



Shérazade Kinouani<sup>1,2</sup>,  
Nathalie Lajzerowicz<sup>2,3</sup>, Matthieu Peurois<sup>4</sup>,  
Philippe Castéra<sup>2</sup>, Paul Vanderkam<sup>5</sup>,  
Marc Auriacombe<sup>6-8</sup>

1. Inserm, team HEALTHY, UMR 1219,  
CHU Bordeaux.

2. Département de médecine générale,  
Université de Bordeaux.

3. Service d'addictologie, hôpital suburbain  
du Bouscat.

4. Département de médecine générale,  
Université d'Angers.

5. Département de médecine générale,  
Université de Poitiers.

6. Université de Bordeaux, Bordeaux.

7. Laboratoire SANPSY CNRS USR 3413  
(addiction team), Université de Bordeaux.

8. Pôle addictologie, CH Charles-Perrens  
et CHU de Bordeaux.

sherazade.kinouani@u-bordeaux.fr

exercer 2017;138:457-69.

#### Liens d'intérêts :

tous les auteurs ont déclaré sur formulaire ICMJE leurs liens d'intérêts, disponibles sur demande auprès de l'auteur correspondant.

SK a été membre du groupe de travail du Haut Conseil de santé publique en 2015-2016. Elle est aussi membre depuis septembre 2017 du groupe de travail sur « produits du tabac et vapotage » de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Elle percevra des honoraires de vacation pour cette activité, et les frais inhérents au transport et à l'hébergement seront pris en charge. Elle est membre de l'association Aquitaine de prévention en soins primaires en addictologie AGIR 33. Elle a reçu entre 2012 et 2017 des rémunérations pour des actions de formations de professionnels de santé et d'interventions auprès de fumeurs.

NL est membre de la Société française de tabacologie, et membre de l'association Aquitaine de prévention en soins primaires en addictologie AGIR 33. Elle a reçu une rémunération en 2014 pour la formation d'une association Aquitaine de cardiologues sur la cigarette électronique.

PC est coordonnateur salarié de l'association Aquitaine de prévention en soins primaires en addictologie AGIR 33, chargée de l'ambassade du Moi(s) sans tabac en Nouvelle-Aquitaine.

PV est membre du Réseau addiction Poitou-Charentes. Il n'a reçu aucune rémunération de ce réseau, mais les frais inhérents au transport pour certaines activités ont été pris en charge.

Les autres auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts concernant le contenu de cet article.

# La cigarette électronique : répondre aux questions des patients et aux doutes des médecins

*e-cigarette : answering patients' questions and doctors' doubts*

## INTRODUCTION

La consommation chronique de tabac est la première cause mondiale de décès évitables. D'après un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabac était responsable en 2004 de 12 % des décès des sujets de plus de 30 ans dans le monde, dont 16 % des décès en Europe et aux États-Unis<sup>1</sup>. En France, 78 000 décès étaient attribuables au tabac en 2010<sup>2</sup>. Les causes de ces décès étaient principalement les cancers (47 000 décès), les maladies cardiovasculaires (20 000 décès) et les maladies respiratoires (11 000 décès)<sup>2</sup>. Du fait des complications liées à cette consommation, les professionnels de santé doivent s'attacher à : 1) limiter son initiation, notamment en population jeune ; 2) aider tout fumeur à arrêter sa consommation de tabac. Ils doivent pour cela repérer et prendre en charge l'addiction au tabac chez les fumeurs ; 3) encourager toute stratégie de réduction des risques chez ceux qui continuent de fumer du tabac.

## Comprendre l'addiction au tabac et son traitement

D'après l'enquête Baromètre santé, 34,5 % de la population française entre 15 et 75 ans fumait du tabac en 2016 ; 83 % d'entre eux le faisaient quotidiennement<sup>3</sup>. Une partie de la consommation quotidienne de tabac est favorisée par le mécanisme de l'addiction. Celle-ci est définie par les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 comme la répétition de l'usage du tabac

de façon inadaptée et durable malgré des conséquences dommageables pour l'utilisateur<sup>4</sup>. Cet usage répété et durable (au moins 12 mois) génère une souffrance chez le fumeur. Le symptôme central de l'addiction est le phénomène du *craving*. Il s'agit de l'envie intense et incontrôlable de faire usage du tabac à un moment qui ne convient pas<sup>5,6</sup>. Le *craving* est l'expression clinique du phénomène de perte de contrôle de l'usage ; son intensité prédit la rechute. Certains fumeurs appréhendent de s'arrêter ou ne le souhaitent plus du fait de tentatives répétées mais infructueuses. Cela est dû à l'addiction au tabac qui désespère l'utilisateur dans ses efforts pour contrôler son usage en l'exposant au *craving* et à la rechute. L'addiction est l'élément qui maintient le fumeur dans l'usage chronique du tabac. Sans aide thérapeutique spécifique, 3 à 5 % des fumeurs qui essaient d'arrêter de fumer arriveraient à se maintenir dans un arrêt prolongé du tabac<sup>7</sup>.

Il existe des médicaments efficaces contre le *craving* au tabac : les patches nicotiques, la varénicline et le bupropion<sup>8,9</sup>. La balance bénéfices/risques de la varénicline a été l'objet de débats. Des études récentes suggèrent une bonne sécurité (notamment cardiovasculaire et psychiatrique) de ce médicament ainsi qu'une efficacité dans l'obtention de l'abstinence prolongée<sup>8,10,11</sup>. Des réserves persistent du fait de l'existence de conflit d'intérêts dans l'une des études<sup>11</sup>. L'effet des médicaments *anticraving* est augmenté en cas d'association avec un soutien psychologique<sup>12</sup>.



### Le concept de réduction des risques et des dommages (RdRD)

La toxicité de l'usage du tabac est essentiellement due à la toxicité directe de la fumée (goudrons, monoxyde de carbone ou CO), et non à l'addiction proprement dite. Il est ainsi possible, du moins théoriquement, de réduire les dommages de l'usage du tabac en cas d'addiction si l'exposition à la fumée du tabac est quantitativement réduite, voire supprimée. De ce fait, une approche ciblant un usage moins dommageable pour la santé du fumeur qui ne s'arrête pas de fumer a été introduite : la réduction des risques et des dommages (RdRD). Son principe dans la lutte antitabac a été introduit en 1974 par Michael Russell. Il parlait alors d'un « *safer smoking, with realistic goals* » : un tabagisme plus sûr, avec des objectifs réalistes pour le fumeur<sup>13</sup>. La RdRD peut être définie comme l'usage par le fumeur d'une alternative – du fait de sa moindre nocivité pour la santé – de diminution de la consommation de tabac sous forme combustible, sans nécessairement arrêter tout usage de tabac ou de nicotine<sup>14</sup>. La stratégie de RdRD peut cependant être vouée à l'échec par un mécanisme de titration. En diminuant le nombre de cigarettes, les fumeurs ajustent leur façon de fumer en prenant des bouffées plus longues et plus profondes. Cela aboutit à l'exposition à la même quantité de goudrons et de CO<sup>15</sup>. Ce mécanisme de titration peut même majorer l'exposition à la fumée de tabac. Pour le fumeur qui ne souhaite pas la prise en charge de son addiction au tabac, une nicotine sous forme non fumée peut être utilisée dans une perspective de RdRD<sup>9,16</sup>. Le nombre de cigarettes fumées et la quantité de fumée inhalée sont ainsi diminués<sup>14</sup>. Cela limite le mécanisme de titration et favoriserait aussi une cessation totale à venir du tabac, en particulier chez les fumeurs de grosse quantité<sup>17-21</sup>.

Ainsi, l'utilisation appropriée des médicaments disponibles majore les chances de réussite du fumeur de suspendre toute exposition à la fumée,

ou de la réduire significativement. Les médicaments qui ciblent le *craving* seront privilégiés chez celui qui souhaite la prise en charge de l'addiction. Chez les sujets pour qui cela ne paraît pas acceptable, des produits de remplacement ayant un effet psychotrope comparable à celui de la cigarette sans exposition à la fumée seront utilisés : gomme à mâcher, pastille à sucer, comprimé sublingual, inhalateur, spray buccal<sup>5,9,12,13</sup>.

### Effet de la diminution du tabac sur la santé

La réduction de la morbidité en cas de diminution de la consommation de tabac sans arrêt reste discutée. La durée du tabagisme a des effets néfastes sur la santé, bien plus que la quantité fumée. Doubler sa consommation quotidienne de tabac multiplie par 2 l'excès de risque de cancer pulmonaire quand doubler la durée le multiplie par 20<sup>22</sup>. En 2006, Tverdal et Bjarveit ont évalué la mortalité chez des Norvégiens de 20-49 ans, fumeurs de 15 cigarettes ou plus par jour et suivis entre trois et treize ans<sup>23</sup>. Comparativement à ceux qui n'avaient pas modifié leur consommation de tabac, ceux qui l'avaient arrêté au cours du suivi avaient une diminution du risque de décès. Cette diminution de la mortalité concernait les décès par maladies cardiovasculaires, coronariennes, par cancer du poumon et toutes causes confondues. Il n'y avait en revanche pas d'amélioration de la survie en cas de diminution de la consommation de tabac d'au moins 50 %. Gerber *et al.* décrivaient en 2012 une diminution de la mortalité totale en cas de réduction du tabac chez des fumeurs quotidiens israéliens de 40 ans et plus<sup>24</sup>. Dans une autre étude menée en 2013 chez des Écossais de 40 à 65 ans suivis pendant plus de dix-huit ans, la réduction du tabagisme n'était pas associée à une diminution de la mortalité. Mais l'arrêt du tabac réduisait la mortalité totale et la mortalité par maladies non cardiovasculaires<sup>25</sup>. La revue systématique de Pisinger et Godtfredsen parue en 2007 montrait une amélioration des symp-

tômes respiratoires et une diminution de risque de cancer de poumon en cas de diminution du tabagisme. Celle-ci n'était pas associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour infarctus du myocarde ou exacerbation de bronchite chronique obstructive<sup>26</sup>.

L'addiction au tabac participe à la morbi-mortalité attribuable à son usage chronique. Il existe des médicaments *anticraving* efficaces pour permettre une suspension durable de l'usage du tabac par rémission de l'addiction : patch, varénicline, bupropion. Lorsque la rémission totale (abstinence) n'est pas obtenue ou souhaitée, la rémission partielle (réduction de l'usage) ne doit plus être confondue avec l'échec. Elle doit être valorisée comme une étape intermédiaire et soutenue par des produits nicotiques de remplacement plus acceptables pour le fumeur indécis : gomme à mâcher, pastille à sucer, comprimé sublingual, inhalateur et spray buccal.

Encadré 1

### Fonctionnement de la cigarette électronique

La cigarette électronique (ou e-cigarette) a été créée au début des années 2000 dans sa forme ultrasonique par un pharmacien chinois, Hon Lik. C'est en 2009 qu'a été déposé en Chine le brevet de la technique de vaporisation par résistance chauffante. L'e-cigarette est un dispositif diffusant l'aérosol d'une solution (appelée e-liquide) composée de propylène glycol (PG), de glycérine végétale (VG), d'arôme et souvent de nicotine<sup>27</sup>. Il existe différents types d'e-cigarettes (**figure**). Schématiquement, elles sont toutes constituées d'un embout buccal, d'un réservoir d'e-liquide, d'une résistance (ou atomiseur), d'une mèche conduisant par capillarité l'e-liquide au contact de la résistance et d'une batterie rechargeable. Le fonctionnement est déclenché par une microvalve sensible à l'inhalation ou par un interrupteur manuel. Ce déclenchement induit la fourniture d'électricité par la batterie. Cela fait chauffer la résistance qui fait passer l'e-liquide

### Première génération



### Deuxième génération



### Troisième génération



Figure - Exemples de cigarettes électroniques

Source : Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:6786.

à l'état gazeux. L'e-liquide devient un aérosol inhalé par l'utilisateur (appelé vapoteur). Les modèles de première génération, jetables, ressemblent à des cigarettes. Les modèles de deuxième génération sont des modèles rechargeables, ressemblant à des stylos. Sur les modèles de troisième génération ou « mods », la puissance d'électricité fournie par la batterie peut être modifiée par le vapoteur, les résistances sont plus performantes et l'autonomie est plus importante (figure). Ces modulations permettent de faire varier la température de chauffe de la résistance, et par ce biais les sensations ressenties au cours de l'inhalation et la densité de l'aérosol. Les modèles les plus utilisés sont ceux de deuxième ou troisième génération.

Le PG sert d'humectant et de conservateur dans l'industrie agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique et en cosmétologie. La VG est un additif habituel des aliments et des médicaments<sup>27</sup>. Dans l'e-liquide, les PG et VG servent d'exhausteurs d'arômes et à produire l'effet « vapeur »<sup>27</sup>. Le PG est irritant pour les voies aériennes respiratoires. Il occasionne irritation de la gorge et toux. Cependant, c'est le composant des e-liquides qui rehausse le plus les saveurs et qui induit l'effet de *throat hit* (picotement ressenti au fond de la gorge lors de l'aspiration d'une bouffée de cigarette ou de l'inhalation de l'aérosol d'e-liquide). La VG augmente la densité

de la vapeur. Pour réduire l'effet irritant, le vapoteur peut diminuer la proportion de PG dans l'e-liquide, au profit de la VG. Cela est possible en vérifiant le ratio PG/VG des e-liquides achetés ou en les fabriquant soi-même. L'augmentation de la proportion de VG va aussi fournir une vapeur plus dense et abondante, effet recherché par certains vapoteurs. Cela peut en revanche atténuer la *throat hit* et la perception des saveurs. La VG étant visqueuse, l'atomiseur s'encrasse plus vite à son contact. Quand le vapoteur choisit d'utiliser des e-liquides plus riches en VG, il doit donc acheter des atomiseurs adaptés à la viscosité ou s'assurer que son e-cigarette est compatible avec ce type d'e-liquides. Il peut y avoir parfois dans l'e-liquide un peu d'eau et/ou d'alcool pour faciliter la dilution des arômes<sup>27</sup>. La nicotine, quand elle est présente, est extraite des plants de tabac. Cette extraction peut produire des traces d'impuretés comme l'anatabine ou l'anabasine, sans risque pour la santé<sup>27,28</sup>, ainsi que des résidus des pesticides utilisés sur les cultures de tabac.

Les prix des e-cigarettes et des recharges sont variables. Les dispositifs électroniques de deuxième ou troisième génération peuvent coûter de 20 à 150 €. Un flacon de 10 mL d'e-liquide peut coûter 5 à 8 €. L'usure à la suite de l'usage implique de changer régulièrement atomiseur, résistance ou batterie. Le nombre hebdomadaire

de flacons d'e-liquide utilisés varie en fonction de la fréquence et de l'intensité de ses inhalations (de l'ordre de 2 flacons par semaine), des sensations recherchées, du taux de nicotine, etc. Les fumeurs quotidiens relâchent cependant que vapoter coûte à moyen et long termes en moyenne 5 fois moins cher que fumer. Dans une étude en ligne conduite en 2010 auprès de vapoteurs majoritairement désireux d'arrêter de fumer, l'usage d'e-cigarette coûtait environ 27 € par mois (achat de matériel inclus) quand leur usage quotidien d'un paquet par jour de tabac leur aurait coûté environ 165 €<sup>29</sup>.

Chez les fumeurs, le vapotage pourrait constituer un mode d'inhalation de nicotine qui reproduit le geste de fumer mais de façon moins nocive pour la santé. L'intérêt de la société et des chercheurs pour l'outil et son usage croît avec les années<sup>30-32</sup>. Du fait de la singularité de leurs missions et de leur répartition sur le territoire, les généralistes sont probablement les professionnels médicaux qui rencontrent le plus de fumeurs de façon répétée au cours de leur vie. En effet, les généralistes sont des acteurs de soins premiers et assurent à ce titre des missions de prévention, de promotion de la santé et de suivi dans la durée. Ils peuvent être amenés à conseiller leurs patients sur l'e-cigarette. Il paraissait donc nécessaire de faire un état des lieux pour répondre aux questions que les généralistes se posent couramment : quelle est l'ampleur du phénomène ? Quel cadre réglemente son utilisation ? Quel est le profil des usagers ? Est-elle efficace comme outil d'aide à la diminution ou à l'arrêt du tabac ? Quels en sont les effets indésirables et les risques pour la santé ? Quels types d'études permettraient d'améliorer nos connaissances dans l'avenir ?

## PRÉVALENCES D'USAGE

D'après les données de l'enquête Eurobaromètre 2017, 15 % des Européens avaient expérimenté l'e-cigarette et 2 % vapotaient au moment de



l'enquête<sup>33</sup>. Deux tiers des vapoteurs actuels étaient des vapoteurs quotidiens. Entre 2014 et 2017, l'expérimentation d'e-cigarette a augmenté en Europe, passant de 12 à 15 % ; l'usage actuel est resté stable.

### Définitions de l'usage d'e-cigarette, utilisées dans les enquêtes Eurobaromètre (Europe) et Baromètre santé (France).

**Expérimentateurs** : ceux qui ont essayé au moins une fois dans la vie d'utiliser l'e-cigarette.

**Usagers actuels** : ceux qui ont essayé l'e-cigarette et qui sont toujours vapoteurs au moment de l'enquête (de façon occasionnelle ou quotidienne).

**Vapofumeurs (ou usagers dualistes)** : usagers concomitants de tabac et d'e-cigarette au moment de l'enquête.

#### Encadré 2

En France, l'expérimentation d'e-cigarette se situerait aujourd'hui entre 24 et 25 %<sup>3,33</sup>. Elle concerne 54,4 % des fumeurs et 8,9 % des non-fumeurs. Le niveau d'expérimentation d'e-cigarette serait actuellement plus élevé en France que dans le reste de l'Europe. La France aurait aussi la proportion la plus élevée de vapoteurs actuels, après le Royaume-Uni, respectivement : 4 et 5 %<sup>32</sup>. Comparativement au reste de l'Europe, le niveau d'expérimentation d'e-cigarette était donc élevé et stable en France entre 2014 et 2016. Le niveau d'usage quotidien d'e-cigarette était en revanche parmi les plus hauts d'Europe mais en baisse, passant de 2,9 à 2,5 %<sup>3,33</sup>.

## CADRE RÉGLEMENTAIRE

Les e-cigarettes et leurs recharges ne sont en France ni des produits issus du tabac ni des médicaments. Il s'agit de produits de consommation courante qui répondent à « l'obligation générale de sécurité conformément aux dispositions du code de la consommation »<sup>34</sup>. Avec

l'adoption de la directive européenne 2014/40/UE<sup>35</sup>, la promotion, la vente et l'usage de ces produits sont réglementés :

- ils ne peuvent être vendus en pharmacie car ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne sont pas inscrits sur la liste des marchandises fixée par arrêté du ministère de la Santé<sup>34</sup> ;

- il est interdit d'offrir ou de vendre des e-cigarettes aux mineurs<sup>36</sup> ;

- la publicité pour les dispositifs électroniques et leurs recharges n'est autorisée que dans les établissements qui en font le commerce<sup>37,38</sup> ;

- depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2017, l'usage d'e-cigarette est interdit dans les établissements destinés à l'accueil, à la formation et à l'hébergement des mineurs, dans les moyens de transport collectif fermés (bus, trains, métros) et dans les lieux de travail à usage collectif et fermés (bureaux partagés)<sup>39</sup>. Le non-respect de cette règle est sanctionné d'une amende. Il n'est en revanche pas interdit de vapoter dans les bureaux individuels et dans les espaces accueillant du public, à moins que le règlement intérieur de l'établissement l'interdise.

## CARACTÉRISTIQUES ET VÉCU DES VAPOTEURS

Le vapotage est surtout un usage de fumeurs ou anciens fumeurs et des sujets jeunes<sup>3,28,32,40-46</sup>. En France, en 2016, 41 % des vapoteurs quotidiens étaient anciens fumeurs et 48 % étaient fumeurs quotidiens<sup>3</sup>. Comparativement aux fumeurs exclusifs, les vapofumeurs semblent avoir réalisé plus de tentatives antérieures d'arrêt du tabac dans les études. Ils pourraient aussi avoir une plus grande intention d'arrêter de fumer et une plus grande motivation à l'arrêt du tabac<sup>47-49</sup>. La motivation la plus fréquemment rapportée à l'initiation du vapotage est l'arrêt ou la diminution du tabac. Les autres raisons pour lesquelles les fumeurs expérimentent l'e-cigarette sont variées : curiosité, moindre coût

ou moindre nocivité, réduction du tabagisme passif, possibilité de vapoter là où il est interdit de fumer<sup>29,32,41,43,47,50,51</sup>. Beaucoup de vapoteurs ont d'ailleurs essayé des médicaments ayant l'indication dans l'arrêt du tabac avant de vapoter. Pour ces vapoteurs, les substituts nicotiques sont identifiés comme des médicaments destinés à ceux qui veulent arrêter de fumer. La place qu'ils attribuent à l'e-cigarette était plus ambiguë dans les études. Elle se trouvait entre l'alternative au tabac et l'outil d'aide à l'arrêt. Pour d'autres, ils décrivaient l'e-cigarette comme une façon d'arrêter le tabac sans arrêter la nicotine : ils avaient réussi à arrêter de fumer mais ils ne souhaitaient pas arrêter de vapoter. Les raisons en étaient l'expérience agréable du vapotage, le sentiment que rien ne presse<sup>50,52,53</sup>. La poursuite du vapotage après son initiation était favorisée par les facteurs suivants : les effets agréables ressentis au cours du vapotage ; le sentiment d'efficacité personnelle renforcé par une diminution ou un arrêt du tabac durablement réussis avec l'e-cigarette ; l'image socialement plus favorable du vapotage, comparée au tabagisme ; le sentiment de moindre nocivité du vapotage ; le sentiment d'appartenance à une communauté<sup>50-54</sup>. Quelques vapoteurs relataient une moindre efficacité des médicaments *anticraving* (varénicline, patchs) et plus d'effets indésirables, en comparaison avec l'e-cigarette<sup>52-55</sup>. Ils avaient aussi le sentiment que l'e-cigarette était un outil permettant d'arrêter le tabac avec moins d'effort et de frustration que les substituts nicotiques.

## EFFICACITÉ DE L'E-CIGARETTE

Les vapoteurs rapportent expérimenter l'e-cigarette pour arrêter de fumer et la décrivent comme un outil efficace d'aide à l'arrêt ou à la diminution du tabac. Cette efficacité n'est pas clairement établie par les études. Celles-ci sont résumées dans le tableau.

Auteurs et année de publication	Pays	Schéma d'étude	Participants	Durée totale de suivi (en mois)	Critères de jugement
Bullen <i>et al.</i> 2013	Nouvelle-Zélande	Essai contrôlé randomisé de supériorité à 3 bras parallèles	Fumeurs adultes ( $\geq 10$ cig/j), souhaitant arrêter de fumer (n = 657)	6	Arrêt tabac (pendant 6 mois) et réduction du tabac (en nombre de cig/j)
Caponnetto <i>et al.</i> 2013	Italie	Essai contrôlé randomisé de supériorité à 3 bras parallèles	Fumeurs adultes ( $\geq 10$ cig/j), ne souhaitant pas arrêter de fumer (n = 300)	12	Arrêt et réduction (d'au moins 50 %) du tabac
Vickerman <i>et al.</i> 2013	États-Unis	Étude transversale	Fumeurs adultes participant à un programme d'arrêt du tabac (n = 2 758)	7	Arrêt du tabac (au moins 1 mois)
Grana <i>et al.</i> 2014	États-Unis	Étude prospective	Fumeurs adultes (n = 949)	12	Arrêt et réduction du tabac (en nombre de cig/j)
Polosa <i>et al.</i> 2014	Italie	Étude prospective	Fumeurs adultes ( $\geq 15$ cig/j pendant au moins 10 ans), ne souhaitant pas arrêter de fumer (n = 50)	24 (phase préliminaire de vapotage durant les 6 premiers mois)	Arrêt (au moins 1 mois) et réduction (d'au moins 50 %) du tabac
Biener <i>et al.</i> 2015	États-Unis	Étude prospective	Fumeurs adultes (n = 695)	36	Arrêt du tabac (au moins 1 mois)
Brose <i>et al.</i> 2015	Royaume-Uni	Étude prospective	Fumeurs adultes (n = 1 759)	12	Arrêt et réduction (d'au moins 50 %) du tabac, tentative d'arrêt (arrêt au moins 24 h)
Hitchman <i>et al.</i> 2015	Royaume-Uni	Étude prospective	Fumeurs adultes (n = 1 643)	12	Arrêt du tabac
Manzoli <i>et al.</i> 2015	Italie	Étude prospective	Fumeurs quotidiens, adultes (n = 959)	12	Arrêt (d'au moins 1 mois) et réduction du tabac (en nombre de cig/j)
Pearson <i>et al.</i> 2015	États-Unis	Données extraites d'un essai clinique	Fumeurs adultes (n = 2 123)	3	Arrêt (d'au moins 1 mois) et réduction du tabac (en nombre de cig/j), tentative d'arrêt
Manzoli <i>et al.</i> 2017	Italie	Étude prospective	Fumeurs quotidiens, adultes (n = 932)	24	Arrêt (d'au moins 1 mois) et réduction du tabac (en nombre de cig/j et réduction d'au moins 50 %)
Zhu <i>et al.</i> 2017	États-Unis	Données combinées à partir de 5 études, de 2001 à 2015	Fumeurs quotidiens, adultes (n = 23 270)	12	Arrêt du tabac (sur au moins 3 mois), tentative d'arrêt (au moins 24 heures)
Pasquereau <i>et al.</i> 2017	France	Étude prospective	Fumeurs entre 15 et 85 ans (n = 2 057)	6	Réduction du tabac (d'au moins 50 %), tentative d'arrêt (au moins 7 jours)

Tableau - Résumé des études ayant évalué l'efficacité de la cigarette électronique dans l'arrêt ou la diminution du tabac ainsi que dans la tentative d'arrêt



### Arrêt total du tabac

À notre connaissance, deux essais cliniques randomisés, publiés en 2013, ont évalué l'effet de l'e-cigarette avec nicotine *versus* e-cigarette sans nicotine dans l'arrêt prolongé du tabac<sup>56,57</sup>. Le premier essai a été réalisé en Italie auprès de 300 fumeurs ne souhaitant pas arrêter de fumer et utilisant des e-cigarettes avec nicotine ou sans (groupe placebo)<sup>56</sup>. La proportion de fumeurs abstinents au tabac de façon prolongée (40 semaines après la fin de l'intervention) dans l'échantillon total était de 8,7 %. Il n'y avait pas de différence statistique significative entre le groupe ayant une e-cigarette avec nicotine et le groupe placebo. Le second essai a inclus 657 fumeurs néo-zélandais, souhaitant arrêter de fumer et répartis en trois groupes : e-cigarette avec nicotine, e-cigarette sans nicotine (placebo), et patchs de nicotine<sup>57</sup>. Les proportions de fumeurs abstinents au tabac pendant six mois étaient respectivement de 7,3 %, 4,1 % et 5,8 %, sans différence statistique significative. Plusieurs éléments pourraient expliquer qu'aucune efficacité n'ait été mise en évidence dans ces études : la courte durée de prise du traitement (3 mois d'intervention dans les 2 essais), le dosage en nicotine des e-liquides utilisés (dosages faibles et fixes sur toute l'intervention), la non-prise en compte de la présence d'un accompagnement ou l'utilisation d'e-cigarettes de première génération. Ces limites importantes empêchent actuellement de conclure sur cette question.

Des études longitudinales observationnelles se sont aussi intéressées à l'association entre vapotage et arrêt du tabac chez des fumeurs (tableau). Elles comparaient à 3, 7, 12, 24 ou 36 mois de suivi la proportion d'abstinents au tabac, vapoteurs *versus* non-vapoteurs<sup>58-66</sup>. Certaines de ces études rapportaient des proportions d'arrêt du tabac plus importantes parmi les vapoteurs<sup>59-64</sup>. Dans deux d'entre elles, il y avait une association entre la fréquence d'usage d'e-cigarette et les chances de réussite d'arrêt<sup>61,63</sup> : les vapoteurs quotidiens avaient une probabilité plus importante

de réussir à arrêter de fumer de façon prolongée après 12 ou 36 mois de suivi. Dans d'autres études, il n'y avait pas d'association significative entre l'usage de l'e-cigarette et l'arrêt du tabac<sup>58,65,66</sup>. Les différentes méta-analyses ayant évalué ce critère de jugement trouvaient des résultats contradictoires<sup>67-69</sup>.

Quelques études pilotes suggéraient que l'e-cigarette avec e-liquide contenant de la nicotine serait plus efficace que le placebo pour réduire les signes physiques de sevrage et la pulsion à fumer dans la phase précoce de l'arrêt du tabac. Le soulagement des symptômes de sevrage serait plus important avec les dispositifs de deuxième que de première génération<sup>70,71</sup>.

### Diminution du tabac

L'effet de l'e-cigarette sur la diminution de la consommation de tabac a aussi été évalué dans les deux essais cliniques randomisés précités. Dans l'un des essais, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de réduction du nombre de cigarettes fumées entre les vapofumeurs et le groupe placebo à 3, 6 comme à 12 mois<sup>56</sup>. Dans le second essai, les utilisateurs d'e-cigarettes avec nicotine étaient significativement plus nombreux que les fumeurs sous patchs nicotiques à réduire leur tabagisme d'au moins 50 % en 6 mois : 57 contre 41 % ;  $p = 0,0002$ . Il n'y avait pas de différence significative à 6 mois entre les utilisateurs d'e-cigarettes avec nicotine et le groupe placebo : 57 % contre 45 % ;  $p = 0,0857$ . Les études longitudinales qui se sont intéressées à la diminution du tabac ont suivi des fumeurs pendant 6, 12 ou 24 mois<sup>49,60,62,65</sup> (tableau). Dans certaines études, vapoter augmentait la probabilité de réduire la consommation de tabac d'au moins 50 % sur 12 ou 24 mois à la condition de ne pas s'installer dans un usage dualiste prolongé<sup>60,62</sup>. Brose *et al.* décrivaient en 2015 une diminution de la consommation de tabac d'au moins 50 % seulement chez les vapoteurs quotidiens à l'inclusion. Comparativement aux non-vapoteurs, la probabilité de réduire d'au moins 50 % le nombre de cigarettes quotidiennes

était plus élevée chez les vapoteurs quotidiens : *odds ratio* ajusté = 4,19 [IC95 = 2,13-8,24]<sup>65</sup>. Enfin, dans l'étude menée en 2014 par Pasquereau *et al.* auprès d'un panel de fumeurs français, les vapofumeurs réduisaient d'au moins 50 % la consommation de tabac au bout de 6 mois plus souvent que les fumeurs exclusifs. Cette diminution d'au moins 50 % du tabagisme était significative uniquement chez les fumeurs ayant un score de dépendance à l'échelle *Heaviness of Smoking Index* (HSI) élevé<sup>49</sup>.

### Nombre de tentatives d'arrêt

Quelques études longitudinales ont comparé chez les fumeurs à 3, 6 et 12 mois le nombre de tentatives d'arrêt, vapoteurs *versus* non-vapoteurs<sup>47,56,62,63</sup> (tableau). Dans toutes ces études, l'utilisation d'e-cigarettes majorait la proportion de tentatives d'arrêt. Dans l'étude de Brose *et al.*, les tentatives d'arrêt étaient plus fréquentes chez les vapoteurs quotidiens que chez les non-vapoteurs ; le nombre de tentatives d'arrêt était statistiquement comparable chez les vapoteurs occasionnels et chez les non-vapoteurs<sup>65</sup>.

Les vapoteurs rapportent utiliser les e-cigarettes pour diminuer ou arrêter de fumer. L'efficacité de l'e-cigarette dans la diminution ou l'arrêt du tabac n'est pas clairement établie par les études. L'usage de l'e-cigarette pourrait favoriser à moyen terme les tentatives d'arrêt et la diminution de la consommation de tabac, notamment chez les vapoteurs quotidiens et ceux qui ne s'installent pas dans un usage dualiste prolongé. Il n'est pour l'instant pas démontré qu'elle favorise l'arrêt du tabac.

#### Encadré 3

## RISQUES ASSOCIÉS AU VAPOTAGE

### Effets toxiques

Les e-liquides étaient toxiques au contact de cellules animales ou humaines dans les études *in vitro*<sup>72-78</sup>. Cette cytotoxicité était moindre que celle rapportée par le tabac. Elle pour-

rait en partie être due aux arômes, notamment les arômes cannelle ou tabac<sup>72,74</sup>. L'étude d'Allen *et al.* a décrit en 2016 la présence de diacétyle dans certains e-liquides<sup>79</sup>. Il s'agit d'un additif déjà utilisé dans l'industrie agro-alimentaire pour donner aux aliments un goût de beurre ou de fromage. Il est ajouté dans les e-liquides pour renforcer les saveurs sucrées. Son inhalation prolongée et/ou à un dosage important est associée au développement d'une bronchiolite oblitérante, rare mais grave : la maladie du travailleur du pop-corn<sup>80</sup>. L'acroléine est issue de la déshydratation de VG quand celle-ci est chauffée à haute température (> 280 °C)<sup>27</sup>. Cela survient par exemple quand la mèche de certains modèles chauffe sans être bien imprégnée d'e-liquide. L'acroléine est cytotoxique, irritante pour la peau et les muqueuses. Quand elle est produite, l'utilisateur perçoit un goût âcre en plus des signes d'irritation des voies aéro-digestives supérieures<sup>27</sup>. Depuis 2015, les normes de l'Association française de normalisation (AFNOR) limitent ces différents risques pour les e-liquides fabriqués en France. Cependant, ces risques ne sont pas nuls : les vapoteurs peuvent acheter en ligne des produits fabriqués en dehors de l'Hexagone. Certains vapoteurs confectionnent leur propre e-liquide (pratique du *do it yourself* ou DIY). Les effets sur la santé d'inhalation d'arômes combinés par DIY sont totalement inconnus. Enfin, les normes AFNOR ne s'imposent pas aux fabricants, vendeurs et distributeurs d'e-cigarettes et de leurs recharges. Il s'agit simplement de recommandations, suivies par la majorité d'entre eux.

L'étude expérimentale de McAuley *et al.* sur la teneur en composants toxiques de l'air montré en 2012 que fumer du tabac produisait plus de composants organiques volatils, de composants carbonylés, de nitrosamines et de particules fines qu'un aérosol d'e-liquide<sup>81</sup>. L'étude de Goniewicz *et al.* montrait des résultats similaires<sup>82</sup>. Une autre étude américaine a cependant trouvé en 2013 des traces de nanoparticules métalliques dans l'air après

utilisation d'e-cigarettes à des concentrations supérieures ou égales à celles trouvées dans la fumée de tabac<sup>78</sup>. La présence de particules métalliques dans l'e-liquide est liée au contenant. Elles sont inévitables si le contenant est métallique. Il en a été aussi retrouvé dans l'aérosol de l'inhalateur Nicorette<sup>82</sup>. Pour l'instant, il semblerait que les concentrations détectées de particules métalliques dans l'aérosol produit lors du vapotage n'aient pas de pertinence en termes de retentissement clinique. Dans tous les cas, les présences de nanoparticules (même au niveau de traces) ou d'arômes potentiellement à risque pour la santé sous forme inhalée soulèvent la question du renforcement des contrôles de qualité de la fabrication des e-cigarettes et leurs recharges.

Goniewicz *et al.* ont évalué l'excrétion urinaire de métabolites de nicotine et de substances réputées toxiques chez l'homme<sup>83</sup>. Ils ont proposé à 20 fumeurs quotidiens ayant l'intention d'arrêter de fumer de se servir pendant deux semaines d'une e-cigarette. Ils avaient totalement ou partiellement remplacé leur usage du tabac par celui d'e-cigarette au cours du suivi. Cette substitution s'accompagnait d'une diminution significative de la présence dans les urines des biomarqueurs de nitrosamines, de benzène, de 1,3-butadiène et d'oxyde d'éthylène. La diminution était plus fréquemment décrite chez les 9 sujets de l'étude ayant totalement arrêté de fumer que chez les 11 sujets ayant seulement réduit leur consommation<sup>83</sup>. Hecht *et al.* ont décrit des résultats similaires<sup>84</sup>.

### Effets sur la santé

Les modèles expérimentaux sur cellules ou animaux ne prédisent pas forcément le retentissement sur l'être humain de l'aérosol d'e-liquide. La dangerosité du tabac fumé est surtout expliquée par la production de CO et de goudrons lors de la combustion. En absence de combustion, l'utilisation même prolongée et intense d'e-cigarette est de très loin moins nocive pour la santé que la consommation prolongée de tabac fumé.

Les effets indésirables les plus fréquents au cours de l'inhalation sont l'irritation de la bouche ou de la gorge, la sécheresse buccale, une toux sèche, des nausées, des vertiges et des maux de tête<sup>28,41,67,85</sup>. En cas de projection d'e-liquide sur la peau ou dans les yeux, il y a des risques d'irritation locale<sup>41,86</sup>. Il y a eu de rares cas d'explosion de batteries<sup>87</sup> ou de décès après ingestion d'e-liquide<sup>86,88-90</sup>. L'ingestion accidentelle concernerait surtout les enfants de moins de 5 ans. D'après différentes revues de la littérature, l'ingestion d'e-liquides est généralement sans gravité, donnant des nausées, des vomissements ou une hypersalivation<sup>28,86</sup>. En France, les normes AFNOR recommandent qu'une sécurité pour enfants soit apposée à l'ouverture des flacons d'e-liquide.

Certains composants sont potentiellement cancérigènes : les nitrosamines, les nanoparticules métalliques ou le formaldéhyde. Ces composants sont présents à des teneurs très faibles dans les e-liquides et leurs aérosols, dans des quantités moindres que celles trouvées dans le tabac. Leurs concentrations sont aussi généralement en deçà des limites définies par les agences sanitaires<sup>91</sup>, mais ce n'est pas toujours le cas<sup>92</sup>.

Les effets à court terme de la nicotine, chez le non-fumeur ou en cas d'ingestion, sont : vertiges, palpitations, nausées, céphalées et hypertension<sup>93</sup>. Il n'a jamais été démontré d'effets cancérigènes ou tératogènes de la nicotine à long terme<sup>13,93</sup>. Chez le fumeur, elle pourrait avoir des effets cardiovasculaires à long terme. Cependant, les rares études dans le domaine indiqueraient un mécanisme de tolérance du fumeur aux effets cardiovasculaires de la nicotine<sup>86,93-95</sup>. Il est difficile d'étudier le lien de causalité entre la survenue de maladies cardiovasculaires et l'utilisation de nicotine chez les fumeurs, du fait de leur exposition concomitante à d'autres produits toxiques du tabac. Il n'a jamais été décrit d'augmentation de la morbidité associée à l'usage à long terme des substituts nicotiques. Ceux-ci sont prescrits depuis plus de



trente ans aux fumeurs<sup>14,95</sup>. La dose létale de nicotine par ingestion a long-temps été estimée entre 30 à 60 mg chez l'être humain. Mayer a montré en 2014 que cette estimation avait été faite sur des résultats peu fiables d'expérimentations publiées en 1856<sup>96</sup>. Les nouvelles estimations de Mayer étaient que la dose létale médiane serait non pas de 0,8 mg/kg mais entre 6,5 et 13 mg/kg chez l'homme. La dose létale minimale par ingestion serait, d'après ses estimations, plutôt entre 500 et 1 000 mg de nicotine<sup>96</sup>. Des cas d'ingestions volontaires d'e-liquide ont été décrits dans la littérature, conduisant très rarement au décès et toujours pour des quantités de nicotine ingérées très élevées (jusqu'à 3 000 mg en une seule prise)<sup>88,97</sup>. Celles-ci sont largement supérieures à ce qui est contenu dans les e-liquides vendus en France, dont la teneur en nicotine ne doit pas dépasser 20 mg/mL (soit 200 mg maximum dans un flacon de 10 mL).

L'utilisation d'e-cigarette était corrélée dans deux études transversales à une déclaration plus importante sur 12 mois de symptômes d'asthme ou de bronchite chronique chez des adolescents<sup>98,99</sup>. Pourtant, dans une autre étude, l'utilisation d'e-cigarette par des fumeurs asthmatiques était associée de façon significative à 12 et 24 mois à la diminution de la consommation de tabac, des symptômes d'asthme et à une amélioration des capacités respiratoires<sup>100</sup>. Cette étude ne concernait cependant que 16 asthmatiques.

Le risque lié au vapotage passif est considéré comme quasi nul<sup>28,86</sup>. Dans l'étude de Bertholon *et al.*, le temps de persistance de l'aérosol d'e-cigarette dans l'air était de 11 secondes en moyenne contre 20 minutes en moyenne pour la fumée de cigarette<sup>101</sup>.

### Initiation du tabagisme chez les vapoteurs non fumeurs

Les études longitudinales montrent que l'utilisation d'e-cigarette chez des adolescents ou jeunes adultes non fumeurs est associée à l'apparition d'une intention de fumer dans les années à venir<sup>102-104</sup>. L'utilisation d'e-cigarette était aussi associée à l'initiation de l'usage de tabac 1 à 2 ans plus tard<sup>103-109</sup>. Cependant, le lien de causalité n'est pas facile à établir. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses, les définitions de l'initiation du tabac ou d'e-cigarette utilisées sont très hétérogènes<sup>108</sup>. L'utilisation d'e-cigarette par des non-fumeurs étant marginale, les effectifs de sujets exclusivement vapoteurs dans les études sont toujours faibles, et les études manquent de puissance. Jean-François Etter a récemment proposé une position alternative : la théorie de responsabilité commune<sup>110</sup>. L'initiation du tabagisme et celle du vapotage partageraient des facteurs explicatifs communs. Il s'agirait plutôt de facteurs d'initiation à la nicotine : vulnérabilité génétique, traits de personnalité, maladies psychiatriques personnelles, parents ou amis fumeurs dans l'entourage, faibles politiques locales de lutte contre le tabac, etc. En termes d'enjeu de santé publique : le risque de l'entrée dans un usage prolongé du tabac chez quelques jeunes vapoteurs non fumeurs doit être mis en balance avec le bénéfice de l'arrêt ou de la diminution du tabac chez de nombreux fumeurs qui vapoteraient.

## DISCUSSION

L'e-cigarette illustre la tension qui peut exister entre soignants et société. Alors que le système de soins français

prend le virage de la prévention en soins primaires, il reste déconcerté devant cette stratégie venue des fumeurs pour diminuer les méfaits du tabac fumé. En miroir, l'utilisation d'e-cigarette s'inscrit pour ses usagers dans la logique contemporaine du *quantified self* au service de la santé<sup>55,111</sup>. De plus en plus d'applications et de nouvelles technologies aident les individus à changer leurs comportements par le recueil et l'analyse de données personnelles. De même, le vapoteur analyse son usage et l'adapte pour de meilleures sensations ou une plus grande efficacité, en dehors de tout suivi médical. Il (re)devient acteur de son bien-être et de sa santé ; il a le sentiment de retrouver le contrôle perdu sur le tabac. Ce qui se passe avec l'e-cigarette paraît donc inédit : cet outil de la consommation courante a été apporté par ses usagers comme un outil pour réduire l'exposition aux produits de la combustion du tabac (goudrons et CO). Il s'est imposé aux chercheurs et aux soignants. Ceux-ci doivent *a posteriori* apporter une expertise scientifique, sur un produit qui, s'il n'a pas suivi le parcours classique de validation des médicaments ou des dispositifs médicaux en France, a un statut de dispositif médical dans certains pays. Cette situation peut les mettre mal à l'aise ou conduire par méconnaissance à de la méfiance excessive au lieu d'une prudence raisonnable.

### Ce que nous savons

Pour que l'e-cigarette soit un outil d'aide à l'arrêt ou à la diminution du tabac, il faut premièrement qu'elle soit une alternative moins nocive pour la santé que fumer du tabac. Du fait de ces composants, les e-liquides sont souvent irritants à court terme. Il n'y a aucune donnée de morbidité sur l'impact sur la santé à long terme de l'arrêt du tabac grâce à la cigarette électronique. Nous manquons aussi de connaissances sur les effets de l'inhalation prolongée de produits destinés à être ingérés : PG, VG, arômes. Cependant, les données toxicologiques suggèrent que vapoter est moins nocif que fumer du tabac. Deuxièmement, un

Il faut conseiller aux vapoteurs de vérifier la conformité aux normes françaises AFNOR des produits qu'ils utilisent. Il faut leur déconseiller le DIY (*Do It Yourself*). Il faut aussi leur rappeler de ne pas laisser les e-cigarettes et leurs recharges à la portée des enfants. On ne connaît pas encore les risques à long terme du vapotage sur la santé. Cependant, d'après les données actuellement disponibles, les risques liés au vapotage paraissent très inférieurs à ceux de l'usage du tabac fumé.

#### Encadré 4

outil d'aide à l'arrêt ou à la diminution du tabac doit démontrer son efficacité dans cette indication. Les données actuelles sont peu nombreuses sur le sujet. Il n'y a eu pour l'instant aucun essai clinique méthodologiquement bien mené, et les études longitudinales sont contradictoires. Les études suggèrent cependant que l'utilisation d'e-cigarette, si elle est quotidienne et qu'elle n'est pas associée à un usage concomitant prolongé du tabac, favoriserait au moins les tentatives d'arrêt et la diminution du tabagisme.

### **Pourquoi est-ce si difficile d'avoir une position consensuelle en France ?**

L'efficacité des e-cigarettes sera toujours difficile à démontrer. La majorité des études disponibles ont évalué cette efficacité avec des modèles de première génération : les vapoteurs actuels utilisent surtout des modèles de deuxième ou troisième génération. Parce qu'elle est un produit de la consommation, l'e-cigarette évolue vite, sous la pression des usagers. Elle évolue plus vite que n'évolue un médicament. Les études auront toujours une génération de retard dans l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité tant que l'outil continuera d'évoluer. Or ce qui fait la singularité de l'usage de l'e-cigarette c'est justement la possibilité d'évolution et de personnalisation de l'outil et de son usage. Les vapoteurs utilisent parfois des e-liquides aux taux de nicotine et aux saveurs différentes dans une même journée<sup>112,113</sup>. Ils font varier la densité de « vapeur » ou la température de chauffe d'e-liquide quand ils ont des modèles modulables. Ils ont changé de modèles avec le temps ou ont deux modèles différents d'e-cigarette pour faire varier les effets attendus<sup>112-115</sup>. Cette personnalisation extrême et évolutive de l'usage de l'e-cigarette majorerait l'intérêt des vapoteurs pour sa poursuite. Elle est difficile à capter dans des études, en particulier dans des essais cliniques randomisés contrôlés.

En France, les autorités sanitaires appliquent en majorité le principe de précaution au sujet de l'e-cigarette.

En 2015, la Haute Autorité de santé a déclaré que les données étaient « *encore insuffisantes pour la recommander dans le sevrage tabagique* »<sup>117</sup>. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé positionnait en 2016 l'e-cigarette comme une « *alternative aux cigarettes classiques* » sans être un médicament<sup>34</sup>. Le Haut Conseil de santé publique a réactualisé son avis en 2016 et estimait que l'e-cigarette pouvait être considérée comme une aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs désireux d'arrêter et un outil de réduction des risques<sup>118</sup>. Il paraît difficile pour les chercheurs et soignants français d'apporter une réponse simple à leurs patients dans les conditions actuelles.

La situation est hétérogène sur le continent européen. En Suisse, les e-cigarettes ne sont pas considérées comme des produits issus du tabac : elles sont régies par la loi sur les denrées alimentaires. Les e-liquides contenant de la nicotine sont pourtant interdits à la vente par des professionnels. Ces e-liquides peuvent en revanche être importés ou achetés sur Internet par les particuliers. En Grande-Bretagne, depuis janvier 2016, un modèle d'e-cigarette (e-Voke) est devenu un dispositif médical d'aide à l'arrêt du tabac. Il pourra être prescrit par les médecins et remboursé par le *National Health System*. Il s'agit à notre connaissance du seul pays européen ayant reconnu un modèle d'e-cigarette comme un médicament. Coexisteront donc sur le même territoire un modèle disponible à la fois sur prescription et en vente libre et tous les autres dispositifs, disponibles uniquement en vente libre. Le dispositif ayant reçu l'AMM comme médicament n'est pas encore commercialisé. Le fait que ce soit un cigarettier britannique qui ait obtenu cette AMM sème la confusion dans le message de prévention...

### **Restons pragmatiques : la lutte antitabac est une priorité**

Comme le disait déjà Michael Russell en 1991, les soignants doivent garder à l'esprit que la lutte contre l'usage du tabac fumé est une priorité de santé publique<sup>119</sup>. Toute démarche d'arrêt ou

de diminution du tabac est à encourager chez le fumeur. Il existe des médicaments ayant montré leur efficacité comme aide à l'arrêt ou à la diminution du tabac, notamment accompagnés d'information et d'un soutien psychologique. Ils doivent être proposés en première intention. Cela dit, l'objectif et la stratégie de soins feront l'objet d'une décision médicale partagée entre le médecin et le patient. La diminution de l'usage du tabac peut être une étape vers l'arrêt définitif.

Quand un patient souhaite arrêter ou diminuer le tabac en intégrant dans sa démarche personnelle l'e-cigarette, le soignant doit avertir le patient que l'achat du dispositif électronique et d'e-liquides requiert de bien s'informer avant le premier achat. Il doit pouvoir exposer les facteurs actuellement connus de réussite d'un arrêt du tabac *via* l'e-cigarette : la nécessité de personnaliser l'usage en fonction des effets recherchés et du niveau d'addiction ; la possibilité de faire évoluer l'usage au cours du temps ; la durée la plus courte possible d'un usage dualiste ; l'association à des traitements *anticraving* si nécessaire.

## **CONCLUSION**

Les données de la littérature sont insuffisantes pour dire avec certitude aujourd'hui que l'e-cigarette aide à arrêter de façon prolongée le tabac. Néanmoins, elle est de très loin moins nocive que le tabac fumé. Comparée à l'usage prolongé de celui-ci, l'e-cigarette est donc un outil de réduction des risques et des dommages. Au niveau individuel, la place de l'e-cigarette est celle que le fumeur veut lui donner, généralement en dehors de tout conseil soignant. Mais le médecin généraliste peut décider de (re)trouver sa place comme accompagnant de cette démarche, dans le cadre de la décision médicale partagée. Pour cela, il apportera à l'utilisateur des informations médicales accessibles. Il clarifiera avec le patient l'existence ou pas d'une addiction au tabac et ses caractéristiques. Il clarifiera



aussi l'objectif de soin : le contrôle du *craving* pour le tabac, moteur de la rechute. C'est ce contrôle qui aboutit à l'arrêt ou à une réduction de l'usage. Ils choisissent ensemble les outils pour atteindre cet objectif en tenant compte des souhaits et du vécu du patient ainsi que des données actuelles de la science. Si le souhait du patient est d'utiliser l'e-cigarette sans accompagnement médical, le soignant devrait quand même lui conseiller de se renseigner et tester l'outil pour une adoption réussie. Les risques pour la santé de l'e-cigarette sont moindres que ceux de l'inhalation des produits de combustion du tabac mais ils ne sont pas nuls. C'est la raison pour laquelle le soignant devrait la déconseiller aux non-fumeurs et indiquer de ne pas la laisser à la portée des enfants. Il faut aussi que les pouvoirs publics renforcent les contrôles de la qualité des e-cigarettes et des e-liquides. La dernière norme AFNOR de juillet 2016 relative à la caractérisation des émissions va dans ce sens.

Certains facteurs, encore peu explorés dans les études, semblent influencer l'efficacité des e-cigarettes comme outils d'aide à l'arrêt ou à la diminution. Ces facteurs sont : la fréquence et la durée du vapotage, le modèle d'e-cigarettes, la durée de l'usage concomitant de tabac, la présence de nicotine dans les e-liquides ou la diversité des arômes utilisés. D'autres facteurs, déjà connus, sont tout aussi peu recueillis dans les études s'intéressant à l'e-cigarette. Ce sont : la sévérité initiale de l'addiction au tabac, le sentiment personnel d'auto-efficacité, l'utilisation concomitante de médicaments *anticraving* spécifique de l'addiction au tabac. Tous ces facteurs devraient faire l'objet d'un recueil systématique et rigoureux dans les études à venir. Il y a peu de données sur l'e-cigarette disponibles dans certaines populations : les femmes enceintes, les patients atteints de maladies chroniques respiratoires ou cardiovasculaires, les patients atteints de cancers ou de maladies psychiatriques. Ils

devraient faire l'objet d'études dédiées. Enfin, une population semble particulièrement à risque : celle des vapofumeurs. Les risques de l'usage prolongé concomitant du tabac devraient être comparés à la fois à ceux du tabagisme et à ceux d'un usage prolongé d'e-cigarette après arrêt du tabac. ●

Un tutoriel sur l'e-cigarette destiné aux professionnels de santé a été mis en ligne par l'association Aquitaine AGIR33. Il est accessible au lien suivant : <http://www.addictutos.com/page/tutoriels>

### Encadré 5

#### Remerciements :

les auteurs remercient le Dr Konstantinos Farsalinos de les avoir autorisés à présenter la figure, parue dans un de ses articles en 2014. Ils remercient également l'association Aquitaine AGIR33 d'avoir autorisé la diffusion dans cet article du lien vers leur tutoriel sur la cigarette électronique destiné aux professionnels de santé pour le Moi(s) sans tabac.

### Résumé

Bien qu'il existe des médicaments efficaces dans le traitement de l'addiction au tabac, certains fumeurs appréhendent de s'arrêter de fumer ou ne le souhaitent pas. Une démarche de réduction des risques et des dommages pourrait être proposée. La cigarette électronique (ou e-cigarette) est apparue au début des années 2000 comme une façon potentiellement moins dommageable de consommer de la nicotine par voie inhalée. Comme elle n'est pas un médicament en France, la place que les soignants doivent lui donner reste débattue.

Les objectifs de cet article étaient de décrire l'usage de l'e-cigarette en France et les connaissances actuelles en matière d'efficacité pour l'arrêt total ou la diminution de la consommation de tabac, et de nocivité.

L'usage de l'e-cigarette est surtout un usage des fumeurs/anciens fumeurs et des sujets jeunes. Comme pour le tabac, les niveaux d'usage en France sont parmi les plus élevés d'Europe ; cependant, ils sont stables, voire en baisse depuis 2016. Il n'est pas clairement établi que les e-cigarettes favorisent l'arrêt du tabac. L'usage d'e-cigarettes pourrait cependant favoriser les tentatives d'arrêt ou la réduction des quantités consommées, notamment chez les vapoteurs quotidiens et ceux qui ne s'installent pas dans un usage dualiste prolongé. En l'absence de combustion, l'usage de l'e-cigarette est de loin moins nocif pour la santé que la consommation de tabac fumé.

**Conclusion.** Toute démarche d'arrêt ou de diminution de l'usage du tabac est à encourager, même avec l'e-cigarette. Dans le cadre d'une décision médicale partagée, le médecin généraliste peut conseiller au fumeur un accompagnement médical et clarifier l'objectif de soin. Il peut proposer les traitements *anticraving* (patch, varéniline) si le patient accepte la prise en charge de l'addiction ; il utilisera des produits de remplacement en cas de maintien de l'usage du tabac fumé.

→ **Mots-clés :** cigarettes électroniques ; arrêt du tabac ; réduction des risques et des dommages.

### Summary

Although there are effective medications for the treatment of tobacco addiction, some smokers are afraid to stop smoking or do not want. A harm risk reduction approach can be proposed for such smokers. The electronic cigarette (or e-cigarette) appeared in the early 2000s. It would seem a way less harmful to consume some nicotine by inhalation. In France, it is not considered to be a medical device and its place is unclear to caregivers.

Our aims were to describe the e-cigarette use in France, its efficiency (for smoking cessation or reduction) and its harmfulness.

E-cigarette use is common among tobacco smokers or former smokers and young subjects. Frequencies of use in France are among the highest in Europe but they remained stable or seemed declining since 2016. It is not yet established that e-cigarettes promote smoking cessation. However, e-cigarette use may encourage attempts to quit smoking or reduce tobacco smoking, in particular among daily users and those who do not settle in a continuous dual use. In the absence of combustion, e-cigarette is far less harmful to health than smoked tobacco.

**Conclusion.** Any attempt to quit or reduce smoking should be encouraged, even with e-cigarette. In a shared medical decision process, GPs can help smokers by offering medical support and clarifying objectives. Access to treatment of the addiction (patch, varenicline) should be favored; for those who continue tobacco smoking, the use of reinforced nicotine replacement therapy should be facilitated.

→ **Keywords:** electronic cigarettes; smoking cessation; harm reduction.

## Références

1. World Health Organization. WHO global report. Mortality attributable to tobacco. Geneva : WHO, 2012.
2. Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. *Eur J Public Health* 2015;25:824-8.
3. Pasquereau A, Gautier A, Andler R, et al. Tabac et e-cigarette en France : niveaux d'usage d'après les premiers résultats du Baromètre santé 2016. *Bull Epidemiol Hebd* 2017;12:214-22.
4. American Psychiatric Association. Trouble de l'usage du tabac. In: American Psychiatric Association, Eds. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013.
5. Reynaud M, Benyamina A, Karila L, Aubin HJ. Traité d'addictologie. Paris : Lavoisier, 2016.
6. Binder P. Intervenir sur les addictions en médecine générale. *exercer* 2017; 129:24-31.
7. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99:29-38.
8. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction* 2014;109:1414-25.
9. Auriacombe M. Les substituts font-ils vraiment partie de la thérapeutique ? *Rev Mal Respir* 2006;23 (Suppl 1):S124-5.
10. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109.
11. Vaillant-Roussel H, Cadwallader JS, Gelly J. Sécurité et efficacité des traitements dans le sevrage tabagique. *exercer* 2017;136:383-4.
12. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008286.
13. Russell MA. Realistic goals for smoking and health. A case for safer smoking. *Lancet* 1974;1:254-8.
14. Houezec JL. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ? L'utilisation de nicotine sans combustion. *Alcoologie et Addictologie* 2017;39:138-47.
15. Scherer G, Lee PN. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature with meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:615-28.
16. Auriacombe M. Conseil pour un fumeur et son entourage non fumeur. *Le Courrier des Addictions* 2011;13:16.
17. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. « Cut down to quit » with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess* 2008;12:iiiiv,ixxi,1-135.
18. Asfar T, Ebbert JO, Klesges RC, Relyea GE. Do smoking reduction interventions promote cessation in smokers not ready to quit? *Addict Behav* 2011;36:764-8.
19. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
20. Shiffman S, Hughes JR, Ferguson SG, Pillitteri JL, Gitchell JG, Burton SL. Smokers' interest in using nicotine replacement to aid smoking reduction. *Nicotine Tob Res* 2007;9:1177-82.
21. Hughes JR, Carpenter MJ. Does smoking reduction increase future cessation and decrease disease risk? A qualitative review. *Nicotine Tob Res* 2006; 8:739-49.
22. Hill C. Épidémiologie du tabagisme. *Rev Prat* 2012;62:325-9.
23. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control* 2006;15:472-80.
24. Gerber Y, Myers V, Goldbourt U. Smoking reduction at midlife and lifetime mortality risk in men: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1006-12.
25. Hart C, Gruer L, Bauld L. Does smoking reduction in midlife reduce mortality risk? Results of 2 long-term prospective cohort studies of men and women in Scotland. *Am J Epidemiol* 2013;178:770-9.
26. Pisinger C, Godtfredsen NS. Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review. *Nicotine Tob Res* 2007;9:631-46.
27. Office français de prévention du tabagisme. Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette. Paris : OFDT, 2013.
28. Hajek P, Etter J-F, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit: Electronic cigarettes: a review. *Addiction* 2014; 109:1801-10.
29. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106:2017-28.
30. Ayers JW, Althouse BM, Allem J-P, Leas EC, Dredze M, Williams RS. Revisiting the rise of electronic nicotine delivery systems using search query surveillance. *Am J Prev Med* 2016;50:e173-81.
31. Correa JB, Ariel I, Menzie NS, Brandon TH. Documenting the emergence of electronic nicotine delivery systems as a disruptive technology in nicotine and tobacco science. *Addict Behav* 2017;65:179-84.
32. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *Am J Prev Med* 2017;52:e33-66.
33. European Commission, Directorate-General for Communication. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Brussels : EC, 2017. Disponiblesur: <http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/SPECIAL/surveyKy/2146> [consulté le 21 novembre 2017].
34. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique - Point d'information. Paris : Ansm, 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information> [consulté le 21 novembre 2017].
35. Directive 2014/40/UE du Parlement européen et du Conseil du 3 avril 2014 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac et des produits connexes, et abrogeant la directive 2001/37/CE
36. République française. Loi n° 2014-344 du 17 mars 2014 relative à la consommation.
37. République française. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
38. République française. Ordonnance n° 2016-623 du 19 mai 2016 portant transposition de la directive 2014/40/UE sur la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes.
39. République française. Décret n° 2017-633 du 25 avril 2017 relatif aux conditions d'application de l'interdiction de vapoter dans certains lieux à usage collectif.
40. Pokhrel P, Fagan P, Little MA, Kawamoto CT, Herzog TA. Smokers Who try e-cigarettes to quit smoking: findings from a multiethnic study in Hawaii. *Am J Public Health* 2013;103:e57-62.
41. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19 000 consumers. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:4356-73.
42. Christensen T, Welsh E, Faseru B. Profile of e-cigarette use and its relationship with cigarette quit attempts and abstinence in Kansas adults. *Prev Med* 2014;69C:90-4.
43. Hummel K, Hoving C, Nagelhout GE, et al. Prevalence and reasons for use of electronic cigarettes among smokers: Findings from the International Tobacco Control (ITC) Netherlands Survey. *Int J Drug Policy* 2015;26:601-8.
44. Ooms GI, Bosdriesz JR, Portrait FRM, Kunst AE. Sociodemographic differences in the use of electronic nicotine delivery systems in the European Union. *Nicotine Tob Res* 2016;18:724-9.
45. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction* 2016;111:2032-40.
46. Wang M, Wang JW, Cao SS, Wang HQ, Hu RY. Cigarette smoking and electronic cigarettes use: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13. pii: E120.
47. Rutten LJ, Blake KD, Agunwamba AA, et al. Use of e-cigarettes among current smokers: associations among reasons for use, quit intentions, and current tobacco use. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1228-34.
48. Ramo DE, Young-Wolff KC, Prochaska JJ. Prevalence and correlates of electronic-cigarette use in young adults: findings from three studies over five years. *Addict Behav* 2015;41:142-7.
49. Pasquereau A, Guignard R, Andler R, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. *Addiction* 2017;112:1620-8.
50. Coleman BN, Johnson SE, Tessman GK, et al. « It's not smoke. It's not tar. It's not 4000 chemicals. Case closed »: exploring attitudes, beliefs, and perceived social norms of e-cigarette use among adult users. *Drug Alcohol Depend* 2016;159:80-5.



51. Sherratt FC, Newson L, Marcus MW, Field JK, Robinson J. Perceptions towards electronic cigarettes for smoking cessation among Stop Smoking Service users. *Br J Health Psychol* 2016;21:421-33.
52. Rooke C, Cunningham-Burley S, Amos A. Smokers' and ex-smokers' understanding of electronic cigarettes: a qualitative study. *Tob Control* 2016;25:e60-6.
53. Barbeau AM, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addict Sci Clin Pract* 2013;8:5.
54. Simmons VN, Quinn GP, Harrell PT, et al. E-cigarette use in adults: a qualitative study of users' perceptions and future use intentions. *Addict Res Theory* 2016;24:313-21.
55. Fontaine A, Laugier S, Artigas F. Étude qualitative auprès des utilisateurs de cigarette électronique (pratiques, usages, représentations). Paris : LRSH, 2016. Disponible sur : <http://www.lrsh.fr/wp-content/uploads/2016/04/LRSH-E-Cigarette-RAPPORT-FINAL-vDEF-17-6-2016.pdf> [consulté le 20 novembre 2017].
56. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-Month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
57. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.
58. Pearson JL, Stanton CA, Cha S, Niaura RS, Luta G, Graham AL. E-cigarettes and smoking cessation: insights and cautions from a secondary analysis of data from a study of online treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1219-27.
59. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1787-91.
60. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, et al. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control* 2017;26:284-92.
61. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res* 2015;17:127-33.
62. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, et al. Electronic cigarettes efficacy and safety at 12 Months: cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0129443.
63. Hitchman SC, Brose LS, Brown J, Robson D, McNeill A. Associations between e-cigarette type, frequency of use, and quitting smoking: findings from a longitudinal online panel survey in Great Britain. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1187-94.
64. Zhu SH, Zhuang YL, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ* 2017;358:j3262.
65. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015;110:1160-8.
66. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014;174:812-3.
67. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD010216.
68. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116-28.
69. Malas M, Tempel J van der, Schwartz R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1926-36.
70. Dawkins L, Turner J, Crowe E. Nicotine derived from the electronic cigarette improves time-based prospective memory in abstinent smokers. *Psychopharmacology* 2013;227:377-84.
71. Lechner WW, Meier E, Wiener JL, et al. The comparative efficacy of first-versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal. *Addiction* 2015;110:862-7.
72. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang Y, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 2012;34:529-37.
73. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol* 2013;25:354-61.
74. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro* 2014;28:198-208.
75. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol* 2016;52:58-65.
76. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One* 2014;9:e108342.
77. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M, Zaatari G. Acute exposure to electronic and combustible cigarette Aerosols: effects in an animal model and in human alveolar cells. *Nicotine Tob Res* 2016;18:613-9.
78. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.
79. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, 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. *Environ Health Perspect* 2016;124:733-9.
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry--California, 2004-2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:389-93.
81. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850-7.
82. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
83. Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P, Benowitz NL. Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tob Res* 2017;19:160-7.
84. Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:704-9.
85. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15:615-6.
86. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:67-86.
87. Walsh K, Sheikh Z, Johal K, Khwaja N. Rare case of accidental fire and burns caused by e-cigarette batteries. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
88. Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clin Toxicol* 2015;53:914-6.
89. Ordonez JE, Kleinschmidt KC, Forrester MB. Electronic cigarette exposures reported to Texas poison centers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:209-11.
90. Gupta S, Gandhi A, Manikonda R. Accidental nicotine liquid ingestion: emerging paediatric problem. *Arch Dis Child* 2014;99:1149.
91. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter J-F. Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4796-815.
92. Chen J, Bullen C, Dirks K. A Comparative Health Risk Assessment of Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
93. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Nicotine. Fiche toxicologique n°312. Paris : INRS, 2016.
94. Benowitz NL, Jacob P, Herrera B. Nicotine intake and dose response when smoking reduced-nicotine content cigarettes. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:703-14.
95. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:515-23.
96. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol* 2014;88:5-7.
97. Schipper EM, de Graaff LCG, Koch BCP, et al. A new challenge: suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1469-71.
98. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11:e0151022.
99. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1043-9.

100. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med* 2016;21:99-108.
101. Bertholon JF, Becquemin MH, Roy M, et al. Comparison of the aerosol produced by electronic cigarettes with conventional cigarettes and the shisha. *Rev Mal Respir* 2013;30:752-7.
102. Bunnell RE, Agaku IT, Arrazola RA, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine Tob Res* 2015; 17:228-35.
103. Moore GF, Littlecott HJ, Moore L, Ahmed N, Holliday J. E-cigarette use and intentions to smoke among 10-11-year-old never-smokers in Wales. *Tob Control* 2016;25:147-52.
104. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to traditional cigarette smoking after electronic cigarette use among US adolescents and young adults. *JAMA Pediatr* 2015;169:1018-23.
105. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA* 2015;314:700-7.
106. Barrington-Trimis JL, Urman R, Berhane K, et al. E-cigarettes and future cigarette use. *Pediatrics* 2016;138:e20160379.
107. Spindle TR, Hiler MM, Cooke ME, Eissenberg T, Kendler KS, Dick DM. Electronic cigarette use and uptake of cigarette smoking: a longitudinal examination of U.S. college students. *Addict Behav* 2017;67:66-72.
108. Gautier S, Kinouani S, Raheison C. Do electronic cigarettes increase the risk of smoking among adolescents and young adults? *Sante Publique* 2017;29:333-40.
109. Wills TA, Sargent JD, Gibbons FX, Pagano I, Schweitzer R. E-cigarette use is differentially related to smoking onset among lower risk adolescents. *Tob Control* 2016;26:534-9.
110. Etter JF. Gateway effects and electronic cigarettes. *Addiction* 2017.
111. Almalki M, Gray K, Sanchez FM. The use of self-quantification systems for personal health information: big data management activities and prospects. *Health Inf Sci Syst* 2015;3:S1.
112. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Spyrou A, Voudris V. Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: an internet survey. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:7272-82.
113. Cooper M, Harrell MB, Perry CL. A qualitative approach to understanding real-world electronic cigarette use: implications for measurement and regulation. *Prev Chronic Dis* 2016;13:E07.
114. Yingst JM, Veldheer S, Hrabovsky S, Nichols TT, Wilson SJ, Foulds J. Factors associated with electronic cigarette users' device preferences and transition from first generation to advanced generation devices. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1242-6.
115. Etter JF. Characteristics of users and usage of different types of electronic cigarettes: findings from an online survey. *Addiction* 2016;111:724-33.
116. Etter JF. Throat hit in users of the electronic cigarette: an exploratory study. *Psychol Addict Behav* 2016;30:93-100.
117. Haute Autorité de santé. Avis n° 2015.0100/AC/SBPP du 4 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé sur la nécessité d'actualiser la recommandation de bonne pratique : « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours » (octobre 2014), suite au rapport sur la cigarette électronique du Public Health England. 2015. Saint-Denis : HAS, 2015.
118. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale. *Rev Mal Respir* 2016;33:509-25.
119. Russell MA. The future of nicotine replacement. *Br J Addict* 1991;86:653-8.