⁵ Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. (2013)108(6):1115-25