

LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE : ÉTAT DES CONNAISSANCES À PROPOS DES ASPECTS TOXICOLOGIQUES

M. DEVILLE (1, 2), C. CHARLIER (2, 3)

RÉSUMÉ : La cigarette électronique, aussi appelée e-cigarette, est présentée comme une alternative au tabagisme qui serait moins nocive pour la santé. Son fonctionnement repose sur la conversion d'un liquide en vapeur, sous l'action de la chaleur générée par un filament présent dans un atomiseur. Le liquide est majoritairement composé de propylène glycol et/ou de glycérine, utilisé(s) pour produire l'effet de fumée, auxquels s'ajoutent des arômes et, éventuellement, de la nicotine. A l'exception de cette dernière, potentiellement létale lorsqu'elle est ingérée à haute dose, ces constituants sont généralement reconnus comme sans danger. Cependant, les conséquences d'une inhalation chronique de propylène glycol sont méconnues. Avantagusement, les composés qui rendent la cigarette traditionnelle particulièrement nuisible – nitrosamines, formaldéhyde, métaux, monoxyde de carbone,... – sont soit absents, soit présents en faible quantité dans la vapeur d'une e-cigarette, sans comparaison avec les taux mesurés dans la fumée d'une cigarette conventionnelle. Il en résulte un profil de toxicité rassurant pour la e-cigarette, bien que son efficacité dans le sevrage tabagique reste à démontrer.

MOTS-CLÉS : *Cigarette électronique - Sevrage tabagique - Nicotine - Toxicité*

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les fumeurs seraient au nombre de 1,3 milliards à travers le monde (1). En Belgique en 2015, 18,9 % des adultes sont des fumeurs quotidiens, avec une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes (2) et ce, en dépit des campagnes anti-tabac, du coût élevé de ces produits, et de l'amélioration du niveau de connaissances des fumeurs au sujet des effets néfastes liés au tabagisme. Le tabac, principale cause évitable de morbidité et de mortalité, provoque des cancers de localisations variées, des pathologies pulmonaires et cardiovasculaires non cancéreuses, et entraîne 6 millions de décès chaque année (3). Ceci est lié aux milliers de substances chimiques inhalées par le fumeur, parmi lesquelles les nitrosamines spécifiques du tabac (NAST), le

ELECTRONIC CIGARETTE : STATE OF THE SCIENCE ABOUT TOXICOLOGICAL ASPECTS

SUMMARY : Electronic cigarettes (e-cigarettes) are presented as a healthier alternative to tobacco smoking. They are designed to contain a solution which is heated to produce an aerosol inhaled by the user. The liquid is mainly composed of propylene glycol, glycerol, flavours and, in some cases, nicotine. Except for nicotine, which can be fatal when ingested at high dose, these components are generally considered as safe. However, the potential effect of long term exposure to inhaled propylene glycol is unknown at this time. As an advantage, toxic compounds responsible for the noxiousness of tobacco smoking (nitrosamines, metals, formaldehyde, carbon monoxide ...) are either absent, or present in the smoke of e-cigarette at levels far less compared to conventional cigarette smoke. Finally, efficacy of e-cigarette as a tool for smoking cessation stays to be proven.

KEYWORDS : *Electronic cigarette - Smoking cessation - Nicotine - Toxicity*

goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), ...

A côté des substituts nicotiniques (gommes, systèmes transdermiques, inhaleurs,...) et autres traitements médicamenteux, de nouveaux dispositifs destinés à aider le fumeur qui souhaite mettre un terme à sa consommation sont apparus sur le marché au début des années 2000. Il s'agit des cigarettes électroniques, aussi appelées e-cigarettes. Celles-ci sont présentées comme moins nocives que les cigarettes conventionnelles et pourraient être efficaces dans le sevrage tabagique. En Belgique, en 2014, la popularité de l'e-cigarette est relativement modeste, puisque seulement 1,5 % de la population l'utilise (4).

DÉFINITION ET FONCTIONNEMENT

La e-cigarette est un dispositif constitué de trois parties principales : une batterie qui représente la partie la plus volumineuse, une cartouche permettant le stockage de la solution (appelée «e-liquide»), et un atomiseur, parfois intégré au sein même de la cartouche. C'est le chauffage de la résistance présente au sein de cet atomiseur qui permet la conversion du liquide en aérosol, alors inhalé par le fumeur. La production de vapeur est déclenchée par l'utilisateur, soit lors de l'inhalation, soit, le plus souvent, par pression simultanée sur un contacteur. Dans certains cas, qui se font rares sur les dispositifs récents, un voyant lumineux permet de simuler la com-

(1) Pharmacien Biologiste, Chef de laboratoire adjoint, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU de Liège, site Sart Tilman, Belgique. (2) Centre Interfacultaire de Recherche du Médicament, Département de Pharmacie, Université de Liège, Belgique.

bustion. Si les premiers modèles d'e-cigarettes étaient jetables et destinés à un usage unique, les dispositifs les plus répandus actuellement ressemblent moins à une cigarette traditionnelle et sont réutilisables, l'utilisateur ayant la possibilité de recharger du liquide au sein de la cartouche. Les usagers de la e-cigarette électronique sont appelés les «vapoteurs» et le fait d'inhaler de la vapeur produite par une e-cigarette est, quant à lui, désigné par le terme «vapoter».

TOXICITÉ DES E-LIQUIDES EN RAPPORT AVEC LEUR COMPOSITION

Les e-liquides contiennent du propylène glycol (PG) et/ou de la glycérine, des arômes et, éventuellement, de la nicotine, en taux variables. Ils contiennent également une faible proportion d'eau et, éventuellement, de l'éthanol.

Le propylène glycol est le constituant majeur des e-liquides, dans lesquels il est utilisé pour produire l'effet de fumée, et également comme exhausteur d'arôme. Il est employé depuis longtemps pour simuler la fumée dans les théâtres et discothèques, par exemple, et a de multiples applications dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, où il sert d'excipient, notamment dans certains médicaments utilisés par voie intraveineuse ou par inhalation. Le PG présente très peu de risque pour la santé humaine. Cependant, aucune étude n'a examiné et démontré son innocuité en cas d'inhalation répétée et à long terme.

La glycérine - ou glycérol - contenue dans les e-liquides y exerce des fonctions identiques à celles du PG. Elle entraîne un effet de fumée plus intense que ce dernier, mais est un moins bon exhausteur d'arôme. Ceci explique que le PG et la glycérine soient généralement utilisés en association dans les e-liquides, en proportions variables. A l'instar du PG, la glycérine est considérée comme sans danger et est largement utilisée dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique.

De l'éthylène glycol, composé irritant et toxique, a parfois été décelé à côté des deux humectants traditionnels que sont le PG et la glycérine, parfois même à leur place (5), ce qui est évidemment fort dangereux.

Les arômes contenus dans les e-liquides vont permettre d'obtenir des saveurs variées, allant de l'arôme tabac aux goûts bonbon, café et cannabis, en passant par diverses saveurs fruitées, parmi lesquelles le goût fraise, particulièrement populaire chez les vapoteurs (6). Les e-liquides peuvent être mélangés entre eux par

le consommateur, en proportions laissées à son appréciation, afin d'obtenir la saveur désirée. De très nombreuses molécules sont utilisées pour obtenir ces arômes, les plus fréquentes sont la vanilline, l'éthyl maltol, l'éthyl vanilline et le menthol (5, 7). Les arômes utilisés dans les e-liquides sont le plus souvent d'origine alimentaire. Susceptibles d'être cuisinés, ils ont donc été testés à température élevée et leur toxicité après chauffage a alors été évaluée. Par contre, leur toxicité par inhalation est méconnue à ce jour, nécessitant la mise en application du principe de précaution. Des études *in vitro* ont, en effet, démontré que, d'une part, la cytotoxicité des e-liquides était corrélée au nombre et à la concentration des arômes qu'ils contenaient (8), et que, d'autre part, les e-liquides à l'arôme cannelle étaient le plus souvent cytotoxiques, et que cette cytotoxicité était corrélée à la présence de cinnamaldéhyde et 2-méthoxycinnamaldéhyde (9).

Le taux de nicotine contenu dans les e-liquides varie entre 0 et 20 mg/ml, mais les teneurs réelles sont parfois éloignées des concentrations indiquées et de la nicotine peut parfois être détectée dans les liquides qui s'affichent «sans nicotine» (5, 10-11).

Parallèlement à ces constituants déclarés, majoritaires, les études ayant analysé des e-liquides révèlent la présence d'impuretés et d'autres traces de produits non déclarés.

Ainsi, la nicotine contenue dans les e-liquides est obtenue par extraction des feuilles de tabac, et non par synthèse; sa présence dans les e-liquides s'accompagne donc d'impuretés, parmi lesquelles l'anabasine, l'anatabine, la myosmine et des oxydes de nicotine (12-13). Dans certains liquides avec nicotine, on retrouve également des nitrosamines spécifiques du tabac (NAST) parmi lesquelles la N-nitrosornicotine (NNN) et la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), cancérogènes pour l'homme, classifiées dans le groupe 1 du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (14-17). Ces NAST se retrouvent dans l'aérosol inhalé par le vapoteur, qui reste cependant nettement moins exposé que le fumeur de tabac (14, 18). Dans les e-cigarettes à l'arôme tabac, on peut également retrouver d'autres impuretés dérivées des feuilles de tabac utilisées pour la production de l'arôme : des nitrates, des aldéhydes (acétaldéhyde et formaldéhyde) et des phénols, mais en quantités nettement moindres en comparaison au tabac (15).

Si les composés majoritairement présents dans la vapeur d'une e-cigarette sont le PG et le glycérol (19), la conversion du liquide en vapeur génère des composés initialement absents des e-liquides desquels ils sont issus (20). Ainsi, le chauffage du filament présent dans l'atomiseur peut entraîner l'oxydation du liquide, générant des composés carbonylés en concentrations variables selon le modèle d'e-cigarette, le voltage appliqué et le liquide consommé. La glycérine est ainsi oxydée en acroléine, tandis que le PG est oxydé en formaldéhyde, acétaldéhyde et méthyl glyoxal (21). L'acétaldéhyde est un cancérigène possible (groupe 2B du CIRC) et le formaldéhyde est un cancérigène connu (groupe 1 du CIRC). L'assertion selon laquelle l'inhalation de formaldéhyde, par le biais des e-cigarettes, exposerait le consommateur à un risque de cancer 5 à 15 fois supérieur à celui du fumeur chronique (22) a donné lieu à un vif débat. Certains la contestent, en mentionnant que ceci n'est possible que lorsque le liquide surchauffe, entraînant un goût âcre, évité par le consommateur (23), ce qui a, par ailleurs, été démontré (24). Cependant, même si les taux observés de ces produits cancérigènes sont généralement plus faibles comparés à ceux mesurés dans la fumée de tabac (13, 16, 18, 20), le vapoteur n'est pas à l'abri du risque cancérigène qui est un effet sans seuil (la probabilité de survenue croît avec la dose, mais l'intensité de l'effet n'en dépend pas).

Par ailleurs, compte tenu du fait que l'e-liquide est en contact avec l'atomiseur, constitué notamment de métaux, ceux-ci sont susceptibles de se retrouver dans l'aérosol formé par l'e-cigarette. Par exemple, le plomb et le chrome, irritants respiratoires et cancérigènes, ont parfois été mesurés en concentrations similaires à celles quantifiées dans la fumée de cigarette, tandis que le nickel a été retrouvé en concentration 2 à 100 fois supérieure (25). Une autre étude ne détecte que du cadmium, du nickel et du plomb, en quantités identiques à celles d'un inhalateur Nicorette (16). Cependant, la comparaison de l'exposition quotidienne du vapoteur aux normes imposées aux médicaments à inhaler, définies dans la Pharmacopée américaine, permet de constater que les quantités inhalées sont bien en dessous des valeurs tolérées, minimisant ainsi les risques pour la santé (26).

L'utilisation d'une e-cigarette entraîne également une augmentation de la concentration des particules fines présentes dans l'air, mais, en fonction du diamètre des particules, ces émissions sont 6 à 21 fois plus faibles comparées à

celles d'une cigarette conventionnelle (11, 19). Ces particules seraient principalement constituées de PG. L'absence de combustion rend peu probable la production de HAP. Cependant, une augmentation de ceux-ci (principalement le naphthalène, l'acénaphthalène, le fluorène et le phénanthrène) a été décrite dans l'air intérieur pendant le vapotage de certains e-liquides. Les 7 HAPs classés dans les groupes 1 et 2 du CIRC augmentent, quant à eux, de 20 % en moyenne (11). Des composés organiques volatiles (COV) peuvent également être décelés dans la vapeur, par exemple du toluène et du p-xylène, à des taux cependant plus faibles que dans la cigarette traditionnelle (16).

En résumé, la majorité des produits toxiques présents dans la fumée de tabac sont soit absents, soit présents en plus faible quantité dans la vapeur d'une e-cigarette, ce qui semble rassurant sauf pour les substances cancérigènes. Il faut cependant garder à l'esprit que les données sur la toxicité à long terme des différentes formulations disponibles sont inexistantes. Il en va de même pour l'inhalation des arômes, même si ceux-ci sont approuvés dans l'alimentation. De plus, le marché des e-cigarettes est en constante évolution et le nombre de modèles d'e-cigarettes et d'e-liquides disponibles est virtuellement illimité. Tous n'ont donc pas pu être étudiés par la communauté scientifique, et les études démontrent des résultats divergents selon les liquides testés, la détection de certains toxiques étant variable d'une étude à l'autre.

TOXICITÉ EN CAS D'INGESTION

Un des problèmes posés par la popularité croissante des e-cigarettes est le risque d'ingestion des e-liquides contenant de la nicotine. Les flacons de recharge peuvent parfois atteindre un volume de 100 millilitres, la quantité de nicotine contenue dans un tel volume est alors potentiellement létale, en particulier pour un enfant. Ainsi, les centres antipoison sont de plus en plus souvent sollicités pour des accidents impliquant des e-liquides (27-29). Si les effets rapportés sont le plus souvent bénins (nausées, vomissements, vertiges,...), le décès n'est pas à exclure. Des cas de tentatives de suicide ayant abouti au décès ont, en effet, été décrits (29-30), mais ce type d'événement reste marginal.

EFFICACITÉ - EFFETS SUR LA SANTÉ

L'effet le plus souvent recherché par le vapoteur est un sevrage tabagique. Dans ce contexte, l'e-cigarette aborde l'aspect comportemental de

l'addiction, en offrant au consommateur l'opportunité de reproduire le geste du fumeur qui porte une cigarette à sa bouche afin d'en inhaler la fumée. L'aspect physique de la dépendance est, quant à lui, uniquement pris en charge par les e-cigarettes qui contiennent de la nicotine.

Une étude Cochrane, publiée en septembre 2014, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des e-cigarettes dans le sevrage tabagique, est arrivée à la conclusion que, si elles contiennent de la nicotine, elles peuvent aider les fumeurs à atteindre l'abstinence ou à réduire leur consommation de moitié, au même titre que les dispositifs transdermiques. Cependant, la fiabilité de ces résultats est à considérer avec précaution en raison du faible nombre d'études répondant aux critères de cette revue (2 essais randomisés contrôlés et 11 études de cohortes) et des larges intervalles de confiance affectant les résultats (31). Des études réalisées ultérieurement semblent également obtenir des résultats prometteurs, en faveur de la e-cigarette (32-33). A noter que l'usage simultané de cigarettes électroniques et traditionnelles ne permet pas d'augmenter les chances de sevrage (32).

La revue Cochrane évaluait également la fréquence des effets indésirables liés à l'utilisation d'e-cigarettes (31). Aucune manifestation grave n'a été rapportée, l'irritation de la bouche ou de la gorge et la toux étant les signes les plus fréquemment mentionnés, ce qui est confirmé par d'autres études (34-35).

Enfin, dans l'état actuel des connaissances, on peut raisonnablement penser que le risque de «vapotage passif» est limité (36-37). A noter que, contrairement aux cigarettes traditionnelles qui libèrent de la fumée en permanence une fois allumées, les e-cigarettes ne libèrent de vapeur que lorsque le vapoteur exhale.

RÉGLEMENTATION

Les e-cigarettes sans nicotine sont en vente libre en Belgique, les commerces spécialisés se sont d'ailleurs multipliés ces dernières années. Par contre, puisque la nicotine possède une activité pharmacologique, les fournisseurs d'e-cigarettes qui en contiennent devaient, jusqu'à il y a peu, démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité de leurs produits par le biais d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en tant que médicament, afin de les vendre exclusivement en pharmacie, au même titre que les dispositifs transdermiques délivrant de la nicotine. Aucune demande n'ayant jamais été sollicitée, les e-liquides contenant de la nicotine ont donc,

théoriquement, toujours été interdits à la vente en Belgique, mais étaient facilement accessibles, par exemple sur les sites de vente en ligne. La situation a cependant changé le 17 novembre 2016, date de parution au Moniteur Belge de l'Arrêté Royal qui transpose l'article 20 de la directive européenne sur les produits du tabac (2014/40/UE), consacré à la e-cigarette. Cette directive permet aux états membres de considérer les e-cigarettes contenant de la nicotine comme des produits du tabac, et non plus comme des médicaments. Parmi les contraintes imposées par cet Arrêté Royal, on retrouve, notamment, un seuil maximal de nicotine à ne pas dépasser, une transparence concernant la composition des e-liquides, une liste d'ingrédients interdits, l'obligation d'un dispositif avec sécurité pour les enfants et une interdiction de publicité (38-39). Cet arrêté royal devrait donc améliorer la qualité et la sécurité des produits disponibles, en imposant aux fabricants certaines exigences, jusque-là inexistantes. Enfin, qu'elles soient avec ou sans nicotine, les e-cigarettes sont interdites à la consommation dans les lieux publics fermés.

CONCLUSION

La littérature scientifique actuellement disponible indique que l'usage des e-cigarettes est une alternative nettement moins nocive comparée au tabagisme. Ces dispositifs représentent une forme plus propre de délivrance de nicotine, de par l'absence de combustion de tabac, ce qui réduit l'inhalation de nombreux produits toxiques. Des zones d'ombres persistent cependant, susceptibles de masquer un risque éventuel pour la santé, en raison, par exemple, de l'inhalation chronique de PG ou de certains arômes. Cependant, ce risque serait probablement anecdotique comparé aux conséquences dévastatrices du tabagisme. Si les e-cigarettes ne peuvent pas être validées comme entièrement sûres, elles peuvent néanmoins être considérées comme moins dangereuses que les cigarettes conventionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS.— Le tabac : mortel sous toutes ses formes - http://www.who.int/tobacco/wntd/2006/materials/wntd_2006_fr.pdf?ua=1 - consultation du 11 janvier 2016.
2. OMS.— Report on the Global Tobacco Epidemic 2015 - http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/bel.pdf?ua=1 - consultation du 11 janvier 2016.
3. OMS.— Aide-mémoire : tabagisme - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr/> - consultation du 11 janvier 2016.

4. Fondation contre le cancer.— http://www.cancer.be/sites/default/files/CP_enquete_tabac_cigarette_electronique.pdf - consultation du 11 janvier 2016.
5. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, et al.— Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol*, 2014, **88**, 1295-1308.
6. Wang L, Zhan Y, Li Q, et al.— An examination of electronic cigarette content on social media: analysis of e-cigarette flavor content on Reddit. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, **12**, 14933-14952.
7. Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, et al.— Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob Control*, 2016, **25**, e10-15.
8. Bahl V, Lin S, Xu N.— Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol*, 2012, **34**, 529-537.
9. Behar RZ, Davis B, Wang Y, et al.— Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicology in Vitro*, 2014, **28**, 198-208.
10. Cameron JM, Howell DN, White DN, et al.— Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions. *Tob Control*, 2014, **23**, 77-78.
11. Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al.— Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, **217**, 628-637.
12. Etter JF, Zather E, Svensson S.— Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction*, 2013, **108**, 1671-1679.
13. Flora JW, Meruva N, Huang CB, et al.— Characterization of potential impurities and degradation products in electronic cigarette formulations and aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, **74**, 1-11.
14. Farsalinos KE, Gillman G, Poulas K, et al.— Tobacco-specific nitrosamines in electronic cigarettes : comparison between liquid and aerosol levels. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, **12**, 9046-9053.
15. Farsalinos KE, Gillman IG, Melvin MS, et al.— Nicotine levels and presence of selected tobacco-derived toxins in tobacco flavoured electronic cigarette refill liquids. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, **12**, 3439-3452.
16. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al.— Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*, 2014, **23**, 133-139.
17. Kim H-J, Shin H-S.— Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chrom A*, 2013, **1291**, 48-55.
18. Tayyarah R, Long GA.— Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, **70**, 704-710.
19. Pellegrino RM, Tinghino B, Mangiaracina G, et al.— Electronic cigarettes : an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig*, 2012, **24**, 279-288.
20. Herrington JS, Myers C.— Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *J Chrom A*, 2015, **1418**, 192-199.
21. Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, et al.— Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, **11**, 11192-11200.
22. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, et al.— Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 392-394.
23. Nitzkin JL, Farsalinos K, Siegel M.— More on hidden formaldehyde in e-cigarette aerosol. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 1575.
24. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K.— E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction*, 2015, **110**, 1352-1356.
25. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, et al.— Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *Plos One*, 2013, **8**, e57897.
26. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K.— Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk assessment analysis of currently available literature. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, **12**, 5215-5232.
27. Cantrell FL.— Adverse effects of e-cigarette exposures. *J Community Health*, 2014, **39**, 614-616.
28. Forrester MB.— Pediatric exposures to electronic cigarettes reported to Texas poison centers. *J Emerg Med*, 2015, **49**, 136-142.
29. Vakkalanka JP, Hardison LS, Holstege CP.— Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. Poison Centers. *Clin Toxicol*, 2014, **52**, 542-548.
30. Bartschat S, Mercer-Chalmers-Bender K, Beike J, et al.— Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice – a case report. *Int J Legal Med*, 2015, **129**, 481-486.
31. Mc Robbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al.— Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, **12**, DOI 10.1002/14651858.
32. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M.— Electronic cigarettes efficacy and safety at 12 months: cohort study. *Plos One*, 2015, **10**, e0129443.
33. Polosa R, Caponnetto P, Cibella F.— Quit and smoking reduction rates in vape shop consumers: A prospective 12-month survey. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, **12**, 3428-3438.
34. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al.— Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real life : a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med*, 2014, **9**, 537-546.
35. Farsalinos K, Romagna G, Tsiapras D, et al.— Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of vapers who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse*, 2013, **7**, 139-146.
36. Bertholon JF, Becquemin MH, Roy M, et al. - Comparaison de l'aérosol de la cigarette électronique à celui des cigarettes ordinaires et de la chicha. *Rev Mal Respir*, 2013, **30**, 752-757.
37. Burstyn I.— Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health*, 2014, **14**, 18.
38. Directive 2014/40/UE du Parlement Européen et du Conseil du 3 avril 2014 article 20.— http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_fr.pdf - consultation du 14 janvier 2016.
39. Arrêté Royal du 28 octobre 2016 relatif à la fabrication et à la mise dans le commerce des cigarettes électroniques, publié au Moniteur Belge le 17 novembre 2016.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr C. Charlier, Service de Toxicologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : C.Charlier@chu.ulg.ac.be