

# Efficacité et sécurité de la cigarette électronique pour la réduction du tabagisme : revue systématique et méta-analyse

Paul Vanderkam<sup>1</sup>, Rémy Bousageon<sup>2</sup>, Michel Underner<sup>3</sup>, Nicolas Langbourg<sup>4</sup>, Yann Brabant<sup>5</sup>, Philippe Binder<sup>5</sup>, Bernard Freche<sup>5</sup>, Nematollah Jaafari<sup>6</sup>

Disponible sur internet le :

1. CHU la Milétrie, université de médecine et de pharmacie de Poitiers, unité de recherche clinique intersectorielle en psychiatrie, département de médecine générale, 86021 Poitiers, France
2. Université de médecine et de pharmacie de Poitiers, département de médecine générale, conseil scientifique, collège national des enseignants généralistes, 86021 Poitiers, France
3. CHU de Poitiers, unité de tabacologie, service de pneumologie, pavillon René-Beauchant, 86021 Poitiers, France
4. Centre hospitalier Henri-Laborit, université de médecine et de pharmacie de Poitiers, unité de recherche clinique intersectorielle en psychiatrie, Poitiers, France
5. Université de médecine et de pharmacie de Poitiers, département de médecine générale, 86021 Poitiers, France
6. CHU de Poitiers, centre hospitalier Henri-Laborit, université de médecine et de pharmacie de Poitiers, laboratoire de neurosciences expérimentale et clinique, groupement de recherche CNRS 3557, unité de recherche clinique intersectorielle en psychiatrie, Inserm U 1084, Inserm CIC-P 1402, Poitiers, France

## Correspondance :

Paul Vanderkam, Université de médecine et de pharmacie, département de médecine générale, 86021 Poitiers, France.  
[paul.vanderkam@univ-poitiers.fr](mailto:paul.vanderkam@univ-poitiers.fr)

## Résumé

**Contexte** > La consommation de cigarette représente la première cause de décès évitable en France et dans le monde. Sans aide, il a été montré que 80 % des fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer rechutent au bout d'un mois avec un faible taux de succès à long terme. La réduction de consommation peut s'adresser aux fumeurs n'ayant pas envie d'arrêter de fumer ou en échec dans leur tentative de sevrage. Le but final étant d'augmenter l'attrait des pharmacothérapies en développant de nouveaux produits, comme la cigarette électronique, capables de concurrencer la cigarette sans reproduire ses effets nocifs.

**Objectif** > Évaluer la capacité de la cigarette électronique à réduire ou stopper la consommation de tabac chez les fumeurs réguliers.

**Sources documentaires** > Consultations des bases de données MEDLINE et COCHRANE. Les mots clés : *e-cigarette*, *electronic cigarettes*, *ENDD (electronic nicotine delivery device)*, *ENDS (electronic nicotine delivery system)*, *vaping* ont été utilisés.

**Sélection des études** > Essais cliniques randomisés comparant la cigarette électronique avec nicotine versus un dispositif placebo.

**Résultats** > Deux essais cliniques randomisés ont été inclus dans l'analyse quantitative. Le nombre d'utilisateurs de cigarette électronique avec nicotine ont une consommation tabagique significativement diminué comparé au groupe placebo (RR : 1,30, IC 95 % [1,02-1,66]) à 6 mois. Le taux de sevrage à 3 mois est plus important avec la cigarette électronique contenant de la nicotine (RR : 2,55, IC 95 % [1,31-4,98]).

**Limites du travail** > Le faible nombre d'essais cliniques randomisés inclus ne permet pas de conclusion définitive sur l'efficacité de la cigarette électronique, en particulier à moyen ou long termes.

**Conclusion** > L'usage de la cigarette électronique avec nicotine diminue la consommation tabagique chez les fumeurs réguliers. D'autres études sont nécessaires afin de préciser le profil de sécurité de la cigarette électronique ainsi que sa capacité à entraîner une réduction de consommation ou un sevrage à long terme chez le fumeur.

## ■ Summary

### Efficacy and security of electronic cigarette for tobacco harm reduction: Systematic review and meta-analysis

**Context** > Smoking is the first cause of preventable death in France and in the world. Without help, it was shown that 80 % of smokers who try to quit smoking relapse after one month with a low long-term success rate. Smoking reduction can concern smokers who did not want to quit or failed in their attempt to weaning. The final aim is to increase attractiveness of drug therapies by developing new products, such as electronic cigarettes, that can compete cigarette without reproducing its harmful effects.

**Objective** > Assess the capacity of electronic cigarettes to reduce or stop tobacco use among regular smokers.

**Data sources** > Consultations MEDLINE and COCHRANE databases. Keywords: e-cigarette; electronic cigarettes; ENDD (electronic nicotine delivery system); ENDS (electronic nicotine delivery device); vaping were used.

**Trial selection** > Randomized controlled trials (RCTs) comparing the electronic cigarette with nicotine versus placebo device.

**Results** > Two randomized controlled trials were included in the quantitative analysis. The nicotine electronic cigarette users have tobacco consumption significantly decreased compared to the placebo group (RR: 1.30, 95 % CI [1.02 to 1.66]) at 6 months. Smoking cessation rate at 3 months was greater with the electronic cigarette contains nicotine (RR: 2.55, 95 % CI [1.31 to 4.98]).

**Limits** > The small number of RCTs included does not allow definitive conclusions about the effectiveness of electronic cigarettes, especially in the medium to long term.

**Conclusion** > The use of electronic cigarette with nicotine decreases tobacco consumption among regular smokers. Further studies are needed to specify electronic cigarettes safety profile and its ability to cause a reduction in consumption and a long-term cessation in smokers.

## Introduction

La consommation de tabac est un problème majeur de santé publique. Selon les chiffres de l'OMS, elle est responsable de la mort de 5 millions de personnes par an dans le monde [1]. La liste des maladies liées à son usage est longue. Elles sont principalement d'ordre vasculaire (attaques cardiaques, AVC,

artériopathie), respiratoire (bronchite chronique obstructive) et néoplasique (cancer du poumon, des voies aériennes supérieures et de l'estomac) [1]. Le tabac est responsable d'une forte dépendance [2] et représente la première cause évitable de décès dans le monde. Il est estimé qu'un fumeur sur deux décèdera de sa consommation tabagique.

Les bénéfices du sevrage tabagique ont largement été prouvés en matière de santé publique avec une diminution d'incidence de cancer bronchique de 50 % dans les 10 ans suivant l'arrêt du tabac et une augmentation significative de l'espérance de vie [3]. Sans aide il a été montré que 80 % des fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer rechutent au bout de 1 mois avec un faible taux de succès à long terme de 5 % [4].

La prise en charge du sevrage tabagique va, du simple conseil à la prise de médicament ayant pour objectif la réduction de la dépendance physique. Les pharmacothérapies actuellement reconnues [5] sont les substituts nicotiques, la Varénicline (Champix®) et le Bupropion (Zyban®). Malgré la relative efficacité de ces traitements, leur utilisation réelle dans la population est limitée. En effet, même une récente méta-analyse montre un taux de succès à un an de 50 à 70 % de ces méthodes par rapport au placebo [6], l'utilisation des pharmacothérapies est peu répandue et la plupart des fumeurs tentent d'arrêter le tabac par eux même avec un fort taux de rechute à long terme [4,7]. Environ 80 % des fumeurs ne sont pas prêts à stopper leur consommation dans les 30 jours qui suivent [8].

Cet impact médiocre montre toute la complexité des mécanismes de dépendance tabagique [2] et la nécessité de développer de nouveaux produits et de nouvelles approches. La diminution de consommation tabagique chez les fumeurs ne se sentant pas prêts à arrêter complètement leur consommation, ou dans une impasse dans leur tentative d'arrêt, peut être alors une nouvelle alternative plus réalisable [9]. Cette stratégie permettrait de réduire les risques de développer des maladies liées à la consommation de tabac en prenant de la nicotine sous des formes moins toxiques [10,11]. La réduction de consommation ou « *tobacco harm reduction* » [12] qui consiste en la substitution d'un produit capable de concurrencer la cigarette, tant sur le plan pharmacologique, comportemental que sensoriel, sans reproduire ses effets nocifs est considérée par beaucoup d'experts comme une voie d'avenir [11]. Plusieurs études ont montré l'apport des substituts nicotiques dans une stratégie de « *harm reduction* » [13,14]. Il a été également montré une augmentation des tentatives d'arrêt du tabac dans les groupes de personnes ayant réduit leur consommation [13].

Mais les substituts actuels présentent le principal inconvénient de ne pas délivrer la nicotine de la même façon que la cigarette. Il est donc important d'en développer de nouveaux pouvant délivrer de la nicotine de façon plus attractive pour les fumeurs en termes de geste et de sensation. Cela pourrait être le cas d'un produit récent : la cigarette électronique ou e-cigarette [15].

Ce dispositif, apparu en Chine au début des années 2000 connaît depuis 2010 un essor important. Il permet de délivrer de la nicotine via une vapeur composée de propylène glycol ou de glycérine mélangée à de l'alcool. Ne permettant pas initialement une très bonne absorption de nicotine [16] les cigarettes électroniques ont connu une évolution technologique vers des modèles rechargeables appréciés des utilisateurs et permettant

de délivrer jusqu'à plus de la moitié de la nicotine présente dans la cartouche [17-19].

Dans plusieurs études, les usagers de cigarette électronique (encore appelés vapoteurs) déclarent majoritairement que celle-ci constitue une aide pour réduire voire arrêter la consommation de tabac [20-22]. Or, la position de la communauté scientifique à son sujet reste prudente [23,24]. Afin de réellement déterminer son efficacité dans une stratégie de réduction de consommation tabagique ainsi que la sécurité de son utilisation à long terme, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature avec méta-analyse.

## Matériel et méthodes

### Objectifs

Objectif principal : évaluer l'efficacité de la cigarette électronique à réduire la consommation de tabac chez les fumeurs réguliers.

Objectifs secondaires : évaluer l'efficacité de la cigarette électronique à aider les fumeurs à stopper complètement leur consommation tabagique et déterminer la sécurité liée à son utilisation.

### Méthode de recherche

Consultation des bases de données comme MEDLINE et COCHRANE. Pour compléter la recherche les auteurs d'essais cliniques en cours ou déjà publiés ont été également contactés. Les données ont été recherchées de 2006, date des premières publications sur le sujet de la cigarette électronique, au 14 juin 2015.

Les mots clés anglais les plus courants désignant la cigarette électronique ont été utilisés :

- *electronic cigarette* ;
- *electronic nicotine delivery device* (ENDD) ;
- *electronic nicotine delivery system* (ENDS) ;
- *vaping* ;
- *e-cigarette*.

### Critères d'éligibilité

Essais cliniques randomisés, avec mesure du nombre de cigarettes consommées par jour, du taux de sevrage effectif ainsi que du nombre d'effets indésirables.

Les études longitudinales non interventionnelles ont été également sélectionnées pour l'analyse qualitative.

Fumeurs réguliers fumant au moins 10 cigarettes par jour, âgés de 18 à 60 ans et ne présentant pas de comorbidité sévère ni de maladie psychiatrique des axes I et II du DSM IV. Analysés en intention de traiter pour les essais interventionnels.

L'intervention étudiée est la cigarette électronique versus un dispositif sans nicotine placebo.

Le critère de jugement principal était la réduction de consommation de cigarette de minimum 50 %, depuis au moins 3 mois, confirmée, ou non, par des biomarqueurs tels que la réduction de CO expiré et/ou la diminution de cotinine urinaire.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- l'arrêt de consommation tabagique depuis au moins 3 mois depuis le début de l'intervention confirmé par des biomarqueurs tels que la réduction de CO expiré et/ou la diminution de cotinine urinaire ;
- toutes les données issues des études sélectionnées concernant les effets secondaires de la cigarette électronique qu'ils soient graves ou non.

Ont été exclus les essais non publiés en langue anglaise ainsi que les études cliniques n'ayant pas de démarche expérimentale comme les études qualitatives, les études transversales ainsi que les études précliniques ou de toxicologie s'éloignant de l'objectif principal de ce travail.

### Risque de biais

Le risque de biais a été déterminé à l'aide de l'échelle de calcul de risque Cochrane [25].

### Récupération des données

Les critères de jugement et l'ensemble des données ont été renseignés sur les fiches de lecture par deux lecteurs.

### Analyse statistique

Les analyses quantitatives ont été réalisées avec la version 5.3 du logiciel Revman<sup>®</sup>. Une fois les résultats rassemblés, nous avons calculé le risque relatif avec un intervalle de confiance de 95 % du nombre de participants dans chaque groupe et pour chaque essai clinique. Nous avons utilisé le modèle de Mantel-Haenszel afin de montrer l'effet de la cigarette électronique avec nicotine versus placebo pour chacun des critères de jugement. Le seuil de significativité retenu est  $p < 0,05$  avec un intervalle de confiance ne comprenant pas 1. Sur le plan de l'efficacité, un risque relatif supérieur à 1 correspond à une supériorité de la cigarette électronique. Sur le plan de sa sécurité, un risque relatif inférieur à 1 est en faveur d'un effet toxique moindre de celle-ci.

L'analyse qualitative a été réalisée sur la base des informations récupérées sur les fiches de lecture afin de juger de la qualité méthodologique des publications et de la présence de données répondant aux critères de jugement. Les données récoltées étaient : les *Odds-Ratio* (ou rapport de cote), les répondeurs (en pourcentage) ainsi que la diminution de consommation de cigarette exprimé en moyenne avec écart-type (*standard deviation* [sd]).

### Résultats

Les articles sélectionnés comprennent 4 études interventionnelles dont 2 essais randomisés et 9 études de cohorte longitudinales (figure 1).

### Études incluses

Au final, 13 études ont été incluses et ont permis l'analyse qualitative. Leurs caractéristiques sont résumées dans les tableaux I et II.

### Essais interventionnels

Deux essais randomisés et contrôlés ont été identifiés après nos recherches [26-28] ainsi que deux études de faisabilité [29-31]. Ces essais s'adressent, soit à des fumeurs souhaitant arrêter de fumer, soit ne souhaitant pas arrêter mais désireux de réduire leur consommation.

L'intervention est une cigarette électronique composée de nicotine avec des dosages et des modèles qui varient d'une étude à l'autre. On retrouve comme groupe témoin, soit un dispositif placebo sans nicotine, soit un groupe ouvert patch nicotinique. Les critères de jugement retrouvés sont :

- l'abstinence confirmée par un monoxyde de carbone expiré généralement inférieur à 10 ppm ;
- une réduction de consommation définie par la baisse de 50 % de la moyenne de cigarettes fumées par jour depuis le début ;
- la présence d'effets indésirables.

La durée des études est de 6 mois minimum.

L'étude ASCEND [26] a fait l'objet d'une seconde analyse parue en 2015 où seuls les résultats concernant les patients de la cohorte atteints de maladie mentale ont été publiés [27].

Concernant les études interventionnelles non contrôlées, deux ont été identifiées. La phase d'intervention de ces études est généralement de 6 mois. Les critères de jugement utilisés sont similaires à ceux des essais randomisés et contrôlés.

### Études longitudinales

Les études incluses portent sur des cohortes de fumeurs recrutés via des panels ou via Internet [32-36]. La durée de suivi des études est généralement de 1 an. Seule deux études ont une durée de suivi inférieure à 6 mois [22,37]. La plupart des données concernant leur consommation de tabac ainsi que leur usage de cigarettes électroniques ont été récoltés généralement via un questionnaire en ligne. Deux des études ont utilisées des biomarqueurs afin de confirmer un arrêt de consommation [22,32].

### Risques de biais-qualité des études

Sur la totalité des études incluses, seules 2 études sont de bonne qualité méthodologique et utilisent un groupe témoin (figure 2). L'étude ASCEND utilise également un groupe ouvert (groupe patch nicotinique).

### Effet de l'intervention

#### Essais randomisés contrôlés

##### Réduction de consommation

Dans l'étude ASCEND [26], le nombre de personne ayant diminué leur consommation de 50 % a été extrait de la méta analyse publiée par McRobbie et al. [40] en 2014. À 6 mois, le nombre de répondeurs dans le groupe nicotine est significativement plus important que dans le groupe placebo et le groupe patch nicotinique. Le nombre de personnes ayant réduit leur consommation à la fin de l'intervention (3 mois) n'est pas connu ni les

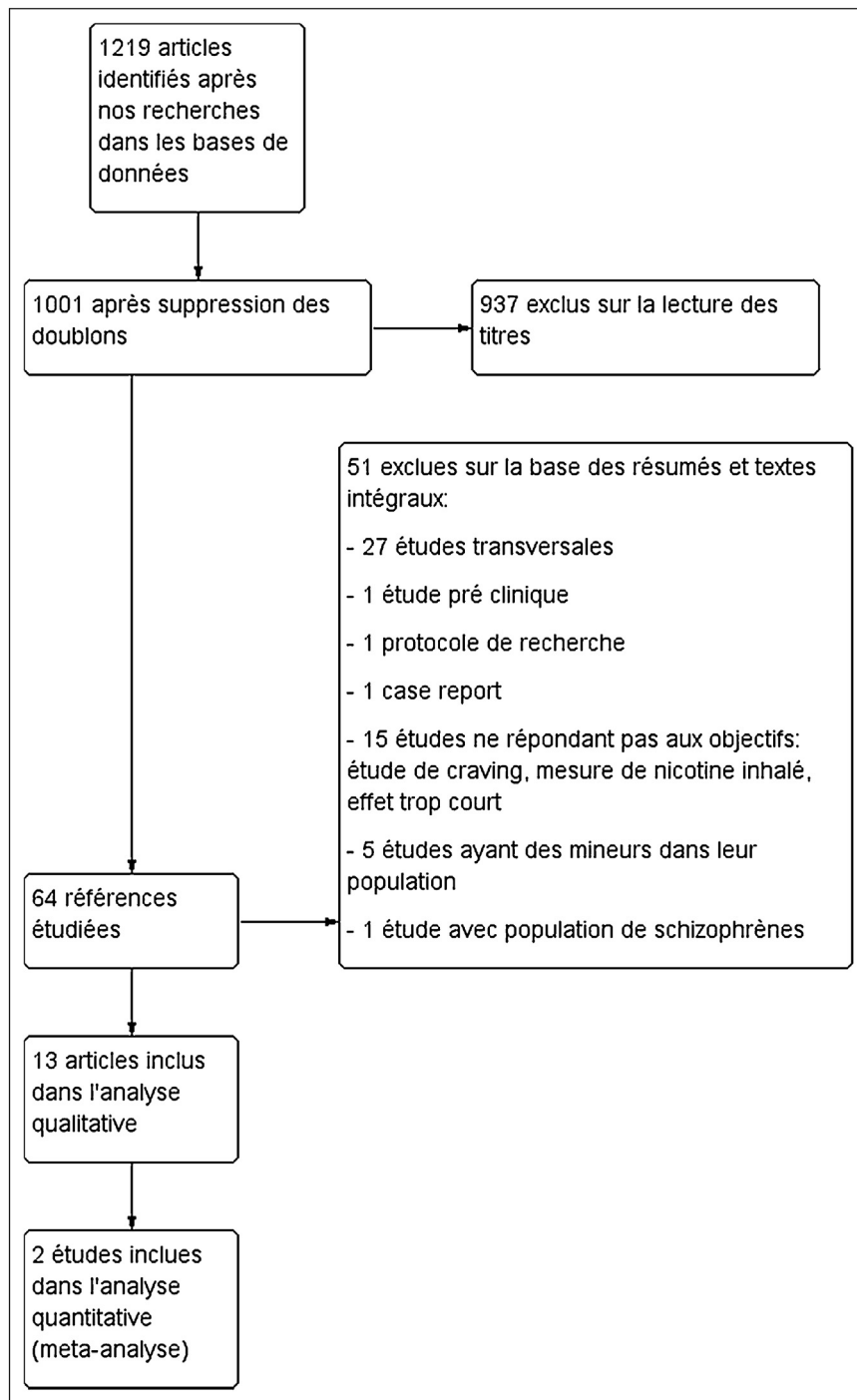


FIGURE 1  
Diagramme de flux des études sélectionnées

résultats pour le sous-groupe maladie mentale (figure 3, tableau III).

Dans l'étude ECLAT [28] le nombre de personnes ayant réduit de 50 % leur consommation n'est significativement pas supérieur

dans le groupe nicotine par rapport au groupe placebo à 3 mois et à 6 mois (figure 3).

Dans notre analyse une baisse significative de la consommation de cigarettes a été observée dans le groupe nicotine par rapport

TABLEAU I  
Caractéristiques des études interventionnelles incluses

Références Auteurs/Pays	Durée du traitement ; suivi (en mois)	Participants	Groupes - Nombre			Intervention (contenu en nicotine)/modèle	Contrôle	Critères de jugement
			ENDD	Contrôle				
<b>Étude ASCEND, Australie [26]</b> Bullen et al. (2013)	3 ; 6	Souhaitant arrêter de fumer	Nic 289	SN 73	NRT 295	E-cigarette 16 mg pour 3 mois/ 1 <sup>re</sup> génération	Patch 21 mg Placebo (SN)	Abstinence (+ COe < 10 ppm) nombre de CPJ, effets indésirables
<b>O'Brien et al. (2015) [27]</b>		+ Maladie mentale	Nic 39	SN 12	NRT 35			
<b>Étude ECLAT, Italie [28]</b> Caponnetto et al. (2013)	3 ; 13	Ne souhaitant pas arrêter de fumer, en bonne santé	N1 100	N2 100	SN 100	E-cigarette : 7,2 mg 3 mois (N1) ou 7,2 mg 1,5 mois puis 5,4 mg 1 <sup>re</sup> génération Arbi group™	Placebo (SN)	Réduction de consommation (50 %, 80 %) Abstinence (+ COe < 7 ppm), effets indésirables
<b>Polosa et al. (2011)</b> <b>Polosa et al. (2014)</b> Italie [29,30]	6 ; 24	Souhaitant arrêter de fumer, en bonne santé			40	E-cigarette ad libitum 6 mois, 7,4 mg/ 1 <sup>re</sup> génération Arbi group™	Pas de contrôle	Arrêt du tabac (+ COe < 10 ppm), réduction de consommation (+ COe)
<b>Polosa et al. (2014)</b> Italie [31]	6 ; 6	Souhaitant arrêter de fumer en bonne santé			50	E-cigarette ad libitum 6 mois/ 2 <sup>nd</sup> génération eGO™	Pas de contrôle	Réduction de consommation, arrêt (+ COe < 10 ppm)

ENDD/e-cigarette : cigarette électronique ; Nic : cigarette électronique avec nicotine ; SN : cigarette électronique sans nicotine ; NRT : substituts nicotinique classique (patches) ; N1/ N2 : groupes différents de cigarette électronique avec nicotine ; COe : monoxyde de carbone expiré ; ppm : partie par million ; CPJ : cigarettes consommées par jours.

au groupe placebo à long terme (RR : 1,30 [1,02-1,66]) (figure 3).

### Arrêt du tabac

Dans l'étude ASCEND [26], le nombre de personnes ayant stoppé leur consommation de cigarettes à court terme (3 mois) n'est significativement pas augmenté dans le groupe cigarette électronique avec nicotine par rapport au patch ou au placebo. Après exclusion des personnes ayant des maladies mentales, l'abstinence à 6 mois n'est significativement pas augmentée non plus (tableau III).

Dans l'étude ECLAT [28], elle est significativement plus importante dans le groupe nicotine à 3 mois mais pas à long terme (tableau III).

Dans notre analyse, à la fin de l'intervention l'arrêt de tabac a été significativement plus important dans le groupe cigarette électronique avec nicotine que dans le groupe placebo avec les résultats pondérés sur les patients n'ayant pas de maladies mentales (RR : 2,55 [1,31-4,98]). À 6 mois, cette augmentation du taux d'arrêt n'est plus significative (RR : 1,93 [0,92-4,01]) (figure 4).

### Effets indésirables

Les seules données quantitatives proviennent de l'étude ASCEND [26]. Le nombre d'évènements indésirables n'est pas plus important dans le groupe nicotine que dans le groupe témoin ni dans le groupe substituts nicotiniques classiques. Dans les deux études, aucun évènement indésirable grave en lien avec la cigarette électronique n'a été constaté [26,28]. Les effets recueillis étaient bénins, en lien avec des symptômes habituellement présents à l'arrêt du tabac, comme des insomnies, une irritabilité ou un syndrome dépressif (tableau III).

### Études longitudinales

#### Réduction de consommation

Dans les études de faisabilité, une part significative d'utilisateurs de cigarette électronique a réduit sa consommation tabagique [29,30]. À 2 ans de suivi, ils étaient environ 30 % à avoir toujours une consommation tabagique réduite [30].

Parmi les études observationnelles, un certain nombre montre un effet de la cigarette électronique sur la réduction de consommation tabagique.

À un an, dans l'étude de Manzoli et al. [32], le nombre de personnes ayant diminué leur consommation est similaire entre

TABLEAU II  
Caractéristiques des études longitudinales incluses dans l'analyse qualitative

Références Auteurs/Pays	Durée (en mois)	Participants (n) Recrutement	Répondeurs (n) Groupes	Recueil	Critères de jugement
Berg et al. (2012) États-Unis [22]	2	40 fumeurs s'appêtant à débiter l'e-cigarette Magasins spécialisés	36 répondeurs	Courrier questionnaire	CPJ, arrêt Attitude/perception e-cigarette Cotinine salicaire
Biener et al. (2014) États-Unis [36]	36	1374 fumeurs/ Panel	695 au suivi	Téléphone Questionnaire	Abstinence depuis 1 mois, motivation à l'arrêt, statuts tabagique, usage de l'e-cigarette
Brose et al. (2015) Royaume-Uni [33]	12	Cohorte de 4064 fumeurs/ Panel Ipsos mori	1687 Usage fréquence d'utilisation e-cigarette	Questionnaires sur Internet	Tentatives d'arrêt, arrêt, Réduction de CPJ
Etter et al. (2014) Suisse [35]	12	773 fumeurs/ Stop.tabac.ch	477 (à 1 mois), 367 (1 an) Statut tabagique, usage e-cigarette	Recontacté à 1 mois et 1 an Internet : stop.tabac.ch	CPJ, date d'arrêt, usage de l'e-cigarette
Grana et al. (2014) Italie [38]	12	1549 fumeurs Cohorte GfK (panel Internet)	949 Statut tabagique/e-cigarette	Questionnaire	Usage e cigarette, CPJ, intention d'arrêt
Hitchman et al. (2015) Royaume-Uni [39]	12	4064 Web, panel Ipsos mori	1643 Usage/type d'e-cigarette	Questionnaire Internet	Type d'e-cigarette, fréquence d'usage, arrêt de tabac
Manzoli et al. (2015) Italie [32]	12	1355 fumeurs Internet	959 Usage e-cigarette, tabac ou les deux	Questionnaire en ligne/ par téléphone	Abstinence continue à 1 an, réduction de CPJ, effets indésirables Contrôle COe sur 25 % des abstinents
Pearson et al. (2014) États-Unis [37]	3	4000 fumeurs Issu d'un essai randomisé en ligne	2123 Usage cigarette électronique	Internet	Abstinence à 30 jours, CPJ
Vickerman et al. (2013) États-Unis [34]	7	7966 fumeurs Programme d'aide à l'arrêt du tabac	2758 Fréquence d'utilisation de e-cigarette	Par téléphone Questionnaire	Arrêt, satisfaction du produit

CoE : monoxyde de carbone expiré ; e-cigarette : cigarette électronique ; ppm : partie par million ; CPJ : cigarettes consommées par jours.

les groupes de fumeurs exclusifs de cigarettes et ceux ayant un usage mixte (tabac + cigarette électronique) depuis le début du suivi (tableau IV). Mais la réduction de consommation est plus importante parmi les fumeurs de cigarettes ayant commencé à vapoter ( $-6,2 \pm 9,0$  cigarettes par jour) que parmi les fumeurs ayant poursuivi leur consommation ( $-1,5 \pm 6,1$  cigarettes par jour). Un effet significatif de la cigarette électronique a été également trouvé chez les fumeurs mixtes dans l'étude prospective d'Etter et al. [34] avec une réduction de consommation de cigarette à 1 mois, mais pas 1 an. Dans l'étude de Brose et al. [33], les vapoteurs réguliers ont diminué de façon significative leur consommation quotidienne

de cigarettes comparé aux fumeurs de tabac exclusif (tableau IV). Ceci n'est pas le cas pour les personnes n'utilisant pas quotidiennement la cigarette électronique. La Réduction de cigarettes consommées par jours est plus importante chez les vapoteurs que chez les fumeurs utilisant d'autres méthodes de sevrage dans l'étude de Pearson et al., [37]. Dans une autre publication, plus de 90 % de néovapoteurs déclarent une diminution d'environ neuf cigarettes par jour à 4 et 8 semaines d'utilisation [22].

**Arrêt de consommation**

Les deux études interventionnelles non contrôlées retrouvent un taux d'abstinent entre 20 et 30 % à 6 mois mais qui a tendance à s'estomper avec le temps [30,31].

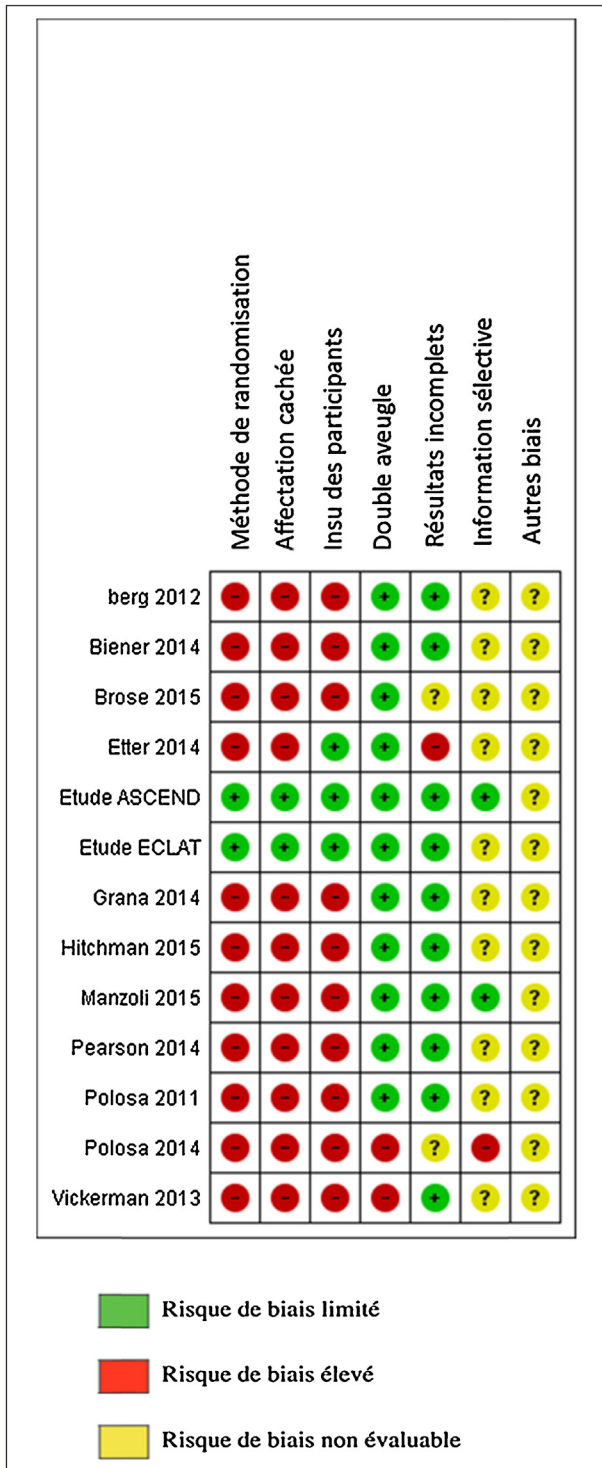


FIGURE 2  
Risque de biais des études incluses

Peu de travaux montrent un effet bénéfique de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique. La tendance est très variable selon les études.

Une majorité d'étude ne retrouve pas d'effet significatif de la cigarette électronique dans le sevrage [33,38]. Une publication retrouve même une association négative avec un taux d'abstinents moins important dans les groupes de vapoteurs [37]. Cependant, il apparaît que l'usage des cigarettes électroniques de seconde génération, [40] ainsi qu'une utilisation intensive [36], augmentent les chances de sevrage.

Quand ils sont différenciés selon leur consommation initiale de cigarette électronique, il est montré une tendance au maintien dans l'abstinence chez les ex-fumeurs à 1 an d'utilisation mais n'augmentant pas les chances d'arrêt chez les usagers mixtes (tableau IV) [32,35].

### Effets indésirables

Dans les essais interventionnels de Polosa [30,31], la majorité des effets indésirables constatés sont des irritations de la bouche et des voies respiratoires, maux de tête et nausées (autour de 20 %), symptômes présents aussi souvent lors de l'utilisation des autres substituts nicotiniques oraux comme les inhaleurs ou les gommes [41] (tableau IV).

Peu de données sur la sécurité sont disponibles dans les études prospectives incluses. Dans l'étude de Manzoli et al. [32] peu d'effets indésirables ont été rapportés avec une majorité d'effets déclarés liés aux pathologies sous-jacentes des patients (tableau IV).

### Discussion

Il existe un taux significatif de personnes ayant diminué leur consommation de cigarettes parmi les utilisateurs de cigarette électronique avec nicotine comparé au placebo. Ceci suggère une efficacité du vapotage dans une stratégie de réduction de consommation tabagique. Quant au taux de sevrage effectif, nos résultats montrent un effet significatif du dispositif avec nicotine à 3 mois mais qui disparaît à plus long terme.

Concernant la sécurité d'utilisation, il y a encore trop peu d'éléments qui permettent de conclure à une innocuité réelle de la cigarette électronique. Seule l'étude ASCEND indique le nombre de personnes ayant déclaré un évènement indésirable.

Dans les autres études longitudinales étudiées, peu de publications montrent un réel effet de la cigarette électronique (Tableaux III et IV) et aucune n'a fait part d'évènements indésirables graves rapportés (tableaux III et IV).

### Limites

Le faible nombre d'études inclus dans l'analyse quantitative limite l'interprétation de nos résultats et n'a pas permis de mesurer l'effet propre de la cigarette électronique comparé à un substitut nicotinique classique. Ces deux essais cliniques, de bonne qualité méthodologique, sont les seuls jusqu'à présent publiés. Mais leurs schémas expérimentaux diffèrent sur plusieurs points.



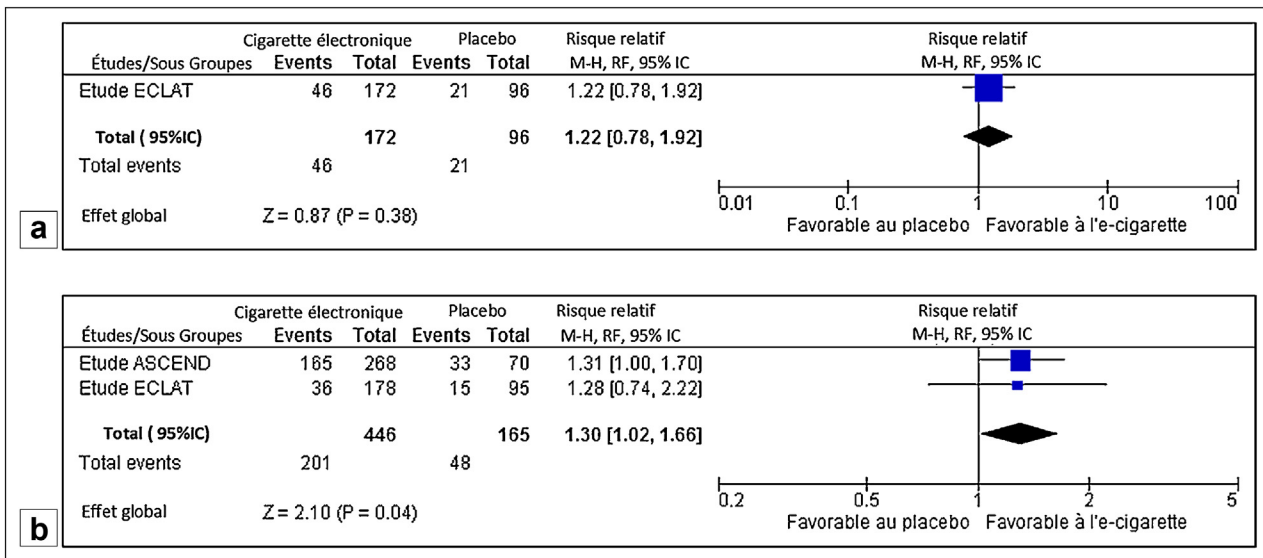


FIGURE 3

Réduction de consommation de cigarettes consommées par jours : a : à 3 mois ; b : à 6 mois

Résultats des études incluses exprimés en risque relatifs avec un intervalle de confiance à 95 % ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements (events) et les effectifs des deux groupes. L'effet global est également présenté (z-score).

Tout d'abord les objectifs principaux divergent. L'objectif principal de l'étude ASCEND est le sevrage tabagique quand celui de l'étude ECLAT est la réduction de 50 % de consommation tabagique. Le nombre de réponders ayant diminué leur consommation de 50 % a été extrait a posteriori et publié dans une méta-analyse [40]. Les objectifs de réduction de consommation ne font donc pas partie des critères initiaux.

Dans l'étude ASCEND, les personnes ayant des maladies mentales sont incluses alors qu'elles ne le sont pas dans le travail de Polosa (tableau 1). Une seconde publication de 2015 portant sur cette étude [27] présente les résultats concernant les personnes prenant des psychotropes ou ayant des pathologies de l'axe I et II du DSM 5. Nous avons donc pu affiner les analyses en excluant les personnes présentant les maladies mentales, mais seulement pour les effets indésirables, et le nombre de personnes ayant stoppé leur consommation de cigarette à 6 mois. Il y a donc hétérogénéité entre les résultats.

Concernant les différents groupes, l'étude ASCEND a la particularité d'avoir utilisé un groupe ouvert prenant des patchs nicotiques dosés à 21 mg de Nicotine. Caponnetto a lui utilisé deux groupes de patchs nicotiques dosés différemment. Il est également important de noter que ces 2 études ont été réalisées avec des cigarettes électroniques non rechargeables, jugées moins efficaces par les utilisateurs que les modèles de seconde génération dont l'absorption nicotinique est plus rapide donc plus efficace [42].

On peut noter un plus grand nombre d'études longitudinales publiées sur le sujet de la cigarette électronique mais avec une grande diversité dans les mesures et peu de travaux renseignant

le nombre et le type d'effets indésirables. De plus les données présentées dans ces études sont uniquement déclaratives.

Plusieurs travaux de méta analyse ont été publiés sur la cigarette électronique. Dans celle de décembre 2014 de Mc Robbie et al. [40], les études incluses sont similaires à notre travail ainsi que les résultats à long terme. Toutefois, des différences sont à relever. Concernant les résultats analysés, les échantillons ont été rassemblés à 6 et 12 mois. Ce qui n'a pas été le cas dans notre travail. Des données additionnelles nous ont été communiquées avec l'aide de R. Polosa [28], l'ensemble des échantillons étudiés le sont à la même durée de suivi, c'est-à-dire 3 et 6 mois. Nous avons également réalisé une analyse supplémentaire à 3 mois de traitement soit à la fin de la période d'intervention des deux études. Quand cela a été possible nous avons extrait de l'analyse les personnes ayant des maladies mentales. Cela n'a pu être fait que pour le taux d'arrêt de consommation tabagique et le nombre d'effets indésirables à 6 mois.

Une méta analyse est également parue récemment dans le *Lancet* [43] et conclut à une association négative de la cigarette électronique avec le sevrage tabagique. Cependant, sa méthodologie est contestable puisqu'elle inclue également des études longitudinales non interventionnelles et observationnelles, considérant comme contrôle la présence d'un groupe fumeurs exclusifs. De plus, elle ne différencie pas, à l'instar du travail de Mc Robbie et al., [40], les utilisateurs de cigarette électronique selon leur usage initial : vapoteurs exclusifs ou usagers mixtes. Ceci est un biais majeur, que l'on peut retrouver dans les études non interventionnelles, car elle ignore que les usagers mixtes sélectionnés dans ces études peuvent être considérés comme

TABLEAU III  
Résumé des résultats concernant les études interventionnels

Références Auteurs/Pays	Réduction de consommation			Abstinence			Effets indésirables	
Étude ASCEND, Australie [26] Bullen et al. (2013)	3 mois	6 mois		3 mois	6 mois	3 mois		6 mois
	Pas de données	Vs placebo RR : 1,31 [1,00-1,70] <sup>1</sup>		Vs placebo RR : 1,92 [0,78-4,70]	Vs placebo RR : 1,55 [0,47-5,05]	Pas de données		Vs placebo RR : 1,02 [0,70-1,48]
		Vs NRT RR : 1,41 [1,20-1,67] <sup>1</sup>		Vs NRT RR : 1,44 [0,90-2,29]	Vs NRT RR : 1,65 [0,82-3,32]			Vs NRT RR : 1,20 [0,94-1,53]
O'Brien et al. (2015) [27]	Pas de données			Pas de données		Vs placebo RR : 1,55 [0,47-5,05]		Vs placebo RR : 1,15 [0,47-2,82]
						Vs NRT RR : 0,36 [0,07-1,53]		Vs NRT RR : 0,84 [0,83-1,31]
Étude ECLAT, Italie [28] Caponnetto et al. (2013)	3 mois	6 mois	1 an	3 mois	6 mois	1 an	Pas de données	
	RR : 1,22 [0,78-1,92]	RR : 1,28 [0,74-2,22]	RR : 1,30 [0,70-2,44]	RR : 3,50 [1,26-9,70] <sup>1</sup>	RR : 2,20 [0,86-5,64]	RR : 2,75 [0,97-7,76]	Irritation des VAS en décroissance tout au long de l'étude Pas d'effets en lien avec l'e-cigarette	
Polosa et al. (2011) Polosa et al. (2014) Italie [29,30]	6 mois	24 mois		6 mois	24 mois		6 mois	24 mois
	25 % (10/40)	27,5 % (11/40)		22,5 % (9/40)	12,5 % (5/40)		Irritation VAS : 22 % Sécheresse VAS : 23 %	Irritation VAS : 17 % Sécheresse VAS : 17,6 %
Polosa et al. (2014) Italie [31]	6 mois			6 mois			6 mois	
	30 % (15/50)			36 % (18/50)			Irritation VAS : 10,5 % Sécheresse VAS : 18,4 % Maux de tête : 26,7 % Nausées : 13,2 %	

Intervention : cigarette électronique (e-cigarette) avec nicotine ; RR : risque relatif avec intervalle de confiance à 95 % ; NRT : patchs nicotiques (*nicotine replacement therapy*) ; VAS : voies aériennes supérieures. Le terme « pas de données » indique qu'il n'y a pas eu de données communiquées en valeur absolue permettant le calcul d'un risque relatif.

<sup>1</sup>Les résultats significatifs avec  $p < 0,05$ .

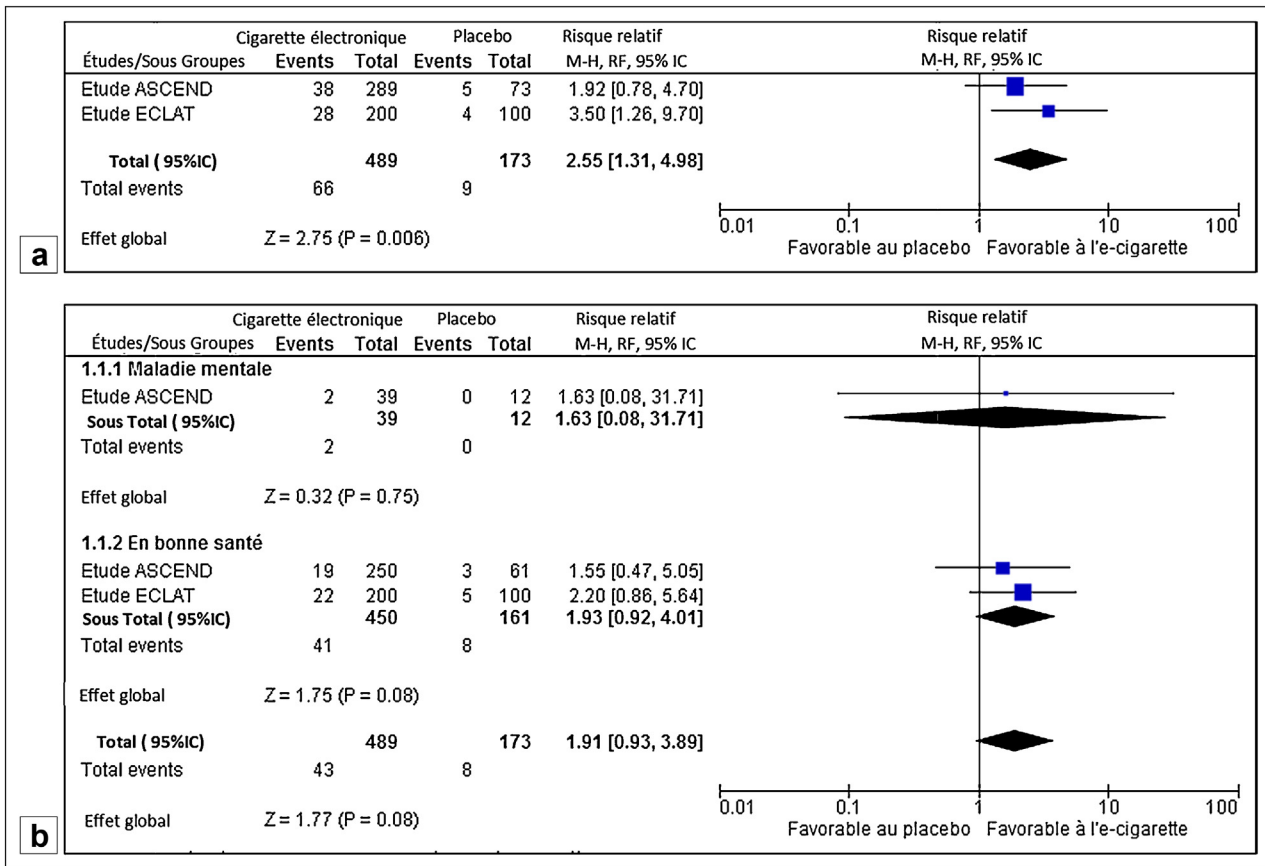


FIGURE 4

**Arrêt du tabac : a : à 3 mois ; b : à 6 mois**

Résultats des études incluses exprimés en risque relatifs avec un intervalle de confiance à 95 % ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements (events) et les effectifs des deux groupes. Les personnes présentant des maladies mentales ont été exclues de l'analyse (sous-groupe « Maladie mentale »). L'effet global est également présenté (z-score).

ayant déjà échoué dans leur tentative d'arrêt avec la cigarette électronique.

**Efficacité**

Concernant les effets à court terme de la cigarette électronique, plusieurs travaux s'intéressent à son impact sur le *craving* et la réduction de consommation dans les heures qui suivent son utilisation [15,44]. Les études ne montrent pas de supériorité comparée à un inhalateur classique mais une meilleure satisfaction des utilisateurs, notamment avec des dispositifs rechargeables [43].

Quant à la perception du produit, l'effet semble beaucoup plus net. La plupart des vapoteurs déclarent s'en servir en vue d'un arrêt ou d'une diminution de consommation en l'utilisant comme produit substitutif. Ils la perçoivent également comme moins dangereuse que la cigarette classique. Un certain nombre déclare également un effet positif de celle-ci sur le *craving* [20,45-47]. L'utilisation déclarée en moyenne est de 10 mois

avec une préférence des utilisateurs vers les dispositifs de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération.

Il y a donc une discordance entre les effets rapportés par les utilisateurs de cigarette électronique et ceux prouvés dans les études publiées. En ce qui concerne son utilisation dans la réduction de consommation, il y a un besoin de travaux supplémentaires afin de conclure à un réel effet.

**Sécurité**

Il y a peu de données disponibles sur la sécurité de la cigarette électronique à long terme. Cependant, plusieurs travaux s'intéressent à sa composition et ses effets sur des modèles animaux. Ceci permet une première approche sur son profil toxicologique. La nicotine est un pesticide naturel et, à forte dose, elle peut être létale avec des effets d'inflammation systémique, de thrombogénèse ainsi que d'autres effets métaboliques non corroborés chez l'homme [48]. Au sujet de la nicotine, aucune étude publiée sur les substituts nicotiques n'a montré d'effets nocifs pour la santé [49]. Les doses de nicotine délivrées par les

TABLEAU IV  
Résultats principaux concernant les études non interventionnelles

Publications	Réduction de CPJ			Abstinence		Effets indésirables
Berg et al. [22]	% de réducteurs			1 mois	2 mois	Pas de données
	Diminution de CPJ (moyenne/jours)			8,3 %	16,7 %	
	1 mois	24 mois				
	93,3 %	92,3 %				
	9,33 [SD : 7,21]	9,61 [SD : 7,79]				
Biener et al. [36]	Pas de données			Vs fumeurs réguliers		Pas de données
				Usage intensif OR : 6,07 [1,11-33,18] <sup>1</sup>	Usage intermittent OR : 0,31 [0,04-2,80]	
Brose et al. [33]	vs fumeurs réguliers			Vs fumeurs réguliers		Pas de données
				OR : 0,73 [0,48-1,09]		
	Usage régulier OR : 2,49 [1,14-5,45] <sup>1</sup>	Usage non régulier OR : 0,85 [0,43-1,71]				
Etter et al. [35]	Diminution de CPJ (moyenne/jours)			Usage mixte		Pas de données
	1 mois	12 mois		1 mois	1 an	
	5,3 (t = 2,9, p = 0,006) <sup>1</sup>			22 %	46 %	
Grana et al. [38]	Pas de données			Vs fumeurs OR : 0,71 [0,35-1,46]		Pas de données
Hitchman et al. [39]	Pas de données			Vs fumeurs		Pas de données
				Non-rechargeable OR : 0,74 [0,39-1,42]	Rechargeable OR : 2,69 [1,48-4,89] <sup>1</sup>	
Manzoli et al. [32]	Usage mixte	E-cigarette	Tabac exclusif	Vs fumeurs réguliers		11 graves Aucuns effets indésirables reliés à l'e-cigarette
	29,2 %	-	29,4 %	E-cigarette OR : 5,19 [3,35-8,02]	Usage mixte OR : 0,83 [0,53-1,29]	
Pearson et al. [37]	Diminution de CPJ (moyenne/jours)			Vs fumeurs		Pas de données
				OR : 0,68 [0,55-0,87] <sup>1</sup>		
	Vapoteurs 7,1 (SD : 8,3) <sup>1</sup>	Autres méthodes 5,1 (SD : 7,9) <sup>1</sup>				
Vickerman et al. [34]	Pas de données			E-cigarette		Pas de données
				> 1 mois 21,7 %	< 1 mois 16,6 %	
				Fumeurs 31,3 %		

CPJ : cigarettes consommées par jour ; e-cigarette : cigarette électronique ; OR : Odds-Ratio exprimés avec intervalle de confiance à 95 % ; usage mixte : cigarette électronique + tabac.

<sup>1</sup>Les résultats significatifs avec p < 0,05.

cigarettes électroniques sont proches des substituts nicotiniques classiques et il n'a pas été montré d'effet cytotoxique quand elle est vaporisée [50]. On estime que la dose létale de la nicotine, estimé de 30 à 60 mg, est largement sous-estimée [51]. De plus, la composition de nicotine dans les e-liquides est encadré par la récente directive européenne sur le tabac [52,53] et il a été montré que les fumeurs et les vapoteurs savent se titrer eux même en nicotine [54].

La glycérine végétale ou glycérol et le propylène glycol (PG) sont les composants principaux des cigarettes électroniques. Ils permettent de produire la vapeur de la cigarette

électronique et sont très couramment utilisés dans l'alimentation comme additifs. Ce ne sont pas des produits ayant fait preuve de toxicité hormis certains effets irritants sur la muqueuses de rongeurs [55,56] et les voies respiratoires et ils ne sont pas cytotoxiques sous formes vaporisés [50]. Il n'y a pas encore d'étude s'intéressant aux effets à long terme d'une prise chronique de PG et glycérine chez les vapoteurs.

Plusieurs travaux ont par ailleurs montré la présence d'impuretés et substances potentiellement cancérigènes, irritantes dans certains liquides, cartouches et recharges [16,57].

Des études ont montré la présence de nitrosamine, composé considéré comme cancérigène. Il est également présent dans les substituts nicotiques classiques. Son taux est cependant 800 fois moindre que dans une cigarette classique [58]. Il conviendrait de privilégier une nicotine d'origine pharmaceutique dont les produits sont considérés comme présentant le moins d'impuretés.

Un article récent du *New England Journal of Medicine* a suggéré la formation de formaldéhyde dans les cigarettes électroniques mais quand le voltage de l'atomiseur dépasse 5,5 V [59] ce qui est très éloigné des conditions réelles d'utilisation [60].

Des composés phénoliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques lié à la présence d'arômes naturels [61] ont également été retrouvés dans des e-liquides :

- certains contaminants, comme de l'antigel ou des dérivés de la nicotine, ont été retrouvés sur certains e-liquides par la US Food and Drug Administration (FDA). Ces produits ont été retirés du marché par la suite [62] ;
- des traces de métaux ont été également retrouvées en quantité équivalente, voire supérieure, à la cigarette conventionnelle.

Plusieurs études précliniques rapportent une augmentation des marqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif et des allergènes chez les souris et des cellules épithéliales humaines [63-65]. Il y a également des travaux contradictoires supposant un effet de la cigarette électronique sur la fonction myocardique [66].

De la même façon qu'aucune étude n'a, à l'heure actuelle, mis en évidence d'effet clairement bénéfique de la cigarette électronique, il y a actuellement un manque de données sur la sécurité lié à son utilisation à long terme. Sa composition devrait être plus encadrée notamment en privilégiant une nicotine et des arômes de synthèse. Cependant, l'absence d'effets indésirables reportés à court terme et la présence de composés en quantité bien moindre qu'une cigarette manufacturée permettent de penser qu'elle constitue un outil dans une stratégie de réduction du risque. Le but étant d'induire à long terme une augmentation du taux de sevrage chez des fumeurs réfractaires à un arrêt immédiat du tabac.

Il y a donc nécessité à réaliser de nouvelles études afin de préciser l'efficacité et la sécurité de la cigarette électronique dans une stratégie de réduction de consommation. Il serait important d'uniformiser les critères méthodologiques avec un produit à la composition contrôlée et une durée d'intervention plus proche de l'utilisation réelle de cigarette électronique.

**Remerciements :** au Dr. Pasquale Caponnetto et au Dr. Fabio Cibella pour leurs données transmises.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs [P.V., R.B., N.L., Y.B., P.B., B.F., N.J.] déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.  
M.U. : collaborations à titre occasionnel avec les laboratoires Pierre Fabre, Novartis, Pfizer pour participation à des symposiums.

## Références

- [1] World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013 enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship; 2013.
- [2] Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008;121(4, Suppl.):S3-10.
- [3] Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41.
- [4] Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99(1):29-38.
- [5] Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update US Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53(9):1217-22.
- [6] Etter J-F. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006;15(4):280-5.
- [7] Etter JF, Perneger TV, Ronchi A. Distributions of smokers by stage: international comparison and association with smoking prevalence. *Prev Med* 1997;26(4):580-5.
- [8] Wewers ME, Stillman FA, Hartman AM, Shopland DR. Distribution of daily smokers by stage of change: current population survey results. *Prev Med* 2003;36(6):710-20.
- [9] McNeill A, Munafò MR. Reducing harm from tobacco use. *J Psychopharmacol* 2013;27(1):13-8.
- [10] Polosa R, Rodu B, Caponnetto P, Maglia M, Raciti C. A fresh look at tobacco harm reduction: the case for the electronic cigarette. *Harm Reduct J* 2013;10:19.
- [11] Fagerström KO, Bridgman K. Tobacco harm reduction: the need for new products that can compete with cigarettes. *Addict Behav* 2014;39(3):507-11.
- [12] Rodu B, Godshall WT. Tobacco harm reduction: an alternative cessation strategy for inveterate smokers. *Harm Reduct J* 2006;3(1):37.
- [13] Etter J-F, Laszlo E, Zellweger J-P, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(5):487-95.
- [14] 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.
- [15] Nitzkin JL. The case in favor of E-cigarettes for tobacco harm reduction. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(6):6459-71.
- [16] Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eisenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010;19(8):1945-53.
- [17] Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, et al. Analysis of electronic cigarettes cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2011;34(14):1442-58.

- [18] Lechner WV, Meier E, Wiener JL, Grant DM, Gilmore J, Judah MR, et al. The comparative efficacy of first- versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal. *Addiction* 2015;110(5):862-7.
- [19] Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Reprod* 2014;4:4133.
- [20] Etter J-F, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106(11):2017-28.
- [21] Choi K, Fabian L, Mottey N, Corbett A, Forster J. Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health* 2012;102(11):2088-93.
- [22] Berg CJ, Barr DB, Stratton E, Escoffery C, Kegler M. Attitudes toward E-cigarettes, reasons for initiating E-cigarette use, and changes in smoking behavior after initiation: a pilot longitudinal study of regular cigarette smokers. *Open J Prev Med* 2014;4(10):789-800.
- [23] Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy* 2011;32(1):16-31.
- [24] Schluger NW. The electronic cigarette: a knight in shining armour or a Trojan horse? *Psychiatr Bull* 2014;38(5):201-3.
- [25] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7) [e1000100].
- [26] Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37.
- [27] O'Brien B, Knight-West O, Walker N, Parag V, Bullen C. E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: secondary analysis of data from the ASCEND trial. *Tob Induc Dis* 2015;13(1):5.
- [28] Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *Plos One* 2013;8(6):e66317.
- [29] Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011;11:786.
- [30] Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med* 2014;9(5):537-46.
- [31] Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC Public Health* 2014;14(1):1159.
- [32] Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, La Vecchia C, Marzuillo C, Gualano MR, et al. Electronic cigarettes efficacy and safety at 12 months: cohort study. *PloS One* 2015;10(6):e0129443.
- [33] Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is 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(7):1160-8.
- [34] 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(10):1787-91.
- [35] Etter J-F, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;39(2):491-4.
- [36] 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(2):127-33.
- [37] 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* 2014;17(10):1219-27.
- [38] Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):812-3.
- [39] 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(10):1187-94.
- [40] McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.
- [41] Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J* 2012;40(3):548-54.
- [42] Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasaya Y, Soar K. First- versus second-generation electronic cigarettes: predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addiction* 2015;110(4):669-77.
- [43] 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(2):116-28.
- [44] Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010;19(2):98-103.
- [45] Choi K, Forster J. Characteristics associated with awareness, perceptions, and use of electronic nicotine delivery systems among young US Midwestern adults. *Am J Public Health* 2013;103(3):556-61.
- [46] Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an internet survey. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):133-40.
- [47] Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction* 2013;108(6):1115-25.
- [48] Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57(1):79-115.
- [49] Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Library* 2012;11:CD000146.
- [50] Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, Ripamonti E, Bocchietto E, Todeschi S, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(10):5146-62.
- [51] 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(1):5-7.
- [52] Commission européenne. Directive 2014/40/UE sur les produits du tabac; 2014.
- [53] Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(15):1520-44.
- [54] Benowitz NL, Zevin S, Jacob P. Suppression of nicotine intake during ad libitum cigarette smoking by high-dose transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(3):958-62.
- [55] Werley MS, McDonald P, Lilly P, Kirkpatrick D, Wallery J, Byron P, et al. Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicology* 2011;287(1-3):76-90.
- [56] Kienhuis AS, Soeteman-Hernandez LG, Bos PM, Cremers HW, Klxer WN, Talhout R. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. *Tob Induc Dis* 2015;13(1):15.

- [57] Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23(2):133-9.
- [58] Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, Pillsbury ME, Chen M, Ransom BWS, et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of E-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17(6):704-9.
- [59] Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015;372(4):392-4.
- [60] Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in "dry puff" conditions. *Addiction* 2015;110(8):1352-6.
- [61] 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(6):354-61.
- [62] 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(3):e57987.
- [63] 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(9):e108342.
- [64] Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-cigarette cartridge solution aggravates allergen-induced airway inflammation and hyper-responsiveness in mice. *Toxicol Res* 2014;30(1):13-8.
- [65] Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS ONE* 2015;10(2):e0116732.
- [66] Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:78.