



**HAL**  
open science

# Effets physiologiques immédiats de la cigarette électronique : une revue de la littérature avec méta analyse

Florent Larue

► **To cite this version:**

Florent Larue. Effets physiologiques immédiats de la cigarette électronique : une revue de la littérature avec méta analyse. Human health and pathology. 2020. dumas-03143206

**HAL Id: dumas-03143206**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03143206>**

Submitted on 16 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Florent LARUE

Le 10 novembre 2020 à 17h

**EFFETS PHYSIOLOGIQUES IMMÉDIATS DE LA CIGARETTE ELECTRONIQUE : UNE  
REVUE DE LA LITTÉRATURE AVEC MÉTA ANALYSE**

Co-Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Simon Bacon, professeur à l'université Concordia de Montréal (Canada)

Madame le Docteur Agnès OUDE-ENGBERINK, MCU de médecine générale à la faculté de

Médecine Montpellier-Nîmes

**LE JURY :**

Président : Monsieur le professeur Michel Amouyal, PU de Médecine Générale

Assesseurs :

- Madame le docteur Béatrice LOGNOS-FOLCO, MCU de Médecine générale
- Madame le docteur Agnès OUDE-ENGBERINK, MCU de médecine générale, co-directrice de thèse
- Monsieur le professeur Simon Bacon, Professeur au Département de santé, kinésiologie et physiologie appliquée, Montréal, co-directeur de thèse

Membre invité :

- Monsieur le professeur Gregory Ninot, Professeur à l'Université de Montpellier dans le domaine des interventions non médicamenteuses et de la prévention en santé

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Florent LARUE

Le 10 novembre 2020 à 17h

EFFETS PHYSIOLOGIQUES IMMÉDIATS DE LA CIGARETTE ELECTRONIQUE : UNE  
REVUE DE LA LITTÉRATURE AVEC MÉTA ANALYSE

Co-Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Simon Bacon, professeur à l'université Concordia de Montréal (Canada)

Madame le Docteur Agnès OUDE-ENGBERINK, MCU de médecine générale à la faculté de  
Médecine Montpellier-Nîmes

**LE JURY :**

Président : Monsieur le professeur Michel Amouyal, PU de Médecine Générale

Assesseurs :

- Madame le docteur Béatrice LOGNOS-FOLCO, MCU de Médecine générale
- Madame le docteur Agnès OUDE-ENGBERINK, MCU de médecine générale, co-directrice de thèse
- Monsieur le professeur Simon Bacon, Professeur au Département de santé, kinésiologie et physiologie appliquée, Montréal, co-directeur de thèse

Membre invité :

- Monsieur le professeur Gregory Ninot, Professeur à l'Université de Montpellier dans le domaine des interventions non médicamenteuses et de la prévention en santé

# LISTE DU CORPS ENSEIGNANT

## Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CLOT Jacques	LE QUELLEC Alain
ALRIC Robert	COSTA Pierre	LESBROS Daniel
ARNAUD Bernard	D'ATHIS Françoise	LOPEZ François Michel
ASTRUC Jacques	DEMAILLE Jacques	LORIOT Jean
AUSSILLOUX Charles	DESCOMPS Bernard	LOUBATIERES Marie Madeleine
AVEROUS Michel	DIMEGLIO Alain	MAGNAN DE BORNIER Bernard
AYRAL Guy	DUBOIS Jean Bernard	MARY Henri
BAILLAT Xavier	DUJOLS Pierre	MATHIEU-DAUDE Pierre
BALDET Pierre	DUMAS Robert	MEYNADIER Jean
BALDY-MOULINIER Michel	DUMAZER Romain	MICHEL François-Bernard
BALMES Jean-Louis	ECHENNE Bernard	MION Charles
BALMES Pierre	FABRE Serge	MION Henri
BANSARD Nicole	FREREBEAU Philippe	MIRO Luis
BAYLET René	GALIFER René Benoît	NAVARRO Maurice
BILLIARD Michel	GODLEWSKI Guilhem	NAVRATIL Henri
BLARD Jean-Marie	GRASSET Daniel	OTHONIEL Jacques
BLAYAC Jean Pierre	GUILHOU Jean-Jacques	PAGES Michel
BLOTMAN Francis	HERTAULT Jean	PEGURET Claude
BONNEL François	HUMEAU Claude	PELLISSIER Jacques
BOURGEOIS Jean-Marie	JAFFIOL Claude	POUGET Régis
BRUEL Jean Michel	JANBON Charles	PUJOL Henri
BRUNEL Michel	JANBON François	RABISCHONG Pierre
BUREAU Jean-Paul	JARRY Daniel	RAMUZ Michel
CALLIS Albert	JOURDAN Jacques	RIEU Daniel
CANAUD Bernard	LAFFARGUE François	ROCHFORT Henri
CHAPTAL Paul-André	LALLEMANT Jean Gabriel	ROUANET DE VIGNE
CIURANA Albert-Jean	LAMARQUE Jean-Louis	LAVIT Jean Pierre
	LAPEYRIE Henri	

SAINT AUBERT Bernard	SEGNARBIEUX François	THEVENET André
SANCHO-GARNIER Hélène	SENAC Jean-Paul	VIDAL Jacques
SANY Jacques	SERRE Arlette	VISIÈRE Jean Pierre
	SOLASSOL Claude	

### **Professeurs Émérites**

ARTUS Jean-Claude	CLAUSTRES Mireille	SULTAN Charles
MARES Pierre	MOURAD Georges	GROLLEAU RAOUX Robert
BLANC François	DAURES Jean-Pierre	TOUCHON Jacques
MAUDELONDE Thierry	PREFAUT Christian	GUERRIER Bernard
BOULENGER Jean- Philippe	DAUZAT Michel	UZIEL Alain
MAURY Michèle	PUJOL Rémy	GUILLOT Bernard
BOURREL Gérard	DAVY Jean-Marc	VOISIN Michel
MILLAT Bertrand	RIBSTEIN Jean	LANDAIS Paul
BRINGER Jacques	DEDET Jean-Pierre	ZANCA Michel
MONNIER Louis	SCHVED Jean-François	
	ELEDJAM Jean-Jacques	

### **Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Éric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie

COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

### **PU-PH de 1re classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique

CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
----------------	----------------------------

CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive



PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### **1<sup>ère</sup> classe**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

### **2<sup>ème</sup> classe**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

### **1<sup>ère</sup> classe**

LAMBERT Philippe

**2<sup>ème</sup> classe**

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES – Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### **MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

## **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Phillipe

## **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie

Physiologie

BASTIDE Sophie

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

DAIEN Claire

Rhumatologie

GATINOIS Vincent

Histologie, embryologie et cytogénétique

GOULABCHAND Radjiv

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

LATTUCA Benoit

Cardiologie

MIOT Stéphanie

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

PINETON DE CHAMBRUN  
Guillaume

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHÉ François-Régis

Chirurgie viscérale et digestive

## REMERCIEMENTS

Voilà près de 10 ans qui se sont écoulés depuis mon entrée en première année de médecine à la faculté de Grenoble. La fin des études de médecine semblait alors bien trop loin pour que l'on puisse même l'imaginer. Et pourtant la voici (déjà), avec cette thèse qui vient clôturer de nombreuses années d'études, toutes riches d'enseignements et de découvertes. Si les études médicales sont un parcours long et parfois fastidieux, elles n'en sont pas moins très enrichissantes et furent marquées par de nombreuses rencontres, chacune ayant façonné la personne que je suis devenue aujourd'hui. A défaut de pouvoir tous vous citer ici, je garde néanmoins chaleureusement en mémoire les bons moments passés ensemble.

Avant toute chose, je tiens à remercier mon directeur de thèse le Dr Simon Bacon, qui m'a aidé tout au long de ce travail depuis bientôt deux ans maintenant. L'expérience québécoise qu'il m'a donné la chance de vivre ainsi que tous les bons moments passés à Montréal avec l'équipe de l'hôpital du sacré cœur resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Mes remerciements vont donc naturellement aussi à l'équipe du MBMC, pour leur aide et leur bienveillance permanente : Kim, Guillaume, Gen, Tasfia, sans oublier Paula pour tout ce temps passé à nous expliquer les méthodes statistiques et sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Mes remerciements vont également à ma co-directrice de thèse, Dr Agnès OUDE ENGBERINK que j'ai eu la chance de rencontrer au tout début de mon internat et qui a été un modèle pour moi tout au long de celui-ci. Je tiens aussi à remercier le Dr Béatrice LOGNOS FOLCO pour ces 6 mois de SASPAS, son écoute et ses conseils avisés, ainsi que le Pr Michel AMOUYAL et le Dr Gregory NINOT. Merci d'avoir accepté d'assister à ma soutenance et de relire mon travail de thèse.

Merci à tous mes maîtres de stage pour m'avoir transmis votre passion et enthousiasme vis-à-vis de ce beau métier qu'est celui de médecin. Un remerciement tout particulier à l'équipe de Gériatrie de Perpignan, Elodie, Adri et Sylvie, pour ce contact que nous avons su maintenir malgré la distance, mais aussi à François et Jacques pour m'avoir fait percevoir l'étendue et la beauté de la médecine générale dans votre dynamique MSPU de Cabestany.

Je tiens aussi à remercier les personnes formidables que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mes études. Je n'ai pas la place ici de m'attarder sur l'affection que je vous porte à chacun, mais les moments que nous avons vécus et continuons de vivre se suffisent à eux même pour cela. Je commencerai par remercier mes amis de l'externat grenoblois, Julie, Sébastien mais aussi ce merveilleux groupe de « potimarrons » : Ben, Colleen, Amélie, Manon,

Léa, Ninon, Maud, je ne suis pas près d'oublier nos années de colocation ! Merci aussi à Tiphaine, Phil, Valentin, Victor et Lélé vous m'avez tous tellement appris à travers nos aventures et nos discussions.

L'externat, ce fut aussi des stages à l'étranger et l'occasion de rencontres uniques que ce soit en Allemagne : merci à Cornelius, Quini, Andres, Raul, Katja, Chris, Jacek, Marta.L, mais aussi au Liban : Bernat, Marta.A, Fabian, Birsén, merci de me donner une si belle image de l'Europe. L'internat à Montpellier est ensuite venu avec là encore son lot de personnes en or. Malgré l'enchaînement des semestres aux 4 coins de l'Occitanie, il est des amitiés qui sont faites pour durer. Ils se reconnaissent bien sûr mais je tiens à leur dire à quel point ils comptent pour moi. Merci à Marion et Marie.L, à Baptiste, à Adrien et Lulu et votre adorable petit, à Maud et Thibault, Debo et Lucas. Merci aussi à Isa et Guigi, Valentin, Eddine et Ophélie, Marie.B. Merci à ce beau groupe de « secret défense » : Nono, Pipou, les Jujus, Marine, Gauthier, Anne So, Raph. Que de bons moments passés ensemble, et combien d'autres à venir ! Enfin, plus récents mais non moins importants, merci à Sylvain, Guigui, Valentin, Julian, Lucas et Enzo.

Cet internat, ce fut aussi de joyeuses colocs avec Nana, Keke, Thiassou, Alex, Camille, Yann, Cyp et Oriane, merci pour tous ces bons souvenirs ! Ce fut aussi un grand voyage avec cette année inoubliable à Montréal : un remerciement tout particulier à Marie, Alban (et nos soirées SNI ) Alex, Yaya, Vico et Marion et cette fine équipe de québécois, Vincent, Claudia, Anda, Chloé, je ne suis pas prêt d'oublier nos 5 à 7 ! En parlant de québécois, j'ai gardé le meilleur pour la fin : merci à toi Chris d'avoir traversé l'Atlantique pour partager mon quotidien, quelle joie de vivre et d'avancer à tes côtés !

Avant de remercier la famille, je pense aussi à mes amis d'enfance qui m'ont vu grandir et me connaissent si bien, merci Jess et Greg d'être toujours présent depuis toutes ces années.

Enfin je tiens à remercier ma famille, pour m'avoir soutenu et encouragé dans mon choix de m'engager dans une filière aussi longue. Ce qui est sûr c'est que je n'y serai pas arrivé sans vous, votre amour et votre soutien à toute épreuve. Merci Maman et Papa, mais aussi mes deux frères, Guillaume et Pierre, j'apprécie profondément chaque moment que nous passons ensemble et cette simplicité que nous avons su garder. Merci également à mes quatre grands parents pour toutes ces semaines passées chez vous à réviser entre deux délicieux repas, là aussi, ces moments furent précieux pour aider à surmonter des périodes de révisions parfois difficiles. J'en profite pour remercier aussi mes cousins, oncles et tantes et particulièrement les souks pour ces moments de déconnection totale que l'on a pu passer à Pertuis.

Cette thèse clôture de longues et belles années d'études mais elle ouvre aussi sur de nouveaux horizons, qui seront remplis je l'espère, de moments passés avec chacun de vous.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>XII</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>A. LA CIGARETTE CLASSIQUE .....</b>	<b>16</b>
1. <i>Epidemiologie.....</i>	<i>16</i>
2. <i>Risques pour la santé .....</i>	<i>16</i>
3. <i>Composants de la fumée de cigarette .....</i>	<i>17</i>
4. <i>Effets physiologiques immédiats de la consommation d'une cigarette. ....</i>	<i>17</i>
5. <i>La cessation tabagique : de la législation aux méthodes individuelles .....</i>	<i>18</i>
<b>B. LES CIGARETTES ÉLECTRONIQUES (CE) .....</b>	<b>20</b>
1. <i>Epidemiologie.....</i>	<i>20</i>
2. <i>Legislation et politiques .....</i>	<i>20</i>
3. <i>L'utilisation de la cigarette électronique parmi les jeunes .....</i>	<i>21</i>
4. <i>Anatomie d'une cigarette électronique .....</i>	<i>21</i>
5. <i>Composition des émissions de cigarette électronique.....</i>	<i>23</i>
6. <i>La cigarette électronique comme outil de sevrage tabagique .....</i>	<i>25</i>
7. <i>Effets sur la santé.....</i>	<i>26</i>
8. <i>Impact physiologique immédiat.....</i>	<i>26</i>
<b>II. RATIONNEL , OBJECTIF ET HYPOTHESES.....</b>	<b>27</b>
<b>III. MANUSCRIPT .....</b>	<b>28</b>
<b>A. ABSTRACT .....</b>	<b>29</b>
<b>B. BACKGROUND.....</b>	<b>30</b>
<b>C. METHODS.....</b>	<b>31</b>
1. <i>Inclusion and exclusion .....</i>	<i>31</i>
2. <i>Study search and Screening .....</i>	<i>31</i>
3. <i>Data extraction .....</i>	<i>31</i>
4. <i>Quality assessment .....</i>	<i>32</i>
5. <i>Data analysis.....</i>	<i>32</i>
<b>D. RESULTS .....</b>	<b>32</b>
1. <i>Study selection .....</i>	<i>32</i>
2. <i>Study characteristics .....</i>	<i>33</i>
3. <i>Smoking protocols.....</i>	<i>34</i>
4. <i>Meta-analysis results.....</i>	<i>34</i>

5.	<i>Blood-based responses and qualitative synthesis of the results</i> .....	39
6.	<i>Sensitivity analyses and meta-regression</i> .....	41
7.	<i>Quality (Risk of Bias) and Publication bias assessment</i> .....	41
<b>E.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>43</b>
1.	<i>Magnitudes and potential mechanism of effects</i> .....	43
2.	<i>Clinical implications</i> .....	45
3.	<i>Limitation and Strengths</i> .....	45
<b>F.</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>46</b>
<b>IV.</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>47</b>
<b>V.</b>	<b>APPENDICES</b> .....	<b>54</b>
<b>A.</b>	<b>E</b> TABLE 1 : <b>STUDY CHARACTERISTICS</b> .....	<b>54</b>
<b>B.</b>	<b>E</b> TABLE 2: <b>SMOKING PROTOCOLS</b> .....	<b>57</b>
<b>C.</b>	<b>E</b> TABLE 3. <b>ACUTE CARDIOVASCULAR RESPONSES TO EC+ &amp; EC-</b> .....	<b>62</b>
<b>D.</b>	<b>E</b> TABLE 4: <b>OTHER ACUTE CARDIOVASCULAR RESPONSES TO EC+ &amp; EC-</b> .....	<b>63</b>
<b>E.</b>	<b>E</b> TABLE 5. <b>ACUTE MYOCARDIAL FUNCTIONS TO EC+</b> .....	<b>64</b>
<b>F.</b>	<b>E</b> TABLE 6: <b>ACUTE RESPIRATORY RESPONSES TO EC+ &amp; EC-</b> .....	<b>65</b>
<b>G.</b>	<b>E</b> TABLE 7. <b>OTHER ACUTE RESPIRATORY RESPONSES TO EC+ &amp; EC-</b> .....	<b>66</b>
<b>H.</b>	<b>E</b> TABLE 8: <b>ENDOTHELIAL, PLATELET, OXIDATIVE MARKERS RESPONSES TO EC+ &amp; EC-</b> .....	<b>68</b>
<b>I.</b>	<b>E</b> FIGURE 1: <b>FOREST PLOT REPORTING SMD AND 95%CI FOR EACH STUDY MEASURING FORCED EXPIRATORY VOLUME IN ONE SECOND (FEV1)</b> .....	<b>70</b>
<b>J.</b>	<b>E</b> FIGURE 2: <b>FOREST PLOT REPORTING SMD AND 95%CI FOR EACH STUDY MEASURING FORCED VITAL CAPACITY (FVC)</b> .....	<b>71</b>
<b>K.</b>	<b>E</b> FIGURE 3 : <b>FOREST PLOT REPORTING SMD AND 95%CI FOR EACH STUDY MEASURING TIFFENEAU’S RATIO (FEV1/FVC)</b> . ....	<b>72</b>
<b>L.</b>	<b>E</b> FIGURE 4 : <b>META-REGRESSION OF EFFECT OF TIME TO OUTCOME MEASURE (A) AND NICOTINE CONCENTRATION (B) OF E-CIG ON HEART RATE</b> .....	<b>73</b>
<b>M.</b>	<b>E</b> FIGURE 5: <b>FUNNEL PLOT FOR PUBLICATION BIAS (HEART RATE (A) AND FeNO (B))</b> . ....	<b>74</b>
<b>N.</b>	<b>E</b> BOX: <b>DATA SEARCH STRATEGIES PRESENTED BY DATABASES</b> .....	<b>75</b>
<b>VI.</b>	<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>77</b>



# I. Introduction

## A. La cigarette classique

### 1. Epidémiologie

La consommation actuelle de tabac dans le monde est estimée à 1,1 milliard d'individus[4]. Les décès liés au tabac tuent plus que le sida, le paludisme et les guerres réunis [4]. Avec 6 millions de décès par an dans le monde, le tabagisme est considéré comme la principale cause de décès évitable dans le monde [5]. Cela comprend environ 600 000 décès liés à l'exposition passive à la fumée [4]. Malgré de nombreux efforts en termes de politiques et de campagnes de santé publique, les prévisions pour 2030 annoncent 10 millions de décès prématurés dus au tabagisme chaque année. [5] De plus, les fumeurs perdent environ une décennie d'espérance de vie [6] et la moitié d'entre eux meurent d'une maladie liée au tabac. Par conséquent, le tabac reste un problème majeur de santé publique et la réduction du nombre de fumeurs est considérée comme l'une des mesures les plus efficaces en termes d'amélioration de la santé publique.

En 2000, 30% de la population française fumait, ce qui représente plus de 20 millions de fumeurs et fait de la France le 4ème pays d'Europe avec le taux de tabagisme le plus élevé. Ces dernières années, des signaux rassurants apparaissent chez les jeunes (12-17 ans) qui représentent la catégorie ayant le taux de consommation tabagique le plus bas [4]. La prévalence des jeunes ayant déjà essayé de fumer une cigarette est au plus bas depuis qu'elle a été suivie pour la première fois chez les jeunes français. Cependant, certains nouveaux produits comme les cigarettes électroniques pourraient contrecarrer cette baisse de la consommation tabagique, en offrant une autre voie d'accès à la dépendance à la nicotine, en particulier chez les plus jeunes.

### 2. Risques pour la santé

Le tabagisme est reconnu comme l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les plus importants [6, 7]. Le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde augmente de 30% chez les fumeurs passifs et de 80% chez les fumeurs actifs [6, 7] Une relation causale entre la consommation de tabac et le diabète a également été récemment découverte [8]. De plus, il a été démontré que le tabagisme est la principale cause de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et aggrave l'état de santé des adultes asthmatiques [6].

Contenant plus de 50 substances cancérigènes, la fumée de tabac est associée à des cancers dans 13 différents sites anatomiques [9] et elle est considérée comme la cause la plus fréquente

de cancer dans le monde. Les associations les plus fortes sont observées pour les cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures (VADS) [9]. En effet, le tabac est impliqué dans 85% des cas de cancer du poumon, cancer actuellement associé au plus haut taux de mortalité dans le monde [6]. De plus, le tabagisme aggrave le pronostic des patients atteints de tout type de cancer [9]. Le tabagisme est de ce fait non seulement un fardeau majeur pour le système de santé, mais aussi pour la qualité de vie et l'espérance de vie.

### 3. Composants de la fumée de cigarette

La fumée de tabac est un mélange cancérigène toxique comprenant plus de 5 000 produits chimiques [10]. Parmi eux, on retrouve bien sûr la nicotine, qui provient de la feuille de tabac et est connue pour ses propriétés psychoactives [5, 6]. Elle est considérée comme le principal inducteur de la dépendance au tabac et peut également être toxique, avec un seuil de toxicité à 1 mg/kg sur une consommation aigue [6]. Fumer une cigarette fournit environ 1 mg de nicotine et 35 mg de goudron à l'utilisateur, le goudron étant principalement responsable des cancers associés au tabac ([6, 9]). L'aérosol produit lors de l'utilisation d'une cigarette est une association complexe de gouttelettes (contenant notamment la nicotine) en suspension dans des gazs tel que le monoxyde de carbone et des composés semi-volatils issus de la combustion [11]. Les produits de combustion sont donc un enjeu majeur pour comprendre les méfaits liés à la consommation de cigarettes. Plus de 50 substances cancérigènes ont été découvertes dans la fumée de tabac. Parmi elles, on trouve des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des amines aromatiques, des nitrosamines spécifiques du tabac (TSNA) [12] et des métaux lourds comme le cadmium, le mercure, le plomb, le chrome. La fumée de tabac n'est pas seulement dangereuse en raison de ses propriétés cancérigènes, elle tue également par sa toxicité cardiovasculaire et respiratoire. Au total, 98 substances dangereuses [10] dépassant leur seuil de toxicité ont été répertoriées dans la fumée de cigarette.

### 4. Effets physiologiques immédiats de la consommation d'une cigarette.

Les effets physiologiques associés à la consommation de cigarette sont nombreux. Après avoir fumé, la nicotine atteint rapidement la circulation sanguine puis le cerveau dans la minute qui suit la première bouffée [13]. Elle est ensuite éliminée par excrétion urinaire avec une demi-vie de 2 heures [13].

#### *a) Effets sur le système cardiovasculaire*

Les effets immédiats du tabagisme sont bien connus et sont notamment cardiovasculaires avec une tachycardie et une hypertension [14] qui surviennent moins de 30 minutes après la consommation d'une cigarette et sont principalement induits par la nicotine [14]. La consommation d'une cigarette classique induit également une vasoconstriction et des troubles de la coagulation [15]. Tous ces effets physiologiques sont connus pour avoir un effet délétère sur l'état de santé cardiovasculaire au fil du temps

#### *b) Effets sur le système respiratoire*

Le tabagisme altère la fonction respiratoire notamment par le bronchospasme des voies aériennes et une augmentation de la production de mucus induite par l'inhalation de fumée [6, 16]. La fumée est un irritant pour les voies respiratoires et paralyse les cils, qui sont impliqués dans l'élimination des substances nocives inhalées. Ainsi, les fumeurs ont tendance à tousser plus que la population générale afin d'évacuer les produits de combustion [6]. Cette altération de la fonction ciliaire associée à des modifications immunitaires rend également les fumeurs plus vulnérables aux infections des voies respiratoires [6].

#### *c) Effets psycho-actifs*

Les cigarettes sont principalement consommées pour leurs propriétés psychoactives, notamment le sentiment de relaxation et de soulagement du stress dont de nombreux fumeurs pensent avoir besoin pour gérer leur vie quotidienne stressante [17]. Cependant, des études ont montré que le tabagisme est associé à un accroissement du niveau basal d'anxiété, en partie du fait de la dépendance à la nicotine, et que la consommation d'une cigarette ne procure qu'un soulagement temporaire du stress [17].

### 5. La cessation tabagique : de la législation aux méthodes individuelles

#### *a) Politique de diminution du tabagisme*

De nombreux efforts ont été faits pour réduire efficacement le tabagisme. Au niveau sociétal, les taxes ont été augmentées afin d'accroître la barrière financière à l'achat de cigarettes [18]. Des politiques ont été adoptées pour interdire l'usage du tabac dans les lieux publics et pour réduire l'exposition passive à la fumée de cigarette [18]. Compte tenu des effets nocifs de ces produits, le but de ces politiques est à la fois de protéger les jeunes et les non-fumeurs de l'initiation du tabac, mais aussi d'augmenter l'information et d'aider aux efforts de sevrage tabagique des fumeurs actuels[18].

## *b) Méthodes de sevrage tabagiques*

La plupart des fumeurs ne parviennent pas à arrêter de fumer dès la première tentative. Par exemple, 85% de ceux qui essaient d'arrêter de leur propre chef rechutent, la plupart dans la première semaine [19]. Cela fait de la cigarette l'un des produits les plus addictifs connus [20]. En effet, la dépendance au tabac est à la fois due à des facteurs comportementaux et à la dépendance physique à la nicotine [21, 22]. La nicotine active les circuits de la récompense et des symptômes physiques de sevrage apparaissent dans les premières heures suivant l'arrêt, comme l'anxiété, l'irritabilité et la dépression [23]. Cependant, la relation entre les fumeurs et le tabac est plus complexe que cela. Fumer une cigarette est également un comportement à part entière et sous-tend de nombreuses habitudes qui peuvent être aussi difficiles ou plus difficiles à changer que de se détacher de la dépendance à la nicotine [22].

Il existe de nombreux traitements efficaces pour aider les fumeurs à arrêter de fumer. Parmi eux, les produits de substitutions nicotiques (PSN) utilisant entre autres des gommes ou des patchs sont la première méthode de sevrage recommandée dans de nombreux pays à travers le monde [21]. L'utilisation des PSN augmente la probabilité d'abstinence à 6 mois de 70% par rapport au placebo [21]. L'utilisation de gomme ou de patchs fournit en effet un apport de nicotine qui aide à réduire les symptômes de sevrage. D'autres vecteurs de nicotine existent tels que les comprimés ou les vaporisateurs nasals qui peuvent fournir des doses de nicotine rapidement métabolisées afin d'aider à faire face aux envies soudaines. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent aussi aider le fumeur à lutter contre les cravings et à reconnaître les schémas personnels et environnementaux le menant à vouloir consommer [21, 24]. Certains médicaments ont également été développés afin de diminuer la compulsion et le besoin impérieux de fumer en agissant sur les voies de la dépendance [24]. La varénicline se fixe sur les récepteurs de la nicotine au niveau central tandis que le bupropion agit sur la voie de la dopamine [23]. Néanmoins, les médicaments sont loin d'être la solution parfaite à la dépendance à la nicotine [24]. En dépit de leur efficacité prouvée, ils peuvent avoir des effets secondaires graves qui ont un impact sur leur utilisation comme méthode de sevrage [24]. C'est dans ce contexte de lutte contre le tabac qu'ont été développés des inhalateurs de nicotine alternatifs, les cigarettes électroniques (CE ou EC). Contenant souvent de la nicotine mais n'utilisant pas la combustion pour la libérer des feuilles de tabac, l'utilisation de la cigarette électronique augmente de nos jours à un rythme préoccupant [25].

## **B. Les cigarettes électroniques (CE)**

### **1. Epidémiologie**

La première CE a été inventée en 2003 par le pharmacien chinois Hon Lik dont le père est décédé d'un cancer du poumon lié au tabac [26]. Elle a ensuite été introduite en 2004 sur le marché chinois en tant qu'alternative plus sûre aux cigarettes classiques [26]. Leur popularité croissante les a amenés sur le marché américain en 2007, où leur utilisation a continué d'augmenter avec un taux de croissance annuel de 115% entre 2009-2012 [25]. En 2018, le marché américain de la CE valait jusqu'à 5,5 milliards de dollars [25]. Les cigarettes électroniques sont de plus en plus populaires parmi les fumeurs de cigarettes qui ne peuvent / ne veulent pas cesser de fumer mais sont prêts à passer à des substituts du tabac moins nocifs [27]. Certaines organisations notables les vantent comme un outil efficace de sevrage tabagique, par exemple, l'autorité de santé publique anglaise (PHE) a suggéré qu'elles pourraient être considérées 95% moins nocives que les cigarettes classiques [26]. L'industrie de la CE continue toujours d'évoluer, de nouveaux produits étant développés et mis sur le marché. Alors que la consommation de cigarettes a diminué régulièrement au cours des deux dernières décennies [4], la consommation de cigarettes électroniques a augmenté rapidement pour atteindre 2,7% de la population française de plus de 15 ans, ce qui représente près de 2 millions de vapoteurs [28]).

### **2. Législation et politiques**

La Food and Drug Agency (FDA) a mis en garde dès 2010 contre les risques sanitaires des CE en les incluant dans la catégorie des dispositifs d'administration de médicaments [29], mais les politiques ont mis du temps à se développer et les fabricants ont fait de leur mieux pour conserver les CE en dehors d'un cadre législatif trop contraignant [29]. Plus de réglementation concernant la fabrication de ces dispositifs à rapidement été nécessaire afin que la variabilité entre les produits puisse être minimisée [29]. Par exemple, il a été démontré que certaines recharges de cigarettes électroniques annoncées sans nicotine contenaient en fait de la nicotine, avec des différences de concentrations allant parfois jusqu'à 50% par rapport à la quantité annoncée sur l'emballage [30]. Ce n'est que récemment que des lois ont vu le jour pour faire face à ce problème de santé émergent. En France, la vente aux mineurs n'a été interdite qu'en 2014 puis la publicité en 2016. Depuis, l'appareil est soumis aux mêmes règles de contrôle que tout autre produit du tabac dont l'interdiction dans les espaces publics [18, 31]. La nicotine est déjà approuvée pour une utilisation dans les aides au sevrage tabagique existantes telles que les patchs et la gomme [31]. Néanmoins, les cigarettes électroniques sont

considérées comme des « produits récréatifs » et aucun d'entre eux n'a été légalement approuvé en tant que « produit thérapeutique » ni n'a fait l'objet d'une demande d'AMM [31].

### 3. L'utilisation de la cigarette électronique parmi les jeunes

On ne sait pas à quel point les CE sont attrayantes pour les jeunes, et on craint qu'elles puissent provoquer une dépendance à la nicotine ou agir comme une passerelle vers le tabagisme [32]. En effet, la nicotine est une substance très addictive à laquelle les jeunes sont particulièrement sensibles [32, 33]. La nicotine est également connue pour modifier le développement du cerveau et peut affecter les capacités de concentration ainsi que la mémoire. [32] En 2013-2014, 81% des jeunes utilisateurs de cigarettes électroniques ont cité la disponibilité d'arômes attrayants comme principale raison de leur utilisation [34]. La plupart des jeunes ne sont pas conscients de la teneur en nicotine des cigarettes électroniques et sont potentiellement induits en erreur par leur image saine et leur goût attrayant [34]. Etant donné leur image favorable, on prévoit que les cigarettes électroniques seront bientôt le produit du tabac le plus couramment utilisé chez les jeunes [28]. Il est intéressant de noter que c'est déjà le cas aux USA [33]

### 4. Anatomie d'une cigarette électronique

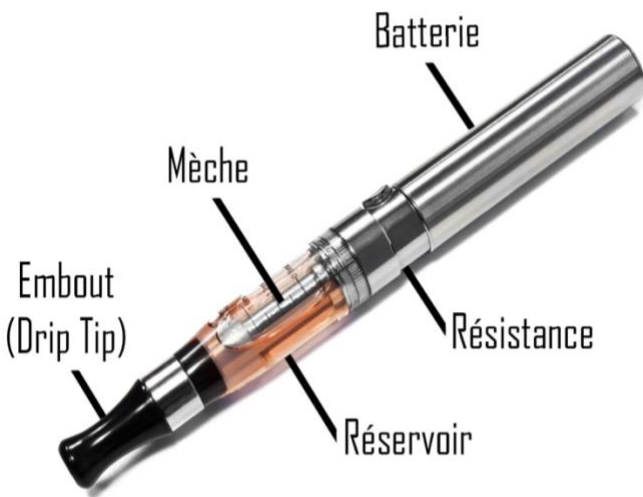


Figure 1 : Structure de la cigarette électronique (2<sup>ème</sup> génération)

Les CE sont constituées de trois composants principaux : une batterie ; un réservoir (rempli de e-liquid à base de glycérol et de propylène glycol) ; et une résistance (voir figure 1) [35]. Cette dernière est alimentée par la batterie, et s'allume lorsque l'utilisateur inhale, ce qui permet de vaporiser le e-liquid en le chauffant afin de créer un aérosol [35]. Lors de l'expiration, le contact de l'aérosol avec l'humidité de l'air induit la condensation de l'aérosol en fumée [35].

Depuis 2003, trois générations d'appareils ont été fabriquées (voir Figure 2) [31] Les cigarettes électroniques de première génération ressemblent à des cigarettes traditionnelles, elles sont bon

marché, facilement accessibles et souvent jetables mais n'ont pas eu le succès escompté. Contrairement aux CE de première génération qui utilisaient des ultrasons pour vaporiser le e-

liquid, la deuxième génération, contient un cartomiseur [36]. Le cartomiseur a été développé en 2009 et constitue la première technologie associant un équivalent de mèche, un réservoir et une résistance chauffante dans une seule et même unité [35]. La deuxième génération a tendance à être considérablement plus grande, rechargeable et dispose d'un réservoir et d'une batterie séparés. La troisième génération est encore plus grande que la seconde, plus personnalisable (taille, forme, quantité d'e-liquid) et la puissance de sortie peut être modifiée en modifiant notamment le voltage et la résistance [35]. L'évolution des CE a conduit à une amélioration de l'administration de nicotine pour atteindre un profil pharmacocinétique de plus en plus proche de celui des cigarettes combustibles [3] où les concentrations maximales de nicotine dans le sang sont atteintes en seulement 7 minutes [37] (voir figure 3). L'appareil le plus récent de la famille des cigarettes électroniques porte le nom de l'entreprise qui l'a conçu [38], JUUL. Il est arrivé sur le marché en juin 2015, produisant de la vapeur à partir de sel de nicotine au lieu de nicotine base. Avec la forme d'une clé USB, ils ont rapidement attiré les consommateurs, et en particulier les jeunes, pour la plupart ignorants de leur teneur en nicotine. [38]



Figure 2 : Différentes generations de e-cigarettes[2]

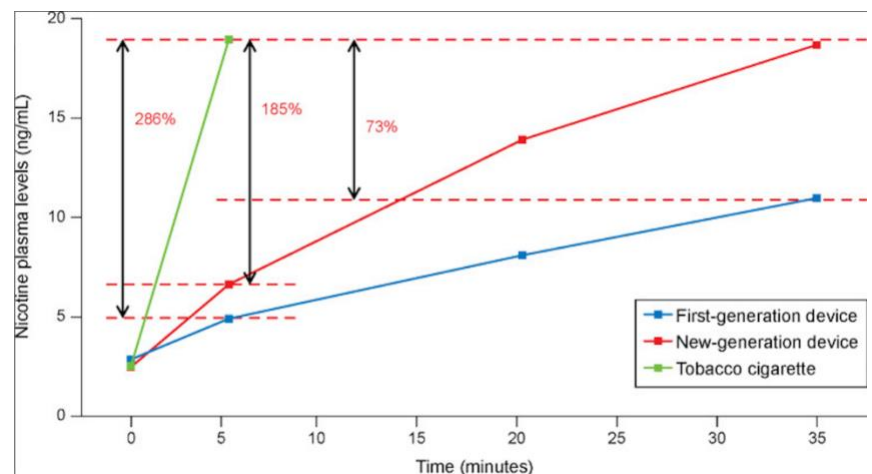


Figure 3: Évolution des profils de délivrance de nicotine [3]

## 5. Composition des émissions de cigarette électronique

### a) *Composition de l'e-liquid*

Le liquide (ou e-liquid) contenu dans le réservoir de la cigarette électronique est une solution à base de glycérol et/ou de propylène glycol, qui sont tous deux considérés comme sûrs lorsqu'ils sont ingérés [35]. Ils sont souvent utilisés comme supports aromatisants dans les produits alimentaires, les colorants alimentaires et les médicaments [39]. A ceci s'ajoute divers arômes, de l'eau distillée et souvent de la nicotine qui sont maintenus en suspension grâce à la base glycérol/propylène glycol [35]. La concentration de nicotine varie de 0 à 24 mg/mL avec diverses concentrations intermédiaires disponibles [39]. De plus, la production de l'aérosol nécessite de chauffer l'e-liquide, ce qui peut générer d'autres composants chimiques [39].

### b) *Composants de l'aérosol.*

La majorité des tests effectués initialement sur les cigarettes électroniques consistaient à analyser les produits chimiques directement présents dans l'e-liquid avant utilisation [35]. Cependant, cela ne suffit pas pour véritablement évaluer les propriétés toxiques de la vapeur de CE puisque de nombreux cancérogènes trouvés dans la vapeur de CE sont dus au processus de formation de l'aérosol, qui consiste à chauffer l'e-liquide à l'aide d'une bobine métallique incandescente [1]. La résistance peut atteindre des températures supérieures à 300 ° C [40] et, dans ces conditions, des réactions chimiques peuvent entraîner la formation de nouveaux composés [35]. Des centaines de substances chimiques et de microparticules connues pour être toxiques ou cancérigènes ont été identifiées dans les aérosols de cigarettes électroniques [1, 35]. Bien qu'en deçà des milliers de produits chimiques retrouvés dans la fumée du tabac, les groupes les plus importants de composés toxiques présents dans cette dernière peuvent aussi être retrouvés dans la vapeur de cigarette électronique [1]. Il existe des composés carbonylés (certains d'entre eux volatils et faisant donc partie de la très grande famille des composés organiques volatils (COV = chaque composé chimique contenant une chaîne carbonée et volatile à température ambiante)), des nitrosamines spécifiques du tabac (TSNA) et des métaux [1] (voir figure 4). Néanmoins, ils se retrouvent en quantité beaucoup plus faible que dans la fumée de cigarette [1].

COV et composés carbonylés : Les principaux composés carbonylés que l'on trouve dans les CE sont le formaldéhyde, une substance cancérogène connue (groupe 1 selon IACR [41]), l'acétaldéhyde (éventuellement cancérogène pour l'homme, groupe 2B IARC [41]), et l'acroléine, responsable de la toxicité cardiovasculaire et des propriétés irritantes [1].

Ces carbonyles sont des produits de dégradation thermique issus du propylène glycol et du glycérol présents dans le e-liquid [1]. Une étude a montré qu'une augmentation de la tension de



la batterie de 3,3 V à 4,8 V entraîne une augmentation considérable de la formation de formaldéhyde (x3) et d'acroléine (x10) [39]. Malgré cela, la concentration d'acroléine reste 15 fois plus faible dans la vapeur d'e-cig que dans la fumée de cigarette combustible [1]. Des composés organiques volatils, tels que le toluène et le xylène, ainsi que des hydrocarbures aromatiques polycycliques peuvent également être trouvés dans la fumée e-cig [1]. Ils ont également des propriétés cancérigènes connues [1]

TSNA et métaux: Des nitrosamines spécifiques du tabac telles que NNN (N-Nitrosornicotine) et NNK (nitrosamine cétone dérivée de la nicotine) ont également été retrouvées dans la vapeur

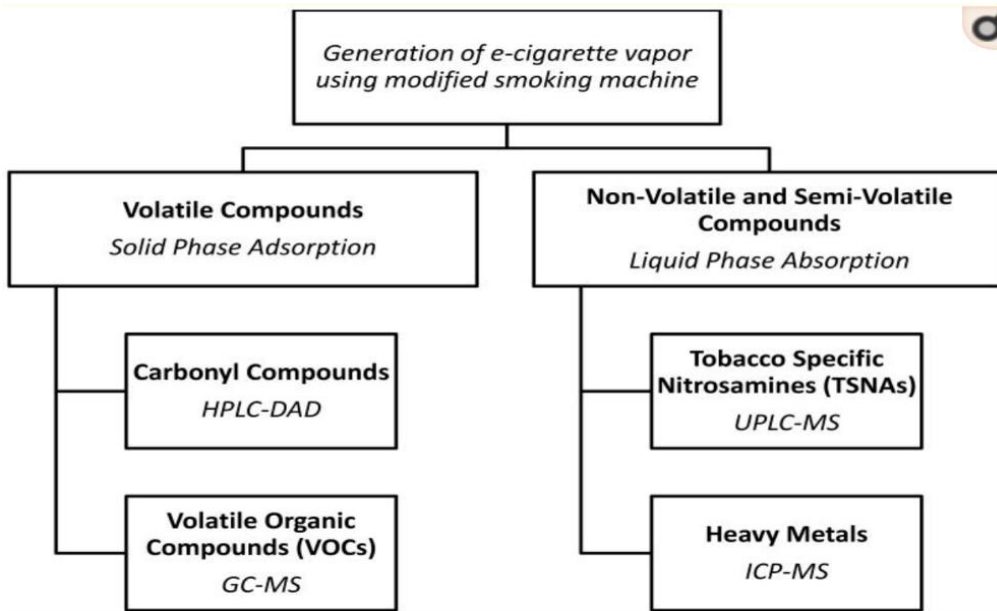


Figure 4 : composition de l'aérosol produit par une cigarette électronique [1]

de CE [1]. Ces substances sont dérivées de la nicotine et ont des propriétés cancérigènes connues [1]. Même si leur concentration semble 40 à 380 fois moins importante que dans la fumée de cigarette [1], les concentrations de TSNA doivent être surveillées car elles sont considérées comme l'un des composés les plus cancérigènes de la fumée de tabac [1]. Les métaux, cadmium, chrome, plomb, nickel, argent, étain et silicates [42] ont aussi été retrouvés dans la vapeur de CE [1] et leur présence semble être due à la bobine utilisée pour vaporiser l'e-liquide [1]. Ces métaux ont des propriétés cardiotoxiques connues [35]

Autres : la vapeur de cigarette électronique contient des centaines de produits chimiques différents, mais nous mentionnerons ici ceux qui ont un impact potentiel sur la santé. On retrouve, entre autres, des radicaux libres responsables de cassures d'ADN et des gaz toxiques tels que le monoxyde de carbone, l'ammoniac et le dioxyde de soufre, qui sont tous

des toxiques cancérigènes et cardiovasculaires. [1] La cigarette électronique émet également des microparticules [39]. L'aérosol inhalé par l'utilisateur est composé de deux phases, l'une constituée de gaz et l'autre constituée de microgouttelettes contenant des composés non volatils [39]. Les particules générées par les cigarettes électroniques auraient une distribution de taille bimodale, comprenant à la fois des nanoparticules et des microparticules ayant une taille similaire à celle retrouvées dans la fumée de cigarette classique [35]. La toxicité des nanoparticules ainsi que des microparticules est encore aujourd'hui insuffisamment connue mais nous savons qu'elles peuvent se propager par voie hématogène dans tout l'organisme et être inhalées par des fumeurs passifs [35].

En résumé, la vapeur de CE est loin d'être une simple vapeur d'eau et d'avantage de recherches sont nécessaires concernant ses effets physiologiques et ses effets potentiels sur la santé

## 6. La cigarette électronique comme outil de sevrage tabagique

Chez les fumeurs, les raisons les plus fréquemment citées pour l'utilisation de la CE sont les avantages en termes de santé par rapport aux cigarettes classiques, suivies de l'aide au sevrage tabagique [43]. Compte tenu des produits de combustion présents dans les cigarettes classiques et de leur impact dramatique sur la santé, la plupart des fumeurs considèrent les cigarettes électroniques comme un moyen plus sûr de poursuivre leur consommation de nicotine [27]. Ils ont même la possibilité de diminuer progressivement la concentration en nicotine du e-liquid et ainsi éviter les symptômes de sevrages liés à l'abstinence [24]. Bien que la CE semble présenter de nombreux atouts en tant qu'outil de sevrage, la réalité est plus complexe que cela. Sept revues systématiques avec méta-analyses ont été réalisées ces dernières années afin d'évaluer l'efficacité des cigarettes électroniques comme méthode de sevrage [24]. Cependant, leurs résultats sont inconsistants et insuffisants pour affirmer la supériorité de la CE par rapport aux traitements de substitution nicotinique classiques [24]. Ces études permettent seulement de constater que l'utilisation de la CE est associée à une réduction de la consommation de cigarettes classiques.

L'usage combiné de la CE et de la cigarette classique à seul fin de réduire sa consommation de cigarettes sans l'arrêter totalement est devenu relativement courant en France et concerne aujourd'hui 40% des usagers de cigarette électronique. Ce type d'usage est particulièrement inquiétant surtout s'il est envisagé sur le long terme car une diminution partielle de la consommation de cigarettes conventionnelles ne réduit pas le risque cardiovasculaire et n'a qu'un impact modeste sur le risque de cancer. [35]

## 7. Effets sur la santé

Les effets physiologiques immédiats de la CE font actuellement l'objet de nombreuses études [44-46] mais de nombreux produits chimiques présents dans la fumée de CE manquent encore de données fiables. Étant relativement nouvelle sur le marché, l'effet sur la santé d'un usage prolongé de la cigarette électronique sur des dizaines d'années est encore plus difficile à prévoir. Il est déjà connu que l'exposition aux e-liquids, y compris l'ingestion accidentelle, le contact direct avec les yeux ou l'exposition cutanée, peuvent entraîner des effets néfastes sur la santé tels que vomissements, diarrhée et palpitations, tous étant des symptômes d'intoxication à la nicotine [31]. Il a également été démontré que les utilisateurs chroniques de CE présentent une hyperactivité sympathique de repos et une sensibilité accrue au stress oxydatif [44], toutes deux associées à une morbidité cardiovasculaire accrue [47]. Une étude récente a révélé que la consommation de CE était significativement associée au risque d'infarctus du myocarde, même après ajustement sur la consommation de cigarettes classiques et d'autres facteurs de risque cardiovasculaires [48]. Des associations ont également été observées entre la BPCO et la consommation de cigarettes électroniques parmi une vaste cohorte d'adultes américains [49]. Cependant, comme ces études sont des études observationnelles, il est encore trop tôt pour savoir s'il existe un lien de causalité entre la CE et la BPCO ou les maladies cardiovasculaires. Néanmoins, comprendre l'effet physiologique aigu des CE est déterminant pour émettre des hypothèses sur leurs potentiels effets à long terme.

## 8. Impact physiologique immédiat

L'effet de la consommation de CE sur les paramètres physiologiques a fait l'objet de plusieurs études récentes, avec la conclusion générale que les effets aigus semblent moins prononcés que ceux observés après la consommation de cigarettes [50]. Cependant, un certain nombre de composants de la vapeur de CE doivent encore être évalués. Les études animales, ainsi que les études in vitro, ont été contradictoires. Par exemple, certaines d'entre elles ont montré une inflammation systémique induite par la CE avec fibrose tissulaire, toxicité cardiovasculaire et dommages à l'ADN [51, 52], tandis que d'autres n'observent aucune mutagénicité spécifique [53]. En se concentrant sur les études humaines, la consommation de CE semble avoir des effets cardiovasculaires négatifs importants, tels qu'un dysfonctionnement vasculaire (augmentation de la pression artérielle, dysfonctionnement endothélial), un dysfonctionnement plaquettaire, une modification du métabolisme lipidique et une résistance accrue à l'insuline [42]. Malgré le rôle potentiel de la nicotine dans ces effets (comme détaillé dans la section sur la

fumée de tabac), ce n'est pas le seul produit chimique de la CE à avoir une toxicité cardiovasculaire. Acroléine et aldéhydes, également présent dans la fumée de tabac, peuvent entraîner un risque accru d'ischémie myocardique et de décès d'origine cardiovasculaire. [42] L'exposition aux aérosols de CE génère également des radicaux libres, et cette exposition aux radicaux libres est connue pour être impliquée dans la cancérogenèse par le biais de cassure d'ADN. [54]. Selon certaines études, la consommation de cigarettes électroniques serait également associée à des effets pulmonaires négatifs tels qu'une augmentation des résistances pulmonaires, une augmentation de l'hyperréactivité et de l'inflammation des voies respiratoires [45] et une toux. Enfin, l'usage de la cigarette électronique pourrait avoir un effet sympathomimétique probablement attribuable à la nicotine inhalée [44] et pourrait conduire à de multiples modifications physiologiques compte tenu de la large implication du système nerveux autonome dans l'homéostasie.

## II. Rationnel , objectif et hypothèses

En résumé, malgré des études positives en faveur d'un impact physiologique de la CE sur de nombreux paramètres, nombreuses sont aussi les études qui concluent à l'absence d'effet significatif. Les preuves obtenues en faveur d'un impact physiologique significatif proviennent d'études de petite taille avec des résultats variables et il y a un réel besoin de synthétiser la littérature. De nombreuses études se sont concentrées sur l'effet in vitro des e-liquid, des études animales ou des réponses des participants aux questionnaires pour évaluer subjectivement les effets de la CE. Alors que de nombreuses études publiées sur les effets aigus de la cigarette électronique semblent manquer de puissance pour atteindre le seuil de significativité statistique et démasquer un éventuel effet délétère de ce dispositif, une méta analyse pourrait permettre de surmonter cette limite.

À notre connaissance, c'est la première fois qu'une revue systématique avec méta-analyse sera menée sur ce sujet. Cette revue systématique nous permettra de résumer les connaissances existantes sur les effets aigus de la CE chez l'homme en termes de changements cardiovasculaires, respiratoires et hématologiques.

Au regard des récentes études publiées et des connaissances déjà disponibles dans ce domaine, nous émettons l'hypothèse que nous verrons un effet comparable en termes de direction et peut être aussi de magnitude entre la fumée de tabac et celle de cigarette électronique sur le plan cardiovasculaire, respiratoire et hématologique.

### III. Manuscript

#### **Acute physiological effects of Electronic Cigarettes in humans: a systematic review and Meta-Analysis**

Florent Larue, MD, MSc(c), Tasfia Tasbih MD MSc(c), Paula Ribeiro PhD, Kim Lavoie PhD,  
Simon Bacon PhD

## A. Abstract

**Importance:** Electronic cigarettes (e-cigs/ EC) are widely used devices that were initially created to aid in smoking cessation. However, their acute physiological effects are unclear and there have been a number of e-cig and vaping acute lung injury (EVALI) events recently reported.

**Objective:** To conduct a systematic review and meta-analysis of articles assessing acute physiological effects, i.e., cardiovascular, respiratory or blood-based responses, of e-cig in humans.

**Data Sources:** PubMed, Web of Science, Cochrane and Scopus databases were searched for published articles until 20<sup>th</sup> May 2020.

**Study Selection:** English or French peer-reviewed articles measuring at least one physiological parameter before and after using an e-cig.

**Data extraction and synthesis:** This study followed PRISMA guidelines and assessed article quality using the Downs and Black checklist. Independent extraction was conducted by two reviewers. Data were pooled using random effect models. Sensitivity analysis and meta-regression were performed to explore heterogeneity.

**Main outcomes:** Systolic and diastolic blood pressure, heart rate, augmentation index (AIx75), fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), and spirometry were the most frequently assessed parameters and were therefore chosen for meta-analyses.

**Results:** Of 17102 articles screened, 37 articles were included for the qualitative synthesis, and 23 articles (800 patients) were included in the meta-analysis. Acute use of nicotine e-cig was associated with increased heart rate (SMD=0.51; 95%CI 0.34-0.68), systolic blood pressure (SMD=0.33; 95%CI 0.13 -0.52), diastolic blood pressure (SMD=0.50; 95%CI 0.26-0.73), and augmentation index AIx75 (SMD=0.580; 95%CI 0.220- 0.941), along with a decrease in FeNO (SMD=-0.327 ; 95%CI -0.599 – -0.055). E-cig exposure wasn't associated with significant changes in any spirometry measure.

**Conclusions and Relevance:** Acute use of nicotine e-cigs was associated with significant cardiovascular and respiratory responses. Despite being considered safe, these devices have a physiological impact that need to be further explored especially in term of long-term consequences

## B. Background

Tobacco consumption is a major public health issue with an estimated 8 million deaths per year worldwide attributed to tobacco [55]. The negative impact of smoking is partly due to the numerous toxic substances coming from the combustion process of tobacco leaves [6], leading to serious health outcomes such as cancer, COPD, and cardiovascular disease, impairing not only life expectancy but also quality of life [6, 9]. At present, with 1.1 billion smokers worldwide [4], smoking cessation continues to be a key public health focus.

Electronic cigarettes (e-cigs) were invented in 2003 as a potential smoking cessation aid [35]. They use a battery to heat a metallic coil, turning 'e-liquids' into a smoke-like vapor [35]. This e-liquid is usually a mixture of propylene glycol, glycerol, various flavoring, and quite often nicotine, which is turned into an aerosol without the tar found in combustible cigarettes [35]. Despite the lack of evidence of its innocuity [2, 56, 57] and the inconsistent results concerning its efficacy for smoking cessation [58], these devices have attracted a lot of consumers including both smokers and non-smokers [59]. The number of e-cig users worldwide is rising considerably, from 35 millions in 2016, to an expected 55 millions by 2021 [60]. The popularity of this device is especially concerning among youth. In the USA, the proportion of high school students vaping increased significantly in 3 years going from 11.7% in 2017 to 19.6% in 2020 [61]. In term of worldwide vaping sales, they are expected to triple between 2018 and 2023, reaching over 40 billion dollars [62].

E-cig vapors are likely to be less toxic than cigarette smoke, but there is insufficient data to quantify the precise level of risk associated with them [63]. The WHO stated in 2019 that e-cigs are "undoubtedly harmful" and should, therefore, be subject to regulation [64]. The identification and rapid rise in the rates of Electronic-cigarette or Vapor Associated Lung Injury (EVALI) provide a stark warning about the potential negative health impacts of e-cigs [65]. As of April 2020, there were 2,807 hospitalizations and 68 deaths due to EVALI, most of which were in young adults [66]. Although vitamin E acetate seemed strongly linked to the EVALI outbreak [67], it is impossible to rule out the role of other chemicals found in e-cig [65]. Among them, flavors is a broad unregulated category which elicit questions upon its innocuity [68]. As an example, diacetyl which has been found in 75% of e-cig flavor additives [69] is thought to lead to Bronchitis obliterans, also known as Popcorn Lung [70]. Some studies also warned about the presence of authentic toxicant in e-cig vapor such as heavy metals, carbonyls, acrolein, Tobacco Specific Nitrosamines (TSNA's), and free radicals which have all been found in the e-

cig vapor [1, 54]. As a consequence of these discoveries, evidence of negative physiological effects have been increasingly observed among e-cig users [31, 45, 52]. Despite this growing evidence, this is to our knowledge, the first systematic review and series of meta-analyses to assess multiple physiological effects of acute e-cig usage in humans.

## **C. Methods**

This systematic review followed the PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) guidelines [71], and the protocol was registered in PROSPERO (CRD42017062693).

### **1. Inclusion and exclusion**

We selected English and French original peer-reviewed studies that reported physiological data on cardiovascular, respiratory, blood-based markers both before and after active e-cig vaping among human participants. Data on combustible cigarette comparison arms were also included, but studies focused only on combustible cigarette use were excluded.

### **2. Study search and Screening**

Four databases (PubMed, Web of Science, Scopus and Cochrane Library) were searched. The search terms as well as the detailed search strategy used for each database can be found in supplementary material (eBox). An initial search was conducted on all studies up to January 2019, this was updated to include all studies up to May 20<sup>th</sup>, 2020. Reviewers were not blinded to the journal of publication, author names, or their institutions. The Screening and full-text assessment was performed by two independent reviewers (FL and TT). In cases of discrepancy, a third reviewer (SB) resolved disagreements. Endnote software (Thomson Reuters) was used for all steps.

### **3. Data extraction**

Data extraction was done by two reviewers independently using a standardized extraction sheet developed for the project. The following data were extracted: general characteristics of the studies; population characteristics; smoking protocol; and the outcomes of interest. The outcomes included the following physiological parameters: cardiovascular; respiratory; and blood-based responses. In cases of missing data, study authors were contacted by e-mail, with up to two reminders sent one week apart.



#### 4. Quality assessment

Study quality was evaluated independently by two reviewers using the Downs and Black Checklist [72] which was adapted for acute laboratory study design. A total of 13/27 items with the following subscales (reporting, external validity, and internal validity) were assessed. Inter-reviewer agreement was 90% and discrepancies were resolved by consensus.

#### 5. Data analysis

A minimum of 4 studies measuring an outcome of interest was required to conduct a meta-analysis, which ensures more reliable results and corresponds to standards found in the literature [73]. Three different smoking groups were created for analysis: e-cig with nicotine (EC+), e-cig without nicotine (EC-) and combustible cigarette (CC). Imputation or transformation methods were used for studies that reported confidence intervals or interquartile. Data analyses were performed using comprehensive meta-analysis software (CMA, Biostat Inc.), random-effects models were used for overall effects. Standardized Mean Difference (SMD), with 95% confidence intervals (CI), between pre and post smoking outcomes were calculated. According to Cohen's recommendation [74], effect sizes were considered as small (0.2 - 0.4), moderate (0.5 - 0.8), or large ( $\geq 0.8$ ).

Statistical heterogeneity was explored using the  $I^2$  test, Q values, sensitivity analysis, and meta-regression techniques. Possible moderators such as study design, health status, flavors, nicotine content, and time between the end of vaping and first post-vaping measure of the outcome were explored. To identify potential publication bias, a contour-enhanced funnel plot of each trial's effect size against the standard error was created [75-77]. Funnel plot asymmetry was evaluated using Begg and Egger's test, and a significant publication bias was considered if  $P$  value was  $<0.10$ [76].

### **D. Results**

#### 1. Study selection

Of 17102 articles, 8964 articles were screened, of which 68 eligible articles were extracted for full-text review. From those articles, 31 articles were excluded (see Figure 1), leaving 37 included articles in the qualitative analysis. Twelve authors were contacted for missing data and among the eight that answered, five authors provided us with useful data. Finally, a total of 23 articles (800 patients), were eligible to be included in meta-analyses.

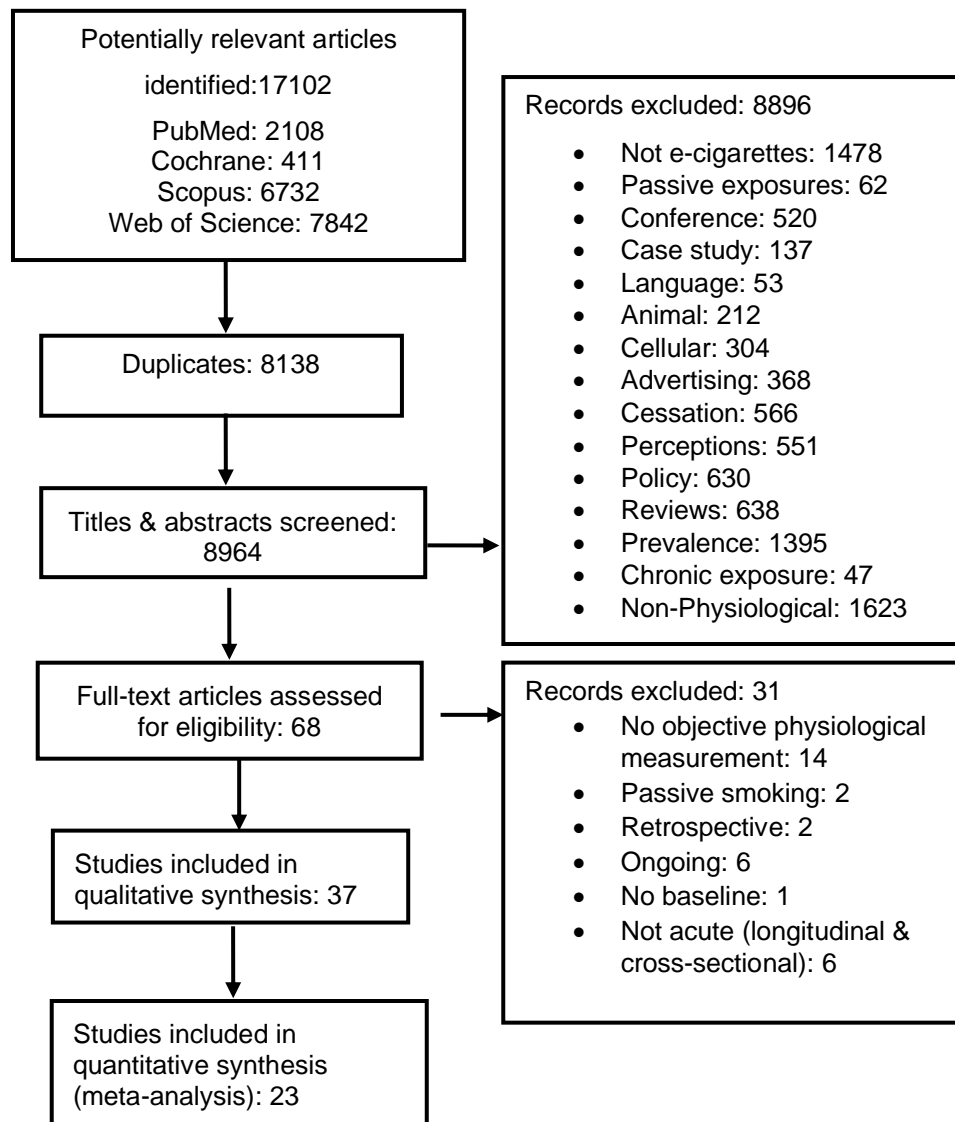


Figure 1: Flow Diagram for the study selection process for the systematic review & meta-analysis

## 2. Study characteristics

Among the 23 studies included in our meta-analyses, 500 patients were exposed to EC+, 338 patients to EC- and 339 to a combustible cigarette. As indicated in eTable 1, 80% of the included studies were cross-over studies and the rest of the studies were randomized parallel-group studies. The average mean age in the studies was 29.8 (range 22.2 - 40.4), with nearly 50% of participants being women. The majority of studies included healthy participants (91%) with three studies including patients with mild asthma and one including patients with COPD. The majority of studies only included current smokers (60%). However, seven studies only

included non-smokers, seven included both smokers and non-smokers, and one only included previous smokers.

### 3. Smoking protocols

Included studies used different brands of e-cigs with different nicotine concentrations (0 mg/ml to 36 mg/ml). Variations in terms of propylene glycol/glycerol ratio (PG/GLY) as well as flavors of e-liquid were observed, and the most frequently used e-liquids were 70/30 (PG/GLY) with tobacco flavor. This was consistent with the most frequently used e-liquids among adults and especially smokers [78]. The average number of e-cig puffs was between 9 to 180 puffs with the duration of e-cig smoking ranging from 3 to 30 mins. The first post-inhalation assessment of the physiological outcome of interest occurred between 1 and 30 minutes post-smoking. Some studies also compared the effects of e-cigs to a combustible cigarette (0.6mg nicotine on average), sham vaping (e-cig turned off or without e-liquid) or heated not burn product. However, some of the studies (12/34 studies) did not provide specific information on smoking protocol. Details of the smoking protocols can be found in eTable 2.

### 4. Meta-analysis results

A synthesis of all meta-analysis results including heterogeneity results can be found in Table 1

#### **Cardiovascular responses**

A total of 18 studies measured different cardiovascular responses to e-cigs (see eTable 3,4,5). From these there was enough data to conduct meta-analyses for: heart rate (HR); systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP); and augmentation index adjusted for heart rate (Alx75). There was a significant increase in heart rate following acute smoking of EC+, with an average moderate effect size (SMD= 0.51; 95% CI 0.34-0.68) which was similar to acute combustible cigarette smoking (SMD= 0.63; 95% CI 0.50- 0.75) [16, 44, 79-88], see Figure2. Significant increases in systolic (SBP: SMD= 0.33; 95% CI 0.13 -0.52) and diastolic blood pressure (DBP: SMD= 0.50; 95% CI 0.26-0.73) were also found in response to EC+, which were comparable in magnitude to CC (SBP: SMD= 0.34; 95% CI -0.12-0.56 and DBP: SMD= 0.50; 95%CI 0.16- 0.83), see Figures 3 and 4. Heart rate and blood pressure did not change in response to EC-. Augmentation index (Alx 75), a measurement of systemic arterial stiffness, was also found to increase with a moderate effect size (SMD= 0.58; 95% CI 0.22- 0.94) after acute smoking of EC+, whereas no significant effect was found after CC (SMD= 0.13; 95% CI -0.17- 0.43) nor EC- smoking (SMD= 0.18; 95% CI -0.05- 0.38) (Figure 5). Heterogeneity concerning e-cig's results was high with  $I^2 > 50$  for every parameter except Alx75 ( $I^2 = 31.77$  with EC-). See Table 1 for overall results on heterogeneity.

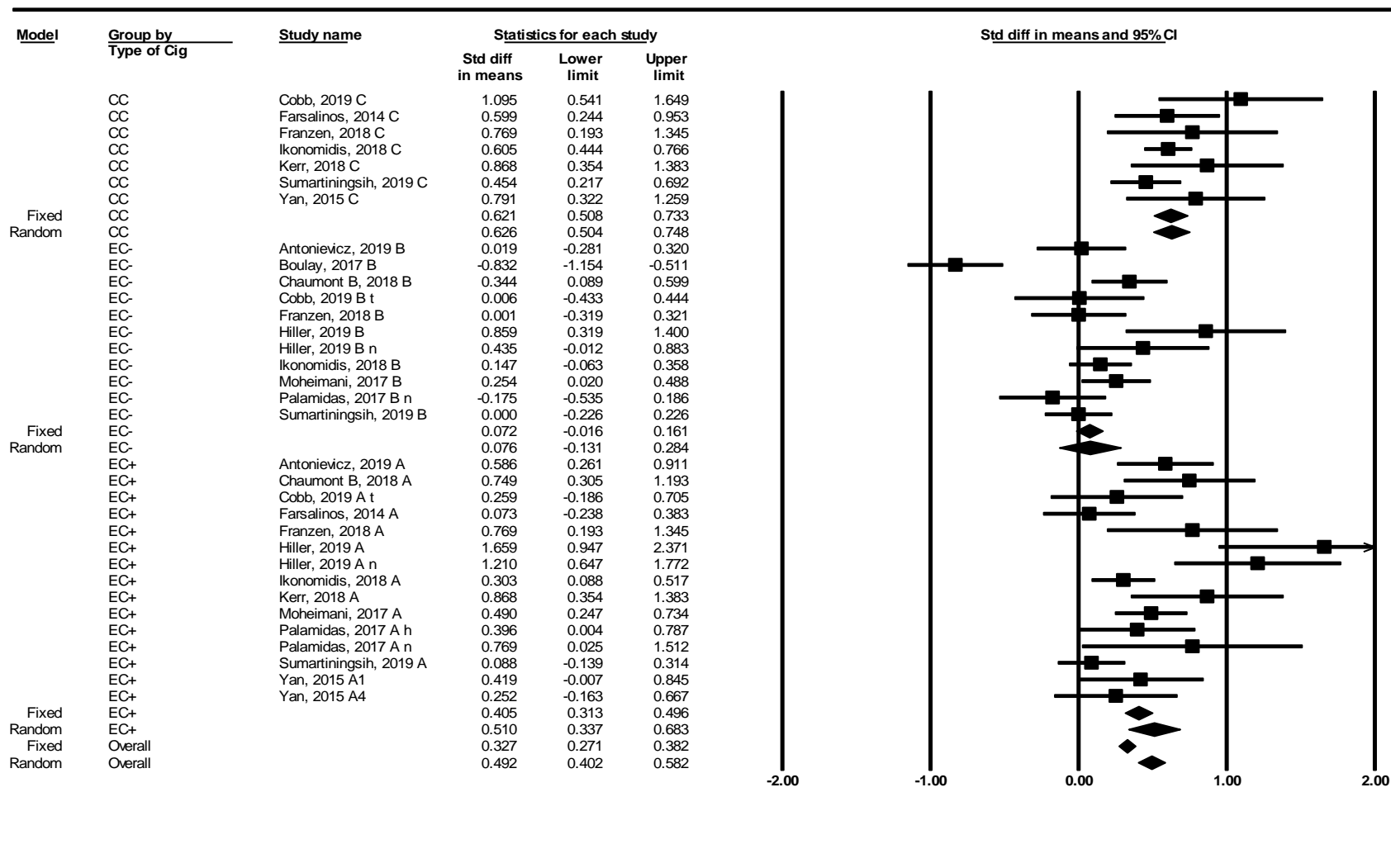


Figure 2: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring heart rate (HR).

Overall test for heterogeneity:  $I^2 = 80\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $df (Q) = 20.14$

((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies. A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette); h= healthy smoker group; n= non-smoker group; t= tobacco flavored EC; Yan, 2015 A1, A4= different nicotine & PG/GLY conc. of e-liquid)).

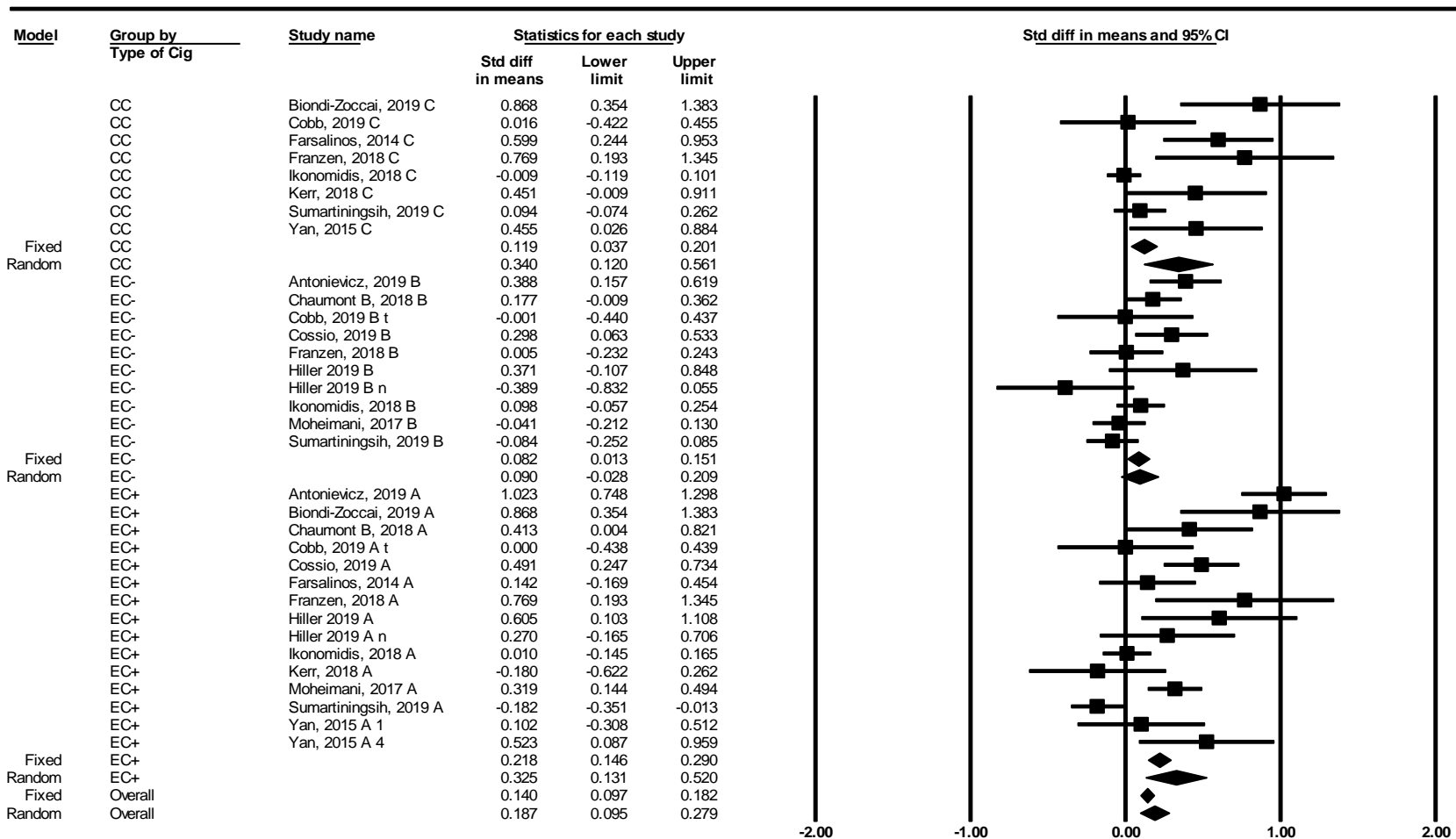


Figure 3: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring systolic blood pressure (SBP)

Overall test for heterogeneity:  $I^2 = 78\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $df(Q) = 6.33$

((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies. A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette); t= tobacco flavored EC; Yan, 2015 A1, A4= different nicotine & PG/GLY conc. of EC)).

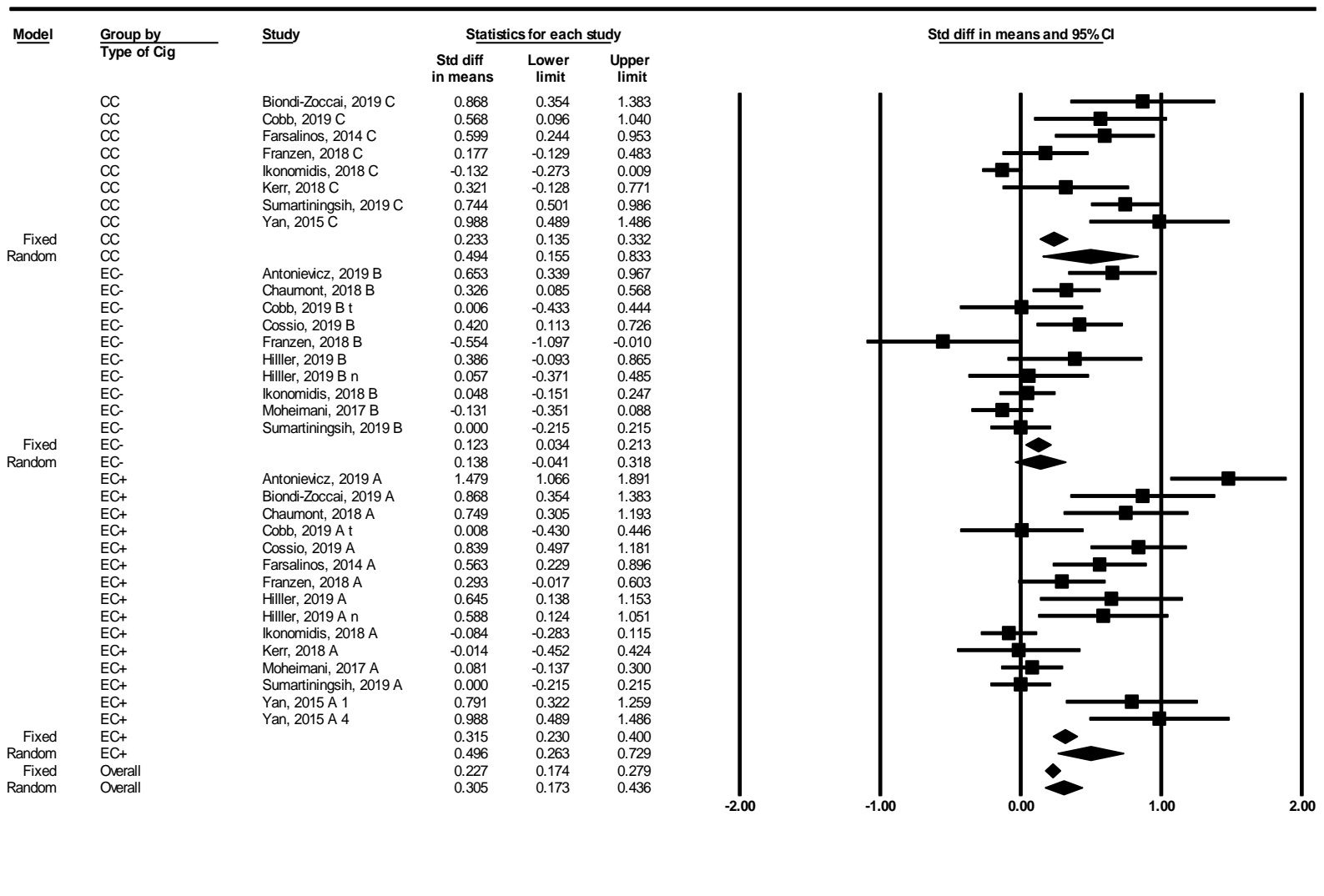


Figure 4: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring diastolic blood pressure (DBP)

Overall test for heterogeneity:  $I^2 = 84\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $df(Q) = 7.08$  (Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies. A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette; t= tobacco flavored EC; Yan, 2015 A1, A4= different nicotine & PG/GLY conc. of EC)).

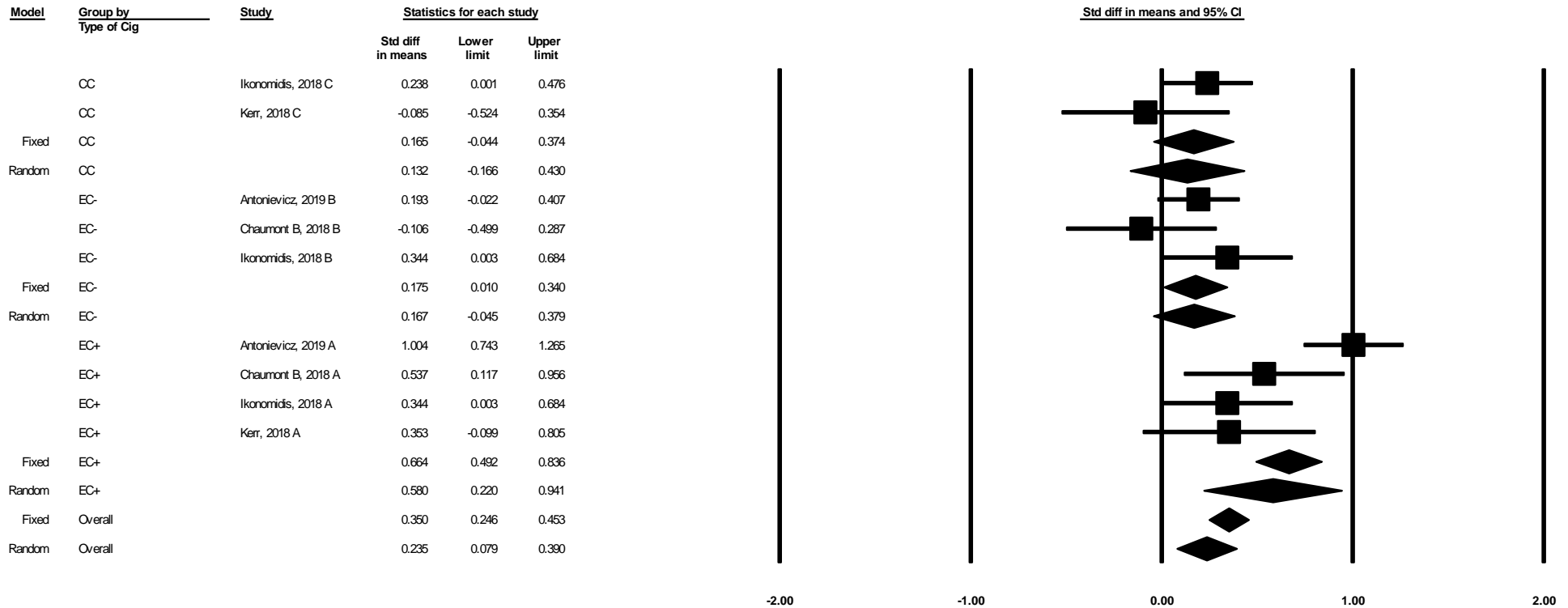


Figure 5: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring augmentation index adjusted for heart rate (Aix 75).

((Overall test for heterogeneity:  $I^2 = 78\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $df (Q) = 4.37$ )

Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies.

A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette)).

## Respiratory responses

A total of 16 studies measured different respiratory responses (eTable 6 and 7). From these, there was enough data to conduct meta-analyses for: forced expiratory volume in one second (FEV1); forced vital capacity (FVC); Tiffeneau's Ratio (FEV1/FVC); and fractional exhaled nitric oxide (FeNO). There were no statistically significant changes to FEV1 (SMD= -0.15; 95%CI -0.32-0.01), FVC (SMD = -0.08, CI95% -0.28 - 0.11) nor FEV1/FVC ((SMD=0.001 95%CI -0.31 - 0.31) in response to EC+. Likewise, there were no changes in these measures to EC-. In contrast, CC usage was associated with significant decreases in FEV1 (SMD= -0.44; 95%CI -0.66 - -0.22) and FEV1/FVC (SMD= -0.31; 95% CI -0.51- -0.11). Detail of these results can be found in eFigure 1,2 and 3. As seen in Figure 6, FeNO decreased in response to EC+ (SMD= -0.33; 95%CI -0.60 - -0.06) and CC (SMD= -0.76; 95%CI -1.06- -0.46), with no changes seen in response to EC- (SMD= -0.17; 95%CI= -0.51-0.18). Heterogeneity concerning e-cig's results was low for FEV1( $I^2=20.83$ (EC+)) and FVC ( $I^2=0.0$ ) and high for FeNO and FEV1/FVC with  $I^2>50$  (see Table 1 for overall results on heterogeneity).

## 5. Blood-based responses and qualitative synthesis of the results

Eleven studies looked at hematological responses to smoking e-cigarettes, though no parameter had enough data for meta-analyses. EC+ seemed to induce hematological changes such as endothelial dysfunction[16, 81, 89-91], oxidative stress [44, 81, 85, 89, 91, 92] as well as an increase in pro-thrombotic state [93, 94] and inflammatory levels[92]. The detail of the hematological impact of e-cig can all be found in eTable 8.

In addition to hematological changes, multiple other physiological changes were identified in qualitative synthesis (eTable 4-5-7) though none had enough data for meta-analyses. The following are some of the key highlights that were identified from these studies. Four studies found an increase in arterial stiffness through pulse wave velocity increase, after EC+ consumption[81, 84, 85, 95], two studies found an decrease in flow mediated dilation, suggesting endothelial dysfunction [89, 91], two studies reported an impact on autonomic nervous system in favor of a sympathetic activation through muscle sympathetic nerve activity (MSNA) [96] and heart rate variability [44] changes. Among the respiratory changes, some studies found a significant respiratory dysfunction with an increase in respiratory resistance [86, 95, 97] after EC+ and a significant decrease in oxygen saturation after vaping EC- [90].



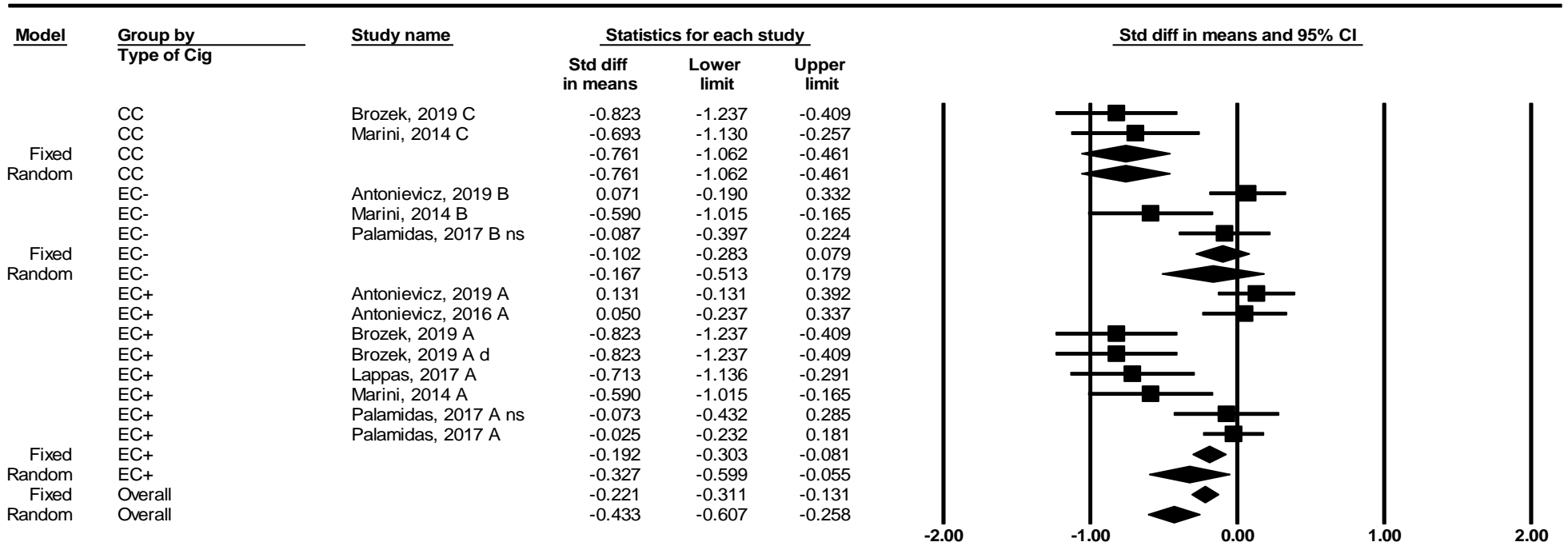


Figure 6: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring fractional exhaled nitric oxide (FeNO)

Overall test for heterogeneity:  $I^2 = 80\%$ ;  $p < 0.001$ ;  $df (Q) = 7.44$

((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies.

A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette; d= dual smokers (both CC & EC); ns= non-smoker)).

## 6. Sensitivity analyses and meta-regression

We performed meta-regression to explore heterogeneity for HR, SBP and DBP to investigate the impact of time before first outcome measurement and e-liquid's nicotine concentration (eFigure 4). We could not include other parameters due to lack of adequate information. Significant and positive correlation was found between e-liquid nicotine concentration and HR response ( $R^2$  analogue = 0.17,  $p < .001$ ), Sensitivity analysis removing diseases and flavors didn't impact either the direction nor the intensity of the physiological changes observed.

## 7. Quality (Risk of Bias) and Publication bias assessment

Scores on the modified Downs and Black Checklist ranged from 7 to 13 (out of 13), with 29 studies scoring 10 or above which is considered as good/ excellent quality of the studies (see eTable 1). The three areas of greatest concern were where articles did not report: if the individual measuring the outcomes was blinded or not (68%); if there were probable adverse events during the studies (60%) and the source of the participants (32%).

To illustrate the potential for publication bias, we explored the most reported cardiovascular and respiratory measures (HR and FeNO). The funnel plot for HR was symmetrical (eFigure 5 ; Egger's regression two tailed  $p = .13$ ), but this wasn't the case for FeNO (eFigure 5: Egger's regression two tailed  $p < .001$ ). Nevertheless, less studies were included for FeNO than for HR and the visual analysis was symmetrical (see eFigure 5). The risk of publication bias in this meta-analysis is therefore low for cardiovascular measures and probably also for the respiratory ones although the few numbers of studies included makes it difficult to assess precisely.

Table 1: Meta-analysis results with pooled effects (SMD) and 95% CI of cardiovascular and respiratory outcomes

Outcomes & smoking conditions	Sample size (n)	No.of studies	SMD	95 % CI	p	Heterogeneity		
						I <sup>2</sup> (%)	Q	p
<b>HR</b>								
Overall	786	33	0.50	0.40 - 0.58	<0.01	80.10	20.14	<0.01
EC+	347	15	0.51	0.34 - 0.68	<0.01	67.48	43.05	<0.01
EC-	230	11	0.08	-0.13 - 0.28	0.47	80.32	50.81	<0.01
CC	209	7	0.63	0.50 - 0.75	<0.01	6.20	6.40	0.38
<b>SBP</b>								
Overall	822	33	0.19	0.10 – 0.28	<0.01	78.24	6.33	0.04
EC+	347	15	0.34	0.13 -0.52	<0.01	83.84	86.65	<0.01

Outcomes & smoking conditions	Sample size (n)	No.of studies	SMD	95 % CI	p	Heterogeneity		
						I <sup>2</sup> (%)	Q	p
EC-	243	10	0.09	-0.03- 0.21	0.14	60.88	23.00	0.06
CC	232	8	0.34	0.12- 0.56	<0.01	76.62	29.94	<0.01
<b>DBP</b>								
<b>Overall</b>	822	33	0.31	0.17- 0.44	<0.01	84.04	7.08	0.03
EC+	347	15	0.50	0.26- 0.73	<0.01	85.40	95.88	<0.01
EC-	243	10	0.14	-0.04 – 0.32	0.13	71.62	31.72	<0.01
CC	232	8	0.50	0.16- 0.83	<0.01	89.00	63.67	<0.01
<b>Alx75</b>								
<b>Overall</b>	260	9	0.24	0.08-0.40	<0.01	78.26	4.37	0.11
EC+	95	4	0.58	0.22-0.94	<0.01	75.23	12.11	0.01
EC-	75	3	0.17	-0.05- 0.38	0.12	31.77	2.93	0.23
CC	90	2	0.13	-0.17- 0.43	0.39	37.88	1.61	0.21
<b>FEV1</b>								
<b>Overall</b>	313	15	-0.27	-0.38- -0.14	<0.01	51.40	4.32	0.12
EC+	132	6	-0.15	-0.32- 0.01	0.07	20.83	6.32	0.28
EC-	81	5	-0.29	-0.60- 0.01	0.06	69.04	12.92	0.01
CC	100	4	-0.44	-0.66- -0.22	<0.01	10.50	3.35	0.34
<b>FVC</b>								
<b>Overall</b>	220	10	-0.10	-0.21- 0.02	0.11	<0.01	0.33	0.85
EC+	97	4	-0.08	-0.28- 0.11	0.40	<0.01	1.04	0.79
EC-	43	3	-0.07	-0.27- 0.13	0.50	<0.01	1.86	0.40
CC	80	3	-0.16	-0.40-0.08	0.20	<0.01	0.16	0.92
<b>FEV1/FVC</b>								
<b>Overall</b>	283	13	-0.24	-0.40- -0.07	0.01	70.58	3.32	0.20
EC+	117	5	0.001	-0.31- 0.31	0.99	68.38	12.65	0.01
EC-	66	4	-0.48	-1.09- 0.12	0.12	86.41	22.08	<0.01
CC	100	4	-0.31	-0.51- -0.11	<0.01	<0.01	1.16	0.76
<b>FeNO</b>								
<b>Overall</b>	350	13	-0.43	-0.61- -0.26	<0.01	79.96	7.44	0.02
EC+	207	8	-0.33	-0.60- -0.06	0.02	81.50	38.57	<0.01
EC-	88	3	-0.17	-0.51- 0.18	0.34	70.45	6.77	0.03
CC	55	2	-0.76	-1.06- -0.46	<0.01	<0.01	0.18	0.67

## E. Discussion

This review found that acute exposure to e-cigs does affect several cardiovascular and respiratory measures. Compared to combustible cigarette, the use of e-cigs with nicotine was associated with a similar significant increase in heart rate, blood pressure and arterial stiffness. There was also a significant decrease in FeNO although less pronounced than the one following combustible cigarette. In addition, there was a trend for a decrease in FEV1 in response to both e-cigs with and without nicotine. Though there wasn't enough data to conduct meta-analyses, blood-based measures also seemed to be impacted by e-cigs, with an indication of increases in endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation.

### 1. Magnitudes and potential mechanism of effects

In our meta-analysis, the average increase in HR following EC+ was 6 bpm. A recent meta-analysis including 46 prospective studies and gathering 848 320 patient found a linear relation between resting HR and cardiovascular mortality (3 to 40 years of follow-up), with a 13% increase in death for each 10 bpm increase among patient not taking any heart rate lowering medication[98]. The average blood pressure changes observed in our study correspond to a 3mmHg and 4mmHg increase for DBP and SBP respectively. Although this could seem low, this may have a clinical significance considering another recent meta-analysis published in 2019 on 24 prospective cohort studies including 146,986 participants. This study found that 10 mmHg increase in central SBP was associated with 10% increase in CV events with similar risk estimation between central and peripheral SBP [99]. This same study also found that an increase of 10% of Alx was associated with 18% increase in cardiovascular events (stroke, myocardial infarction...) with a follow-up going from 6 months to 15 years[99]. This can be related to our meta-analysis which found a 5.8% increase in Alx75 following EC+. Another meta-analysis on 17 longitudinal studies, found that a 10% increase in pulse wave velocity, another arterial stiffness marker, led to a 15% increase in cardiovascular events and cardiovascular mortality over a 7.7 year follow-up[100]. All these studies concerning accessible cardiovascular parameters and demonstrating their long-term clinical impact question the potential cardiovascular impact of long lasting use of EC+. Although longitudinal studies are lacking, two observational studies already found a significant increase in risk of myocardial infarction after chronic use of e-cigarette[48] (OR:1.79 for EC vs 2.72 for CC )

Meta regression analysis suggested that e-cig's impact on HR might be driven by nicotine. Nicotine is a sympathomimetic drug, known to bind to nicotinic cholinergic receptors which

increase sympathetic tone and activate catecholamine release leading to increased heart rate and blood pressure[101]. Nicotine could therefore be responsible of the cardiovascular modification observed following EC+ through the sympathetic activation induced. Our qualitative synthesis also supports this idea of a sympathetic activation following EC+ [44, 102] . Heart rate variability (HRV), one of the most widely used indicator of autonomic balance and sympathetic activation has been shown to decrease after acute use of EC+[44]. Moreover, A meta-analysis of 21 988 patients without known cardiovascular disease[103] revealed that risk of non-fatal cardiovascular event was increased by 35% in the lowest HRV group compared to the highest HRV group with a mean follow-up of 3,5 to 15 years. All these physiological modifications described are worrying since cardiovascular diseases are the main mortality causes among smokers and this is therefore unsure if switching to e-cig would clearly change this outcome. Immediately after EC+ consumption, there was a significant FeNO reduction of 7% on average. Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator and plays an important role in regulating airway and vascular function[104]. NO is also correlated with eosinophilic lung inflammation, oxidative stress in the airways[105] and has been widely studied as a marker of respiratory diseases [97, 105] . A recent Swedish study of 533 COPD patient , smokers or ex-smokers found that FeNO levels were positively correlated with lung function and FEV1[106], meaning that lower FeNO levels were associated with decreased respiratory function and more severe COPD stages [104]. Although the FeNO decrease observed in our study was less pronounced than the one following CC, it suggest that e-cig aerosol disturbs the pulmonary homeostasis perhaps through airway irritation. The smoke inhaled from vaping create oxidative stress and brings toxic or irritant substances from thermal degradation of the e-liquid into the lungs [1], leading to bronchoconstriction, spirometric changes and potentially FeNO decrease [107, 108]. There was a trend in FEV1 reduction for EC+ and EC- irrespective of the nicotine content which is probably explained by the smoke inhalation itself, either by its chemical content or it's mechanical action on the respiratory track. Past studies have shown that inhalation of propylene glycol vapors (e.g. theatrical smoke) is associated with acute cough and decreased lung function [109, 110]. Flavoring agents also need to be considered in e-cig's respiratory impact. They are considered safe for ingestion but data are lacking about their respiratory impact when inhaled and some of them such as diacetyl can cause serious respiratory symptoms [68, 111]. All these respiratory changes could be relevant especially when lasting overtime

## 2. Clinical implications

E-cig is often presented as a tool for smoking cessation but there is controversial evidence concerning their efficacy, especially when compared to nicotine replacement therapy (NRT) [112] Although one 2019 RCT found that e-cig was more efficacious than NRT for smoking cessation at 12 months, it must be noted that 80% of the “abstinent” participants were still using e-cig whereas only 4% in the NRT group were still using patches [113]. This fact raises a major concern about e-cig. Contrary to NRT, e-cigs are often used for pleasure with the risk of becoming a life-long habit which is why their long-term effect is so crucial to understand.

Whereas EC+ seems to increase the risk of myocardial infarction according to one observational study[48], NRT compared to placebo didn't lead to an increase in major cardiovascular event as exposed by Chills et al in a meta-analysis of 21 RCT[114]. Many reasons could explain this difference in risk of cardiovascular event such as the lower kinetic of nicotine delivery with patch as well as the absence of other chemicals that are found in e-cig smoke.

Besides that, the recent epidemic of EVALI cases in the USA only confirm that EC can have a physiological impact with serious clinical consequences. According to a report of CDC (2019), among the patients hospitalized with acute respiratory distress following e-cig utilization, 14% reported using non THC e-cigs or only nicotine-containing e-cigs. [115]. Even though the EVALI outbreak appears to be over, numerous questions are left still open. Because vitamin E acetate was only confirmed in about half of the cases, the pathophysiology of this disease remains complex and not fully understood. Numerous toxicant that can be found in e-cig smoke from thermal degradation of e-liquid are still potentially involved in this e-cig respiratory outbreak[116] which remind us that we need to be careful with this new device.

## 3. Limitation and Strengths

Methodological factors such as variability of e-cig devices and settings, e-liquids content, smoking protocols, as well as each participant's nicotine intake and smoke exposure might have influenced the results and contributed to the heterogeneity of effects sizes. We were not able to explore all of them due to insufficient data. Several outcomes (especially blood-based measures) could not be meta-analyzed because of the small number of studies and variability in measurement, suggesting that more research is needed in these areas. Despite these limitations, this systematic review was able to analyze data from e-cig with and without nicotine. Furthermore, the quality of the systematic process followed, and the use of multiple regression and sensitivity analysis for this review offers results that add to our capacity to understand how e-cigs might impact human health, as well as providing a strong base for further study.

## **F. Conclusions**

E-cigs are not benign, they seem to elicit potentially harmful physiological responses. The meta-analysis revealed that the cardiovascular impact in terms of heart rate, blood pressure and arterial stiffness was comparable to that of combustible cigarettes and likely related to the nicotine content. Respiratory changes were observed with a significant decrease in FeNO. Spirometry changes were less pronounced and did not reach significance. The qualitative synthesis found an increased oxidative stress, endothelial dysfunction and sympathetic activation. The acute effects of e-cig are concerning and require longitudinal studies to assess its long-term impact, especially in the light of the recent EVALI epidemic.

## IV. References

1. Goniewicz, M.L., et al., *Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes*. *Tob Control*, 2014. **23**(2): p. 133-9.
2. Hartmann-Boyce, J., R. Begh, and P. Aveyard, *Electronic cigarettes for smoking cessation*. 2018. **360**: p. j5543.
3. Ioakeimidis, N., C. Vlachopoulos, and D. Tousoulis, *Efficacy and Safety of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Critical Approach*. Vol. 57. 2016. 1-6.
4. Organization, W.H., *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025*, second edition. , WHO, Editor. 2018.
5. Edwards, R., *The problem of tobacco smoking*. *Bmj*, 2004. **328**(7433): p. 217-9.
6. National Center for Chronic Disease, P., S. Health Promotion Office on, and Health, *Reports of the Surgeon General*, in *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. 2014, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
7. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
8. Elders, M.J., et al., *The report of the Surgeon General: preventing tobacco use among young people*. *Am J Public Health*, 1994. **84**(4): p. 543-7.
9. Gandini, S., et al., *Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2008. **122**(1): p. 155-64.
10. Talhout, R., et al., *Hazardous compounds in tobacco smoke*. *Int J Environ Res Public Health*, 2011. **8**(2): p. 613-28.
11. Thielen, A., H. Klus, and L. Muller, *Tobacco smoke: unraveling a controversial subject*. *Exp Toxicol Pathol*, 2008. **60**(2-3): p. 141-56.
12. Hoffmann, D. and I. Hoffmann, *The changing cigarette, 1950-1995*. *J Toxicol Environ Health*, 1997. **50**(4): p. 307-64.
13. Armitage, A.K., et al., *Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes*. *British medical journal*, 1975. **4**(5992): p. 313-316.
14. Primates, P., et al., *Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England*. *Hypertension*, 2001. **37**(2): p. 187-93.
15. Hioki, H., et al., *Acute effects of cigarette smoking on platelet-dependent thrombin generation*. *Eur Heart J*, 2001. **22**(1): p. 56-61.
16. Kerr, D.M.I., et al., *Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: a cross-over study*. *J Hypertens*, 2019. **37**(1): p. 154-166.
17. Parrott, A.C., *Does cigarette smoking cause stress?* *Am Psychol*, 1999. **54**(10): p. 817-20.
18. Canada, H., *Canada's Tobacco Strategy*. 2018.
19. Fiore, M.C., *Trends in cigarette smoking in the United States. The epidemiology of tobacco use*. *Med Clin North Am*, 1992. **76**(2): p. 289-303.
20. Henningfield, J.E., C. Cohen, and J.D. Slade, *Is nicotine more addictive than cocaine?* *Br J Addict*, 1991. **86**(5): p. 565-9.



21. Stead, L.F., et al., *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. Cd000146.
22. Baumeister, R.F., *Addiction, cigarette smoking, and voluntary control of action: Do cigarette smokers lose their free will?* Addictive behaviors reports, 2017. **5**: p. 67-84.
23. Henningfield, J.E., *Nicotine medications for smoking cessation*. N Engl J Med, 1995. **333**(18): p. 1196-203.
24. Patnode, C.D., et al., *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2015, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
25. Kuiper, N.M., et al., *Trends in Unit Sales of Flavored and Menthol Electronic Cigarettes in the United States, 2012-2016*. Preventing Chronic Disease, 2018. **15**: p. E105.
26. McNeill A, B.L., Calder R, et al, *E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England*, P.H. England, Editor. 2015. p. 113.
27. Romijnders, K., et al., *Perceptions and Reasons Regarding E-Cigarette Use among Users and Non-Users: A Narrative Literature Review*. Int J Environ Res Public Health, 2018. **15**(6).
28. Reid JL, H.D., Tariq U, Burkhalter R, Rynard VL, Douglas O. , *Tobacco Use in Canada: Patterns and Trends, 2019 Edition*, U.o. Waterloo, Editor. 2019.
29. Lichtenberg, K., *E-Cigarettes: Current Evidence and Policy*. Missouri medicine, 2017. **114**(5): p. 335-338.
30. Cameron, J.M., et al., *Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions*. Tob Control, 2014. **23**(1): p. 77-8.
31. Berenbaum E, K.S., Manson H, Moloughney B, Muir S, Simms C, Singh H, Watson K., *Current Evidence on E-Cigarettes A Summary of Potential Impacts*. Public Health Ontario, 2018: p. 65.
32. Riker, C.A., et al., *E-cigarettes: promise or peril?* Nurs Clin North Am, 2012. **47**(1): p. 159-71.
33. Singh, T., et al., *Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**(14): p. 361-7.
34. Carroll Chapman, S.L. and L.T. Wu, *E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: a review and comparison*. J Psychiatr Res, 2014. **54**: p. 43-54.
35. Grana, R., Benowitz, N., & Glantz, S. A., *Background Paper on E-cigarettes (Electronic Nicotine Delivery Systems)*. WHO Tobacco Control Papers, 2013.
36. Caponnetto, P., et al., *The emerging phenomenon of electronic cigarettes*. Vol. 6. 2012. 63-74.
37. Digard, H., et al., *Determination of nicotine absorption from multiple tobacco products and nicotine gum*. Nicotine Tob Res, 2013. **15**(1): p. 255-61.
38. Ickes, M., et al., *Prevalence and reasons for Juul use among college students*. J Am Coll Health, 2019: p. 1-5.
39. Sleiman, M., et al., *Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals*. Environ Sci Technol, 2016. **50**(17): p. 9644-51.
40. Chen, W., et al., *Measurement of heating coil temperature for e-cigarettes with a "top-coil" clearomizer*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0195925.

41. *ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, ed. IARC. 2012.
42. Benowitz, N.L. and J.B. Fraiman, *Cardiovascular effects of electronic cigarettes*. *Nat Rev Cardiol*, 2017. **14**(8): p. 447-456.
43. Brown, J., et al., *Prevalence and characteristics of e-cigarette users in Great Britain: Findings from a general population survey of smokers*. *Addictive behaviors*, 2014. **39**(6): p. 1120-1125.
44. Moheimani, R.S., et al., *Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents*. *J Am Heart Assoc*, 2017. **6**(9).
45. Chun, L.F., et al., *Pulmonary toxicity of e-cigarettes*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017. **313**(2): p. L193-1206.
46. Kaur, G., et al., *Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes*. *Eur Respir Rev*, 2018. **27**(147).
47. Moheimani, R.S., et al., *Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk*. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(3): p. 278-284.
48. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction*. *Am J Prev Med*, 2018. **55**(4): p. 455-461.
49. Atuegwu, N., et al., *E-Cigarette Use Is Associated with Emphysema, Chronic Bronchitis and COPD*, in *D22. CUTTING EDGE RESEARCH IN SMOKING CESSATION AND E-CIGARETTES*. p. A6245-A6245.
50. McNeill A, B.L., Calder R, Bauld L & Robson D, *Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018*

*A report commissioned by Public Health England*

, P.H. England, Editor. 2018. p. 243.

51. Crotty Alexander, L.E., et al., *Chronic inhalation of e-cigarette vapor containing nicotine disrupts airway barrier function and induces systemic inflammation and multiorgan fibrosis in mice*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018. **314**(6): p. R834-r847.
52. Canistro, D., et al., *E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 2028.
53. Tommasi, S., et al., *Limited mutagenicity of electronic cigarettes in mouse or human cells in vitro*. *Lung Cancer*, 2017. **112**: p. 41-46.
54. Goel, R., et al., *Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols*. *Chem Res Toxicol*, 2015. **28**(9): p. 1675-7.
55. Organization, W.H., *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025, third edition*. 2019, Geneva. 121.
56. Malas, M., et al., *Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review*. *Nicotine Tob Res*, 2016. **18**(10): p. 1926-1936.
57. Ghosh, S. and M.B. Drummond, *Electronic cigarettes as smoking cessation tool: are we there?* *Current opinion in pulmonary medicine*, 2017. **23**(2): p. 111-116.
58. Services., U.S.D.o.H.a.H., *Smoking cessation: a report of the Surgeon General*. 2020, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
59. Grana, R., N. Benowitz, and S.A. Glantz, *E-cigarettes: a scientific review*. *Circulation*, 2014. **129**(19): p. 1972-1986.
60. International, E., *Global tobacco: key findings Part II: vapour products*. 2017.

61. Wang TW, N.L., Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA, *E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020, 2020.
62. Besaratinia, A. and S. Tommasi, *Vaping: A growing global health concern*. EClinicalMedicine, 2019. **17**: p. 100208.
63. Organization, W.H., *WHO Framework Convention on Tobacco Control, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, sixth session. (2014). Electronic nicotine delivery systems*, WHO, Editor. 2014.
64. Organization, W.H., *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019*, WHO, Editor. 2019: Geneva.
65. Cao, D.J., et al., *Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury*. Journal of Medical Toxicology, 2020.
66. (NCCDPHP), C.f.C.D.P.a.H.P., *Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products*, in . 2020.
67. Blount, B.C., et al., *Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI*. 2019. **382**(8): p. 697-705.
68. Tierney, P.A., et al., *Flavour chemicals in electronic cigarette fluids*. Tobacco Control, 2016. **25**(E1): p. E10-E15.
69. Allen, J.G., et al., *Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes*. Environmental Health Perspectives, 2016. **124**(6): p. 733-739.
70. Visser, W., et al., *The Health Risks of Using E-Cigarettes*. 2015, National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport.
71. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Syst Rev, 2015. **4**: p. 1.
72. Downs, S.H. and N. Black, *The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions*. J Epidemiol Community Health, 1998. **52**(6): p. 377-84.
73. Davey, J., et al., *Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis*. BMC Med Res Methodol, 2011. **11**: p. 160.
74. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1988.
75. Peters, J.L., et al., *Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry*. J Clin Epidemiol, 2008. **61**(10): p. 991-6.
76. Michael Borenstein, L.V.H., Julian P. T. Higgins, Hannah R. Rothstein, *Introduction to Meta-Analysis*, ed. wiley. 2009.
77. Zwetsloot, P.P., et al., *Standardized mean differences cause funnel plot distortion in publication bias assessments*. Elife, 2017. **6**.
78. Schneller, L.M., et al., *Use of Flavored E-Cigarettes and the Type of E-Cigarette Devices Used among Adults and Youth in the US-Results from Wave 3 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study (2015-2016)*. International journal of environmental research and public health, 2019. **16**(16): p. 2991.

79. Antoniewicz, L., et al., *Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways*. *Cardiovasc Toxicol*, 2019. **19**(5): p. 441-450.
80. Boulay, M.E., et al., *Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals*. *Respir Res*, 2017. **18**(1): p. 33.
81. Chaumont, M., et al., *Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 10378.
82. Cobb, C.O., et al., *Influence of electronic cigarette liquid flavors and nicotine concentration on subjective measures of abuse liability in young adult cigarette smokers*. *Drug Alcohol Depend*, 2019. **203**: p. 27-34.
83. Farsalinos, K.E., et al., *Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014. **14**: p. 78.
84. Franzen, K.F., et al., *E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study*. *Vasc Med*, 2018. **23**(5): p. 419-425.
85. Ikonomidis, I., et al., *Electronic Cigarette Smoking Increases Arterial Stiffness and Oxidative Stress to a Lesser Extent Than a Single Conventional Cigarette: An Acute and Chronic Study*. *Circulation*, 2018. **137**(3): p. 303-306.
86. Palamidis, A., et al., *Acute effects of short term use of e-cigarettes on airways physiology and respiratory symptoms in smokers with and without airways obstructive diseases and in healthy non smokers*. *Tobacco Prevention & Cessation*, 2017. **3**(March).
87. Sumartiningsih, S., H.F. Lin, and J.C. Lin, *Cigarette Smoking Blunts Exercise-Induced Heart Rate Response among Young Adult Male Smokers*. *Int J Environ Res Public Health*, 2019. **16**(6).
88. Yan, X.S. and C. D'Ruiz, *Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015. **71**(1): p. 24-34.
89. Biondi-Zoccai, G., et al., *Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking ( SUR - VAPES ) 2 Randomized Trial*. *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(6): p. e010455.
90. Caporale, A., et al., *Acute effects of electronic cigarette aerosol inhalation on vascular function detected at quantitative MRI*. *Radiology*, 2019. **293**(1): p. 97-106.
91. Carnevale, R., et al., *Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function*. *Chest*, 2016. **150**(3): p. 606-12.
92. Chatterjee, S., et al., *Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019. **317**(2): p. L155-L166.
93. Biondi-Zoccai, G., et al., *Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial*. *Journal of the American Heart Association*, 2019. **8**(6).
94. Kerr, D.M.I., et al., *Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: A cross-over study*. *Journal of Hypertension*, 2019. **37**(1): p. 154-166.

95. Antoniewicz, L., et al., *Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways*. Cardiovascular Toxicology, 2019. **19**(5): p. 441-450.
96. Cooke, W.H., et al., *Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study*. Clin Auton Res, 2015. **25**(4): p. 267-70.
97. Vardavas, C.I., et al., *Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide*. Chest, 2012. **141**(6): p. 1400-1406.
98. Zhang, D., X. Shen, and X. Qi, *Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2016. **188**(3): p. E53-E63.
99. Li, W.F., Y.Q. Huang, and Y.Q. Feng, *Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. J Hum Hypertens, 2019. **33**(7): p. 531-541.
100. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(13): p. 1318-1327.
101. Haass, M. and W. Kübler, *Nicotine and sympathetic neurotransmission*. Cardiovasc Drugs Ther, 1997. **10**(6): p. 657-65.
102. Cooke, W.H., et al., *Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study*. Clinical autonomic research, 2015. **25**(4): p. 267-270.
103. Hillebrand, S., et al., *Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression*. Europace, 2013. **15**(5): p. 742-9.
104. Malerba, M., et al., *Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in COPD and Related Comorbidities*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 271918.
105. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.
106. Högman, M., et al., *Determinants of FENO in COPD with regard to current smoking*. European Respiratory Journal, 2018. **52**(suppl 62): p. PA2019.
107. Sterling, G.M., *Mechanism of bronchoconstriction caused by cigarette smoking*. British medical journal, 1967. **3**(5560): p. 275-277.
108. Centers for Disease, C., et al., *Publications and Reports of the Surgeon General, in How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. 2010, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
109. Wieslander, G., D. Norbäck, and T. Lindgren, *Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects*. Occupational and environmental medicine, 2001. **58**(10): p. 649-655.
110. Varughese, S., et al., *Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry*. Am J Ind Med, 2005. **47**(5): p. 411-8.
111. Farsalinos, K.E., et al., *Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins*. Nicotine Tob Res, 2015. **17**(2): p. 168-74.
112. Kavousi, M., et al., *Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)*. Eur J Prev Cardiol, 2020: p. 2047487320941993.

113. Hajek, P., et al., *A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy*. 2019. **380**(7): p. 629-637.
114. Mills, E.J., et al., *Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis*. *Circulation*, 2014. **129**(1): p. 28-41.
115. [<Characteristics of Persons Who Report Using Only Nicotine-Containing.pdf>](#).
116. Xantus, G.Z., A.V. Gyarmathy, and C.A. Johnson, *Smouldering ashes: burning questions after the outbreak of electronic cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI)*. *Postgraduate Medical Journal*, 2020. **96**(1141): p. 686.

## V. Appendices

### A. eTable 1 : Study characteristics

First Author (year)	Location	Study design	No. of participants	Age Mean (SD) or range	No. (%) of women	Smoking and health status	Comparator	Downs and black score (/13)
Antoniewicz, 2016	Sweden	Cross-over	16	27 (5)	5 (31.25)	Healthy smokers	No exposure	10
Antoniewicz, 2019	Sweden	Cross-over	15	26 (3)	9 (60)	Healthy smokers	EC <sup>a</sup>	11
Biondi-Zoccai, 2019	Italy	Cross-over	20	35 (13)	14 (70)	Healthy smokers	CC <sup>a</sup> and Heat-not-burn cigarette	11
Boulay, 2017	Canada	Cross-over	30	1.(21-41); 2. (20-37)	NR <sup>a</sup>	Healthy and asthmatic non-smokers	Sham vaping (EC <sup>a</sup> w/o <sup>a</sup> e-liquid)	7
Brozek, 2019	Poland	Pre-post	120	22.65 (2.12)	48 (40.85)	Healthy smokers and non-smokers	CC and sham vaping (EC w/o e-liquid)	11
Caporale, 2019	USA	Pre-post	31	24.3 (1.3)	14 (45)	Healthy non-Smokers	No exposure	11
Carnevale, 2016	Italy	Cross-over	40	28 (5.3)	21 (52.5)	Healthy smokers and non-smokers	CC	11
Chaumont, 2018	Belgium	Cross-over	23	23 (0.4)	7 (30.4)	Healthy Smokers	Sham vaping (EC turned off)	7
Chaumont B,2018	Belgium	Cross-over	25	23 (0.5)	7 (28)	Healthy Smokers	Sham vaping (EC turned off)	10
Chatterjee, 2019	USA	Pre-post	16	28.7 (5.5)	NR	Healthy smokers and non-smokers	No control	9
Cobb, 2019	USA	Cross-over	20	19.9 (1.1)	NR	Healthy smokers	EC-	11
Cooke, 2015	USA	Cross-over	20	23 (1)	10 (50)	Healthy non-smokers	EC-	12

First Author (year)	Location	Study design	No. of participants	Age Mean (SD) or range	No. (%) of women	Smoking and health status	Comparator	Downs and black score (/13)
Coppeta, 2018	Italy	Cross-over	30	32.6 (2.75)	13 (43)	Healthy non-smokers	CC	9
Cossio, 2019	USA	Cross over	16	24 (3)	7 (44)	Healthy non-smokers	Sham smoking	10
Dicpinigaitis, 2016	USA	Cross-over	30	29.8 (4.5)	15 (50)	Healthy non-smokers	EC-	10
Farsalinos,2014	Greece	Pre-post	76	NR	8 (7.8)	Healthy smokers	CC	12
Ferrari, 2015	Italy	Cross-over	20	39.3 (12.6)	9 (45)	Healthy smokers and non-smokers	CC	11
Flouris, 2012	Greece	Cross-over	30	32.84 (5.7)	14 (46)	Healthy smokers and non-smokers	CC	10
Flouris, 2013	Greece	Cross-over	30	32.84 (5.7)	14 (46)	Healthy smokers and non-smokers	CC	10
Franzen, 2018	Germany	Cross-over	15	22.9 (3.5)	10 (66.6)	Healthy smokers	CC and sham vaping	11
Fogt, 2016	USA	Cross-over	20	23.1 (2.5)	10 (50)	Healthy non-smokers	EC-	10
Hiller, 2017	USA	Cross-over	64	30.6 (9.1)	19 (30)	Healthy smokers	EC-	10
Ikonomidis, 2018	Greece	Cross-over	70	48 (5)	39.2 (56)	Smokers attending smoking cessation unit	EC- and CC	11
Kerr, 2018	United Kingdom	Cross-over	20	31.6 (10.5)	0(0)	Healthy Smokers	CC	8
Lappas, 2017	Greece	Cross-over	54	23 (3.2)	21 (38.9)	Healthy and mild asthmatic smokers	Sham vaping (EC w/o e-liquid)	9
Marini, 2014	Italy	Cross-over	25	28 (9)	11 (44)	Healthy smokers	CC	12
Mobarrez, 2020	Sweden	Cross-over	17	26 (3)	9 (60)	Healthy smokers	EC-	11
Moheimani, 2017	USA	Cross-over	29	26.3 (0.9)	20 (60)	Healthy former smokers	EC- and sham vaping	8



First Author (year)	Location	Study design	No. of participants	Age Mean (SD) or range	No. (%) of women	Smoking and health status	Comparator	Downs and black score (/13)
Palamidas, 2017	Greece	Pre-post	75	41.6 (10.4)	32 (42)	COPD, asthma, healthy smokers and non-smokers	EC-	10
Ruther, 2017	Germany	Pre-post	20	28.5 (8.9)	0 (0)	Healthy smokers	CC	11
Schober, 2014	Germany	Cross-over	9	24.7 (4.2)	0 (0)	Healthy smokers	EC-	12
Staudt, 2018	USA	Pre-post	10	42.2 (9.7)	5 (50)	Healthy non-smokers	EC-	8
Sumartiningsih, 2019	Indonesia	Cross-over	24	23.2 (1.7)	0 (0)	Healthy smokers	EC- and CC	10
Vansickel, 2010	USA	Cross-over	32	33.6 (12)	13 (40.6)	Healthy smokers	CC and sham smoking	11
Vardavas, 2012	USA	Cross-over	30	34.8 (11)	16 (53.3)	Healthy smokers	Sham vaping (EC w/o cartridge)	12
Walele, 2016	Netherlands	Cross-over	24	21-65	0 (0).	Healthy smokers	CC and EC w/o flavor or various nicotine concentration	11
Yan, 2015	USA	Cross-over	23	38.7 (10.77)	12 (52)	Healthy smokers	CC	13

<sup>a</sup>(EC = electronic cigarette; EC+ = electronic cigarette with nicotine; EC- = electronic cigarette without nicotine; CC = combustible cigarette; NR = not reported; w/o= without);

<sup>b</sup>(NA= not applicable)

**B. eTable 2: Smoking protocols**

First Author (year)	Product use EC	Product use CC	Nicotine content of EC (mg/ml)	Nicotine content of CC (mg)	PG/GLY ratio of EC and flavor used	Duration of EC smoking protocol (min)	Smoking protocol (no. of puffs)	Duration before first measurement (min)
Antoniewicz, 2016	eGo XL	NA	12	NA	49.4/44.4; unflavored	10	10	60
Antoniewicz, 2019	eVic-VT	NA	19	NA	49.4/44.4; unflavored	30	30	0
Biondi-Zoccai, 2019	Blue Pro	Marlboro gold	16	0.6	NR; tobacco flavored	NR	9	Immediately
Boulay, 2017	NR	NA	0	NA	70/30; unflavored	60	180	0
Brozek, 2019	NR	NR	12	0.6	NR; multifruit flavored	5	NR	1
Caporale, 2019	eco series; e-puffer	NA	0	NA	70/30; flavored but not detailed	5	16	1
Carnevale, 2016	NR	NR	NR	0.6	NR; Tobacco flavored	NR	9	~30
Chaumont, 2018	V8 Baby-Q2 Core	NA	0	NA	50/50; NR	NR	25	5
Chaumont B, 2018	Smoke©, Shenzhen, China	NA	3	NA	50/50; NR	12.5	25	0~30
Chatterjee, 2019	e-puffer	NA	0	NA	70/30; NR	3	16-17	30
Cobb, 2019	eGO	Own brand cigarette	36	NR	70/30; cream, tropical fruit, tobacco/menthol	Two 5 mins with 60 mins interval	20	0-5

First Author (year)	Product use EC	Product use CC	Nicotine content of EC (mg/ml)	Nicotine content of CC (mg)	PG/GLY ratio of EC and flavor used	Duration of EC smoking protocol (min)	Smoking protocol (no. of puffs)	Duration before first measurement (min)
Cooke, 2015	Clean E-CIG arettes; Green Smart Living	NA	18	NA	NR	5	10	10
Coppeta, 2018	NR	NR	18	0.6	NR; tobacco flavored	5	15	1
Cossio 2019	Cirrus 3, White Cloud Cigarette	NA	0 & 5.4	NA	NR; menthol flavored	6 min	18	Immediately
Dicpinigaitis, 2016	Blue, classic tobacco favor	NA	NR	NA	0/100; tobacco flavored	15	30	15
Farsalinos, 2014	eGO T- battery & e-O C atomiser	NR	11	1	60/ NR; tobacco Flavored	7	Ad-lib	Non-specific
Ferrari, 2015	ELIPS C Series	Marlboro Red Label Box	0	0.8	NR/ 50; hazelnut flavored	5	Ad lib	immediately
Flouris, 2012	Giant, Nobacco G.P., Greece	Own brand	11	NR	60/40; tobacco Flavored	30	NR but adapted to nicotine content of combustible cigarette	Immediately
Flouris, 2013	Giant, Nobacco G.P., Greece	Own brand	11	NR	60/40; tobacco Flavored	30	10.4	Immediately
Franzen, 2018	DIPSE, eGo-T CE4 vaporizer	Philip & Morris	24	NR	55/35; tobacco flavored	5	10	~20

First Author (year)	Product use EC	Product use CC	Nicotine content of EC (mg/ml)	Nicotine content of CC (mg)	PG/GLY ratio of EC and flavor used	Duration of EC smoking protocol (min)	Smoking protocol (no. of puffs)	Duration before first measurement (min)
Fogt, 2016	Green smart living	NA	18	NA	NR	10	20	10
Hiller, 2017	eGo, smoktech	NA	0, 8, 18, 36	NA	70/30; Menthol or tobacco flavored	5 min (x2)	10 (x2)	5
Ikonomidis, 2018	NOBACCO eGo Epsilon BDC 1100	NR	12	NR	70/24; flavored but not detailed	7	NR	~40
Kerr, 2018	SmokeMax	Own brand regular cigarette	18	NR	70/30; tobacco flavored	NR	15	1
Lappas, 2017	New generation with adjustable voltage	NA	12	NA	46/34; tobacco Flavored	5	10	NR
Marini, 2014	NR	NR	0 & 18	0.8	NR; tobacco flavored	5	Ad lib	NR
Mobarrez, 2020	eVic-VT, Shenzhen Joyetech Co	NA	0 & 19	NA	49.4/44.4; unflavored	30	30	0
Moheimani, 2017	Greensmoke cigalike E-CIG & eGo-One	NA	0 & 12	NA	NR; strawberry Flavored	30	60	10

First Author (year)	Product use EC	Product use CC	Nicotine content of EC (mg/ml)	Nicotine content of CC (mg)	PG/GLY ratio of EC and flavor used	Duration of EC smoking protocol (min)	Smoking protocol (no. of puffs)	Duration before first measurement (min)
Palamidas, 2017	First generation of E-CIG	NA	11	NA	NR	10	Ad lib; 32;43;38;33;52	0
Ruther,2017	Cigalikes (American Heritage,Vype, Blu) Tank model Aspire/Joyetech Upgrade Set	Marlboro Red	18	0.8	NR	5	11	5
Schober,2014	NR	NA	0 & 18	NA	NR	120 min (x 5)	Ad lib	NR
Staudt, 2018	Blue brand E-CIG	NA	NR	NA	NR	NR	20	~160
Sumartiningsih, 2019	NR	NA	0 & 3	NA	NR	NR	NR	5-10
Vansickel, 2010	NPRO EC; Hydro EC	Participants preferred brand	16 & 18	NR	NR; menthol or regular	5	10	15
Vardavaas,2012	NOBACCO black line	NA	11	NA	60/ NR; tobacco flavored	5	Ad lib	NR
Walele, 2016	EVP Fontem Ventures B.V,	JPS Silver King Size CC	0, 0.54, 1.22, 2.7	0.6	70/20; unflavored or menthol	5 min (x 4)	40	25

First Author (year)	Product use EC	Product use CC	Nicotine content of EC (mg/ml)	Nicotine content of CC (mg)	PG/GLY ratio of EC and flavor used	Duration of EC smoking protocol (min)	Smoking protocol (no. of puffs)	Duration before first measurement (min)
Yan,2015	Blu Classic Tobacco; Blu Magnificent Menthol	Marlboro Gold King Size	16 & 24	0.8	0/75 or 20/50; tobacco -menthol flavored or unflavored	60; 30	Ad lib;60	15

<sup>a</sup>(EC = electronic cigarette; EC+ = electronic cigarette with nicotine; EC- = electronic cigarette without nicotine; CC= combustible cigarette; NR = not reported; w/o= without);

<sup>b</sup>(NA= not applicable)

**C. eTable 3. Acute cardiovascular responses to EC+ & EC-**

Study	Heart rate		Systolic blood pressure		Diastolic blood pressure		Augmentation Index (AIx 75)	
	EC+	EC-	EC+	EC-	EC+	EC-	EC+	EC-
Antoniewicz, 2019	increase	NS <sup>c</sup>	increase	increase	increase	increase	increase	NS
Biondi-Zoccai, 2019	increase	increase	increase	-	increase	-	-	-
Boulay, 2017	-	NS	-	-	-	-	-	-
Chaumont B, 2018	increase	increase	increase	increase	increase	increase	increase	NS
Cobb, 2019	increase	NS	NS	NS	NS	NS	-	-
Cooke, 2015	increase	decrease	increase	decrease	increase	decrease	-	-
Cossio, 2019	-	-	NS	NS	NS	NS	-	-
Farsalinos, 2014	NS	-	NS	-	increase	-	-	-
Franzen, 2018	increase	NS	increase	NS	NS	decrease	increase	NS
Fogt, 2016	NS	NS	decrease	NS	increase	NS	-	-
Hiller, 2019	increase	NS	-	-	-	-	-	-
Ikonomidis, 2018	NS	NS	NS	NS	NS	NS	increase	increase
Kerr, 2018	increase	-	NS	-	NS	-	NS	-
Moheimani, 2017	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-
Palamidas, 2017	increase	NS	-	-	-	-	-	-
Ruther, 2017	increase	-	-	-	-	-	-	-
Sumartiningish, 2019	increase	NS	decrease	decrease	NS	NS	-	-
Vansickle, 2010	NS	-	-	-	-	-	-	-
Walele, 2016	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-
Yan, 2015	-	-	increase	-	increase	-	-	-

(NS= not significant); (empty cells = studies did not measure)

**D. eTable 4: Other acute cardiovascular responses to EC+ & EC-**

Parameter	Study	Outcome	
		EC+	EC-
Ach mediated vasodilation	Chaumont B, 2018	decrease	NS
Aortic Pulse Wave velocity (aPWV)	Caporale, 2019	-	increase
Cardio-ankle vascular index (CAVI)	Cossio, 2019	NS	NS
HF (High frequency component)	Moheimani, 2017	decrease	NS
LF (Low Frequency Component)	Moheimani, 2017	increase	NS
LF/HF ratio	Moheimani, 2017	increase	NS
Pulse Pressure (PP)	Chaumont B, 2018	increase	NS
	Franzen 2018	increase	NS
Pulse Wave Amplitude (PWA)	Kerr, 2018	decrease	-
Pulse wave velocity (PWV)	Antoniewicz, 2019	increase	NS
	Caporale 2019	-	decrease
	Chaumont B, 2018	increase	increase
	Ikonomidis, 2018	increase	NS
	Franzen 2018	increase	NS
Reactive hyperemia index (RHI)	Caporale 2019	-	decrease
	Kerr, 2018	increase	-
Subendocardial viability ratio (SEVR)	Chaumont B, 2018	increase	increase
Sodium nitroprusside mediated vasodilation (SNP)	Chaumont B, 2018	NS	NS
Vagal cardiac control (VCC)	Cooke, 2015	decrease	-

<sup>c</sup>(NS= not significant); (empty cells = studies did not measure those outcomes)



**E. eTable 5. Acute Myocardial functions to EC+**

Study	Nicotine concentration of EC(mg/ml)	Outcome	Response
Farsalinos, 2014	11	PRP, pressure rate product	increase
		Peak early velocity	increase
		Peak late velocity	increase
		E wave deceleration time	increase
		Isovolumetric relaxation time	decrease
		Corrected to heart IVRT	decrease
		Systolic peak velocity	increase
		Early diastolic peak velocity	increase
		Late diastolic peak velocity	increase
		Myocardial performance index (Doppler flow)	decrease
		Global peak longitudinal systolic strain rate	increase
		Early diastolic strain rate	increase
		Late diastolic strain rate	increase

**F. eTable6: Acute respiratory responses to EC+ & EC-**

Study	FVC		FEV1		FEV <sub>1</sub> /FVC		FeNO	
	EC+	EC-	EC+	EC-	EC+	EC-	EC+	EC-
Antoniewicz, 2019	decrease	decrease	NS	NS	-	-	decrease	decrease
Antoniewicz, 2016	-	-	-	-	-	-	NS	-
Boulay, 2017	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS
Brozek, 2019	NS	-	NS	-	NS	-	decrease	-
Chaumont, 2018	-	-	-	NS	-	decrease	-	-
Coppeta, 2018	-	-	decrease	-	decrease	-	-	-
Ferrari, 2015	-	NS	-	decrease	-	NS	-	NS
Flouris, 2013	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-
Kerr, 2018	NS	-	NS	-	NS	-	-	-
Lappas, 2017	-	-	-	-	-	-	decrease	-
Marini, 2014	-	-	-	-	-	-	decrease	decrease
Palamidas, 2017	-	-	-	-	-	-	NS	NS
Schober, 2014	-	-	-	-	-	-	decrease	NS
Staudt, 2018	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-
Vardavas, 2012	-	-	-	-	-	-	decrease	-
Walele, 2016	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-

°(NS= not significant); (empty cells = studies did not measure those outcomes)

g. eTable 7. Other acute respiratory responses to EC+ & EC-

Parameter	Study	Outcome		Parameter	Study	Outcome	
		EC+	EC-			EC+	EC-
Airway reactance	Antoniewicz, 2019	NS	NS	MEF25 (Maximal Expiratory Flow at 25% FVC)	Brozek, 2019	NS	-
	Boulay ,2017	-	NS	MEF75 (Maximal Expiratory Flow at 75% FVC)	Brozek, 2019	decrease	-
	Lappas ,2017	increase	-	Oxygen Saturation (SvO2/ SpO2)	Brozek, 2019	NS	-
CC16 (serum) (Club Cell Protein Cell 16)	Chaumont, 2018	-	increase		Caporale,2019	-	decrease
Airway reactance	Antoniewicz, 2019	NS	NS		Chaumont, 2018	-	decrease
DLCO = Diffusion capacity of carbon monoxide	Chaumont, 2018	-	NS		Palamidas,2017	decrease	decrease
	Staudt ,2018	NS	NS		Staudt ,2018	NS	NS
eCO (exhaled Carbon Monoxide)	Brozek, 2019	decrease	decrease		Resp. Impedance	Lappas ,2017	increase
	Ferrari, 2015	decrease	-	Vardavas,2012		increase	-
	Flouris 2013	-	NS	Resonance frequency	Antoniewicz, 2019	NS	decrease
	Ikonomidis,2018	NS	-		Lappas ,2017	increase	-
	Kerr, 2018	NS	-	Respiratory Resistance	Antoniewicz, 2019	increase	NS
	Vansickel, 2010	NS	-		Boulay ,2017	-	NS
					Chaumont, 2018	-	NS
				Lappas ,2017	increase	NS	

	Walele, 2016	NS	-		Palamidas,2017	increase	increase
	Yan, 2015	-	NS		Vardavas,2012	increase	-
Exhaled breath temperature	Brozek, 2019	increase	-	Specific airway conductance	Palamidas,2017	decrease	decrease
	Palamidas,2017	NS	NS	TLC (Total Lung Capacity)	Chaumont, 2018	-	NS
FEF25 (Forced Expiratory Flow 25% FVC)	Brozek, 2019	NS	-				
	Chaumont, 2018	-	decrease				
	Coppeta, 2018	-					
	Ferrari, 2015	-	decrease				
FEF50 (Forced Expiratory Flow 50% FVC)	Brozek, 2019	NS	-				
	Chaumont, 2018	-	NS				
	Coppeta, 2018	-					
	Ferrari, 2015	-	NS				
FEF75 (Forced Expiratory Flow 75% FVC)	Brozek, 2019	NS	-				
	Chaumont, 2018	-	NS				
	Coppeta, 2018	-					
	Ferrari, 2015	-	NS				
FEF 25-75 (Forced Expiratory Flow 25-75)	Brozek, 2019	NS	-				
	Chaumont, 2018	-	NS				
	Coppeta, 2018	decrease	-				
	Ferrari, 2015	-	NS				
	Flouris 2013	NS	-				
	Walele, 2016	NS	increase				

<sup>c</sup>(NS= not significant); (empty cells = studies did not measure those outcomes)

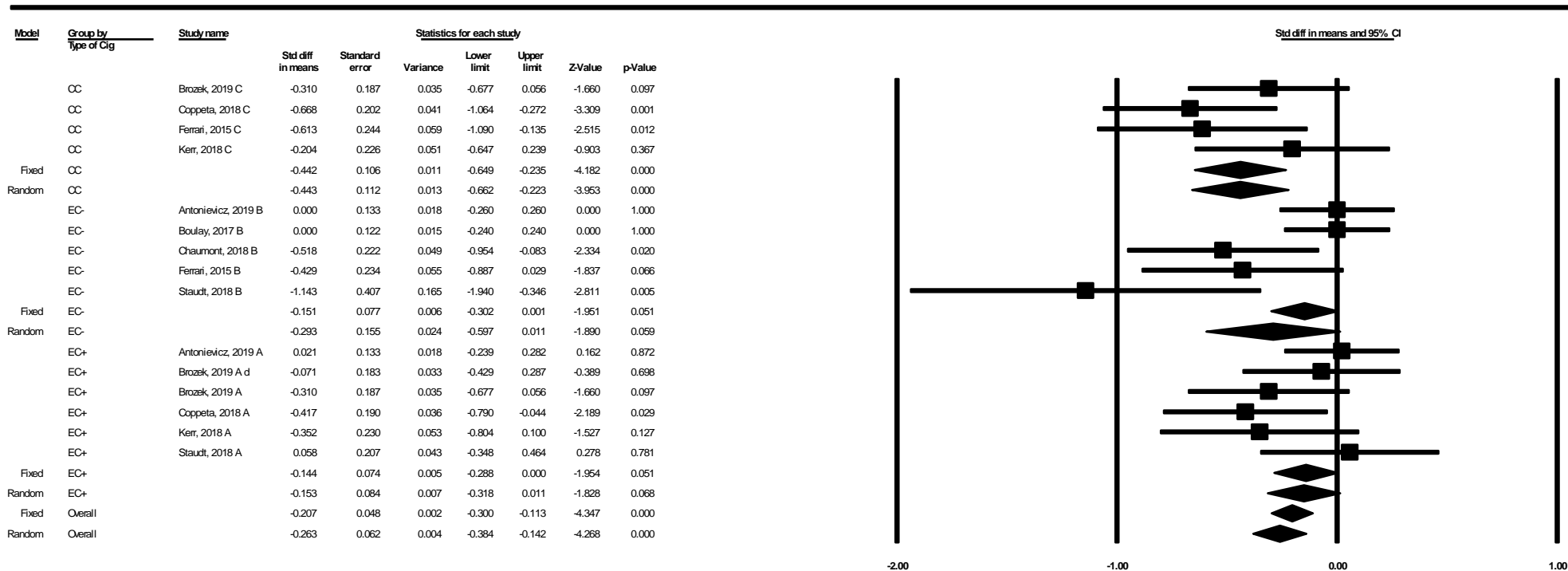
**H. eTable 8: Endothelial, Platelet, Oxidative markers responses to EC+ & EC-**

Parameter	Study	Outcome	
		EC+	EC-
<b>Endothelial function in response to e-cig</b>			
Endothelial Progenitor Cell (EPC)	Antoniewicz, 2016	increase	-
Endothelial Microvesicles (EMV)	Staudt, 2018	increase	NS
	Mobarrez, 2020	increase	NS
Endothelial Microvesicles (EMV)+ E selectin	Antoniewicz, 2016	increase	-
Flow mediated dilation (FMD)	Biondi-Zoccai, 2019	decrease	-
	Caporale, 2019	-	decrease
	Carnevale, 2016	decrease	-
	Cossio, 2019	NS	NS
PECAM-1(Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecules)	Kerr, 2018	NS	-
sICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecules)	Chatterjee, 2019	increase	-
	Kerr, 2018	NS	-
sVCAM-1(Vascular Adhesion Molecules)	Kerr, 2018	NS	-
Soluble Endothelial selectin (sE selectin)	Kerr, 2018	NS	-
Total Microvesicles (MVs)	Antoniewicz, 2016	NS	-
	Kerr, 2018	NS	-
NO Bioavailability	Biondi-Zoccai, 2019	decrease	-
	Carnevale, 2016	decrease	-
	Chaumont B, 2018	NS	NS
<b>Platelet function in response to e-cig</b>			
Platelet Microvesicles	Kerr, 2018	increase	-
	Mobarrez, 2020	increase	NS
sCD40L	Biondi-Zoccai, 2019	increase	-
	Mobarrez, 2020	increase	increase
sP selectin (soluble platelet selectin)	Biondi-Zoccai, 2019	increase	-
	Kerr, 2018	decrease	-

Parameter	Study	Outcome	
		EC+	EC-
	Mobarrez, 2020	increase	NS
<b>Oxidative markers responses to e-cig</b>			
8-iso-PGF2a	Biondi-Zoccai, 2019	increase	-
	Carnevale,2016	increase	-
HBA (H2O2 Breakdown activity)	Biondi-Zoccai, 2019	decrease	-
Hcit/lys (homocitrulline/ lysine ratio)	Chaumont B, 2018	NS	NS
HOI, high-density lipoprotein antioxidant index	Moheimani, 2017	NS	NS
LDL-Ox low-density lipoprotein oxidizability	Moheimani, 2017	NS	NS
MDA (malondialdehyde)	Ikonomidis,2018	increase	increase
MPO (Myeloperoxidase )	Chaumont B, 2018	increase	NS
PB3 Cl-Tyr/Tyr (protein-bound3-chlorotyrosine/tyrosine ratio)	Chaumont B, 2018	NS	decrease
PON1 (paraxonomase 1 activity)	Moheimani, 2017	NS	NS
ROS (radical oxygen species)	Chatterjee, 2019	-	increase
sNOX2-dp	Biondi-Zoccai, 2019	increase	-
	Carnevale,2016	increase	-

°(NS= not significant); (empty cells = studies did not measure those outcomes)

I. eFigure 1: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring Forced expiratory volume in one second (FEV1)

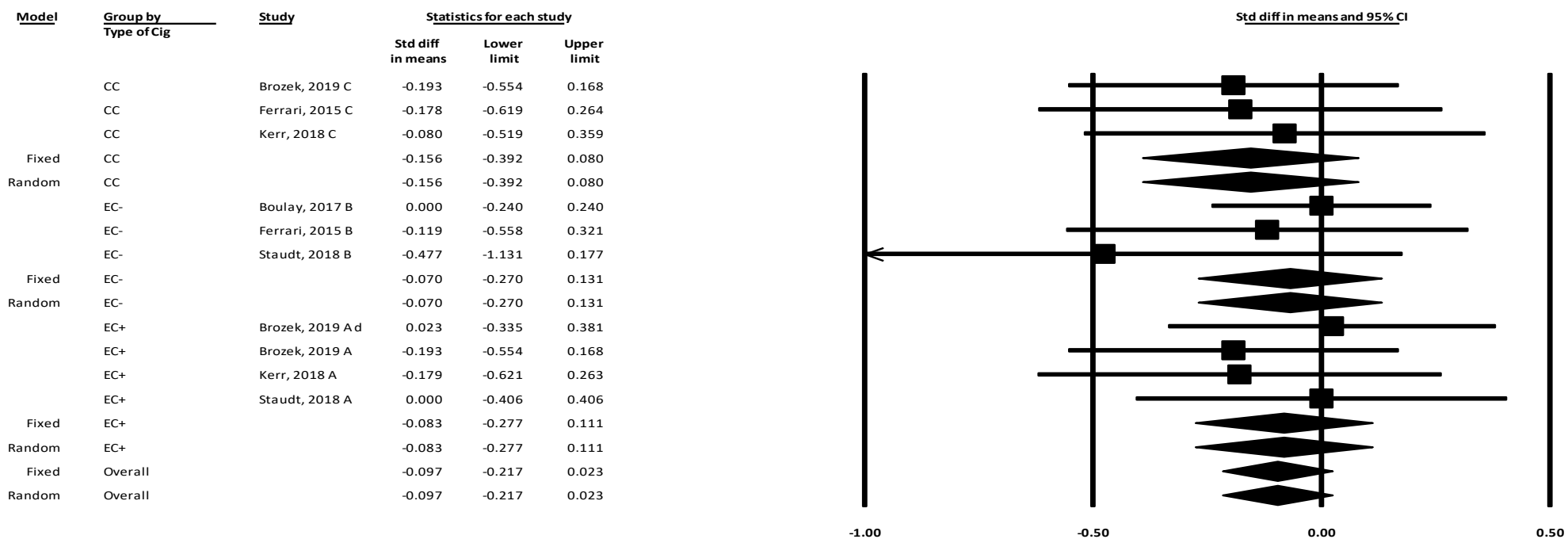


((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies.

A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette);

d= dual smokers (both CC and EC)).

J. eFigure 2: Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring Forced vital capacity (FVC)



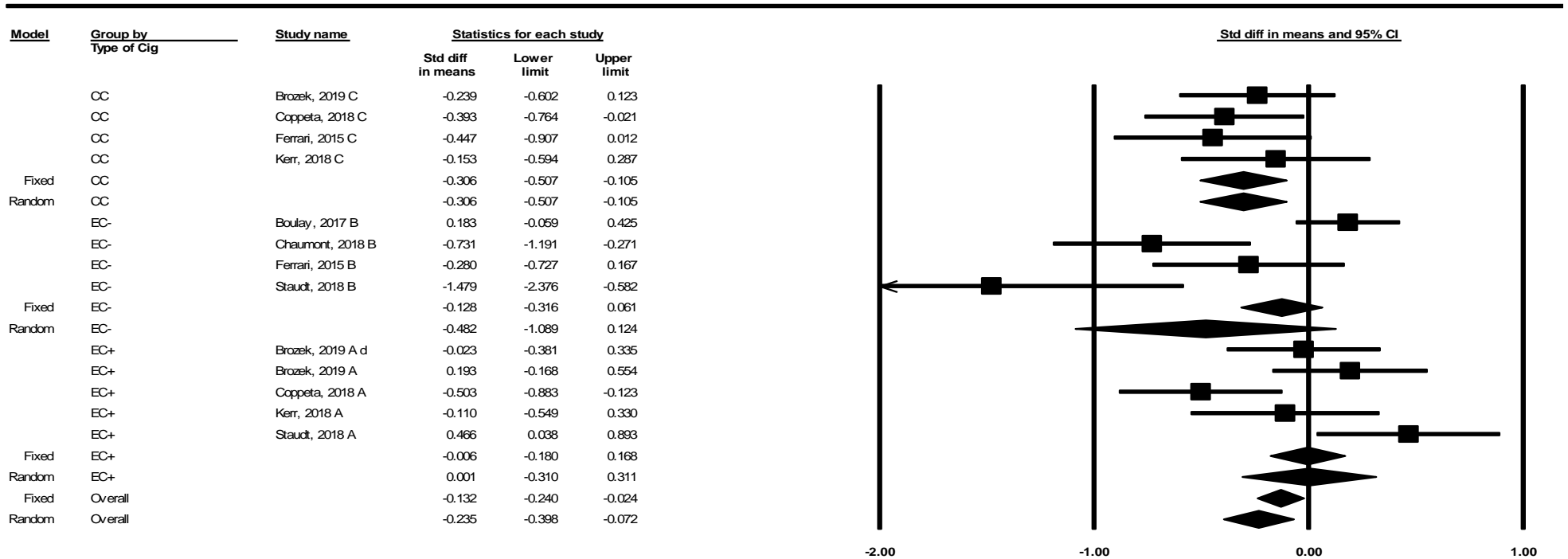
((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies.

A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette);

d= dual smokers (both CC and EC)).



**K.** eFigure 3 : Forest plot reporting SMD and 95%CI for each study measuring Tiffeneau's Ratio (FEV1/FVC).



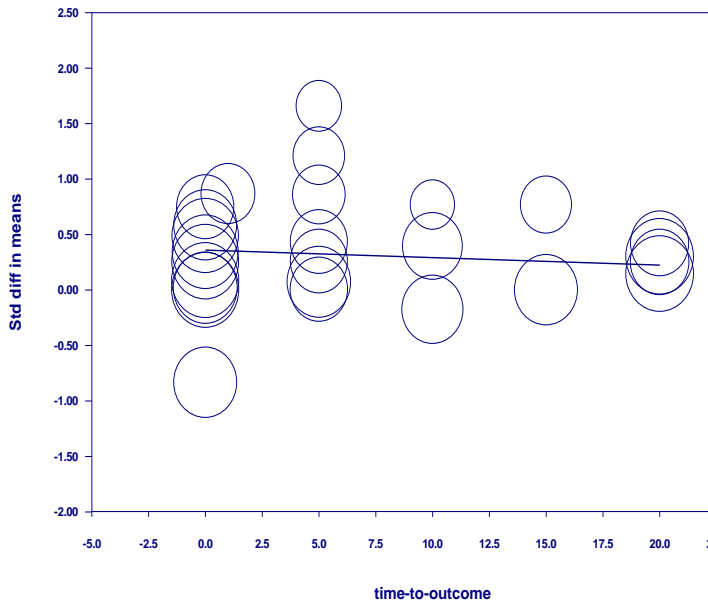
((Note: The black diamond at the bottom of the plot indicates the average effect size of the studies.

A= EC+ (electronic cigarette with nicotine); B= EC- (electronic cigarette without nicotine); C=CC (combustible cigarette);

d= dual smokers (both CC and EC))

L. eFigure 4 : Meta-regression of effect of time to outcome measure (A) and nicotine concentration (B) of e-cig on heart rate.

Regression of Std diff in means on time-to-outcome



eFigure 4(A)

Main results for Model 3, Random effects (MM), Z-Distribution, Std diff in means

Covariate	Coefficient	Standard Error	95% Lower	95% Upper	Z-value	2-sided P-value
Intercept	0.0574	0.0775	-0.0944	0.2093	0.74	0.4586
Time to outcome	0.0013	0.0068	-0.0119	0.0146	0.20	0.8422
[Nic]	0.0159	0.0047	0.0066	0.0252	3.34	0.0008

Statistics for Model 3

Test of the model: Simultaneous test that all coefficients (excluding intercept) are zero

Q = 13.25, df = 2, p = 0.0013

Goodness of fit: Test that unexplained variance is zero

Tau<sup>2</sup> = 0.0475, Tau = 0.2179, I<sup>2</sup> = 61.97%, Q = 76.25, df = 29, p = 0.0000

Comparison of Model 3 with the null model

Total between-study variance (intercept only)

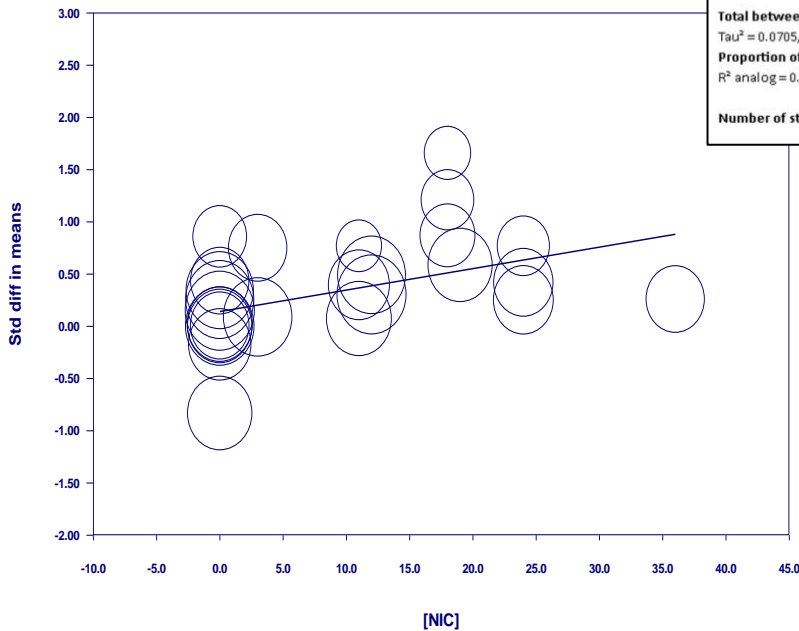
Tau<sup>2</sup> = 0.0705, Tau = 0.2656, I<sup>2</sup> = 71.25%, Q = 107.81, df = 31, p = 0.0000

Proportion of total between-study variance explained by Model 3

R<sup>2</sup> analog = 0.33

Number of studies in the analysis 32

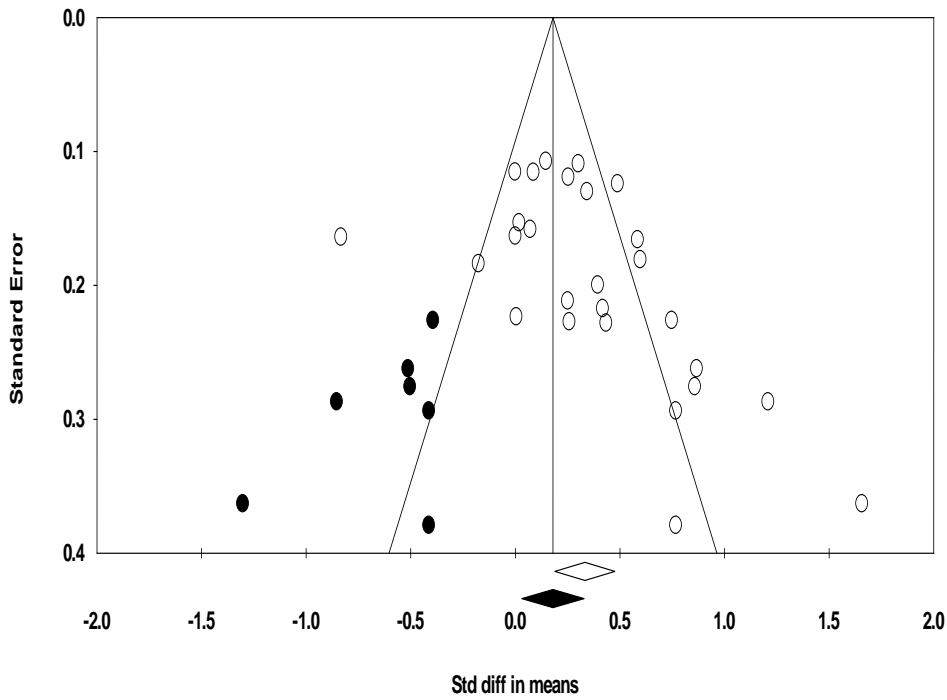
Regression of Std diff in means on [NIC]



eFigure 4(B)

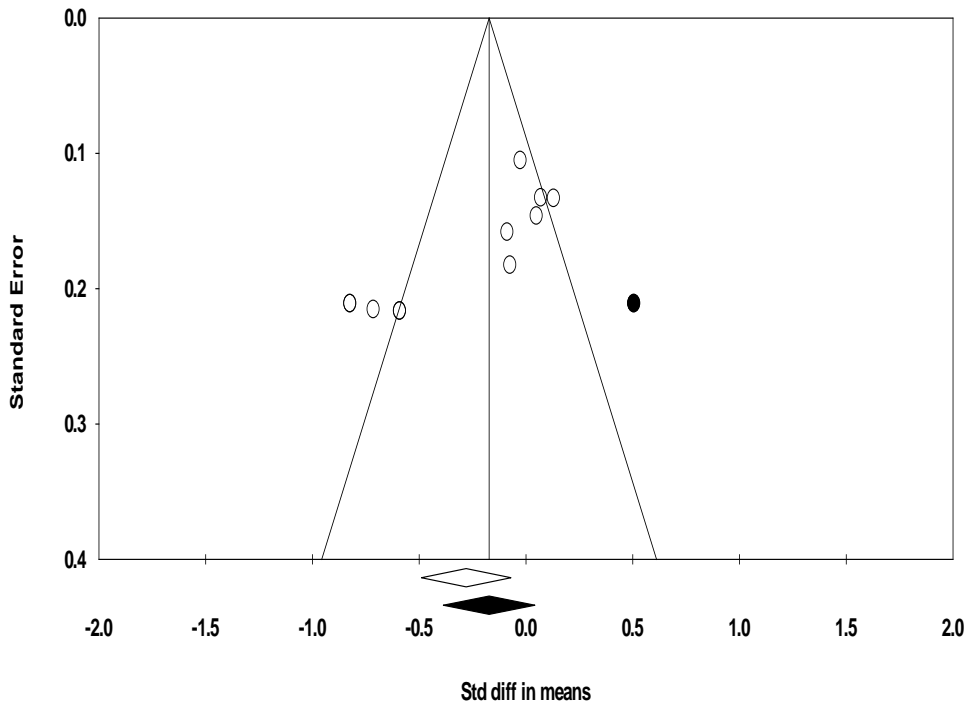
**M.** eFigure 5: Funnel plot for publication bias (Heart rate (A) and FeNO (B)).

**Funnel Plot of Standard Error by Std diff in means**



Funnel plot A (Heart rate).

**Funnel Plot of Standard Error by Std diff in means**



Funnel plot B (FeNO)

## **N. eBox: Data search strategies presented by databases**

### **Search terms:**

#### **E-cig terms:**

E-cig /E-cigarette /Electronic cigarette /Electronic nicotine delivery system /Personal Vaporizer /Personal Vapourizer /Vaping /Vape

#### **Physiological terms**

Acute physiological response / Cardiovascular / Exercise / Health /Lung /Physiological /Physiological stress / Respiratory /Toxicity /Vapor /Vapour / Safety

### **Search strategy:**

#### **PubMed**

Search (((E-cig[Title/Abstract] OR E-cigarette[Title/Abstract] OR Electronic cigarette[Title/Abstract] OR Electronic nicotine delivery system[Title/Abstract] OR Personal Vaporizer[Title/Abstract] OR Personal Vapourizer[Title/Abstract] OR Vaping[Title/Abstract] OR Vape[Title/Abstract])) AND (Acute physiological response[Title/Abstract] OR Cardiovascular[Title/Abstract] OR Exercise[Title/Abstract] OR Health[Title/Abstract] OR Lung[Title/Abstract] OR Physiological[Title/Abstract] OR Physiological stress[Title/Abstract] OR Respiratory[Title/Abstract] OR Toxicity[Title/Abstract] OR Vapor[Title/Abstract] OR Vapour[Title/Abstract] OR Safety[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2017/03/01 to 2020/05/20

#### **Web of science**

**#1** TS= ((Acute physiological response) OR Cardiovascular OR Exercise OR Health OR Lung OR Physiological OR (Physiological stress) OR Respiratory OR Toxicity OR Vapor OR Vapour OR Safety)

**#2** TS= ((E-cig) OR (E-cigarette) OR (Electronic cigarette) OR (Electronic nicotine delivery system) OR (Personal Vaporizer) OR (Personal Vapourizer) OR Vaping OR Vape)

Search = #1 AND #2

#### **Scopus**

TITLE-ABS-KEY ( E-cig OR (E-cigarette) OR (Electronic cigarette) OR (Electronic nicotine delivery system) OR (Personal Vaporizer) OR Vaping OR Vape AND (Safety OR (Acute physiological response) OR Cardiovascular OR Exercise OR Health OR Lung OR Physiological) )

#### **Cochrane**

(e-cig or e-cigarette or electronic cigarette or electronic nicotine delivery system or personal vaporizer or personal vapourizer or vaping or vape) and (Acute physiological response or acute cardiovascular responses or acute respiratory response or exercise or physiological stress or toxic

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## VI. RÉSUMÉ

**Contexte** : L'usage de la cigarette électronique est aujourd'hui de plus en plus fréquent. Sa supposée innocuité attire une population jeune et des fumeurs à la recherche d'une alternative au tabac, néanmoins ses effets physiologiques réels restent insuffisamment explorés.

**Objectif** : effectuer une revue systématique de la littérature avec méta-analyse évaluant les effets physiologiques immédiats de la consommation d'une cigarette électronique chez l'homme.

**Bases de données** : La revue de la littérature s'est étendue sur les bases de données suivantes jusqu'au 20 mai 2020 : PubMed, Web of Science, Cochrane et Scopus.

**Critères de sélections** : Études prospectives en anglais ou en français évaluant la réponse physiologique d'au moins un paramètre cardiovasculaire, respiratoire ou hématologique immédiatement après la consommation d'une cigarette électronique.

**Synthèse des résultats** : Sur 17 102 articles récupérés, 37 articles ont été inclus pour l'analyse qualitative et 23 articles (800 patients) ont été inclus dans la méta-analyse.

Dans l'ensemble, la consommation d'une cigarette électronique avec nicotine était associée à une augmentation de la fréquence cardiaque (SMD = 0,45; IC à 95% 0,31-0,58) et à une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique (SMD = 0,33; IC à 95% 0,16 - 0,50, & SMD = 0,50; IC à 95% 0,29-0,71) pour SBP et DBP respectivement. Alx75 un marqueur de la rigidité artérielle, s'est également avéré augmenter de manière significative (SMD = 0,580; IC à 95% 0,220-0,941). Ces paramètres n'ont pas été impactés par l'utilisation d'une cigarette électronique sans nicotine. Les paramètres respiratoires étaient globalement moins impactés par le vapotage qui n'était associé à aucun changement significatif du VEMS, de la CVF ou du rapport de Tiffeneau. La FeNO a cependant diminuée après l'usage d'une cigarette électronique avec nicotine (SMD = -0,327; IC à 95% -0,599\_ -0,055,). Parmi les autres paramètres évalués, le vapotage semble induire une perturbation du système nerveux autonome en faveur d'une hyperactivation sympathique.

**Conclusions** : Bien qu'elle soit présentée comme une alternative plus saine au tabagisme, la cigarette électronique n'est clairement pas dénuée d'impact physiologique. Dans cette méta-analyse, la cigarette électronique avec nicotine était associée à des réponses cardiovasculaires significatives comparables à celles induites par le tabagisme traditionnel et aussi à certaines réponses respiratoires, bien que moins sévères, avec notamment une diminution significative de la FeNO. L'ensemble de ces résultats nécessitent de clairement peser la balance bénéfice-risque de ce nouveau dispositif et questionnent sur ces possibles effets à long terme.

**Mots clefs**: E-cigarette- Vapotage- Effets secondaires -Respiratoire- Physiologie- Cardiovasculaires- Médecine générale-Revue systématique