

Aérosol-thérapie et sevrage tabagique

Application de la chimie verte à la santé

Antoine Piccirilli, Vincent Bonnarme, Philippe Bertrand et Philippe Ayrault

Résumé Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabagisme constitue un péril sanitaire majeur. Alors que les substituts nicotiques classiques n'ont pas réussi à endiguer la forte mortalité induite par le tabac, la cigarette électronique apparaît aux yeux de nombreux professionnels de santé comme une des solutions possibles. Cependant, cette technologie nécessite des améliorations certaines en termes de sécurité et d'efficacité. Dans cet objectif, le propan-1,3-diol (PDO), composé issu de la chimie verte, apparaît comme une alternative intéressante au propylène glycol d'origine pétrochimique, principal constituant des formulations actuelles.

Mots-clés Chimie verte, sevrage tabagique, aérosol-thérapie, propan-1,3-diol.

Abstract **Health application of green chemistry: aerosol therapy and tobacco cessation**
According to the World Health Organization, the tobacco epidemic is one of the biggest public health threats the world has ever faced. Regarding the low efficiency of tobacco substitutes such as the conventional nicotine replacement therapies, the electronic nicotine delivery systems (e.g. electronic cigarette) appear to some health experts like a possible solution to reduce tobacco use. However, this technology needs a lot of improvements in terms of safety and efficiency. In this context, 1,3 propanediol, a biobased glycol issued from the green chemistry, appears like an interesting alternative to the synthetic propylene glycol which is used as a carrier of nicotine in the current formulations.

Keywords Green chemistry, tobacco cessation, aerosol therapy, 1,3 propanediol.

Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « la consommation de tabac est l'une des plus graves menaces ayant jamais pesé sur la santé publique mondiale. »

Les constats de l'Organisation sont en effet édifiants [1] :

- le tabac tue la moitié de ceux qui en consomment ;
- l'épidémie de tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année (une personne environ meurt toutes les six secondes du fait de ce fléau, ce qui représente un décès d'adulte sur dix) ;
- en l'état actuel des choses, le tabac sera responsable du décès prématuré de 600 millions de personnes au XXI^e siècle.

Il est donc indispensable pour lutter efficacement contre le tabagisme de mener conjointement des politiques anti-tabac ambitieuses et restrictives – notamment pour protéger les jeunes adultes – et de mettre au point des thérapies de sevrage tabagique enfin efficaces.

Alors que les substituts nicotiques actuels – gommes, comprimés, patchs nicotines, couplés ou non à des antidé-

presseurs – affichent de très faibles taux de réussite (< 8 %), l'aérosol-thérapie nicotinée, plus proche de l'univers du fumeur – aspiration d'une vapeur, effets sensoriels en gorge, délivrance de la nicotine plus efficace et pas si éloignée de la cigarette tabac –, apparaît pour les plus grands experts de la lutte contre le tabagisme comme une technologie véritablement capable d'inverser la morbidité liée au tabagisme [2].

On entend par aérosol-thérapie l'administration de molécules médicamenteuses par voie inhalée, en particulier, les molécules actives devant agir au niveau des voies respiratoires et/ou du cerveau (*figure 1*). Aussi, ce mode d'administration est aujourd'hui revisité par l'industrie pharmaceutique, et ce pour de multiples raisons :

- une meilleure tolérance des traitements car moins toxiques : en effet, une moindre toxicité des molécules administrées est observée car celles-ci, en transitant par les voies aériennes (poumons), évitent les organes les plus sensibles (tube digestif, estomac, intestin, foie, pancréas) pour atteindre

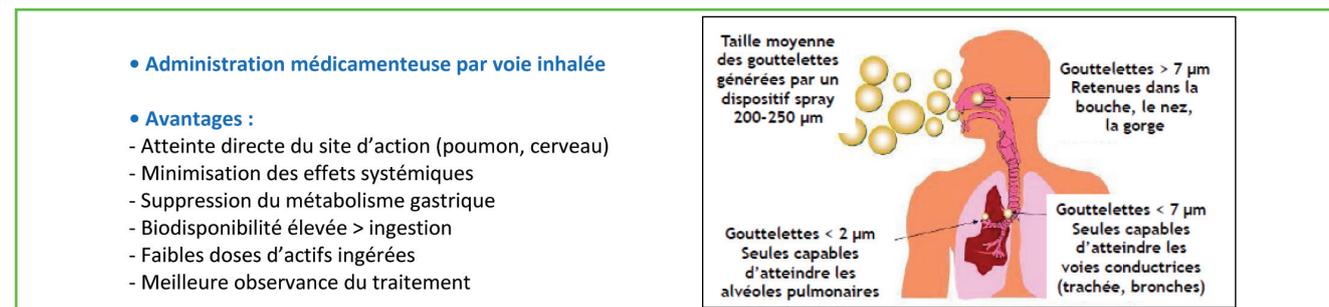


Figure 1 - Apports de l'aérosol-thérapie.

directement les organes sur lesquels elles sont censées agir (cerveau et voies aériennes) ;

- une moindre toxicité car les doses administrées sont plus faibles que par voie orale ;

- un plus grand confort pour le patient (spray portatif) qui se traduit par une meilleure observance du traitement. On sait en effet que l'observance du traitement par le patient conditionne en grande partie son efficacité, en particulier chez le sujet âgé.

C'est dans ce contexte qu'est apparue la cigarette électronique, avec un développement exponentiel ces cinq dernières années. Aussi, sans parler de sevrage tabagique, la cigarette électronique n'est autre qu'un dispositif d'aérosol-thérapie puisque sa fonction est de délivrer de la nicotine à un fumeur souhaitant substituer ce dispositif à la cigarette tabac, cette étape de substitution étant jugée comme fondamentale dans toute démarche de sevrage.

La cigarette électronique moins toxique que le tabac, oui mais...

De l'avis de certaines agences sanitaires et de certains instituts de recherche comme l'Institut Cochrane aux États-Unis [3], la cigarette électronique présente peu ou pas de risque sanitaire pour le fumeur déjà exposé à des milliers de molécules toxiques, dont nombre d'entre elles sont cancérogènes.

Cependant, de fortes interrogations demeurent quant à l'utilisation de certaines molécules dans les formulations des cigarettes électroniques :

- le propylène glycol et la glycérine, dont la décomposition thermique dans certaines conditions d'utilisation peut conduire à la formation de composés toxiques ; l'exposition au propylène glycol – molécule irritante des voies respiratoires – s'avère supérieure aux seuils fixés par les autorités sanitaires [4] ;

- l'éthanol, lequel par voie inhalée est potentiellement toxique pour le système nerveux central [5] ;

- des arômes alimentaires utilisés à des concentrations supérieures aux quantités autorisées dans les aliments et pour lesquels il existe très peu de données toxicologiques par voie inhalée [6].

Inhaler n'est pas un geste anodin

Les problématiques sanitaires liées à l'inhalation de la fumée du tabac, de poussières d'amiante ou la pollution en particules de l'air des grandes agglomérations rappellent que l'inhalation est une voie insidieuse d'exposition aux molécules toxiques. Dans le cas de la cigarette électronique, limiter le nombre de molécules inhalées et évaluer leur potentiel toxicologique par inhalation devient primordial. Les autorités sanitaires recommandent ce dispositif exclusivement aux fumeurs pour lesquels les substituts nicotiques se sont avérés inopérants. Aussi, la future directive européenne en charge d'encadrer la cigarette électronique exigera en 2016 une évaluation précise du risque toxicologique de chaque constituant des compositions mises sur le marché [7].

Des consommateurs à rassurer...

En 2014, des études alertant sur les risques de la cigarette électronique ont semé le trouble chez les consommateurs. Parfois controversées pour de justes raisons méthodologiques, ces études ont cependant mis l'accent sur la formation de substances toxiques produites par la

décomposition à haute température du propylène glycol et de la glycérine, deux composés majoritaires des formulations actuelles des cigarettes électroniques. Selon une étude TNS Sofrès réalisée en février 2015, plus de 73 % des utilisateurs de la cigarette électronique considèrent qu'elle présente des risques [8]. Aux États-Unis, les instances en charge de l'autorisation des arômes alimentaires se sont clairement positionnées, rappelant que les arômes utilisés dans la cigarette électronique sont détournés de leur usage et qu'il est totalement mensonger de revendiquer leur innocuité sous forme inhalée [9].

Une approche sécurisée des formulations consisterait donc :

- à utiliser des molécules et des dispositifs ne formant pas de substances toxiques ;

- à proscrire l'éthanol dans les formulations ;

- à limiter significativement les quantités d'arômes ;

- à sélectionner rigoureusement les molécules aromatiques sans risque toxicologique avéré par inhalation et diminuer significativement leur quantité dans les formulations.

Quand la cigarette électronique détrône les substituts nicotiques

La revue *Challenges* rapportait en 2014 une baisse de 35 % des ventes des substituts nicotiques, baisse corrélée à l'explosion des ventes de cigarettes électroniques [10].

Une tendance identique est observée aux États-Unis. Pour explication, Mitch Zeller, expert de la FDA (Food and Drug Administration) et spécialiste des produits du tabac, explique que la cigarette électronique délivre la nicotine de façon plus rapide que les patchs [11].

Six millions d'Européens déjà sevrés grâce à la cigarette électronique, oui mais...

D'après la Commission européenne, six millions de fumeurs en Europe se sont détournés du tabac grâce à la cigarette électronique [12]. Ces résultats prometteurs restent cependant à tempérer : selon le baromètre santé de l'INPES, sur douze millions de Français qui ont essayé la cigarette électronique, trois millions l'ont adoptée [13] et seuls 400 000 d'entre eux ont arrêté de fumer. Ce taux d'abandon de la cigarette électronique interpelle sur l'efficacité de cette technologie dont la délivrance en nicotine doit être impérativement optimisée. Si les dispositifs de cigarette électronique ont fortement progressé en matière de délivrance de nicotine, ils demeurent encore sept fois moins efficaces qu'une cigarette tabac [7]. Des études récentes ont montré par ailleurs que 40 % de la nicotine des formulations actuelles était absente dans la vapeur inhalée [14].

La délivrance de la nicotine : une priorité

Mitch Zeller rappelle que « *les gens fument pour la nicotine mais meurent du goudron.* » Une observation qui a conditionné l'ensemble des stratégies thérapeutiques de réduction du risque tabagique en faisant de la délivrance de nicotine une priorité. Pour le cardiologue Konstantin Farsalinos, un des plus grands spécialistes de la cigarette électronique, l'avenir de cette technologie repose sur une amélioration des formulations afin d'assurer non seulement la sécurité, mais aussi une meilleure délivrance de la nicotine [15].

Pour se défaire du tabac et faire de la cigarette électronique une technologie de sevrage tabagique, le couple matériel/formulation liquide doit impérativement apporter au fumeur sa dose de nicotine utile et efficace.

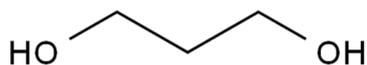


Figure 2 - Le propan-1,3-diol (bio-PDO).

Le propan-1,3-diol : une alternative efficace au propylène glycol et à la glycérine

D'origine exclusivement végétale, le propan-1,3-diol (ou PDO) (figure 2) est obtenu selon un procédé de biofermentation de la glycérine [16] ou du glucose ex-amidon [17]. Il est utilisé comme support d'arôme pour l'alimentaire et comme substitut non irritant du propylène glycol en cosmétique.

Le PDO est considéré comme sans danger (GRAS, « generally recognized as safe ») par la FDA pour un usage alimentaire [18]. Il est par ailleurs enregistré à la pharmacopée américaine sous la dénomination propanediol (USP NF 33, May 1, 2015). Sur le plan de sa toxicité et contrairement au propylène glycol, le PDO n'est pas un irritant cutané ou des voies respiratoires [18].

Un biosolvant stable à haute température

Testé par analyse thermique et thermogravimétrie différentielle (ATD-ATG) au sein des laboratoires de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers, le PDO présente l'avantage de se vaporiser en présence d'air sans conduire à la formation de composés toxiques volatils (figure 3, [19]), contrairement au propylène glycol et au glycérol, lesquels dans les conditions de mésusage de la cigarette électronique ($T > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$) se décomposent en acroléine, formaldéhyde et acétaldéhyde [20].

À très haute température et par opposition au propylène glycol et à la glycérine, en mélange à 40 % dans le glycérol, il inhibe aussi la formation de produits lourds de condensation observés lorsqu'on chauffe dans les mêmes conditions le couple propylène glycol-glycérol [19].

Le PDO stabilise la nicotine sous forme native la plus assimilable

En milieu protique et à pH acide, la nicotine conduit à des formes mono- et diprotonées (figure 4). Or ces formes protonées sont nettement moins vaporisables que la forme native nicotine base [21]. Par conséquent, pour être efficacement

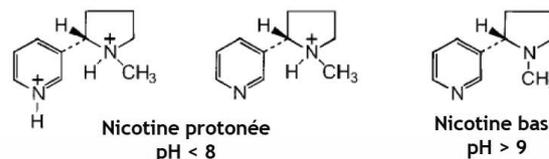


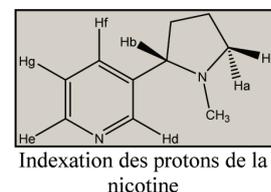
Figure 4 - Formes protonées de la nicotine.

délivrée, il est préférable que la nicotine soit présente sous sa forme native non protonée.

Ainsi, il a été mis en évidence par RMN du proton que le PDO stabilise la nicotine base car il est très peu acide par comparaison au propylène glycol et à la glycérine (tableau 1, étude réalisée au sein de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers).

Tableau I - Déplacements chimiques des protons de la nicotine à 1,8 % dans le PDO et dans des solutions tamponnées de référence et de pH variable.

Déplacements chimiques des protons de la nicotine							
Ha	Hb	Hc	HMe	Hd	He	Hg	Hh
1,8 % nicotine dans le propan-1,3-diol							
3,12	3,02	2,26	2,00	8,34	8,34	7,73	7,33
Nicotine dans solution tampon à pH 7							
3,65	3,29	2,66	2,26	8,42	8,39	7,80	7,38
Nicotine dans solution tampon à pH 8							
3,39	3,14	2,44	2,11	8,37	8,35	7,75	7,35
Nicotine dans solution tampon à pH 10							
3,17	3,02	2,26	1,99	8,34	8,31	7,72	7,33



On constate que la formulation à base de PDO conduit à des déplacements chimiques les plus proches de ceux obtenus en condition tampon pH 10, démontrant que les solutions de PDO et de nicotine ont un caractère basique marqué. Dans ces conditions, la nicotine est uniquement présente dans une formulation de PDO sous la forme nicotine base.

Le PDO tend à accroître la délivrance *in vivo* de la nicotine : un test d'usage réalisé par les Laboratoires Xérès, au cours duquel a été mesurée l'augmentation du rythme cardiaque induite par la bio-assimilation de la nicotine, indique que dans la minute qui suit l'inhalation d'une solution à 15 mg de nicotine/mL de PDO, l'évolution du pouls se rapproche de celle d'une cigarette tabac (donnée de la littérature, figure 5) ; le PDO non nicotiné conduisant lui-même à une très légère augmentation du rythme cardiaque, induite par le stress physiologique lié à l'action d'inhaler une vapeur.

Cette observation est à corréliser avec un ressenti du picotement en gorge plus important qu'en présence du trio propylène glycol-glycérine-nicotine [22].

Ces résultats feront prochainement l'objet d'une étude de pharmacocinétique réalisée en milieu hospitalier sur un

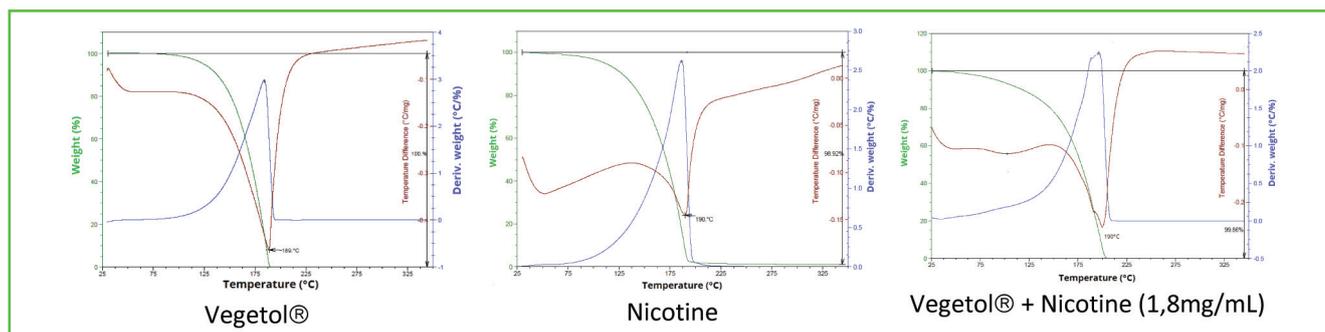


Figure 3 - ATD-ATG du PDO (noté Vegetol®), de la nicotine et d'une solution de nicotine dans le PDO (1,8 mg de nicotine/mL) [19].

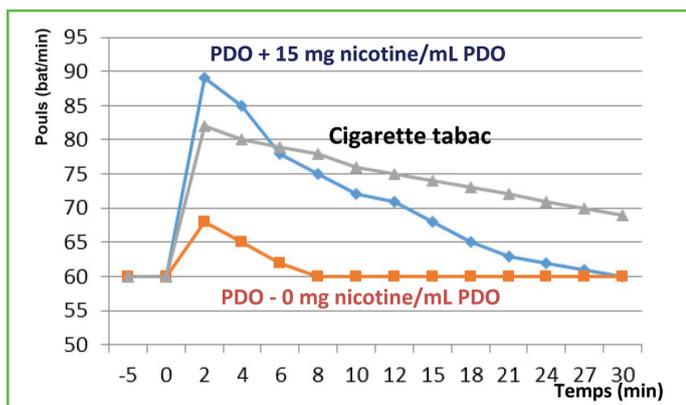


Figure 5 - Évolution du rythme cardiaque induite par l'inhalation d'une solution de nicotine (15 mg/mL) dans le PDO (test interne réalisé sur quatre sujets).

panel de vingt volontaires. Une confirmation de l'excellente bio-assimilation de la nicotine en présence de PDO ferait de ce couple un excellent substitut à la cigarette tabac afin de faire décrocher le fumeur, pour l'installer par la suite dans une véritable démarche de sevrage tabagique.

Enfin, autre avantage du PDO : c'est un puissant exhausteur d'arôme qui permet de réduire d'un facteur 2 à 5 les concentrations en molécules aromatiques dans les formulations, ce qui en fait un atout certain en matière de sécurité par voie inhalée.

Conclusion

Le PDO apparaît comme un excellent substitut des glycols, glycérol et propylène glycol, usuellement mis en œuvre dans les vaporisateurs personnels. Il est en effet supérieur en termes de sécurité – absence de décomposition thermique, non irritant des voies respiratoires, exhausteur des arômes – et d'efficacité – stabilisation de la nicotine sous sa forme la plus assimilable, bio-assimilation accrue, ressenti élevé des stimuli induit par la nicotine en gorge. Sécurité et efficacité : les deux challenges que doit relever l'aérosol-thérapie pour devenir rapidement un outil indispensable de lutte contre le tabagisme.

Les Laboratoires Xérès remercient pour leur support financier la Région Poitou-Charentes et la Banque Publique d'Innovation (BPI).

Références

- [1] Tabagisme. Aide-mémoire n° 339, juillet 2015, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr.
- [2] Hartmann-Boyce J. *et al.*, Can electronic cigarettes help people stop smoking, and are they safe to use for this purpose?, 2016, www.cochrane.org/CD010216/TOBACCO_can-electronic-cigarettes-help-people-stop-smoking-and-are-they-safe-use-purpose
- [3] McNeill A. *et al.*, Public Health England 2015, E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf; Blaser J., Cornuz J., Experts' consensus on use of electronic cigarettes: a Delphi survey from

Switzerland, *BJM Open*, 2015, <http://bmjopen.bmj.com/content/5/4/e007197.full.pdf+html>

- [4] Hahn J. *et coll.*, Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation, *Tobacco Induced Diseases*, 2014, 12(23), www.tobaccoinduceddiseases.com/content/pdf/s12971-014-0023-6.pdf
- [5] ANSES, Évaluation des risques liés à une exposition par inhalation de vapeur d'éthanol et/ou par contact avec la peau, <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-risques-lies-a-l-ethanol>
- [6] Rapport de l'Office Français de Prévention du Tabagisme, 2014, www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000328.pdf
- [7] Directive européenne des produits du tabac, 2014, http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf
- [8] Étude TNS Sofrès, 2015, www.buralistes.fr/sites/default/files/20150204_cp_ecig2.pdf
- [9] FEMA, 2013-2016, <https://tobacco.ucsf.edu/sites/tobacco.ucsf.edu/files/u9/FEMAGRAS%20Ecig%20030315.pdf>
- [10] Husson L.-E., Tabac: comment l'e-cigarette est en train de tuer les patches, *Challenges*, 2014, www.challenges.fr/economie/20140122.CHA9471/tabac-comment-l-e-cigarette-est-en-train-de-tuer-les-patches.html
- [11] Nocera J., Smoking, vaping and nicotine, *The New York Times*, 2015, www.nytimes.com/2015/05/26/opinion/joe-nocera-smoking-vaping-and-nicotine.html?_r=3
- [12] Commission européenne, 2015, http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-5028_fr.htm
- [13] INPES, 2015, www.inpes.sante.fr/70000/dp/15/dp150224-def.pdf
- [14] Goniewicz M.L. *et coll.*, Nicotine levels in electronic cigarettes, *Nicotine Tob. Res.*, 2013, 15(1), p. 158, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529223
- [15] *e-cig magazine*, mars 2015.
- [16] Brevet Tsinghua University EP 1892300.
- [17] Brevet DuPont US 2008/0176302.
- [18] GRAS Notice 1,3 propanediol, www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=GRASNotices&id=302
- [19] Ayrault P. *et coll.*, 3rd International symposium of green chemistry (ISGC), 3-7 mai 2015, La Rochelle, www.isgc2015.com/program/abstracts/stability-of-various-components-of-e-cigarettes-tested-by-thermal-analysis-tda-tga-664.html
- [20] Bekki K. *et coll.*, Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, 11(11), p. 11192, www.mdpi.com/1660-4601/11/11/11192/pdf
- [21] How tobacco smoke causes disease - The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease - A report of the surgeon general, US Department of Health Diseases and Public Services, 2010, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/pdf/Bookshelf_NBK53017.pdf
- [22] Brevet des Laboratoires Xérès, PCT/FR 2015/050599.



A. Piccirilli

V. Bonnarne

P. Bertrand

P. Ayrault

Antoine Piccirilli est directeur scientifique et Vincent Bonnarne, directeur R & D, des Laboratoires Xérès*.

Philippe Bertrand est maître de conférences, et Philippe Ayrault, ingénieur d'études, à l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP), Université de Poitiers**. Philippe Ayrault est le vice-président de la subdivision Chimie analytique de la division Chimie-physique de la SCF.

* Laboratoires Xérès, 18 chemin de Tison, F-86000 Poitiers.
Courriel : a-piccirilli@laboxeres.com

** UMR 7285, IC2MP, Université de Poitiers, 40 avenue du Recteur Pineau, F-86000 Poitiers.
Courriels : philippe.bertrand@univ-poitiers.fr ; philippe.ayrault@univ-poitiers.fr