

EVALI

Pneumopathie associée à l'utilisation des produits de e-cigarette ou au vapotage

Dr méd. Georgia Mitropoulou, Prof. Dr méd. John-David Aubert

Service de Pneumologie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Durant l'été 2019, plusieurs cas d'atteinte pulmonaire aiguë chez les utilisateurs des cigarettes électroniques ont été signalés aux Etats-Unis. La pathophysiologie de cette nouvelle entité, appelée pneumopathie associée à l'utilisation des produits de e-cigarette ou vapotage (EVALI) n'est pas encore élucidée. Néanmoins, l'acétate de vitamine E a été détecté comme un facteur causant potentiel.

Introduction

Les cigarettes électroniques, autrement appelés e-cigarettes ou vaporettes, sont des dispositifs électroniques d'administration de nicotine, conçus pour produire un aérosol en chauffant une solution destinée pour inhalation (vapotage). Ce liquide contient les ingrédients principaux suivants: propylène glycol (1,2-propandiol), glycérol (glycérine), nicotine et arômes alimentaires. Le dispositif est constitué d'une batterie et d'un «clearomiseur», comprenant un réservoir, un embout buccal et une résistance qui chauffe le liquide.

La première cigarette électronique a été inventée en Chine en 2003 puis introduite aux Etats-Unis en 2006, comme alternative à la cigarette traditionnelle combustible. L'utilisation des cigarettes électroniques se répand rapidement parmi les adolescents, en partie en raison d'un grand choix d'arômes disponibles sur le marché. En 2019 aux Etats-Unis, plus de 5 millions d'étudiants de 11–18 ans ont déclaré avoir utilisé une cigarette électronique pendant les derniers 30 jours [1]. Par ailleurs, la possibilité de modifier le contenu du e-liquide a permis l'utilisation des cigarettes électroniques pour l'inhalation d'autres substances comme le tétrahydrocannabinol (THC).

Définition

Durant l'été 2019, plusieurs cas de maladie respiratoire sévère associée à l'utilisation de cigarette électronique ont été signalés au département des Services de la Santé

du Wisconsin et de l'Illinois [2]. Le nombre croissant de cas aux Etats-Unis a incité une investigation nationale par le «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC), suivie de la publication, le 30 août 2019, des premières recommandations de prise en charge d'une nouvelle entité: la pneumopathie aiguë associée à l'utilisation des produits de e-cigarette, ou vapotage («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury» [EVALI]) [3]. Selon le dernier rapport publié par le CDC le 18. février 2020, 2807 cas d'EVALI et 68 décès ont été signalés aux Etats-Unis. 2 cas ont été rapportés en Amérique centrale [4] et Amérique du Sud [5] et 6 cas, dont 1 fatal, en Europe [6–9] jusqu'en juillet 2020.

Le nombre hebdomadaire d'admissions pour EVALI signalées au CDC a culminé à 215 au cours de la semaine du 15 septembre 2019, et a diminué depuis. Le CDC et les juridictions touchées par l'épidémie ont proposé une définition de cas EVALI *confirmé* ou *probable*, illustrée au tableau 1, afin de faciliter le diagnostic et le suivi des cas rapportés [2].

Epidémiologie

Selon le dernier rapport du CDC [10] la majorité de cas d'EVALI affecte des jeunes hommes caucasiens avec un âge médian («interquartile range» [IQR]) de 24 (13–85) ans. L'utilisation des produits contenant du THC, de la nicotine et des combinaisons de nicotine et THC a été rapportée dans 82, 57 et 41% de cas, respectivement. La



Georgia Mitropoulou

Tableau 1: Définition des cas d'EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury») (adapté de [2]).

Définition des cas d'EVALI considérés comme confirmés (tous les critères remplis)	Utilisation de cigarette électronique dans les 90 derniers jours avant le début de symptômes
	Opacités à la radiographie thoracique ou infiltrats en verre dépoli à la TDM thoracique
	Absence de critères pour une infection: panel viral respiratoire (y compris virus influenza et SARS-CoV-2), recherche d'infection bactérienne (notamment à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), de mycose endémique et d'infection à germes opportunistes
	Absence de diagnostic alternatif plausible (maladie cardiaque, rhumatologique ou néoplasique)
Définition des cas EVALI considérés comme probables (tous les critères remplis)	Utilisation de cigarette électronique dans les 90 derniers jours avant le début de symptômes
	Opacités à la radiographie thoracique ou infiltrats en verre dépoli à la TDM thoracique
	Identification d'un agent infectieux par culture ou PCR, ou test non effectué pour exclure une infection, mais, selon avis médical, une infection présente ou non exclue n'est pas considérée la seule cause de l'atteinte pulmonaire sous-jacente.
	Absence de diagnostic alternatif plausible (maladie cardiaque, rhumatologique ou néoplasique)

PCR: «polymerase chain reaction»; TDM: tomodensitométrie.

majorité de ces patients s'est procuré du e-liquide contenant du THC auprès de sources informelles (amis, revendeurs et autres sources) [11].

Présentation clinique

Sur la base des informations publiées par le CDC et plusieurs séries de cas [12–15], la majorité des patients présentent des symptômes respiratoires, tels que dyspnée, douleurs thoraciques ou pleurétiques, toux et hémoptysie. Des symptômes systémiques (fatigue, perte pondérale, fièvre et frissons), ainsi que des céphalées et des diverses manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) sont souvent présents. La durée des symptômes varie entre quelques heures et jours pour les présentations aiguës à des semaines et mois pour celles subaiguës. La tachycardie, la tachypnée, l'état fébrile et l'hypoxémie sont les signes cliniques les plus fréquemment décrits [12–14]. La sévérité de l'insuffisance respiratoire peut être variable, avec un 20% de patients nécessitant une intubation et ventilation mécanique [12]. Un syndrome inflammatoire biologique important est souvent retrouvé, avec présence de leucocytose, augmentation de la CRP, de la procalcitonine et de la vitesse de sédimentation. Dans des rares cas, une perturbation des tests hépatiques ou une insuffisance rénale aiguë sont également présents. Une éosinophilie sanguine est typiquement absente [12, 14, 15].

Imagerie thoracique

La radiographie thoracique peut être normale ou montrer des infiltrats bilatéraux de distribution disparate («patchy») avec prédominance basale, ou des opacités

confluentes avec augmentation des lignes interstitielles [16–17]. A la tomodensitométrie (TDM) thoracique, nous retrouvons des infiltrats bilatéraux en verre dépoli parfois en partie condensants, ou des nodules centrilobulaires flous en verre dépoli, avec souvent un respect de l'espace sous-pleural [18]. Le signe du «halo inversé», c'est-à-dire une opacité en verre dépoli entourée d'un anneau de consolidation, caractéristique d'une pneumopathie organisée, a été aussi décrit [19]. Dans la majorité des cas, un gradient antéro-postérieur et une prédominance basale des lésions sont observés, toutefois quelques cas avec prédominance des infiltrats dans les lobes supérieurs et les zones non-dépendantes ont été signalés [20]. La figure 1 illustre quelques manifestations radiologiques du EVALI. Les autres constatations radiologiques souvent décrites sont: épaississement des septa interlobulaires, épanchement pleural, épaississement des parois bronchiques, adénomégalie(s) hilare(s) ou médiastinale(s), épanchement péricardique [21]. Quelques cas de pneumo-médiastin ou de pneumothorax ont aussi été décrits [7, 12].

Diagnostic différentiel

Sur la base de la présentation clinique avec un syndrome «pseudo-grippal» et de l'imagerie, le diagnostic différentiel le plus fréquent reste une infection pulmonaire d'origine virale, bactérienne ou fongique, notamment chez les sujets immunosupprimés. Les maladies inflammatoires du poumon doivent également être exclues, telles que les vasculites ou la pneumopathie lupique ainsi que l'ARDS («acute respiratory distress syndrome») et les pneumopathies toxiques d'inhalation (p.ex. cocaïne) [22]. Selon les critères proposés [2],

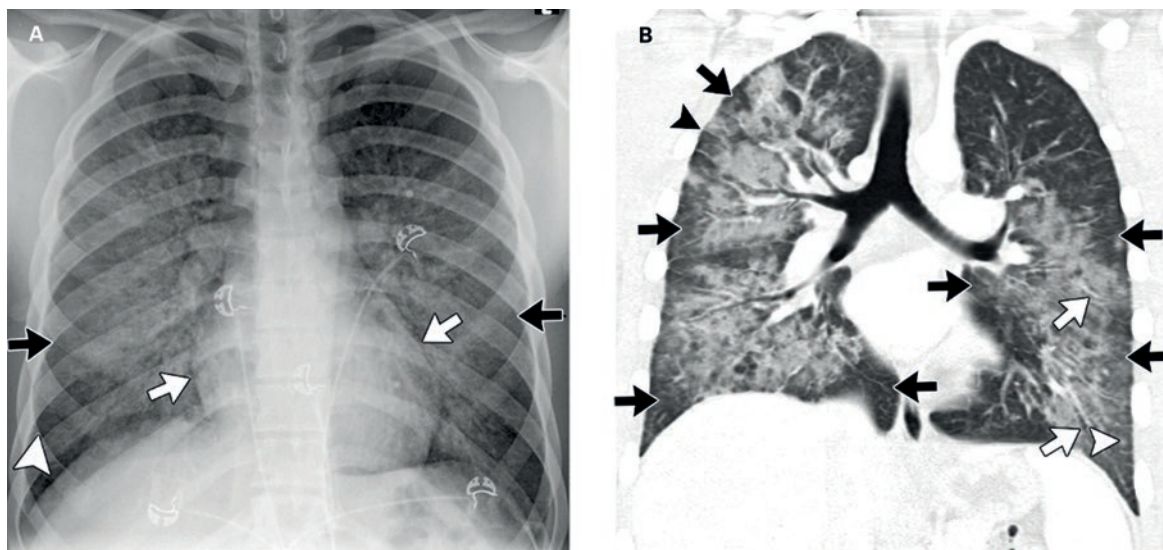


Figure 1: Manifestations radiologiques du EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury») (reproduit de [18]: Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. Radiology. 2020;294(3):491–505. © 2020 RSNA. Reproduction avec l'aimable autorisation de la RSNA.)

Radiographie thoracique (A) et l'image scannographique correspondante (B) d'un patient de 18 ans, qui a inhalé un produit contenant de la nicotine et du tétrahydrocannabinol (THC). La radiographie montre des opacités périhilaies avec respect de l'espace sous pleural (flèches noires) et des bords cardiaques (flèches blanches). A la tomodensitométrie thoracique: infiltrats en verre dépoli, avec épargne de l'espace sous-pleural (flèches noires) et péribronchovasculaire (flèches blanches). Présence d'un épaississement des lignes septales (tête de flèche noire) et de nodules centrilobulaires (tête de flèche blanche).

la présence des résultats microbiologiques positifs n'exclut pas formellement le diagnostic d'EVALI. Notamment, des cas avec infection concomitante à Influenza A [23], Human metapneumovirus [22], *Mycoplasma pneumoniae* [24] et à mycobactérie atypique [25] ont été décrits. Des évidences récentes suggèrent que l'exposition des pathogènes respiratoires à la vapeur des cigarettes électroniques peut même modifier leur phénotype et leur virulence et faciliter une infection dans un milieu inflammatoire [26]. La présentation clinique et radiologique d'EVALI est particulièrement difficile à distinguer d'une infection à SARS-CoV-2 [27]. De plus, l'utilisation des cigarettes électroniques augmente possiblement la susceptibilité à une infection au nouveau coronavirus [28]. Vu sa présentation aspécifique, la maladie inflammatoire multisystémique de l'enfant secondaire au COVID-19 est aussi un diagnostic différentiel à considérer, chez les sujets

jeunes avec une infection suspectée à SARS-CoV-2 qui utilisent des cigarettes électroniques.

Répartition cellulaire alvéolaire

Selon la littérature, un lavage bronchoalvéolaire (LBA) a été réalisé chez environ 40% des patients, principalement pour exclure une origine infectieuse et à la recherche d'un diagnostic différentiel, p.ex. une hémorragie alvéolaire [22]. Le tableau 2 résume la répartition alvéolaire des cas EVALI dans les plus grandes séries de cas. La présence d'un nombre élevé de macrophages, dont certains identifiés comme macrophages spumeux (MS) à la coloration Oil Red O a été souvent rapportée [12–14, 16, 29]. Des macrophages pigmentés (macrophages du «fumeur») ont été aussi décrits [30]. L'absence d'éosinophilie alvéolaire est notable.

Tableau 2: Répartition cellulaire alvéolaire des cas d'EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury»).

	Layden et al. [12]	Blagev et al. [13]	Triantafyllou et al. [16]	Aberegg et al. [22]	Butt et al. [30]
Nombre de patients avec LBA	43/98 (44%)	19/60 (32%)	2/6 (33%)	~80%	2/17 (12%)
Macrophages [%]	22	21	60	53	7
Neutrophiles [%]	58	61	12	28	50
Lymphocytes [%]	8,5	12	20	6	14
Eosinophiles [%]	1	0,5	1	0	0

LBA : lavage bronchoalvéolaire

Tableau 3: Patterns histopathologiques des cas d'EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury»).

	Layden et al. [12]	Butt et al. [30]	Mukhopadhyay et al. [29]	Fryman et al. [33]	Youmans et al. [42]	Marsden et al. [43]	Reagan-Steiner et al. [44]
Prélèvements	BTB, Bx	BTB, Cx, Bx	BTB, Bx	BTB, Bx	Bx, Autopsie	Autopsie	BTB, Bx, Autopsie
Pneumonie organisée	+	+	+	+	+		+
Pneumonie organisée aiguë fibrosante		+					+
Bronchiolite	+	+					
Dommage alvéolaire diffus	+	+	+	+	+	+	+
Macrophages spumeux	+	+	+		+	+	+
Inflammation non spécifique ou mixte	+		+	+			
Pneumonite granulomateuse interstitielle et peribronchiolaire	+						
Hémorragie alvéolaire				+			

Patterns histopathologiques décrits sur les biopsies transbronchiques (BTB), biopses pulmonaires chirurgicales (Bx), cryobiopsies pulmonaires (Cx) et autopsies des cas d'EVALI.

Histologie

Les prélèvements histologiques retrouvent de signes non-spécifiques de pneumopathie aiguë, avec un spectre allant de la pneumonie organisée jusqu'à la pneumonie organisée aiguë fibrosante et le dommage alvéolaire diffus (tab. 3). La topographie des lésions est le plus souvent péri-bronchiolaire ou péri-bronchique corroborant l'hypothèse d'une pneumonite chimique aggravée par l'atteinte thermique suite à l'inhalation de produits toxiques générés par l'échauffement du e-liquide et son aérosolisation.

Pathophysiologie de l'EVALI

La pathophysiologie de l'EVALI n'est pas encore entièrement élucidée. Les résultats histopathologiques [29, 30] parlent en faveur d'une pneumopathie aiguë avec une localisation parfois péribronchique pouvant suggérer une pneumonie chimique d'inhalation. Ce pattern reste toutefois non spécifique et n'indique pas un facteur déclenchant particulier. La grande majorité (82%) des patients EVALI rapportaient l'utilisation de produits contenant du THC, exclusive dans 33% de cas. Blount et al. [31] ont comparé le LBA de 51 patients EVALI avec les prélèvements de volontaires sains non-fumeurs, d'utilisateurs exclusifs de cigarettes électroniques et de fumeurs exclusifs. L'acétate de vitamine E (VEA), une huile visqueuse présente dans les produits cosmétiques mais aussi utilisée comme diluant du THC, notamment dans les produits illicites, a été détecté dans le LBA obtenu auprès de 94% des patients EVALI mais pas dans le LBA des autres groupes. La pyrolyse du VEA (dans des conditions similaires à celles

lors de l'échauffement dans la cigarette électronique) libère [32] de l'éthénone, un gaz toxique proche du phosgène et membre de la classe des kétènes, qui peut expliquer le pattern d'atteinte peribronchique. Ces observations sont toutefois insuffisantes pour exclure d'autres substances retrouvées dans les produits avec ou sans THC de la pathogenèse d'EVALI. Notamment pour la minorité de patients EVALI qui rapportent une utilisation exclusive de produits nicotiniques, aucun facteur déclenchant n'a été identifié pour le moment. La raison de la diminution du nombre de cas EVALI rapportés depuis le mois de septembre 2019 est possiblement multifactorielle, par sensibilisation du public et/ou éventuellement l'intensification des contrôles et le retrait du marché de produits contenant du VEA.

Traitement

Il n'y a actuellement aucun traitement spécifique prouvé pour l'EVALI. La majorité de patients ont reçu des antibiotiques [30], souvent à large spectre et dans certains cas des antiviraux. Plusieurs cas ont été traités par corticostéroïdes à des doses variables (entre 0,5 mg/kg [13, 14, 16] à plus de 1 mg/kg [13, 33]). Le rituximab a été utilisé chez un cas avec hémorragie alvéolaire diffuse [8]. Des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas de suspicion d'EVALI ont été publiées par le CDC [34], (fig. 2). La plupart des cas rapportés [12–14, 16] ont été traités en milieu hospitalier, avec une durée médiane de séjour de 6 jours. 55% de cas ont été admis aux soins intensifs et, en moyenne, 20% ont nécessité une ventilation mécanique invasive. La mortalité est estimée à 2,8%.

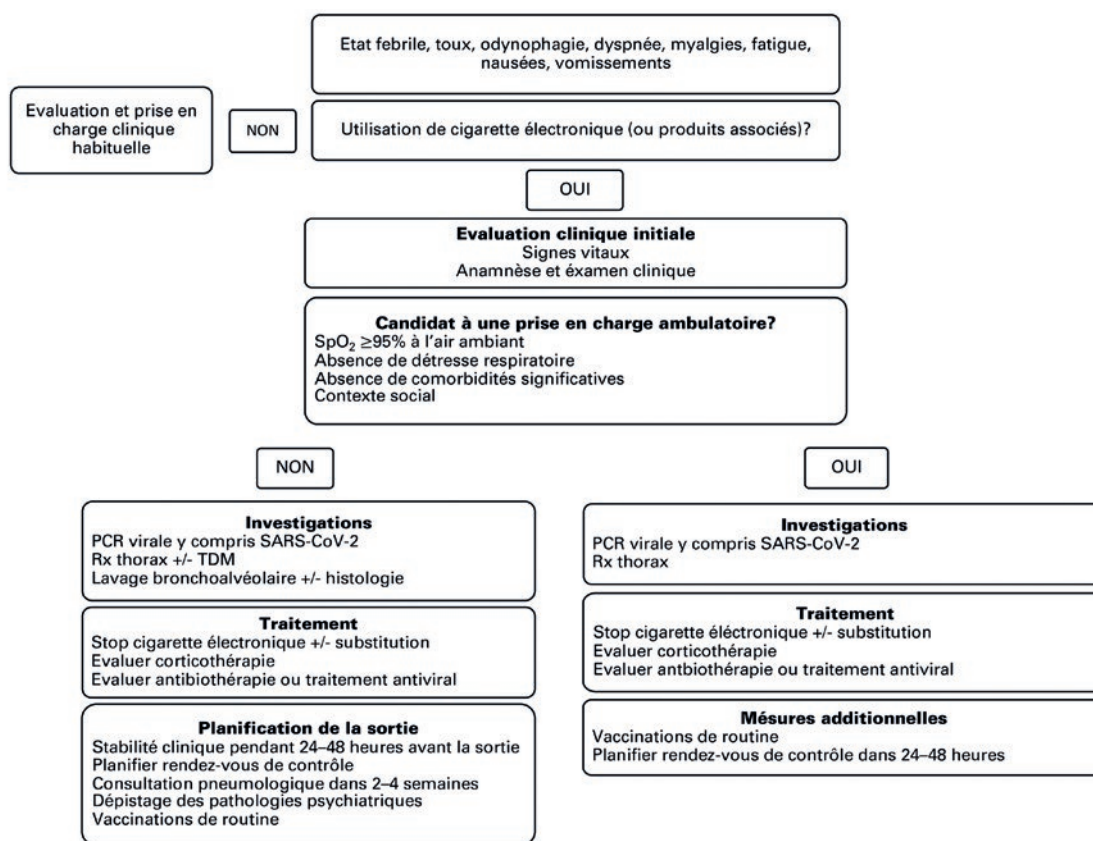


Figure 2: Recommandations du «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas de suspicion d'EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury») (adapté de [34]).
PCR: «polymerase chain reaction»; Rx: radiographie; SpO₂: saturation pulsée en oxygène; TDM: tomodensitométrie.

Décès et réhospitalisation

Au 18.02.20, 68 décès sur EVALI ont été signalés par le CDC. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge avancé et la présence de comorbidités cardiaques, respiratoires et psychiatriques [35, 36]. Une anamnèse expositionnelle détaillée lors de la présentation, ainsi que la planification du retour à domicile et un suivi rapproché après la sortie sont proposés afin de minimiser le risque de réhospitalisation et de décès des patients EVALI, en particulier en présence de plusieurs comorbidités.

Evolution clinique à long terme

L'évolution des patients EVALI après la sortie est le plus souvent favorable avec un taux de survie entre 97–100% selon les séries des cas [12–16, 37] avec une amélioration des symptômes, de l'atteinte radiologique et fonctionnelle. Toutefois, la persistance des séquelles radiologiques et d'un syndrome obstructif ou restrictif et notamment des troubles de la diffusion sont souvent décrites [13, 38]. Une évolution vers une forme fibrosante de pneumopathie interstitielle non-spécifique à l'histologie a été récemment décrite chez un patient 6 mois après sa présentation initiale [39].

Perspectives

Devant un tableau d'atteinte respiratoire, le plus souvent aiguë, avec infiltrat radiologique, le diagnostic d'EVALI doit faire partie du diagnostic différentiel et l'utilisation de cigarette électronique doit être recherchée à l'anamnèse. La présentation radio-clinique n'est cependant pas spécifique et une infection virale, en particulier à SARS-CoV-2 doit être considérée. Concernant l'étiologie d'EVALI, seul le VEA a été identifié jusqu'à maintenant comme un facteur causant potentiel. La recherche de VEA dans le liquide de la cigarette électronique et éventuellement dans le LBA pourrait contribuer au diagnostic. Toutefois, seule une analyse toxicologique systématique et exhaustive des produits destinés au vapotage, et notamment ceux contenant du THC permettra d'élucider les mécanismes pathophysiologiques de cette nouvelle entité. En ce sens, une collaboration étroite avec un laboratoire de toxicologie est recommandable.

L'asymétrie épidémiologique avec de nombreux cas décrits en Amérique du nord contrairement à l'Europe est frappante. En Suisse, les cigarettes électroniques entrent dans le champ d'application de la loi sur les denrées alimentaires. Conformément au principe du

Correspondance:
Dr méd.
Georgia Mitropoulou
Service de Pneumologie
Département de médecine
Centre hospitalier universi-
taire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
georgia.mitropoulou[at]
chuv.ch

Cassis de Dijon [40], celles qui contiennent de la nicotine peuvent être librement vendues en Suisse pour autant qu'elles satisfassent aux exigences techniques d'un pays membre de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen (EEE) et qu'elles soient commercialisées légalement sur le marché d'un de ces pays [41]. En revanche les liquides enrichis en dérivés du cannabis échappent actuellement à tout contrôle légal. Le projet de nouvelle loi sur le tabac, actuellement débattue au parlement et dont l'entrée en vigueur est prévue pour 2023, pourrait modifier le statut de l'e-cigarette. On peut postuler que l'obligation faite aux producteurs de déclaration de la composition exacte de e-liquide en Europe et en Suisse a permis de limiter les cas contrairement aux Etats-Unis où aucune obligation de ce type n'existe. Cependant, au vu de la popularité

grandissante du vapotage de cannabis en Europe, dans un marché illégal et non-régulé, des cas d'EVALI sont également possibles.

Cette nouvelle entité, potentiellement sévère, doit mettre en garde contre l'utilisation de la cigarette électronique pour vaporiser du cannabis, notamment en Suisse où le marché du cannabis n'est pas régulé. La survenue de cette complication ainsi que les discussions politiques en cours pourront conduire à une meilleure régulation non seulement de la composition des cigarettes électroniques, mais aussi de leur vente et publicité.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références sélectionnées

- 2 Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;382:903–16.
- 18 Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 2020;294(3):491–505.
- 30 Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1780–1.
- 31 Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al; Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8):697–705.
- 34 Evans ME, Twentyman E, Click ES, Goodman AB, Weissman DN, Kiernan E, et al; Lung Injury Response Clinical Task Force; Lung Injury Response Clinical Working Group. Update: Interim Guidance for Health Care Professionals Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and for Reducing the Risk for Rehospitalization and Death Following Hospital Discharge – United States, December 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;68(5152):1189–94.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08829>.

L'essentiel pour la pratique

- L'EVALI («e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury») est caractérisée par une atteinte pulmonaire inflammatoire associée à l'utilisation des cigarettes électroniques. Elle peut conduire à une insuffisance respiratoire sévère avec nécessité d'intubation dans 20% de cas.
- La présence concomitante d'une infection, en particulier à SARS-CoV-2 n'exclut pas formellement le diagnostic vu la présentation clinique et radiologique très similaire. Il est alors important de dépister l'utilisation de cigarettes électroniques dans les cas suspects.
- Bien que la pathophysiologie soit imparfaitement élucidée, l'acétate de vitamine E a été détecté dans le lavage bronchoalvéolaire de la majorité des patients ayant utilisé un e-liquide contenant du tétrahydrocannabinol (THC).
- Il n'y a pas de traitement spécifique prouvé pour l'EVALI, la majorité des patients ont reçu une antibiothérapie et une corticothérapie. L'évolution à long terme est le plus souvent favorable.
- Cette nouvelle entité, potentiellement sévère, doit mettre en garde contre l'utilisation de la cigarette électronique pour vaporiser du cannabis, notamment en Suisse où le marché du cannabis n'est pas régulé.