CSFT 26-27 novembre 2020 100% virtuel

SORBONNE UNIVERSITÉ
CRÉATEURS DE FUTURS DEPUIS 1257

EVALI ET AUTRES EFFETS RESPIRATOIRES LIES À LA VAPE

DR ANNE-MARIE RUPPERT

UNITÉ DE TABACOLOGIE,
SERVICE DE PNEUMOLOGIE ET ONCOLOGIE THORACIQUE
HÔPITAL TENON, APHP, PARIS

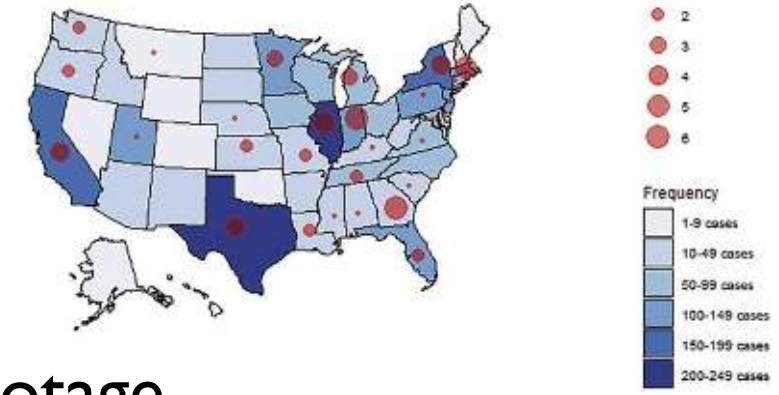
Hôpital Tenon AP-HP

- Liens d’intérêt en relation avec cette présentation: aucun

- Liens d’intérêt: Novartis, Astra Zeneca, Vifor, Pfizer

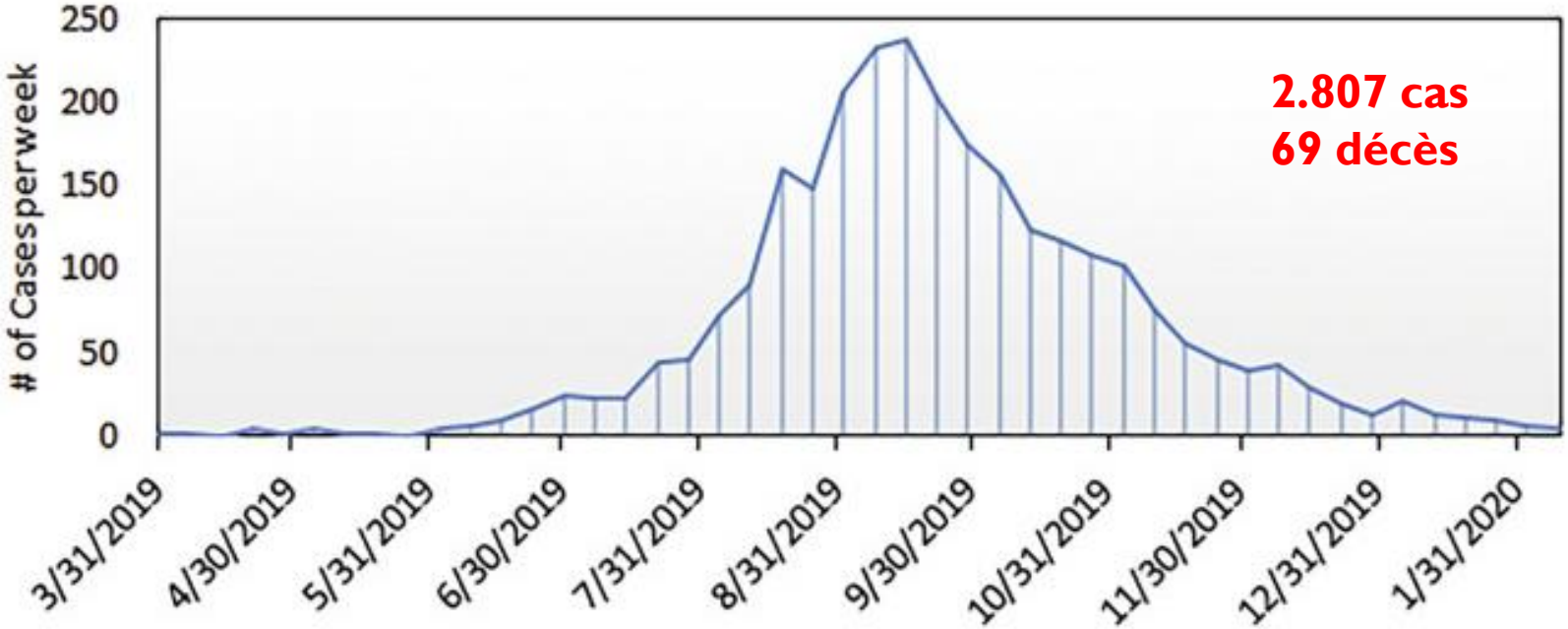
- « Je déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et que je n’ai aucun lien d’intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l’industrie de la cigarette électronique. »

EVALI



= Pneumopathie Associée au Vapotage

(e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury)



CDC, février 2020

RTL ▷ En Direct Élément lem

Cigarette électronique

2 min de lecture

États-Unis : un vapoteur succombe à une "maladie respiratoire inexpliquée"

Les autorités sanitaires fédérales ont recensé depuis fin juin 193 cas potentiels de maladies pulmonaires sévères dans 22 des 50 États américains, associés à du vapotage.

LaCapitale Bruxelles Ma commune L'actu à la Une Sports Magazine Météo

Accueil > Faits divers

Raphaël, 18 ans, est le premier vapoteur mort en Belgique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report

Table 2. Demographic Characteristics, Symptoms, Evaluation, and Clinical Course of 53 Case Patients.*

Characteristic	Values
Median age (range) — yr	19 (16–53)
Male sex — no./total no. (%)	44/53 (83)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†	
White	37/45 (82)
Black	4/45 (9)
Hispanic	4/45 (9)
Medical history documented in medical record — no./total no. (%)	
Asthma	16/53 (30)
Mood or anxiety disorder	18/53 (34)
E-cigarette use in the previous 90 days — no./total no. (%)‡	
Reported nicotine use	25/41 (61)
Reported only nicotine use	7/41 (17)
Reported THC use	33/41 (80)
Reported only THC use	15/41 (37)
Reported nicotine and THC use	18/41 (44)
Reported CBD use	3/41 (7)

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Certain	Probable
Utilisation de la Vape < 90 j	Utilisation de la Vape < 90 j
TDM thoracique Présence d'infiltrats, de condensation ou de verre dépoli	TDM thoracique Présence d'infiltrats, de condensation ou de verre dépoli
Pas d'argument en faveur d'une infection respiratoire	Présence d'une infection respiratoire, mais n'expliquant pas la sévérité de l'atteinte respiratoire
Pas d'autre diagnostic alternatif*	Pas d'autre diagnostic alternatif*

*Pneumopathie d'hypersensibilité, Maladie de système, Décompensation cardiaque, etc

CDC, 07/2020

CONSOMMATION E-CIG

Table 2. Clinical Characteristics at Presentation of Patients With EVALI From Nationwide US Cases and State Clusters

Characteristics		Chatham-Stephens et al. (2019)[28]	Taylor et al. (2019)[29]	Gaub et al. (2019)[30]	Ghinai et al. (2020)[31]	Layden et al. (2020)[32]	Blagev et al. (2019)[33]	Heinzerling et al. (2020)[27]
Demographics	Region	US	Minnesota	Indiana	Illinois	Illinois and Wisconsin	Utah	California
	Data cutoff date	11/5/19	10/1/19	10/28/19	12/1/19	9/6/19	6/27/19-10/4/19	8/7/19-11/8/19
	Total no. of cases	2016	96	127	195	98	60	160
	No. of deaths	42		3		2	2	4
Substance use	% any THC use	83	91	—	86	89	78	83
	% Any nicotine use	61	71	—	73	73	67	47
	% THC only	35	22	24	—	27	30	31
	% Nicotine only	13	5	24	—	11	17	8
	% THC and nicotine	48	64	45	—	60	48	—
	% Neither THC nor nicotine	4	—	7	—	—	—	—

Rice SH, J Thorac Oncol. 2020 Nov; 15(11): 1727–1737

SYMPTÔMES CLINIQUES

Table 2. Clinical Characteristics at Presentation of Patients With EVALI From Nationwide US Cases and State Clusters

Characteristics		Chatham-Stephens et al. (2019)[28]	Taylor et al. (2019)[29]	Gaub et al. (2019)[30]	Ghinai et al. (2020)[31]	Layden et al. (2020)[32]	Blagev et al. (2019)[33]	Heinzerling et al. (2020)[27]
Presentation	% Respiratory symptoms	85	–	–	95	97	98	94
	% GI symptoms	57	–	–	84	77	54	79
	% Constitutional symptoms	76	–	–	90	100	53	89

Signes respiratoire: toux 80%, dyspnée 80%, douleur thoracique 45%, hémoptysie 10%

Signes digestifs: nausées 70%, vomissements 60%, douleur abdominale 50%, diarrhée 30%

Signes généraux: fièvre 80%, asthénie 40%, céphalées 20%

Rics SH, J Thorac Oncol. 2020 Nov; 15(11): 1727–1737

PRÉSENTATION RADIOLOGIQUES

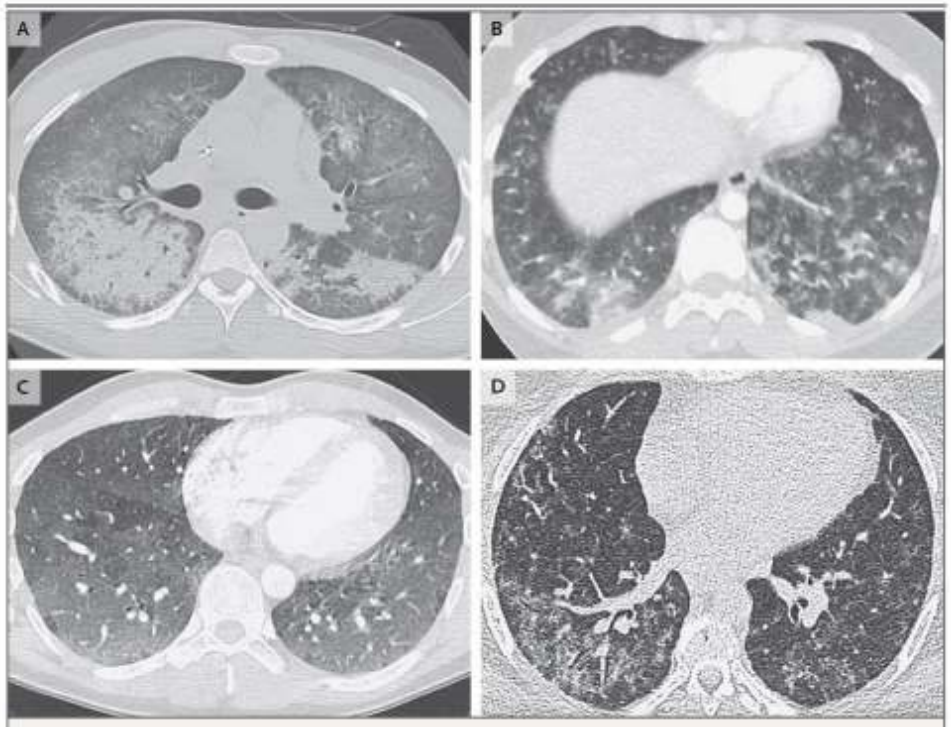


TABLE 1: E-Cigarette or Vaping Product Use–Associated Lung Injury (EVALI): Patient Demographics, Pathology, and Imaging Features

Patient No.	EVALI Status[a]	Sex	Age (y)	Histologic Examination		CT		Subpleural Sparing	Follow-Up Assessment[b]
				Pattern	Distribution	Pattern	Distribution		
1	C	M	21	ALI, O	AC	HP	Diffuse	Yes	Cleared
2	P	M	42	ALI	Ind	HP	Diffuse	No	NA
3	P	M	52	ALI, O	AC	HP	Diffuse	NA[c]	Slightly improved
4	C	F	23	ALI, DAD	Ind	CEP, OP	Multifocal, peripheral	No	Initially worsened, then stabilized
5	C	F	34	ALI, DAD	Diffuse	CEP, OP[d]	Multifocal, peripheral	No	Worsened
6	C	M	25	ALI, O	AC	ALI	Multifocal, central	NA[c]	Improved, residual abnormalities
7	C	M	27	ALI, DAD	Ind	AEP	Diffuse	No	Improved, residual abnormalities
8	C	M	39	OP	AC	ALI	Multifocal, peripheral	Yes	NA
9	C	F	34	ALI, DAD	Ind	ALI	Diffuse	Yes	Improved, residual abnormalities
10	P	M	28	ALI, O	Ind	HP	Diffuse	Yes	NA
11	P	M	35	OP	AC	ALI	Multifocal, central	NA[c]	Stable
12	P	F	54	ALI, O	Ind	HP	Diffuse	No	NA
13	C	M	67	ALI, DAD	Diffuse	ALI	Diffuse	Yes	Slightly improved
14	P	F	20	ALI, O	Diffuse	ALI	Multifocal, peribronchial	Yes	Markedly improved
15	C	M	32	ALI, O	AC	AEP	Multifocal,	No	Cleared
16	C	M	27	ALI	Ind	Other	Multifocal,	No	Worsened
17	P	F	41	ALI, O	AC	CEP, OP	Multifocal, peripheral	No	Worsened
18	C	M	30	ALI, DAD	Diffuse	ALI	Diffuse	Yes	NA
19	C	M	32	ALI, O (PAP-like)	Diffuse	HP	Diffuse	Yes	NA
20	C	F	23	BAL[e]	BAL	ALI[f]	Multifocal	No	Worse
21	C	M	51	BAL[e]	BAL	ALI	Multifocal	Yes	Markedly improved, residual
22	C	F	36	ALI, O	AC	ALI	Multifocal	No	Cleared
23	C	M	17	NA	NA	HP	Multifocal	No	Cleared
24	P	M	39	ALI, O	AC	HP	Multifocal	No	Cleared

- lésions polymorphes: verre dépoli +++, condensations alvéolaires++, infiltrats
- disséminés ou multifocaux

→ Aspect pneumopathie organisée et pneumopathie d'hypersensibilité

Panse PR, AJR 2020; 215 : 1057-1064

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Sd inflammatoire non spécifique

Bilan micro biologique négatif
- PCR viral
- Agurie, ECBC, hémoc, **LBA**
- Sérologie VIH

LBA alvéolite à PNN + inclusion lipidique macrophages

Recherche toxiques urinaire (THC)

Laboratory study	Median (IQR)
White blood cell count, /µL	15 300 (12 300-17 900)
Differential, median (IQR), %	
Granulocytes	90.3 (88.0-92.4)
Lymphocytes	5.7 (4.2-7.9)
Monocytes	2.4 (2-3.2)
Basophils	0.2 (0.1-0.3)
Eosinophils	0.3 (0.1-0.9)
ESR, mm/h	75 (42-100)
CRP, mg/dL	25.8 (18.7-30.2)

Negative, No./total No. (%)	19/19 (100)
BAL performed, No./total No. (%)	24/31 (77)
Cytologic differential, %	
Macrophages	53 (33-79)
Neutrophils	28 (12-48)
Lymphocytes	6 (2-12)
Eosinophils	0 (0-2)
Presence of LLMs, No./total No. (%)[a]	21/23 (91)
LLMs, median (IQR), %	52 (33-76)

Urine drug screen, No./total No. (%)	
Marijuana	11/11 (100)
Cocaine	0/11
Heroin	0/1
Methamphetamine	1/11 (9)
Narcotics	2/11 (18)
Benzodiazepine	0/11
Methadone	0/11
Buprenorphine	0/11

→ Diagnostic difficile

→ Encore plus avec COVID 19

Aberegg S, JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2019176

PRISE EN CHARGE

- Arrêt de la vape
- Corticoïdes à forte dose par ex. 60 mg pd 1 sem
- Antibiothérapie probabiliste
- Oxygénothérapie, voire support ventilatoire
- Difficultés de sédation…

Aberegg S, JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2019176

FACTEURS ASSOCIES AUX DECES

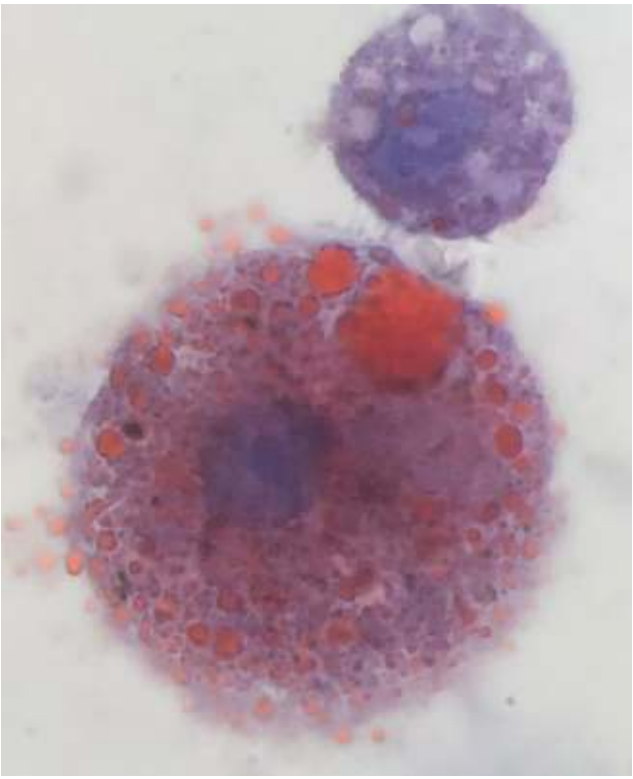
Taux de léthalité 0,6 à 3%

Median age (range) — yr	51 (15–75)	24 (13–85)
Male	48 (15–73)	23 (13–77)
Female	52 (18–75)	25 (13–85)

Medical History	Patients with Fatal Cases	Patients with Nonfatal Cases
	no./total no. with data (%)	
Any preexisting medical condition*	44/58 (76)	NA
Any chronic respiratory disease†	25/57 (44)	371/1429 (26)
History of asthma	13/57 (23)	102/1297 (8)
History of chronic obstructive pulmonary disease	12/57 (21)	25/1297 (2)
Any cardiac disease‡	26/55 (47)	115/1169 (10)
Hypertension	25/55 (45)	NA
Heart failure	4/57 (7)	NA
Myocardial infarction	1/57 (2)	NA
Any mental health condition§	32/49 (65)	575/1398 (41)
Depression	22/52 (42)	375/1183 (32)
Anxiety	14/51 (27)	434/1189 (37)
Overweight¶	9/50 (18)	NA
Obese‖	26/50 (52)	NA

AK Werner, . 2020 Apr 23;382(17):1589-1598

PRÉSENTATION HISTOLOGIQUES



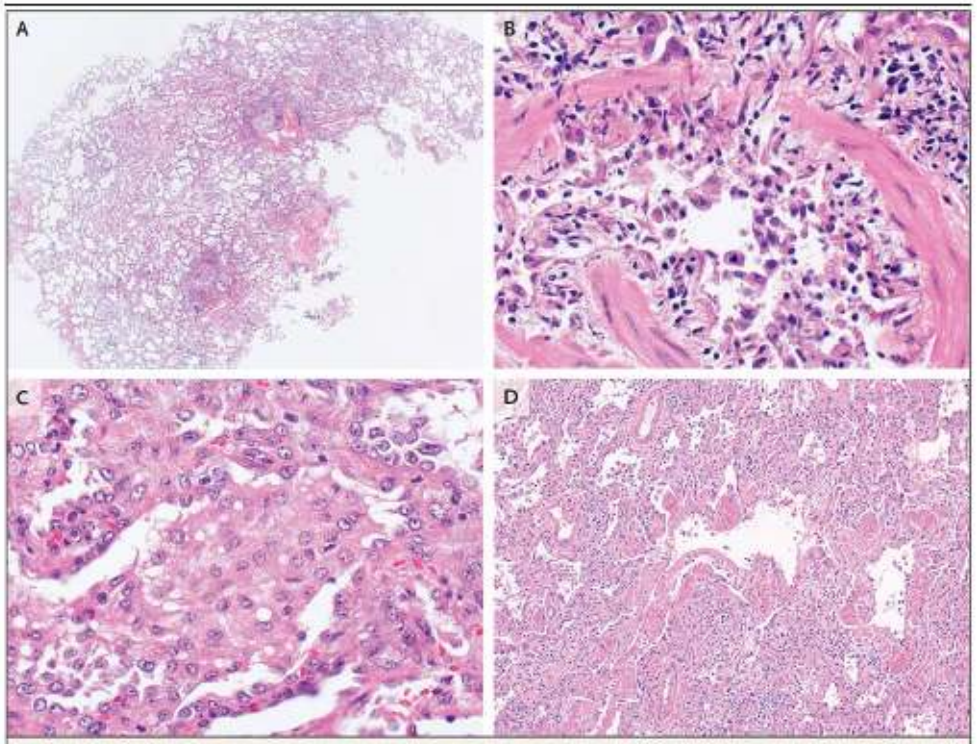


Figure 1. Histopathology of Acute Lung Injury Associated with Vaping.
Most cases showed airway-centered acute lung injury (Panel A), often with severe bronchiolitis accompanied by marked mucosal edema, sloughing of bronchiolar epithelium, and peribronchiolar organization (Panel B). All cases showed accumulation of foamy or vacuolated macrophages in peribronchiolar airspaces with pneumocyte vacuolization (Panel C). Four cases showed severe injury, with diffuse alveolar damage and hyaline membranes (Panel D); two of these patients died.

ANALYSE TOXICOLOGIQUE LBA

Table 3. Frequency of Detection of Priority Toxicants in EVALI Case Patients and in Healthy Comparators.*

Toxicant	EVALI Case Patients (N=51)	Healthy Comparators			
		Nonusers (N=52)	E-Cigarette Users (N=18)	Cigarette Smokers (N=29)	All Comparators (N=99)
	number/total number (percent)				
Vitamin E acetate	48/51 (94)	0/52	0/18	0/29	0/99
Medium-chain triglyceride oil	0/49	0/34	0/11	0/18	0/63
Coconut oil	1/48 (2)	0/34	0/11	0/18	0/63
Plant oil	0/49	0/34	0/11	0/17	0/62
Squalane	0/38	0/52	0/17	0/29	0/98
Squalene	0/38	0/52	0/17	0/29	0/98
α-Pinene	0/39	0/52	0/17	0/28	0/97
β-Pinene	0/39	0/52	0/17	0/28	0/97
3-Carene	0/39	0/52	0/17	0/28	0/97
Limonene	1/39 (3)	0/52	0/17	0/28	0/97
Petroleum distillates	0/12	0/52	0/17	0/29	0/98

* The listed toxicants were detected in bronchoalveolar-lavage fluid obtained from 51 patients with EVALI in 16 states from August through December 2019 and in 99 healthy comparators.

BC Blount NEJM 2020 Feb 20;382(8):697-705

→ PNEUMONIE LIÉE A L'ACETATE DE VITAMINE E?

Description | Présentation | Propriétés | Comment l'utiliser | Précautions d'emploi | Note de Naissance

Astuce beauté : Ajoutez de la vitamine E à vos formulations beauté maison. Elle enrichit vos formulations et aide à prolonger leur durée de conservation. Elle s'utilise dans les baumes, crèmes, savons, lotions, gommages et biens d'autres.

En soin pour les ongles : Massez sur les mains, ongles et cuticules jusqu'à pénétration du produit pour des ongles plus forts et des mains hydratées. Une alternative naturelle aux crèmes pour les mains disponibles dans le commerce.

En soin de la peau : Appliquez directement sur la peau pour améliorer son apparence et aider à la nourrir et à l'hydrater. S'utilise seule ou ajoutée à vos préparations cosmétiques.

En soin capillaire : Ajoutez deux à trois gouttes à votre shampooing, pour des cheveux forts et brillants.

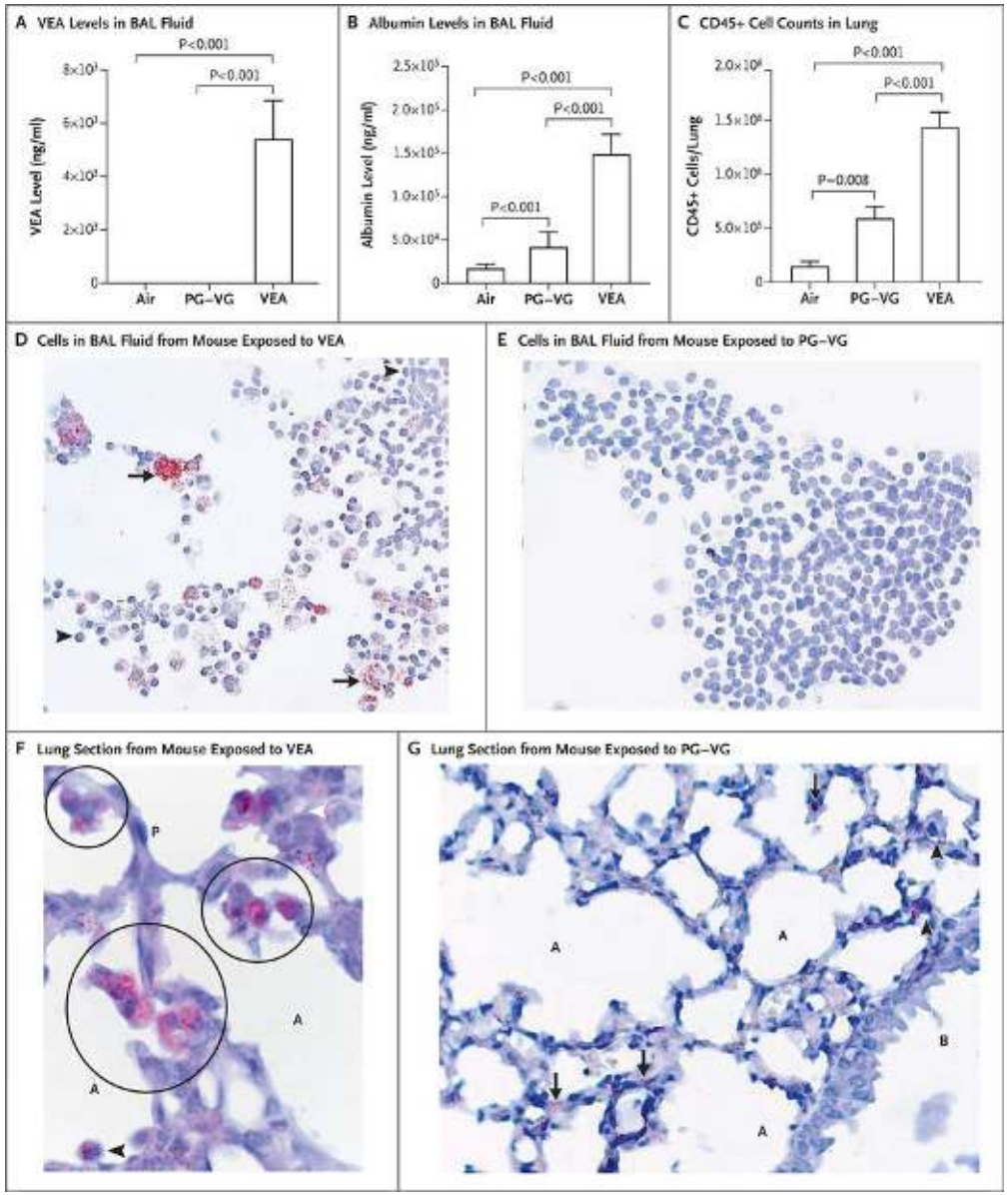
2 études publiées sur des modèles murins exposés à des aérosols d'acétate de vitamine E *vs.* PG-VG ou Juul

ETUDE 1

Aérosol d'acétate de Vit E

→ Macrophages avec inclusion lipidique

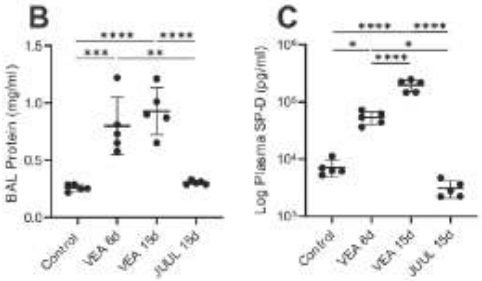
→ Retrouvés dans le LBA et sur les biopsies bronchiques

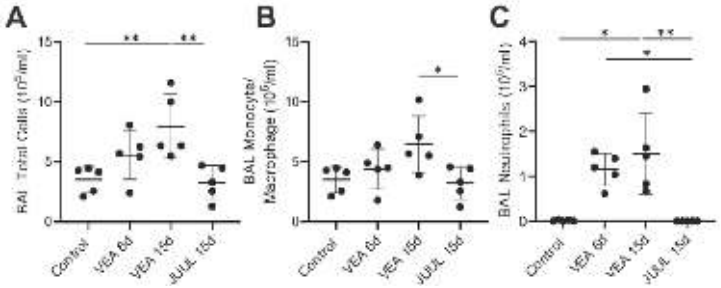


Bath T, N Engl J Med. 2020 March 19; 382(12): 1175–1177

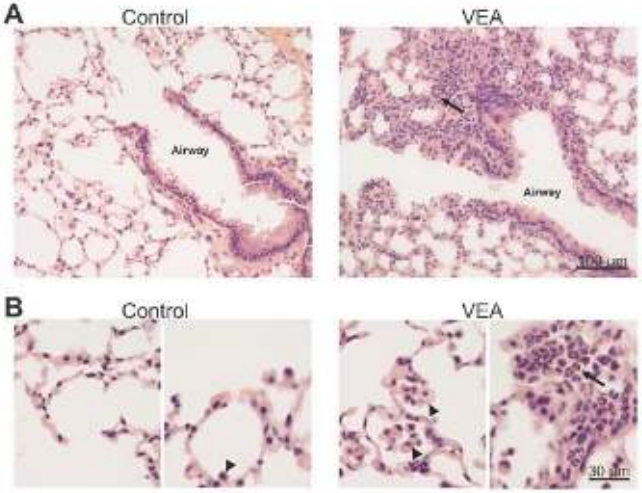
ETUDE 2

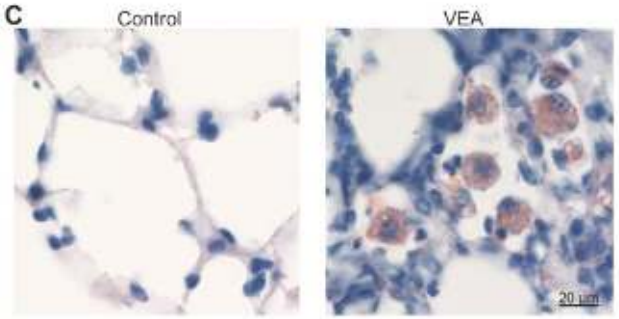
- Augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire, alvéolite à PNN/Macrophages





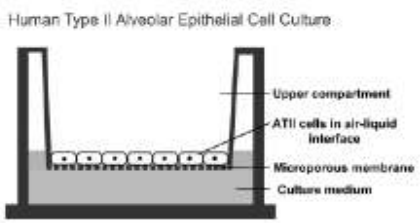
- Inclusion lipidique Macrophages et PNN et inflammation broncho centrée

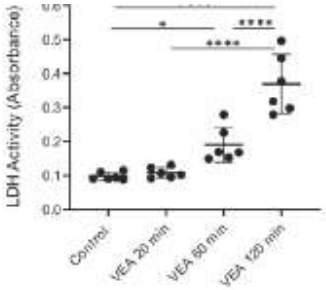




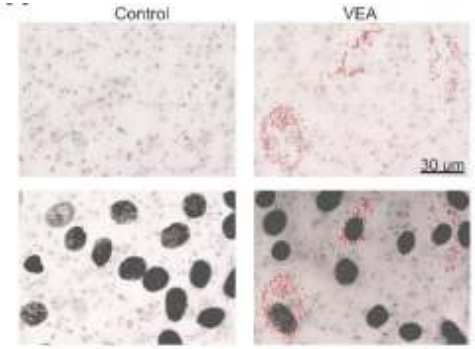
S Matsumoto, AJRCMB Articles in Press.

Analyse in vitro sur des lignées cellulaires de pneumocytes II

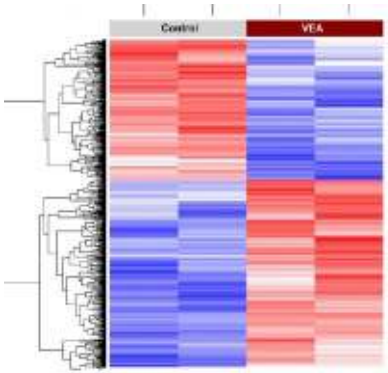




- Mort cellulaire dose dépendante
- Activation de cytokines (MCP-1)



- Absorption de l'acétate de Vit E



Biologic Pathways Represented by Differentially Expressed Genes

Gene set	Enrichment Ratio	P value	FDR
IL-17 signaling pathway	3.42	9.3×10^{-6}	0.023
MAPK signaling pathway	2.16	1.6×10^{-4}	0.023
Osteoclast differentiation	2.87	2.1×10^{-4}	0.023
TNF signaling pathway	2.69	5.1×10^{-4}	0.041

- Modification de l'expression génomique

S Matsumoto, AJRCMB Articles in Press.

Pneumonie liée a l'acétate de vitamine E

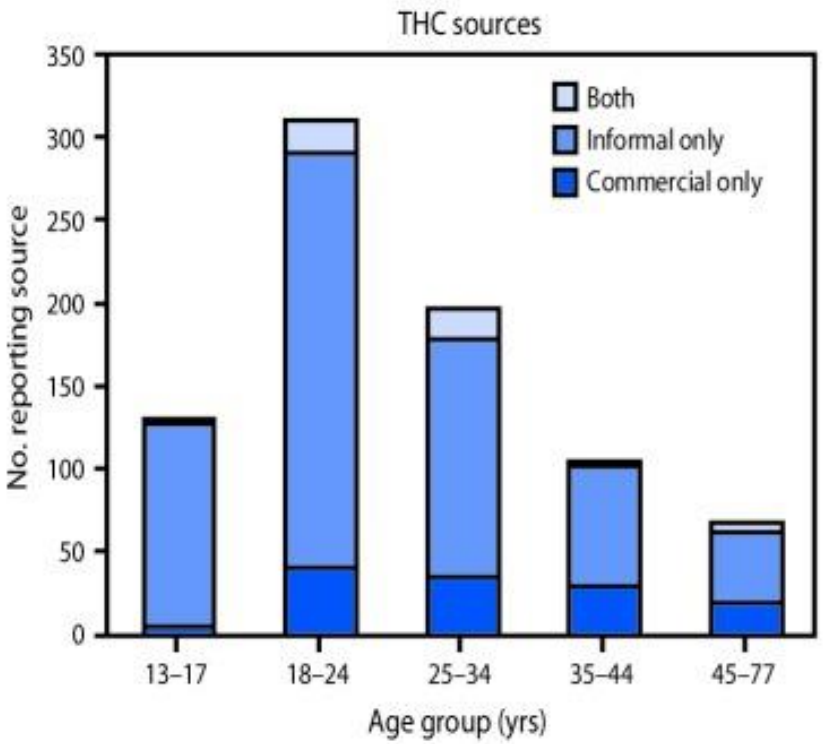
E-liquide

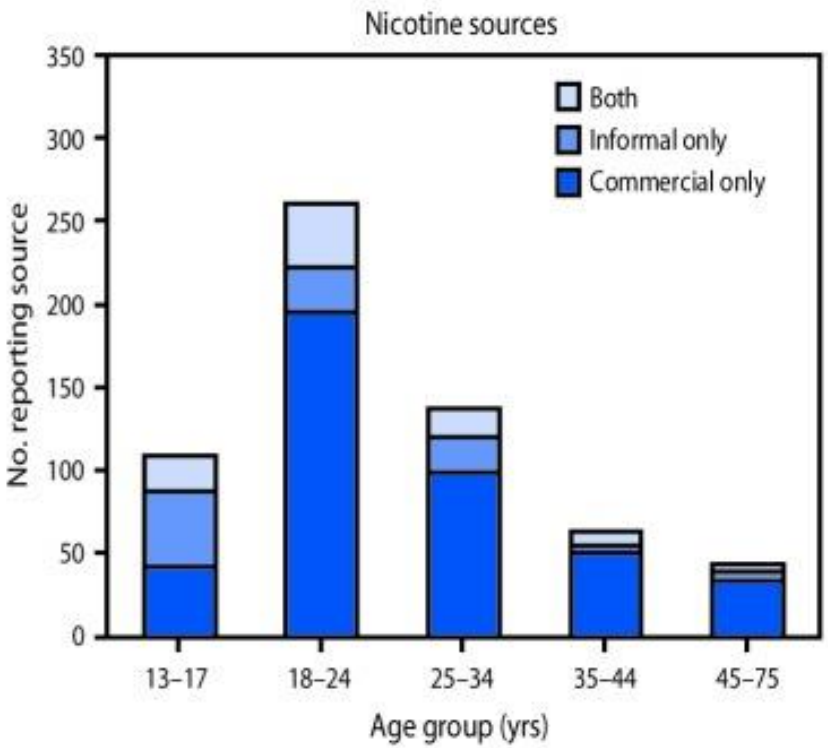
- Propylène-glycol 70-80% /Glycérol (glycérine végétal) 20-30%
- Alcool ou eau <2%
- **Arômes > 150 parfums**
- **Substances psychoactives : Nicotine, CBD et autres**

E-liquide : Do it yourself…

- base neutre (propylène glycol et glycérol)
- avec ou sans nicotine/CBD/THC…
- des arômes concentrés
- 10% arômes pour 10 ml, soit 30 gouttes
- Coût 1 euros *vs* 5 euros

ORIGINE DES E-LIQUIDES

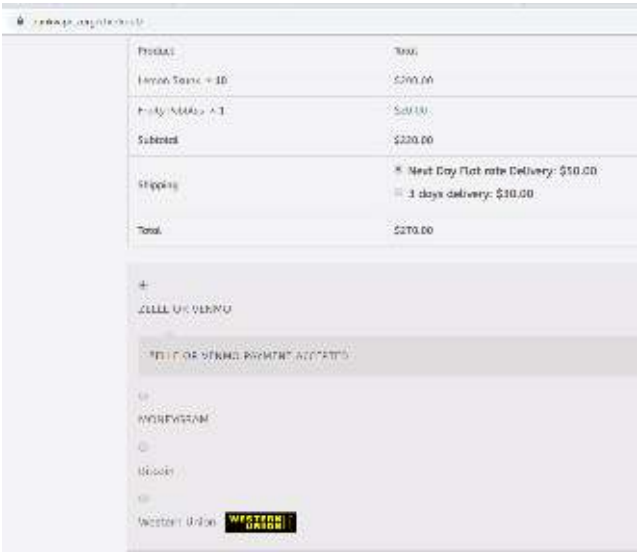




Ellington S, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jan 17; 69(2): 44–49.

FREE 5 CARTS TO ALL BITCOIN PAYMENTS

Dank Vapes Cartridges Online



Home / Dank Vapes / Blue Dream

Blue Dream

$20.00

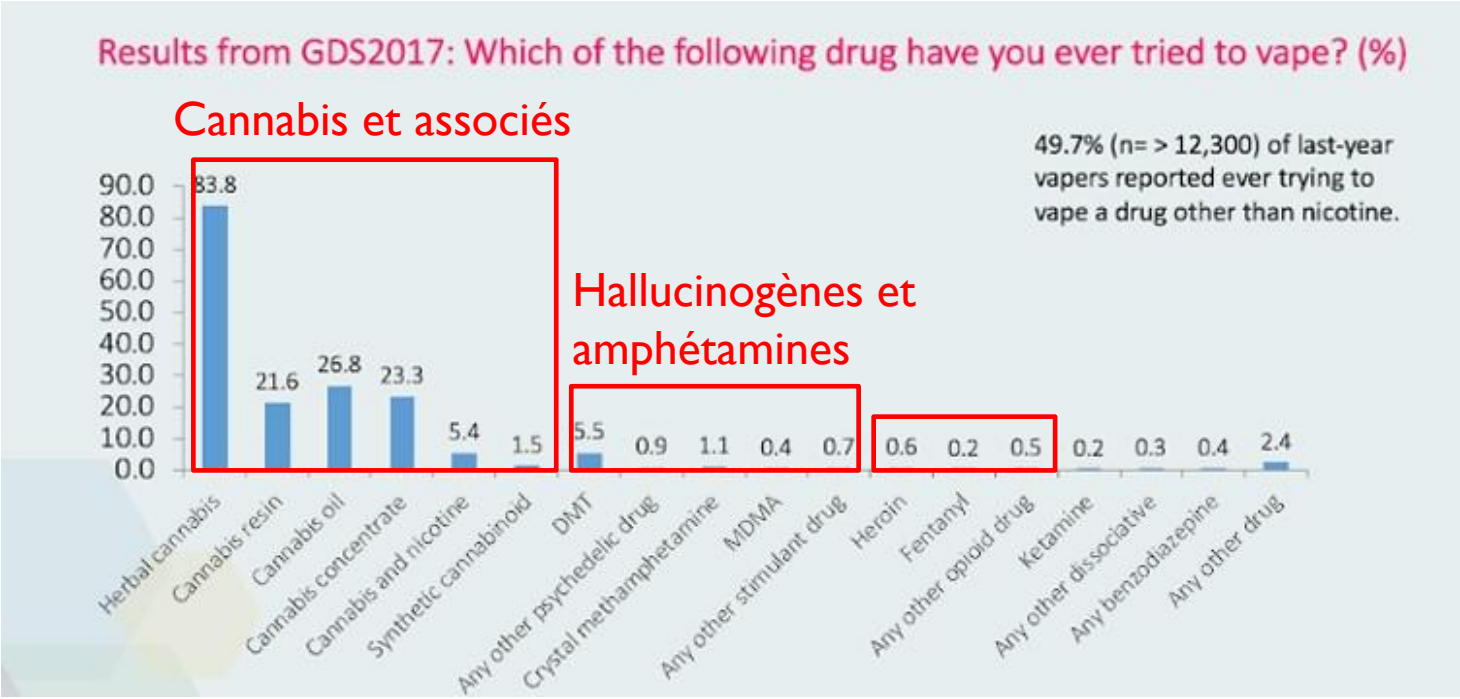
1 ADD TO CART

Category: Dank Vapes
Tags: blue dream, Brass knuckles, Buy dankvapes, BUY VAPE, CARTRIDGES, CARTS, DANK, DANK CARTS, Dank pens, DANKVAPES, dankvapes overnight delivery, DANKWOODS, Exotic carts, FREE WEED, KINGPEN, MARIO CARTS, VAPE CARTRIDGES, vape pen, vapor

Also, Blue Dream weed has THC levels up to 24% and CBD levels of about 2%. This makes it a great candidate for use in medical applications. Its strength lies in the fact that it can relieve pain and yet keep the client functional and able to work. Blue dream is strong against musculoskeletal pain such as muscle spasms and cramps. This strain is powerful against menstrual cramps. Infact, It helps with headaches and arthritis. It can treat these conditions

ET D'AUTRES DROGUES …

Internet Psychonauts Try All the Drugs You Don't Want To



PsychoWIKI, le wiki de Psychoactif

(Redirigé depuis Accueil)

Sur ce Psychowiki, l'objectif est de **construire des connaissances sur les drogues et leurs usages dans une optique de réduction des risques**, grâce aux compétences et expériences des usagers, en utilisant l'outil Internet. L'information sur les produits et leurs usages constitue l'un des principes

Global Drug Survey 2017

Autres risques: arômes ?

Composition
- propylène glycol
- vanilline
- alcool benzylique
- ethyl vanilline
- pipéronal
- benzoate de benzyle
- maltol
- acetoine
- acétyl propionyl
- butyrine

- Le plus utilisé: tabac, menthe, fruits…

Pas de toxicité connue par ingestion

Risque par inhalation non connue

- À éviter
  - Cannelle → toxicité pulmonaire inhalée in vitro
  - Réglisse → HTA si forte dose per os
  - Diacétyle (arôme de beurre) → 8 cas de bronchiolites lors d'exposition dans une usine de popcorn

→ Risque non extrapolable à la vape

- Etudes réalisés in vitro sur lignées cellulaires: peu de comparaison à la cigarette

Rose CS. Toxicology 2017

CSFT 26-27 novembre 2020 100% virtuel

anses
agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail
Connaître, évaluer, protéger

Déclaration des produits du tabac et produits connexes en France

Produits du tabac - Bilan 2016-2020

Rapport d'appui scientifique et technique

Octobre 2020 - Édition scientifique

Produits du vapotage

33 813 produits analysés déclarés par plus de **700 fabricants et importateurs**

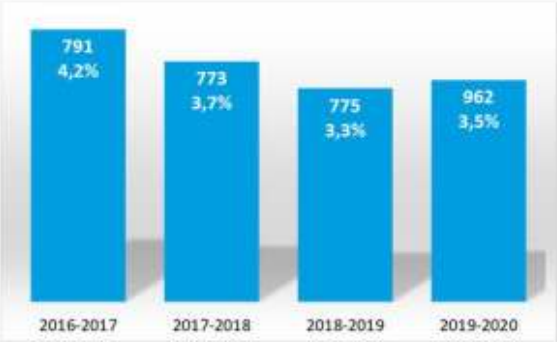
Flacons de recharge	Matériel rechargeable et autres	Vapoteuse jetable
78.8%	**18.9%**	**2.3%**

Déclarants de e-liquides

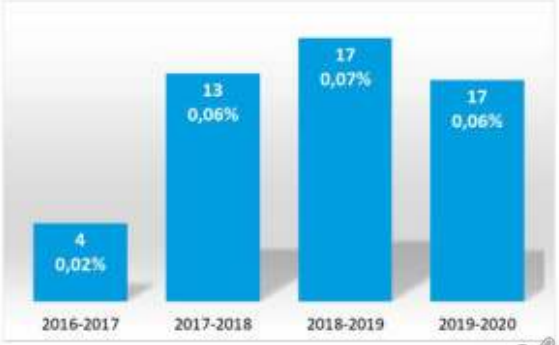
Fabricants français	**40.2%**
Fabricants britanniques	**21.3%**
Autres fabricants européens	**19.6%**
Fabricants nord-américains	**15.9%**

Suite à son analyse, des incohérences et non-conformités sont relevées par l'Anses et notifiées aux déclarants

Proportion de produits du vapotage déclarés sur le marché avec au moins un ingrédient CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique)



Proportion de produits du vapotage déclarés sur le marché avec au moins un ingrédient interdit (vitamine, caféine, taurine)



COMMENT FAIRE MIEUX

1. Communication +++
2. Surveillance e-liquide
3. Procédure en France pour pneumonie liée à la vape

Recommandations pour les analyses toxicologiques à effectuer chez des patients présentant une pneumopathie associée au vapotage (*e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury ; EVALI*)

- Dosage toxiques urinaires
- Si + et pas de causes infectieuses ou autres retrouvées: faire LBA

et récupérer e-liquide

Dosages dans un laboratoire centralisé : dosage d'acétate de vitamine E, si négatif autres diluants

En conclusion

- EVALI = pneumonie à l'acétate de vitamine E
- Surveillance si nouvelle épidémie (voie inhalée=voie efficace)
- Vape : Option chez les fumeurs, non-indiquée chez les non-fumeurs
- Objectif: rendre la vape sûr pour réduire le tabac
  - → Normes
  - → Surveillance e-liquides
  - → Études chez l'homme

anses
agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail
Connaître, évaluer, protéger