

Avis

relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique

26 novembre 2021

Table des matières

1. Contexte	5
1. Situation du tabagisme en France	5
2. Niveaux et modalités d'usage de SEDEN en France	6
3. Liens entre tabagisme et vapotage	6
4. Utilisation des SEDEN comme outil d'aide au sevrage tabagique.....	7
5. Sur le plan de la sécurité sanitaire	7
6. Sur le plan juridique	9
7. Méthodes de travail et sources de données	12
2. Questions évaluatives.....	13
3. Terminologie	13
4. Argumentaires des questions évaluatives.....	14
Question évaluative 1 : le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ?	14
Introduction.....	14
Données scientifiques	15
Rapports/recommandations majeures en 2021	20
Le vapotage peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?	20
Question évaluative 2 : existe-t-il des spécificités populationnelles en déclinaison de la question 1 ?	22
Introduction - Les groupes spécifiques d'intérêt	22
Données scientifiques	23
A. Les adolescents fumeurs	23
B. Les fumeurs avec une maladie somatique associée à la consommation de tabac	23
C. Les fumeurs avec une pathologie psychiatrique	23
D. Les patients fumeurs présentant une co-addiction	24

E. Les fumeurs en situation de précarité.....	24
F. Les femmes enceintes fumeuses.....	24
Question évaluative 3 : Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs ?.....	25
Introduction.....	25
Données scientifiques	26
Question évaluative 4. Existe-t-il un risque que les SEDEN engendrent une renormalisation de la consommation de tabac ?	29
Introduction.....	29
1. L'augmentation (ou l'arrêt de la baisse) de la prévalence tabagique	30
2. Une visibilité accrue des SEDEN qui influencerait positivement les comportements tabagiques	31
3. Une acceptabilité du tabac qui augmenterait (de nouveau) dans la société.....	32
CONCLUSIONS	33
RECOMMANDATIONS.....	37
En termes de prise en charge des fumeurs	37
En termes de politiques publiques.....	37
En termes d'information de la population	38
En termes de recherche	38
Références.....	40
Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé et de la MILDECA	52
Annexe 2 - Composition du groupe de travail.....	54
Annexe 3 – Stratégie de recherche documentaire.....	55
Annexe 4 - Liste des personnes/structures ayant fourni une contribution écrite	59
Annexe 5 – Trame indicative de contribution	61
Annexe 6 – Synthèse des conclusions du National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine	63
Annexe 7- Recommandations à l'étranger.....	68
Annexe 8 -Enquête de la Société Francophone de Tabacologie (SFT)	92
Annexe 9 – Résumé des études incluses dans la méta-analyse de Hartmann-Boyce et al. 2021b	99
Annexe 10 – Articles non inclus dans la méta-analyse Cochrane de Hartmann-Boyce et al. 2021a, b	110
Annexe 11 – Références principales question 1 et description des résultats des autres métaanalyses	114
Annexe 12 – Etudes relatives aux fumeurs présentant une maladie associée à la consommation de tabac	119
Annexe 13 - Etudes chez des patients atteints de maladies psychiatriques.....	124
Annexe 14 – Fumeurs avec co-addiction	135

Annexe 15 - Fumeurs en situation de précarité	136
Annexe 16 – Etudes traitant de l’incidence de symptômes et maladies chez des utilisateurs de SEDEN	137
GLOSSAIRE	146

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) et la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives MILDECA le 15 mai 2020 pour actualiser à nouveau son avis du 22 avril 2014 [1], relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique étendus en population générale, actualisé une première fois le 22 février 2016 [2] (saisine en annexe 1).

Dans l'actualisation de 2016, le HCSP avait considéré que :

- la cigarette électronique peut être considérée comme une aide au sevrage tabagique pour les populations fumeuses désireuses d'arrêter leur consommation de tabac ;
- constitue un outil de réduction des risques du tabagisme (avec une question sur les usagers concomitants de tabac et de cigarette électronique) ;
- pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme.

Le HCSP avait recommandé :

- de poursuivre et d'intensifier les politiques de lutte contre la consommation de tabac ;
- d'informer, sans en faire publicité, les professionnels de santé et les fumeurs que la cigarette électronique : est un outil d'aide à l'arrêt du tabac chez les populations désireuses de sortir du tabagisme ; apparaît être un mode de réduction des risques du tabac en usage exclusif. Les avantages et les inconvénients doivent être soulignés ;
- de maintenir les modalités d'interdictions de vente et de publicité prévues par la loi de modernisation de notre système de santé et d'étendre l'interdiction d'utilisation à tous les lieux affectés à un usage collectif.

Les évolutions des contextes scientifiques, épidémiologiques, sanitaires et juridiques justifient une actualisation de cet avis.

1. Contexte

1. Situation du tabagisme en France

Les données des enquêtes représentatives de la population générale telles que le Baromètre de Santé publique France montrent que la prévalence du tabagisme reste extrêmement élevée en France, en comparaison de pays de même niveau économique. En 2020, 31,8% des 18-75 ans fumaient en France métropolitaine, et 25,5% fumaient quotidiennement [3]. Le tabagisme restait plus fréquent parmi les hommes (29,1% d'entre eux fumaient quotidiennement) que parmi les femmes (22,0%). En comparaison, d'après le recensement de l'OMS en 2021 [4], la prévalence du tabagisme était de 17,0% aux Etats Unis, de 11,4% en Australie et de 13,9% au Royaume Uni. Le tabagisme était également moins fréquent dans les pays limitrophes de la France : 20,5% en Allemagne, 22,8% en Italie, 26,1% en Espagne par exemple.

Après plusieurs années de baisse du tabagisme entre 2014 et 2019, probablement attribuable aux mesures adoptées dans le cadre du premier Programme national de réduction du tabagisme 2014-2019 (PNRT) puis du Programme national de lutte contre le tabac 2018-2022 (PNLT), une forme de stabilisation était observée en population adulte entre 2019 et 2020. Les inégalités sociales relatives au tabagisme, qui s'étaient également stabilisées après une très forte augmentation à partir du début des années 2000, semblaient même opérer une forme de rebond entre 2019 et 2020. Elles restaient en tout cas extrêmement marquées en 2020 en France métropolitaine, avec par exemple 15 points d'écart de prévalence du tabagisme quotidien entre les plus bas et les plus hauts revenus : 33,3% des personnes dont les revenus sont les plus faibles (premier tercile des revenus mensuels par unité de consommation du foyer) fumaient quotidiennement, contre 18,0% des personnes dont les revenus étaient les plus élevés (troisième tercile).

Les questions croisées de la crise liée au Covid-19 et de la lutte contre le tabac ont fait et font l'objet de questions légitimes sur les relations entre le tabagisme et l'infection par le Covid-19 ou l'évolution vers les formes graves de cette infection [5]. La crise a probablement eu un impact de court terme sur la consommation de tabac de certains fumeurs, mais il est difficile d'en estimer les conséquences à plus long terme, en particulier sur la prévalence du tabagisme. L'enquête transversale répétée CoviPrev avait souligné l'augmentation de la quantité de tabac fumé pour une proportion importante des fumeurs, au moment du premier confinement du printemps 2020 [6]. Les données plus robustes et représentatives du Baromètre santé 2020 ne permettaient pas de déceler une différence de prévalence du tabagisme quotidien entre la période ayant précédé ce premier confinement et la période l'ayant suivi [3]. L'analyse des données d'observation recueillies grâce à des enquêtes représentatives à partir de 2021 permettra de déceler un éventuel impact de la crise sur l'évolution de la prévalence du tabagisme en France.

Enfin, la situation semblait un peu moins défavorable parmi les jeunes, en particulier en termes d'évolution. Les données des enquêtes internationales HBSC et ESPAD, aujourd'hui regroupées en France au sein de l'enquête EnCLASS, montrent en effet un recul net du tabagisme depuis 20 ans parmi les adolescents français et européens [7]. En 2018, 12% des jeunes Français de 16 ans fumaient quotidiennement, contre un peu plus de 30% en 1999.

Situation dans les DROM

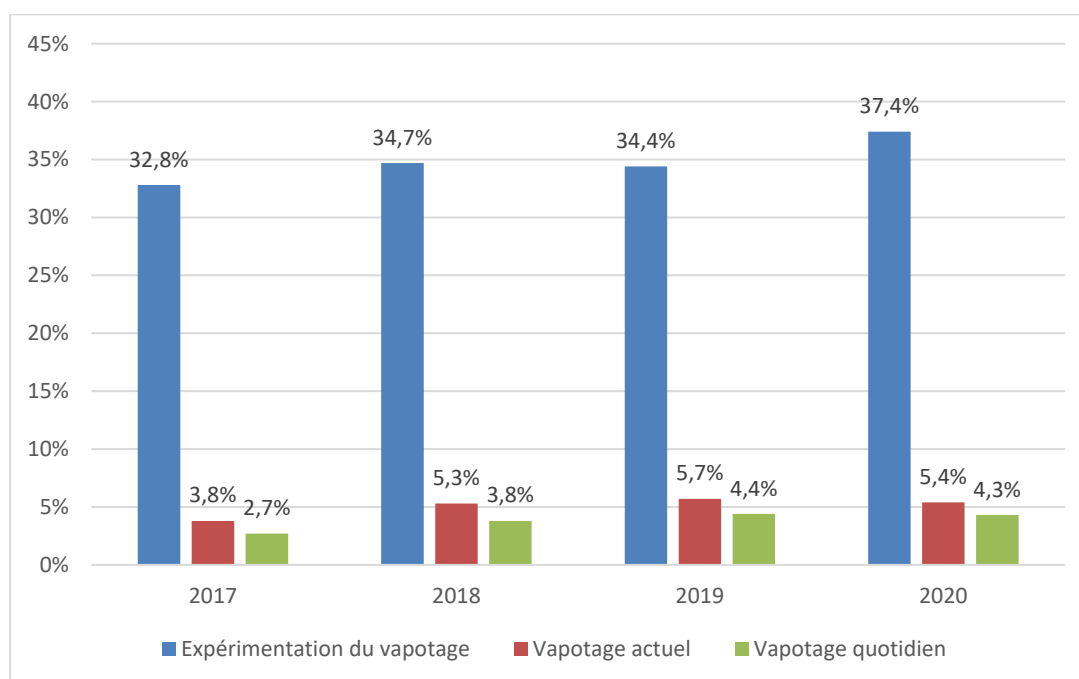
Le tabagisme est moins fréquent dans les territoires ultramarins, même si les prévalences observées à la Réunion sont proches de celles observées en métropole. Les dernières estimations de la prévalence du tabagisme qui datent de 2014, faisaient état de 18,9% de tabagisme en Martinique (14,7% de tabagisme quotidien) ; 16,4% de tabagisme en Guadeloupe (11,9% de tabagisme quotidien) ; 18,2% de tabagisme en Guyane (12,1% de tabagisme quotidien) ; 31,1% de tabagisme à la Réunion (25,1% de

tabagisme quotidien) [8]. Ces estimations, ainsi que celles concernant Mayotte, étaient en cours d'actualisation en 2021.

2. Niveaux et modalités d'usage de SEDEN en France

Les SEDEN (systèmes électroniques de délivrance de la nicotine) sont apparus en France au début des années 2010. Les prévalences d'usage en population adulte ont été estimées pour la première fois fin 2013 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) via l'enquête Etincel ; elles ont ensuite fait l'objet d'estimations annuelles via les Baromètres de Santé publique France. Après une diffusion rapide au début des années 2010, la prévalence du vapotage semble relativement stable depuis quelques années (figure 1). En 2020, 37,4% des adultes de France métropolitaine déclaraient avoir déjà expérimenté le vapotage ; 5,4% déclaraient vapoter actuellement dont 4,3% quotidiennement [3].

Figure 1 : Evolution du vapotage parmi les adultes en France métropolitaine entre 2017 et 2020, d'après les données du Baromètre de Santé publique France.



En population adolescente, l'expérimentation du vapotage a connu une hausse entre 2015 et 2018, passant de 35% à 52% des lycéens d'après les données de l'enquête EnCLASS [9]. L'usage dans le mois est passé de 10% à 17% en trois ans. Le vapotage quotidien reste relativement rare : il concernait 1,9% des jeunes de 17 ans d'après les données de l'enquête Escapad 2017 [10].

Modalités d'usage

D'après les données du Baromètre santé 2017, parmi les vapoteurs adultes, la durée d'utilisation de produits du vapotage a augmenté entre 2014 et 2017, passant de 4 à 20 mois en moyenne [11]. Par ailleurs, en 2017, 73% des vapoteurs utilisaient exclusivement du e-liquide avec nicotine, 13% du e-liquide sans nicotine et 14% les deux types de e-liquide.

3. Liens entre tabagisme et vapotage

Les liens entre tabagisme et vapotage sont probablement différents selon l'âge.

En population adulte, ces liens sont très forts et le vapotage semble surtout concerner les fumeurs : ainsi la très grande majorité des vapoteurs sont soit fumeurs, soit ex-fumeurs ; ils sont très peu

nombreux à n'avoir jamais eu d'expérience du tabagisme. Par exemple en 2018, plus de 51% des vapoteurs étaient également fumeurs de tabac (vapofumeurs) ; plus de 48% étaient d'anciens fumeurs ; moins de 1% n'avaient jamais fumé de tabac[12]. Le vapotage semble attirer des fumeurs désireux de réduire ou d'arrêter leur consommation de tabac. Ainsi, parmi les vapoteurs ou ex-vapoteurs adultes en 2017, 59% déclaraient avoir essayé le vapotage dans l'idée d'arrêter de fumer, et 31% dans l'idée de réduire la quantité de cigarettes fumées [11]. La grande majorité des co-consommateurs (ou « vapofumeurs ») (80%) déclaraient avoir diminué la quantité de cigarettes fumées, en moyenne de 10 cigarettes par jour ; notons que leur consommation moyenne initiale était de 19 cigarettes par jour, nettement au-dessus de la moyenne des fumeurs français (13 cigarettes par jour en moyenne en 2017 [13]. Ce lien entre vapotage et diminution du nombre de cigarettes fumées en France semblait corroboré par des données longitudinales issues d'autres enquêtes [14,15].

A l'adolescence, période d'expérimentations, la situation est un peu différente, et les trajectoires d'usage de produits du tabac et du vapotage semblent moins séquentielles. En 2018, près de 10% des lycéens ayant expérimenté le vapotage n'avaient jamais fumé de tabac auparavant [9]. L'expérimentation du vapotage avait précédé celle du tabac pour 13% des lycéens ayant expérimenté à la fois le tabac et le vapotage. D'après les analyses de l'OFDT, le vapotage en population adolescente tend ainsi à se dissocier du tabagisme. L'enquête Escapad Flash réalisée par l'OFDT début 2019 auprès de plus de 7000 adolescents de 17 ans (échantillon de convenance) a ainsi montré que les motivations d'usage de ceux qui avaient vapoté au moins une fois au cours des trente jours précédant l'enquête étaient le goût (cité par 48% des jeunes interrogés), la diversité des parfums (47%) et une meilleure odeur que le tabac (37%). L'aide à la diminution ou l'arrêt du tabac est citée de façon plus minoritaire (28%) [16], marquant là une différence importante avec les motifs d'usage déclarés par les vapoteurs adultes.

4. Utilisation des SEDEN comme outil d'aide au sevrage tabagique

Plusieurs analyses du Baromètre santé ont montré que pour les fumeurs adultes recourant à une aide pour arrêter de fumer, les SEDEN faisaient partie des aides les plus fréquemment utilisées.

Une analyse rétrospective des tentatives d'arrêt du tabac faites par des fumeurs quotidiens entre 2015 et 2016 a ainsi montré que la majorité des fumeurs (69%) faisaient leur tentative sans aide. Ils étaient 15% à avoir utilisé un SEDEN sans traitement de substitution nicotinique (TSN), 12% des TSN sans SEDEN, 3% les deux types d'aide (SEDEN + TSN) et moins de 2% un médicament autre que les TSN, prescrit par un médecin [17]. A noter que l'utilisation des TSN a augmenté depuis, en particulier en raisons de leur remboursement à partir de 2018.

5. Sur le plan de la sécurité sanitaire

Cette question des risques a été en particulier soulevée par l'alerte sanitaire émise par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à la fin du mois d'août 2019 suite à un certain nombre de pneumopathies sévères chez des utilisateurs de SEDEN [18]. Au 18 février 2020, un total de 2 807 personnes hospitalisées ou décédées avait été rapporté aux CDC [19]. Un patient sur 50 est décédé. Les patients étaient le plus souvent des hommes jeunes [19]. La majorité des patients a déclaré avoir vapoté des produits contenant du tétrahydrocannabinol (THC). L'analyse a montré la présence d'acétate de vitamine E dans les produits vapotés [20]. Toutefois, les autorités américaines poursuivent les investigations. En effet, au stade actuel des connaissances, rien ne permet d'exclure le rôle éventuel d'autres substances présentes dans les produits vapotés. Suite à cette alerte, un dispositif de suivi des pneumopathies sévères liées au vapotage a été construit en France par Santé publique France [21].

Au 8 janvier 2020 en France, 5 cas de pneumopathies sévères chez des vapoteurs âgés de 18 à 60 ans avaient été signalés. Les dates de diagnostic se répartissaient entre octobre 2018 et décembre 2019.

Trois cas sont survenus antérieurement à l'alerte lancée par les CDC. Quatre patients avaient été hospitalisés et aucun décès n'avait été rapporté. Ainsi, en janvier 2020, il n'avait pas été mis en évidence d'épidémie de pneumopathies sévères non infectieuses chez les vapoteurs en France, telle que celle observée aux États-Unis [22].

De plus, un certain nombre d'études suggèrent une toxicité intrinsèque liée à l'utilisation des produits de vapotage (cf. annexe 16 et références [23–26],[27]).

En France, à la suite de la directive européenne sur les produits du tabac (2014/40/UE), l'ANSES a été désignée par arrêté du 22 août 2016 [28] pour recueillir et analyser les informations contenues dans les déclarations par les fabricants des produits du tabac et produits connexes avant commercialisation. Les produits connexes¹ sont les produits du vapotage et les produits à fumer à base de plantes autres que le tabac. Les produits du vapotage sont les **dispositifs électroniques de vapotage** c'est-à-dire des produits (ou tout composant de ces produits, y compris les cartouches, les réservoirs et les dispositifs dépourvus de cartouche ou de réservoir) qui peuvent être **utilisés**, au moyen d'un embout buccal, **pour la consommation de vapeur contenant de la nicotine**.

Pour ces produits, qui ne sont pas soumis à autorisation avant la mise sur le marché, cette mission d'expertise se positionne en appui scientifique et technique à l'autorité compétente. Elle est financée par des droits versés par les déclarants de produits du tabac et produits du vapotage. Dans ce cadre, l'ANSES est chargée de la réception, du stockage, du traitement et de l'analyse des informations transmises par les déclarants sur leurs produits.

Cette mission se décline sous forme de travaux d'expertise scientifique portant sur l'identification et l'évaluation des dangers des substances chimiques auxquelles le consommateur ou son entourage sont exposés lors de l'utilisation de ces produits. Au-delà du tabac, dont les effets sanitaires sont connus, il s'agit des ingrédients et additifs entrant dans la composition et surtout des composés volatils formés dans les émissions et qui sont inhalés. L'Agence a constitué un groupe de travail (GT) "Produits du tabac et du vapotage", pour l'accompagner dans la conduite de ces travaux d'expertise. Le rôle du groupe de travail (GT) « Produits du tabac et du vapotage » est de venir en appui scientifique en ce qui concerne l'évaluation des risques sanitaires, à plus ou moins long terme, relatifs à l'usage de ces produits. Les experts du GT « Produits du tabac et du vapotage » contribuent plus particulièrement :

- à l'identification des dangers des substances chimiques relatives notamment aux produits apparus plus récemment sur le marché tels que nouveaux produits du tabac chauffé, dispositifs électroniques de vapotage et liquides à vapoter, produits à fumer à base de plantes autres que le tabac ;
- à la caractérisation des expositions à ces substances, de manière directe ou indirecte, par l'analyse des trajectoires de consommation, des comportements et des pratiques d'usage de ces produits, pour la population générale incluant le cas échéant des populations spécifiques sensibles (enfants, jeunes adultes, femmes enceintes, etc.) ;
- à l'évaluation des risques résultant des deux étapes précédentes ;
- au repérage, à l'anticipation et à la réactivité de l'Anses quant aux évolutions rapides de ce domaine de produits de consommation très réglementés et des risques susceptibles d'émerger.

¹ Les produits du tabac et produits connexes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-du-tabac-et-produits-connexes>

Ce groupe de travail a débuté ses travaux en 2021 et ses conclusions ne seront pas rendues dans un délai permettant d'en tenir compte dans le cadre des travaux du HCSP.

Un état des lieux du marché des produits du vapotage a été établi par l'ANSES au vu des déclarations des dispositifs électroniques et des liquides à vapoter. Dans le cadre de la transposition française de la directive, seuls les produits avec de la nicotine sont soumis à déclaration. Au total, plus de 33 000 produits du vapotage sont recensés au cours de la dernière année, à 80 % des e-liquides contenant de la nicotine, avec des informations concernant la composition de ces produits et les émissions générées dans des conditions habituelles de consommation. Cet état des lieux fait apparaître une importante dynamique de lancement de produits, avec environ 500 nouveaux e-liquides chaque mois. Au total, pas moins de 1 200 substances (substances chimiques, composés, mélanges indéterminés, ingrédients extraits de plantes...) ont été recensées.

L'ANSES a publié une étude confiée à l'Institut BVA et visant à déterminer différentes typologies de vapoteurs. Cette étude montre que de nombreux vapoteurs confectionnent eux-mêmes leur e-liquide en mélangeant une base, des arômes et de la nicotine. Elle relève un pourcentage de 63 % de vapofumeurs en février 2020, sans toutefois qu'il y ait d'élément sur les trajectoires possibles.

L'ANSES a lancé un partenariat avec les centres antipoison afin de réaliser un suivi des remontées de cas d'intoxication aiguë en lien avec le vapotage. Une première étude des centres antipoison a été publiée en 2017 : « Les cigarettes électroniques sont-elles responsables d'accidents graves ? » [29]. Celle-ci avait conclu : « L'état des lieux des cas d'exposition aux cigarettes électroniques et aux e-liquides notifiés aux centres antipoison entre janvier 2013 et juin 2014, indique une augmentation du nombre de cas enregistrés pouvant être expliquée par une augmentation en parallèle du vapotage en France. Bien que la gravité des cas d'intoxication soit faible ou modérée, la prudence doit rester de mise sur l'utilisation de ces dispositifs, leur possible source de confusion avec des traitements médicamenteux et leur accessibilité aux enfants. Sur ce point, les avancées réglementaires obligeant les fabricants à munir leurs recharges de e-liquides de bouchons sécurité, sont une avancée qui devrait diminuer les expositions de l'enfant. »

La vigilance doit également être maintenue concernant la fabrication d'e-liquides par les vapoteurs eux-mêmes. Cette pratique du « Do-it-yourself » implique l'achat séparé des ingrédients notamment des solutions de nicotine concentrée. Malgré l'interdiction de mise sur le marché communautaire de solutions de nicotine de plus de 10 ml, les consommateurs peuvent s'en procurer par des achats sur internet.

Une seconde étude a démarré en juillet 2019 et s'est terminée fin 2020. Les résultats préliminaires sont rassurants et n'enregistrent aucun décès ni pathologie pulmonaire similaire à l'épisode américain de fin 2019 [30].

Par ailleurs, 10 à 20% des expositions accidentelles correspondent à la pratique du "Do it yourself". Enfin, la plupart des cas sont liés à des mésusages domestiques de l'entourage des vapoteurs.

A long terme, l'ANSES s'intéresse aux risques sanitaires intrinsèques de l'utilisation des produits du vapotage dans le cadre du débat d'approches entre risques absolus et risques relatifs par rapport au tabagisme. C'est le premier angle qui a été adopté par le comité SCHEER placé auprès de la Commission européenne dans le cadre de son avis finalisé début 2021 [31].

6. Sur le plan juridique

La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 [32] et l'ordonnance n° 2016-623 du 19 mai 2016 portant transposition de la directive 2014/40/UE [33] sur la fabrication, la

présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes, ont défini un cadre juridique pour les SEDEN.

Leur statut juridique est pluriel :

- il s'agit d'un produit de consommation courante soumis au code de la consommation ;
- les SEDEN sont soumis à la réglementation des substances dangereuses quand ils contiennent de la nicotine² et soumis à un étiquetage spécifique ;
- les SEDEN sont des produits connexes du tabac lorsqu'ils contiennent de la nicotine (cf. CSP et Arrêté du 19 mai 2016 [28]) ;
- les SEDEN peuvent être soumis à la réglementation sur les médicaments dans les deux cas suivants :
 - soit elle revendique une aide au sevrage tabagique,
 - soit la teneur en nicotine du liquide est supérieure à 20 mg/ml.

Dans ces deux cas, la cartouche ou le flacon de recharge doit faire l'objet d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en tant que médicament, et le dispositif permettant d'administrer ce médicament relève du statut de dispositif médical (marquage CE selon la directive 93/42/CEE). La vente de ces médicaments et leur dispensation au public est réservée aux pharmaciens.

A noter qu'à ce jour, aucune demande d'AMM n'a abouti.

La directive sur les produits du tabac (2014/40/UE), entrée en vigueur le 19 mai 2014, est applicable dans les États membres de l'UE depuis le 20 mai 2016. Elle établit des règles concernant la fabrication, la présentation et la vente du tabac et de ses produits dérivés. Elle couvre notamment les cigarettes, le tabac à rouler, le tabac pour pipe, les cigares, les cigarillos, les produits du tabac sans combustion, les cigarettes électroniques et les produits à fumer à base de plantes.

En particulier, cette directive :

- interdit les cigarettes et le tabac à rouler contenant des **arômes caractérisants**;
- oblige l'industrie du tabac à **indiquer aux États membres de l'UE les ingrédients utilisés dans les produits du tabac**;
- exige la présence d'**avertissements relatifs à la santé** sur le tabac et ses produits dérivés, qui doivent couvrir au total (image, texte et informations concernant les moyens d'arrêter de fumer) **65 % des faces avant et arrière des paquets de cigarettes et de tabac à rouler**;
- fixe des **dimensions minimales** pour la taille des avertissements et interdit les **petits conditionnements** pour certains produits du tabac;
- interdit les **éléments publicitaires ou trompeurs** sur les produits du tabac, les cigarettes électroniques et les produits à fumer à base de plantes;
- autorise les États membres de l'UE à **interdire la vente en ligne** du tabac et de ses produits dérivés;

² (cf. règlement REACH* applicable aux produits chimiques fabriqués, mise sur le marché ou utilisées dans l'UE) étiquetage spécifique notamment (CLP) : REACH: Directive 67/548/CEE du 27 juin 1967 + Directive 1999/45/CE du 31 mai 1999 CLP: règlement (CE) n° 1272/2008 en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des mélanges dangereux

- établit des exigences en matière de sécurité, de qualité et d'information pour les **cigarettes électroniques**;
- oblige les fabricants et les importateurs à **informer les États membres de l'UE sur tout nouveau type de produit du tabac** avant sa mise sur le marché européen.

Obligation de sécurité

En particulier, l'article L3513-8 du Code de santé publique (CSP) ³ et l'arrêté du 19 mai 2016 [28] instaurent une teneur maximale en nicotine de 20 mg/ml .

La surveillance du marché

Obligation de déclaration six mois avant la mise sur le marché du produit (art L3513- 10 du CSP)

Obligation d'envoi aux autorités compétentes par chaque fabricant et importateur d'un rapport annuel (dont volume de ventes) (article L3513-11 du CSP)

Obligation pour les fabricants, importateurs et distributeurs de mettre en place un système de collecte d'informations sur les effets indésirables présumés de ces produits (article L3513-13 du CSP). Responsabilité de chaque opérateur économique pour prendre des mesures correctives en cas de non-respect de la directive (mise en conformité, retrait ou rappel du produit par exemple).

Publicité, promotion, et marketing

•Interdiction des références sur les conditionnements (symboles, noms, marques ou autre) (art. L3513-18 du CSP) suggérant :

- une moindre nocivité
- des propriétés vitalisantes, énergisantes, curatives, rajeunissantes, naturelles ou biologiques, bénéfiques pour la santé, l'environnement ou le mode de vie
- un produit alimentaire ou cosmétique (cf. fruits ou plante comestible)
- des avantages économiques (promotions, distribution gratuite...)

•Interdiction dans les liquides de certains additifs rendant plus attractif le produit (art. L3513-7 du CSP)

- vitamines ou autres suggérant que le produit a des effets bénéfiques sur la santé ou réduit les risques pour la santé
- caféine, taurine et autres additifs et stimulants associés à l'énergie et à la vitalité
- additifs colorant les émissions
- additifs facilitant l'inhalation ou l'absorption de nicotine

•Interdiction de la publicité (internet, presse et publications imprimées hors publications destinées aux professionnels, TV, radio, parrainage) (art. L3513-4 du CSP). La France a élargi cette interdiction à l'affichage visible de l'extérieur des lieux de vente ;

• La publicité pour les produits du vapotage ne doit pas :

³ « Dans les produits du vapotage contenant de la nicotine, seuls sont utilisés, à l'exception de la nicotine, des ingrédients qui, chauffés ou non, ne présentent pas de risques pour la santé humaine. Les teneurs maximales en nicotine de ces produits sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé. Les dispositifs électroniques de vapotage diffusent, dans des conditions d'utilisation normales, la nicotine de manière constante. »

- rappeler le tabac
- présenter le produit comme un médicament

Régime de vente

- Interdiction de vente en pharmacie (art. L5125-24 du CSP)
- Interdiction de vente aux mineurs (loi du 14 mars 2014 sur la consommation) et demande de la preuve de la majorité lors de l'achat (art. L3513-5 du CSP)
- Vente à distance possible, ce qui pose quelques difficultés : sur le contrôle de l'âge, le respect de l'interdiction de la publicité, et vente par des distributeurs automatiques

Lieux collectifs

- l'interdiction d'utiliser les SEDEN est absolue et sans possibilités de dérogation (art. L3513-6 du CSP) :
 - dans les établissements scolaires et les établissements destinées à la formation et l'hébergement des mineurs,
 - dans les moyens de transport collectif fermés
 - dans les lieux collectifs fermés et couverts lorsqu'ils sont exclusivement affectés au travail (bureaux collectifs, salles de réunion, locaux réservés à la production).
- tous les autres lieux collectifs :
 - qui ne sont pas exclusivement affectés au travail
 - ou qui, tout étant un lieu de travail, accueillent du public

Ne sont pas concernés par l'interdiction de vapoter : les lieux de passage, restauration collective de l'entreprise, salles de loisirs et de convivialité, salles de restaurants et bars, bibliothèques, supermarchés...

7. Méthodes de travail et sources de données

Un Groupe de travail ad hoc a été constitué selon les procédures HCSP (composition en annexe 2).

Pour répondre aux questions évaluatives, le GT s'est appuyé :

1. sur une recherche et une analyse documentaire (annexe 3)
2. sur des contributions écrites de différentes parties prenantes (liste en annexe 4) selon une trame indicative (annexe 5).

La recherche documentaire avait pour objectif de compléter le rapport de la NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Etats Unis) [34]⁴, (bibliographie jusqu'au 30/8/2017) avec les articles publiés depuis cette recherche (conclusions en annexe 6). Aussi ce rapport de la NASEM a été pris comme référence, pour la littérature antérieure à sa publication. La revue documentaire a été réalisée avec l'appui de la société Cisame dans le cadre d'un marché public, elle a

⁴ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24952>.

couvert la période 2017/2020. Le GT a complété cette bibliographie par une veille documentaire au cours de l'année 2021, jusqu'à la date de remise de l'avis.

Dans le cadre de cette recherche documentaire, Cisame a réalisé aussi une synthèse des recommandations d'usage dans plusieurs pays ainsi qu'une présentation de la prévalence du tabac et de la cigarette électronique dans ces pays (annexe 7).

2. Questions évaluatives

À partir de la saisine, le HCSP a formulé les 4 questions évaluatives suivantes :

- Question 1 : Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ? Le cas échéant, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac ? Et le vapotage peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?
- Question 2 : Existe-t-il des spécificités populationnelles en déclinaison de la question 1 ?
- Question 3 : Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs ?
- Question 4 : Existe-t-il un risque que ces produits puissent favoriser une renormalisation de la consommation de tabac ?

A noter que les risques toxicologiques ne font pas l'objet de cet avis, ils relèvent des travaux en cours de l'ANSES (cf. 1.5).

3. Terminologie

Les produits faisant l'objet de ce rapport sont communément appelés « cigarettes électroniques ». Ce sont des produits constitués d'une batterie, d'un réservoir de liquide et d'une résistance. La batterie chauffe la résistance immergée dans le liquide. L'appareil émet un aérosol lorsque l'utilisateur aspire sur l'embout. Le liquide contient en général du propylène glycol et de glycérol, solvants organiques dans lesquels plusieurs substances peuvent être dissoutes comme la nicotine, et des produits donnant le goût/saveurs (arômes) au liquide/aérosol. L'utilisateur peut acheter un produit avec ou sans nicotine et peut choisir l'arôme du liquide. Le nombre de produits utilisés pour les saveurs est estimé à plusieurs milliers.

La dénomination de cet appareil est variable : cigarette électronique, vapoteuse, vaporette... Les textes réglementaires français utilisent la dénomination « produits du vapotage » [33]. Cette dénomination est suffisamment large mais manque de précision.

La littérature scientifique utilise l'expression « electronic nicotine delivery systems » ou ENDS qu'on peut traduire « systèmes électroniques de délivrance de la nicotine » ou SEDEN, même si tous les utilisateurs n'utilisent pas ou pas toujours des liquides contenant de la nicotine. Cette dénomination paraît être plus juste que « cigarette électronique » : ces produits ne sont pas des cigarettes et la dénomination « cigarette électronique » évoque le tabagisme, expression défavorable dans un contexte de sevrage tabagique, d'autant qu'à part les premières cigarettes électroniques « cig-a-like », aucun des produits des générations suivantes de ces dispositifs n'a l'aspect d'une cigarette.

Nous utiliserons donc dans ce rapport la dénomination SEDEN pour les systèmes délivrant de la nicotine et SEDESN pour les systèmes électroniques de délivrance sans nicotine. Pour ne pas alourdir la lecture, le terme SEDEN sera utilisé seul sauf quand il y a un besoin explicite de distinguer les deux systèmes.

4. Argumentaires des questions évaluatives

Question évaluative 1 : le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ?

Question : Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ? Le cas échéant, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac ? Et le vapotage peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?

Introduction

Les SEDEN, sont des produits de consommation. Les bénéfices et risques pour la santé de ces produits, doivent être évalués avec rigueur et responsabilité.

L'acquisition des connaissances sur les interventions thérapeutiques, comme les aides à l'arrêt de la consommation tabagique, est fondée sur des règles et méthodes d'évaluation bien établies. L'application rigoureuse de ces méthodes vise à conclure sur l'efficacité des interventions thérapeutiques et les risques associés. Le rapport bénéfice/risque nous informe sur la magnitude des bénéfices thérapeutiques attendus par rapport aux risques encourus. Un bénéfice élevé démontré, fondé sur les preuves scientifiques, dépassant largement le risque encouru lié à l'intervention, permet de proposer l'intervention avec un bon niveau de confiance. Il est donc important que cet avis soit responsable et fondé sur les preuves aussi bien au plan de l'efficacité de l'aide au sevrage tabagique, qu'au plan des risques potentiels : effets indésirables liés à l'utilisation de ces produits.

Il est à noter qu'il existe une très grande hétérogénéité des SEDEN. Au-delà des concentrations de nicotine disponibles, il existe une grande variabilité entre les appareils, leur puissance électrique, la résistance utilisée, le type de l'appareil (système « tank » ou « pod⁵ », par exemple), utilisant des sels de nicotine ou de base de nicotine, et bien entendu la large panoplie des saveurs/arômes/goûts, rendant l'évaluation difficile, si les études n'utilisent pas des produits standardisés.

Les systèmes électroniques de délivrance de la nicotine, SEDEN avec ou sans nicotine (systèmes électroniques de délivrance sans nicotine, SEDESN) ne sont pas des produits de santé mais des produits de consommation. Toutefois, ces produits peuvent correspondre à la définition du médicament si l'on considère ces produits comme aide à l'arrêt de la consommation tabagique : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »⁶.

La nicotine délivrée par l'appareil est une substance addictive, elle est aussi le principe actif des médicaments de substitution nicotinique (traitements de substitution nicotinique, TSN). Les SEDESN contiennent en outre des substances qui donnent du goût et qui sont dissoutes dans des solvants organiques. Certains goûts/arômes/saveurs ont un attrait particulier pour les jeunes. De plus, certains liquides « sans nicotine » peuvent néanmoins contenir de la nicotine en faible quantité. Au plan comportemental, l'utilisation des SEDESN est similaire à celle des SEDEN.

5. Tank : l'utilisateur remplit le réservoir à partir d'un flacon. Pod : réservoir prérempli.

⁶ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des SEDEN ne nécessite pas la réalisation et la publication des études de développement des médicaments, des études de phase I – phase III chez l’Homme. A ce jour, à notre connaissance, aucun fabricant de SEDEN n’a publié des essais thérapeutiques évaluant l’efficacité et la tolérance de son produit dans le sevrage tabagique. Les études publiées émanent de groupes académiques ayant des subventions majoritairement publiques.

L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a ouvert la possibilité en 2016 de considérer ces produits comme produits de santé et de donner une autorisation de mise sur le marché ⁷:

« 1- Une cigarette électronique est susceptible d’entrer automatiquement dans le champ des produits de santé en tant que médicament si au moins l’un des critères suivants est rempli :

-Revendication de l’aide au sevrage tabagique -Teneur en nicotine du liquide supérieure au seuil fixé pour les produits de vapotage (20 mg/ml)

Dans ce cas de figure le produit serait requalifié par l’agence en tant que médicament et ne pourrait rester sur le marché qu’à la condition d’obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

2- Si une demande d’autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une cartouche ou un flacon de recharge est déposée à l’ANSM par le producteur, elle sera examinée avec attention comme toute demande d’AMM.

Cependant, à ce jour, aucune cigarette électronique ou flacon de recharge ne dispose, en France, d’une AMM en tant que médicament, aucun fabricant n’ayant déposé de demande en ce sens.

Dans l’hypothèse où une cartouche ou flacon de recharge, destiné(e) au sevrage tabagique obtiendrait une AMM en tant que médicament, le dispositif permettant d’administrer ce médicament relèverait alors du statut de dispositif médical, en tant que dispositif médical d’administration d’un médicament, en application de l’article R.5211-2 du code précité. Il devrait en conséquence disposer d’un marquage CE au titre de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. »

L’utilisation des SEDEN comme outil d’accompagnement au sevrage tabagique ou comme un moyen de réduction de la consommation du tabac, est aujourd’hui fréquente, et certains professionnels de santé considèrent également l’utilisation des SEDEN dans leur arsenal thérapeutique.

Dans le cadre de cet avis, une enquête a été réalisée par la Société Francophone de Tabacologie dont les résultats et les conclusions sont consultables dans l’annexe 8. En effet, la SFT a été sollicitée par le HCSP pour donner un avis sur les produits du vapotage (SEDEN). Étant donné l’extrême divergence d’opinion sur les SEDEN, la SFT a interrogé ses membres en diffusant un questionnaire court, reprenant les questions du HCSP pour avoir des réponses reflétant au mieux l’avis de ses membres.

Données scientifiques

Pour donner un avis ferme sur l’efficacité clinique des SEDEN, des études de type phase III comparatives, randomisées, en double insu, contre placebo et/ou contre traitement de référence, de

7 ANSM. Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique - Point d'Information 19/07/2016

<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information>

puissance suffisante, de plan expérimental et de conduite d'étude rigoureux, sont nécessaires. Seul ce type d'étude peut fournir des informations convaincantes sur l'efficacité et sur la tolérance transposable dans la pratique clinique de la prise en charge individuelle des fumeurs par les professionnels de santé.

Nous sommes devant un paradoxe : on demande de statuer sur le rapport bénéfice/risque de ces produits mais il n'y a aucune obligation des fabricants, d'organismes, d'autorités de santé de réaliser ou de faire réaliser des études pouvant répondre à la question posée : quel est le rapport bénéfice/risque de ces produits dans le cadre du sevrage tabagique ?

Nous résumons ci-dessous les études publiées sur le sevrage tabagique. Nous rapportons seulement des données publiées d'essais cliniques randomisés, comparatifs visant à évaluer l'efficacité thérapeutique des SEDEN dans le sevrage tabagique ainsi que les méta-analyses de ces essais. Nous ne mentionnons pas les publications de synthèses, articles d'opinion, les études de type pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou précliniques.

Les résultats des deux méta-analyses principales sont résumés ci-dessous, les autres figurent en annexe 10.

Nous mentionnons à la fin de ce chapitre, les rapports internationaux les plus récents.

Méta analyse Hartmann-Boyce et al. 2021b

La méta-analyse la plus récente date de septembre 2021 (Hartmann-Boyce et al. 2021b) [35]. C'est une « living review » Cochrane, une mise à jour des méta-analyses antérieures de 2014 (McRobbie et al. 2014) [36] et de 2016 (Hartmann-Boyce et al. 2016) [37], d'octobre 2020 [38] (Hartmann-Boyce et al. 2020) [38] et d'avril 2021 [39] (Hartmann-Boyce et al. 2021a). Cette dernière méta-analyse (Hartmann-Boyce et al. 2021b) [35] a inclus 61 études (nombre total de participants: 16759). Sur 34 essais randomisés, seulement 9 (26%) ont été retenus, avec des risques de biais jugés faibles, pour l'analyse d'efficacité en termes de sevrage et de tolérance. A noter, que les méta-analyses antérieures de ce groupe Cochrane ne rapportaient que très succinctement les données de tolérance.

Cinq études ont été incluses dans la méta-analyse SEDEN avec nicotine versus SEDEN sans nicotine (SEDESN) (Bullen et al. 2013, Caponnetto et al. 2013, Lucchiari et al. 2020, Eisenberg et al. 2020, Cobb 2021) [40–44] et quatre études dans la méta-analyse comparant SEDEN (avec nicotine) aux TSN (Bullen et al. 2013, Lee et al. 2018, Hajek et al. 2019, Russel 2021) [40,45–47], la référence Russel n'est qu'un abstract d'un congrès.

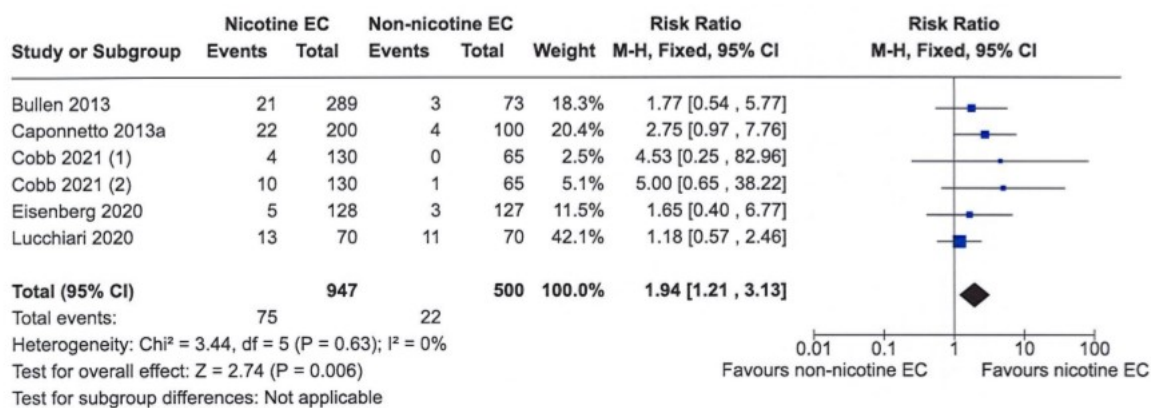
Les résultats de cette méta-analyse sont résumés ci-après. Ceux des études incluses dans cette méta-analyse sont présentés dans l'Annexe 9.

Comparaison SEDEN (avec nicotine) versus SEDESN (sans nicotine), méta-analyse de 5 études dans Hartmann-Boyce et al. 2021b

Efficacité

La présentation « forest plot »⁸ ci-dessous montre la comparaison SEDEN avec *versus* sans nicotine. **Aucune des études individuelles ne montre une différence significative.** L'ensemble des études combinées est associé à rapport de risque (risk ratio) de 1,94 (IC 95% 1,21 à 3,13) en faveur des SEDEN contenant un liquide à nicotine. Le niveau de preuve (méthode GRADE) est estimé modéré.

⁸ Présentation graphique en forêt

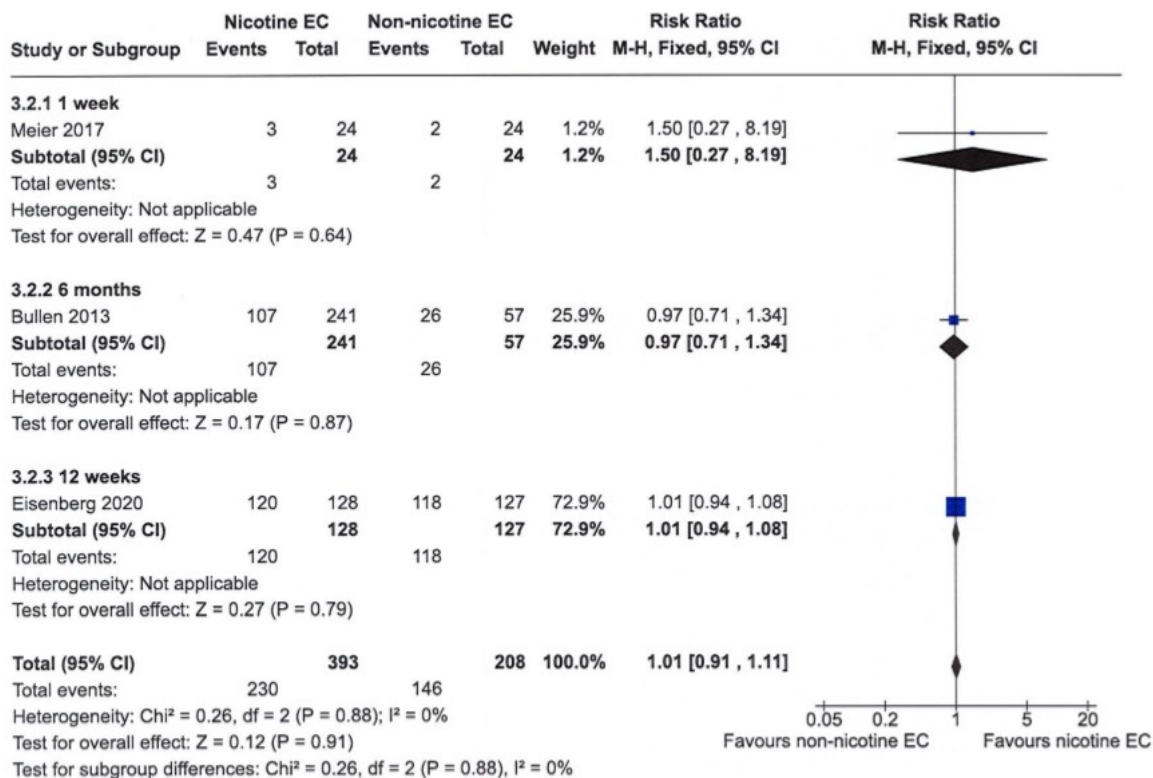
**Footnotes**

(1) 8 mg/nl arm; control group split to avoid double-counting

(2) 36 mg/nl arm; control group split to avoid double-counting

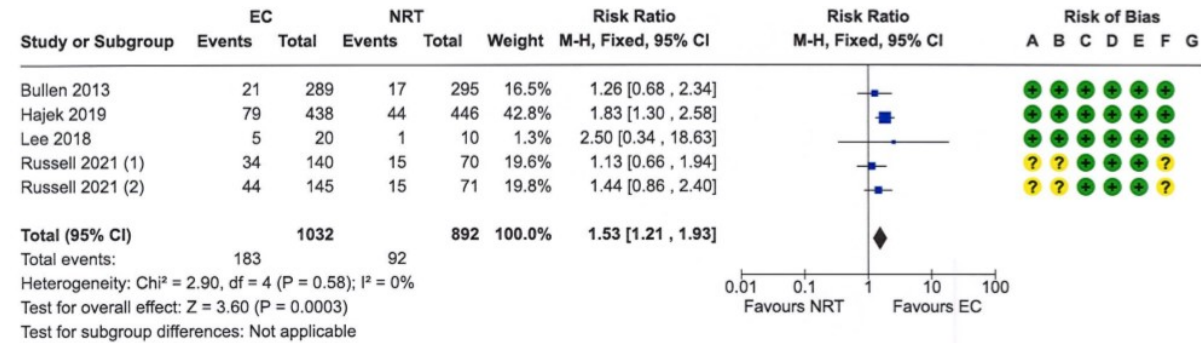
Tolérance

L'analyse des effets indésirables confirme l'insuffisance de données de tolérance.



Comparaison SEDEN – TSN : méta-analyse de 4 études dans Hartmann-Boyce et al. 2021b

Efficacité



Footnotes

- (1) FBNPs EC arm; control group split to avoid double-counting
(2) NSP EC arm; control group split to avoid double-counting

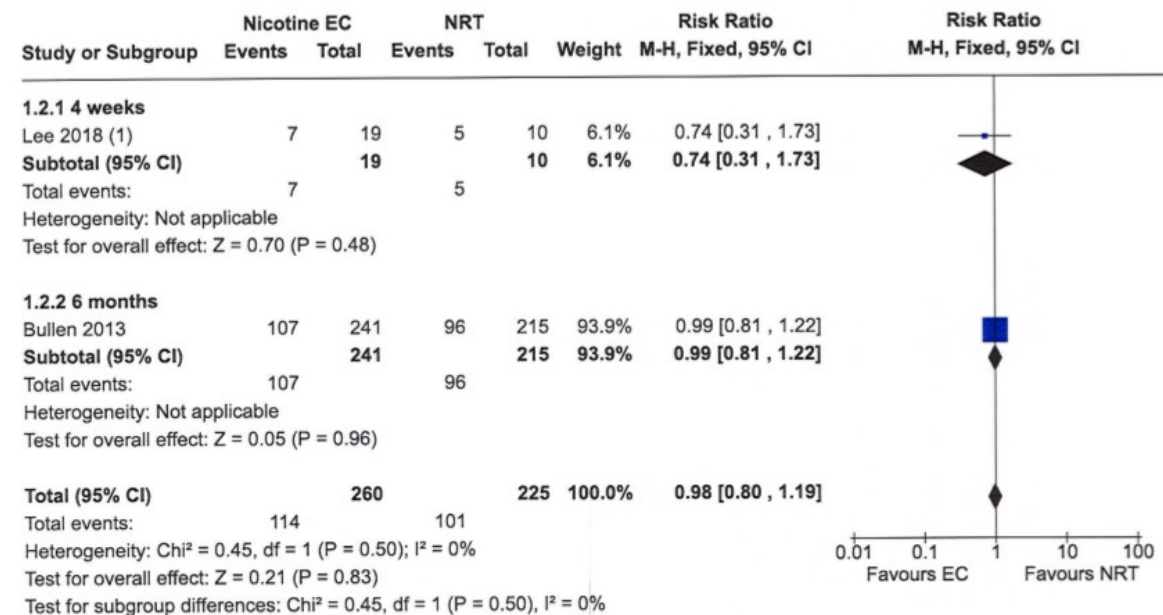
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

Le risk ratio est de 1,53 (IC 95% 1,21 à 1,93) montrant que la proportion de fumeurs abstinents utilisant des SEDEN est supérieure à celle utilisant les TSN. Il est à noter qu'à l'exception de Hajek et al. 2019, il n'existe aucune différence significative entre SEDEN et TSN dans toutes ces études.

Tolérance

L'analyse de la tolérance n'était possible que pour deux études. De plus Bullen et al. 2013 ne fournit aucune information quant aux effets indésirables graves.



Footnotes

- (1) Data at 4 weeks post-operation; time from baseline not defined and likely to differ between participants

Méta-analyse Health Research Board, Ireland 2020 [48]

C'est une revue systématique exhaustive ; la recherche bibliographique s'arrête en février 2020, elle n'inclut donc pas l'étude de Eisenberg et al. 2020. Néanmoins, il s'agit d'une méta-analyse en réseau permettant d'évaluer l'efficacité relative des SEDEN par rapport à de nombreux dispositifs de sevrage alternatifs, y compris lorsqu'ils n'ont pas été comparés directement dans les études.

Les conclusions principales sont les suivantes⁹ :

« L'examen systématique et la méta-analyse en réseau de l'utilisation des SEDEN par rapport aux thérapies habituellement administrées pour le sevrage tabagique, ont montré qu'il n'y a aucune preuve d'une différence d'effet sur les résultats du sevrage tabagique. Le niveau de certitude de ces résultats est faible en raison des faibles taux d'événements et des taux élevés de perdus de vue dans toutes les études. Nous avons identifié des effets indésirables respiratoires, y compris l'essoufflement et la toux, qui semblaient être plus élevés chez les utilisateurs de SEDEN, mais dans l'ensemble, les preuves d'essai randomisé contrôlé sur les effets indésirables font défaut. Les données à long terme sur les SEDEN, conformément aux recommandations de l'Agence européenne des médicaments, sont limitées, tant pour le sevrage tabagique que pour les effets indésirables, et d'autres recherches à grande échelle utilisant un produit standardisé pour réduire l'incertitude à un an et au-delà sont nécessaires. »

Cette revue systématique irlandaise est fondée sur 9 études randomisées et a été complétée en 2020. Sept études font partie de l'analyse d'efficacité et neuf de l'analyse de tolérance.

Cette revue systématique utilise la même évaluation de risque de biais que Hartmann-Boyce et al. 2021 [35]. Elle évalue de façon plus approfondie les résultats de tolérance.

Résultats principaux

Efficacité

Le résultat de méta-analyse en réseau (network meta-analysis) montre qu'il n'y a pas de supériorité des SEDEN par rapport aux TSN (RR: 1,17; Intervalles de crédibilité : 0,61–1,99), évaluation faite à 24 ou 26 mois. La comparaison SEDEN versus SEDES (sans nicotine) montre l'absence de différence : RR : 1.79, Intervalle de crédibilité 95% : 0,91-3,90.

Ces résultats ne sont pas concordants avec les résultats et les messages des revues Cochrane les plus récentes (Hartmann-Boyce et al. 2021a et Hartmann-Boyce et al. 2021b) [35,39].

Le risque de biais est élevé dans 6 des 7 études incluses dans l'analyse d'efficacité.

⁹ "The systematic review and network meta-analysis of e-cigarettes versus therapies usually given for smoking cessation showed that there is no evidence of a difference in effect on incidences of smoking cessation. There is a low-level of certainty in these results due to low successful event rates and high rates lost to follow-up in all studies. We identified respiratory adverse events, including shortness of breath and cough, that appeared to be higher in e-cigarette users, but in the main, RCT evidence on adverse events is lacking. The long-term data on e-cigarettes, in line with European Medicines Agency recommendations, are limited for both smoking cessation and adverse events, and further large-scale research using a standardised product to decrease uncertainty at the 1-year timepoint and beyond is needed."

Tolérance

Il est rappelé que les études n'utilisaient pas des définitions standardisées d'effets indésirables recommandées par l'Agence Européenne du Médicament (AEM).

Des effets indésirables du système respiratoire ont été suivis dans 6 des 9 études. Pour l'ensemble des effets indésirables, leurs incidences étaient *plus faibles dans les groupes contrôles* : TSN ou SEDESN (sans nicotine) à l'exception de la difficulté respiratoire (Masiero et al 2019 ou Lucchiari et al. 2020)[42,49] et de la toux (Lee et al. 2019, J Am Board Fam Med) [50].

Le rapport indique que la procédure de recueil des effets indésirables graves dans les études qui les rapportent n'est pas précisée.

Comme mentionné dans toutes les publications sur le sujet, il manque des informations sur les effets thérapeutiques et sur la tolérance à long terme.

Rapports/recommandations majeures en 2021

En 2021 deux rapports majeurs ont abordé la question des SEDEN dans le sevrage tabagique.

US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [51].

L'USPSTF conclue que les preuves sur l'utilisation des cigarettes électroniques pour le sevrage tabagique chez les adultes, y compris les femmes enceintes, sont insuffisantes, et la balance des avantages et des inconvénients ne peut pas être déterminée. L'USPSTF a souligné que le manque d'essais cliniques randomisés bien conçus rapportant l'abstinence tabagique ou les événements indésirables, était une lacune critiquable.

L'USPSTF recommande que les cliniciens proposent des pharmacothérapies reconnues efficaces dans le sevrage tabagique. Les données sont insuffisantes sur le bénéfice et sur la tolérance (« harm ») des cigarettes électroniques dans le sevrage tabagique.

WHO Report on Global Tobacco Epidemic, 2021. Addressing new and emerging products. [4]

A la page 39, le rapport traite de l'efficacité et de la tolérance des SEDEN dans le sevrage tabagique et conclut que le rôle potentiel des SEDEN dans l'arrêt du tabac est encore non-concluant. Le rapport fait référence au rapport 2020 du Surgeon General des Etats-Unis [52] et au rapport du Comité Scientifique sur « Santé, Environnement et Risques Emergents » de l'Union Européenne (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) [31] qui vont dans le même sens.

Le vapotage peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?

Définition de la réduction du risque potentiellement associé à l'utilisation des SEDEN

L'évaluation de la réduction de risque, lié à l'utilisation des SEDEN doit comprendre l'évaluation du risque en état tabagique (référence) et à au moins un temps de mesure ultérieur suite à l'utilisation des SEDEN à moyen et à long terme :

- de la mortalité toute cause
- de la mortalité cause spécifique comme mortalité cardiovasculaire, respiratoire, cancer et/ou
- de la morbidité toute cause
- de la morbidité cause spécifique comme morbidité cardiovasculaire, respiratoire, cancer.

Réduction de la consommation tabagique et risque sanitaire

La grande majorité des études de cohorte longitudinale et des méta-analyses arrive à la conclusion que la réduction de la consommation tabagique (nombre de cigarettes par jour) ne réduit pas le risque pour la santé par rapport au maintien de la consommation tabagique au même niveau [53–59]; et si l'on observe dans certaines études une réduction modeste du risque, ce risque reste largement supérieur à ce qu'on observe après l'arrêt complet de la consommation [60] (Pour plus d'information voir Berlin 2017 [61]).

Utilisation des SEDEN et réduction de risque sanitaire

A ce jour, nous ne disposons pas de données **comparant** l'arrêt complet de la consommation de tabac

- sans aide médicamenteuse et sans SEDEN
- avec une aide médicamenteuse seule ayant une AMM dans le sevrage tabagique
- avec une aide SEDEN seul

à la poursuite de la consommation du tabac.

En l'absence de données de santé comparatives, nos hypothèses sont fondées sur les constats suivants (voir aussi la figure 2 ci-dessous : « raisonnement sur la réduction de risque »).

On considère comme risque de base, le risque chez une personne qui n'a jamais fumé et qui n'a jamais utilisé un SEDEN.

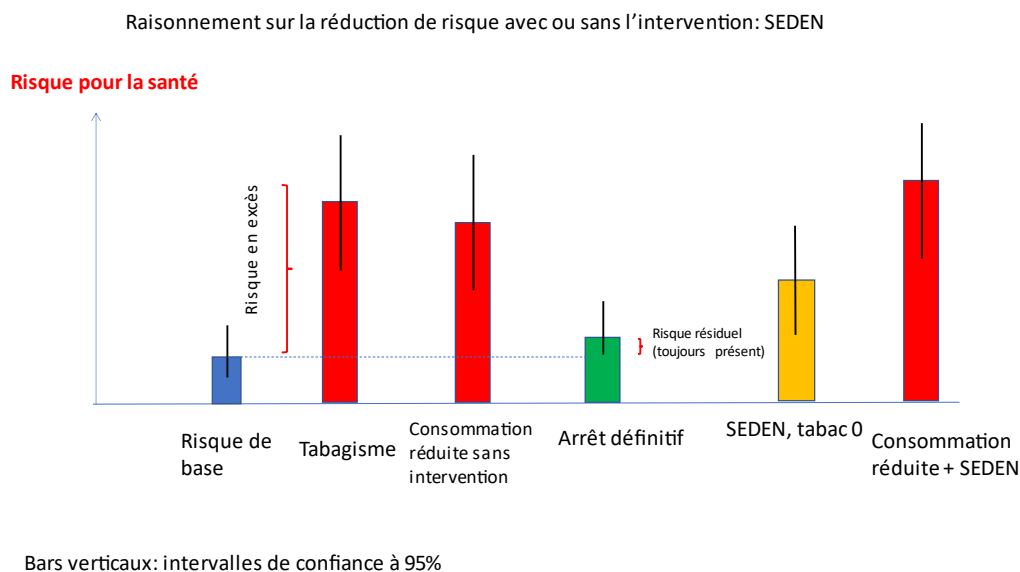
- (1) Un ex-fumeur, en fonction de la durée d'exposition au tabac et de la durée de l'abstinence tabagique, a un risque résiduel dû à son exposition antérieure au tabac.
- (2) Un consommateur de SEDEN présente un risque plus élevé qu'un non consommateur n'ayant jamais consommé de tabac ou de SEDEN
- (3) Un fumeur ayant arrêté de fumer et qui utilise seulement un SEDEN a un risque résiduel dû à son exposition antérieure au tabac *plus* un risque potentiel associé à l'utilisation de SEDEN.
- (4) Selon les études de réduction de risque sanitaire et réduction de la consommation tabagique (voir plus haut) la réduction de la consommation tabagique ne réduit pas la morbidité toute cause et dans la majorité des études, ne réduit pas la mortalité cardiovasculaire et respiratoire. Certaines études montrent une réduction mineure de mortalité dû aux cancers (essentiellement cancer du poumon) mais toujours plus élevée que suite à l'arrêt de la consommation.

Hypothèses :

Pour (2) : On peut faire l'hypothèse que le risque global de l'arrêt complet du tabac avec usage exclusif des SEDEN (risque résiduel + risque lié aux SEDEN) est inférieur au risque de continuer à fumer.

Pour (3) : On peut faire l'hypothèse que la réduction de la consommation des cigarettes associée à l'utilisation des SEDEN, usage double ou « vapofumage », ne modifie pas le profil de risque du fumeur : il s'agit du risque dû au tabagisme plus le risque inhérent à l'utilisation des SEDEN.

Figure 2 : Raisonnement sur la réduction de risque avec ou sans l'intervention : SEDEN



Question évaluative 2 : existe-t-il des spécificités populationnelles en déclinaison de la question 1 ?

Introduction - Les groupes spécifiques d'intérêt

Ils ont été définis en réunion du GT sur les critères suivants :

- données épidémiologiques disponibles sur les prévalences et les risques de la consommation de tabac dans ces groupes spécifiques de fumeurs ;
 - état ou situation démographique, médical(e) ou social(e) pouvant faire varier le rapport bénéfice-risque des SEDEN ;
- et/ou
- conditions de prise en charge de l'arrêt de la consommation de tabac et acceptabilité des SEDEN par rapport aux traitements validés ou de façon complémentaire aux traitements validés.

Les groupes suivants ont été retenus :

- a) Les adolescents fumeurs souhaitant arrêter de fumer en utilisant un SEDEN ou un SEDESN.
- b) Les personnes ayant une maladie somatique suite à une exposition à la consommation de tabac et utilisant un SEDEN ou SEDESN pour arrêter de fumer. Ont été retenus comme groupes de pathologies : les maladies cardio-vasculaires, les maladies pulmonaires, les cancers, soit les trois grands groupes de pathologies associées à la consommation de tabac.
- c) Les personnes fumeuses ayant une pathologie psychiatrique, en raison de la prévalence très élevée de la consommation de tabac dans cette population et de ses conséquences en termes de morbi-mortalité. Il s'agissait là aussi de l'utilisation de SEDEN ou SEDESN dans l'arrêt du tabac.
- d) Les patients présentant une co-addiction tabac et un trouble de l'usage de l'alcool ou de substances illicites qui utilisent un SEDEN ou SEDESN pour arrêter de fumer.

- e) Les fumeurs en situation de précarité qui utilisent un SEDEN ou SEDESN pour arrêter de fumer.
- f) Les femmes enceintes fumeuses en raison des conséquences pour la femme et l'enfant à naître de la consommation de tabac. Il s'agissait là aussi de l'utilisation de SEDEN ou SEDESN dans l'arrêt du tabac.

Données scientifiques

A. Les adolescents fumeurs

Il n'existe pas d'essai randomisé sur l'aide à l'arrêt du tabac utilisant un SEDEN chez l'adolescent selon une revue systématique américaine datant de 2020 [62]. Cette revue systématique précise que des interventions visant à réduire l'exposition à la nicotine et aux toxines connues et inconnues ainsi qu'aux carcinogènes présents dans les cigarettes, les cigares, les SEDEN et les autres produits du tabac pourraient avoir des conséquences sur la santé à court terme (addiction à la nicotine, atteinte du cerveau en cours de développement, toxicité de la nicotine, brûlures liées aux explosions des SEDEN) ainsi que des conséquences à long terme sur la santé mentale (problèmes d'apprentissage, troubles de l'attention, de l'humeur) ainsi que sur la santé physique (cancer du poumon, de la bouche et de la gorge, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). En effet, deux types de risque sont identifiés aux Etats-Unis liés à l'utilisation d'un SEDEN chez l'adolescent : l'addiction à la nicotine et le risque ultérieur d'une consommation de tabac [63].

Les auteurs insistent sur la nécessité du développement de la recherche qui devrait porter sur l'identification d'interventions comportementales efficaces chez les jeunes qui fument déjà ou qui utilisent d'autres produits du tabac non fumés ainsi que sur l'évaluation de l'efficacité de la pharmacothérapie. Ils concluent néanmoins que des essais randomisés ciblant l'utilisation d'un SEDEN ou incluant un SEDEN sont nécessaires, dans l'indication de l'arrêt du tabac.

B. Les fumeurs avec une maladie somatique associée à la consommation de tabac

Cette partie est importante compte tenu des difficultés à l'arrêt du tabac chez les personnes présentant une maladie liée à leur consommation de tabac.

La plupart des études disponibles sont des études observationnelles, donc à faible niveau de preuve. Elles sont synthétisées dans l'Annexe 12.

C. Les fumeurs avec une pathologie psychiatrique

Les fumeurs atteints de maladies mentales sont tout autant motivés à arrêter de fumer que les autres fumeurs mais ont moins de chances de parvenir à l'arrêt, car d'une part, ils présentent une **plus forte dépendance nicotinique** et d'autre part, ils ont **plus de risque de présenter des facteurs défavorables au sevrage**, comme un **statut socio-économique plus faible que les autres fumeurs ainsi que des comorbidités** [63].

Il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé dont les résultats soient publiés avec un groupe de patients atteints de maladies psychiatriques utilisant un SEDEN pour arrêter de fumer comparé à un groupe de patients atteints de maladies mentales recevant un traitement de référence. Deux protocoles d'essais randomisés ont été publiés (décrits annexe 13)

Des études interventionnelles (listées annexe 13) montrent une tendance à une acceptabilité et une adoption du SEDEN chez les fumeurs atteints de maladie mentale.

D. Les patients fumeurs présentant une co-addiction

Il existe peu de données concernant cette population, on peut citer un protocole d'essai randomisé (incluant également des fumeurs atteints de pathologie psychiatrique – décrit annexe 13), une intervention sans groupe de comparaison et un protocole d'essai (annexe 14).

E. Les fumeurs en situation de précarité

Un essai de faisabilité en Angleterre a évalué la faisabilité de la fourniture d'un kit SEDEN gratuitement à des fumeurs hébergés dans des centres pour sans-abris [64]. Cette étude a conclu que la fourniture d'un kit de démarrage de SEDEN aux fumeurs sans domicile fixe avait été associée à des taux de recrutement et de maintien dans l'étude acceptables (détaillée annexe 15).

F. Les femmes enceintes fumeuses

Il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé sur l'utilisation d'un SEDEN pour l'arrêt du tabac en cours de grossesse, ni d'étude observationnelle sur le sujet. Deux protocoles d'essais randomisés sont enregistrés sur ce sujet^{10,11}.

Les recommandations sont très différentes selon les pays. Par exemple aux USA, le US Preventive Services Task Force Recommendation Statement ne recommande pas l'usage de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique pour les femmes enceintes [51]. Au Royaume-Uni, selon le NHS¹²:

« Peu de recherches ont été menées sur la sécurité des SEDEN pendant la grossesse, mais il est probable que les SEDEN soient beaucoup moins nocives que les cigarettes pour une femme enceinte et son bébé. Si vous êtes enceinte et fumeuse, les Traitements de Substitution Nicotinique autorisés, tels que les patchs et les gommes, sont l'option recommandée pour vous aider à arrêter de fumer. Mais si vous trouvez que le SEDEN vous aide à arrêter de fumer et à rester non-fumeuse, elle est beaucoup plus sûre pour vous et votre bébé que la poursuite du tabagisme. »

Ainsi, les autorités britanniques diffusent un message permettant l'utilisation d'un SEDEN en précisant que la fumée doit être bannie. Les publications britanniques vont dans le même sens. Ainsi, une revue systématique de la littérature a été publiée en 2020, dans le cadre du groupe Cochrane, visant à étudier les déterminants de l'adoption et de l'utilisation des substituts nicotiniques et d'un SEDEN chez les femmes enceintes fumeuses à partir de la synthèse de données qualitatives [65]. Les résultats indiquaient que les femmes prenaient en considération l'avis des professionnels de santé. Si ceux-ci leur indiquaient que les substituts nicotiniques ou les SEDEN étaient plus sûrs que la consommation de tabac pendant la grossesse, les femmes rapportaient qu'elles étaient plus confiantes pour les utiliser. Inversement, les femmes informées d'un danger des substituts ou d'un SEDEN équivalent ou supérieur au tabac et conseillées pour ne pas les utiliser pendant leur grossesse étaient moins confiantes pour les utiliser. Les auteurs concluent que des messages à fort niveau de preuve, délivrés par les professionnels de santé, expliquant clairement la sécurité de l'utilisation des substituts

10 ClinicalTrials.Gov. Electronic cigarette use during pregnancy. NCT03480373 [Internet] [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03480373>]

11 ISRCTN. Helping pregnant smokers quit: a multi-centre study of electronic cigarettes and nicotine patches. ISRCTN62025374 [Internet] [<https://doi.org/10.1186/ISRCTN62025374>].

12 National Health Service : Stop smoking in pregnancy. <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/stop-smoking/>

nicotiques et de la cigarette électronique chez la femme enceinte fumeuse, pourraient permettre leur utilisation de façon plus uniforme/ comme recommandé.

Question évaluative 3 : Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs ?

Introduction

Dans son avis de 2016 [2], le HCSP avait considéré que les SEDEN pourraient constituer une porte d'entrée dans le tabagisme. Pour cette raison, le HCSP recommandait l'interdiction de leur vente aux mineurs.

Depuis, les prévalences d'expérimentation et de consommation ont peu évolué chez les mineurs en France comme précisé en introduction.

Les contextes de consommation sont différents chez les adolescents et les adultes. En particulier, contrairement aux adultes, la majorité des consommateurs adolescents de SEDEN n'était pas consommatrice de tabac lors de l'initiation ou du début de la consommation régulière. On pourrait schématiquement indiquer que la majorité des adolescents consommateurs consomment le SEDEN pour lui-même (comme rappelé dans le rapport NAS, « Young populations are more likely to cite enjoyment of flavors and social factors as reasons for vaping » [34]) alors que la majorité des adultes l'utilisent avec l'intention de réduire ou d'arrêter la consommation de tabac [66,67].

Enfin, sur le plan juridique, rappelons qu'« Il est interdit de vendre ou d'offrir gratuitement, dans les débits de tabac et tous commerces ou lieux publics, à des mineurs de moins de dix-huit ans des produits du vapotage » depuis 2016 (Article L3513-5 du CSP).

Face à ce phénomène trois types de questions se posent :

1) Les liens entre consommation de SEDEN et de tabac

C'est la question centrale qui sera développée ici en réponse à la saisine : les SEDEN constituent-ils une porte d'entrée ou au contraire sont-ils protecteurs de la consommation de tabac ?

2) Les risques intrinsèques des SEDEN

Ces risques peuvent être liés à la toxicité de certains composants, à la consommation de nicotine par elle-même (cf. avis précédents du HCSP [1,2]), et aux détournements d'usage des dispositifs, notamment pour consommer d'autres substances psychoactives telles que le cannabis ou la cocaïne (cf. chapitre 1-5).

Cette question de la toxicité *per se* des SEDEN est importante mais ne peut s'envisager qu'en regard de la première question : si les SEDEN sont une porte d'entrée dans la consommation tabagique, tout doit être fait pour éviter leur consommation chez les mineurs ; en revanche si les SEDEN permettent de diminuer ou de retarder l'entrée dans le tabagisme, les risques listés ici sont à mettre en regard avec les risques liés à la consommation tabagique. Autrement dit, même si les SEDEN présentaient des risques sanitaires, ils seraient probablement inférieurs à ceux liés au tabac du fait de l'importance de ces derniers. Dans une perspective de réduction des risques au niveau de la santé publique, on pourrait ainsi considérer leur usage comme préférable à celui du tabac. Enfin, si les risques sont liés à certains composés spécifiques, il est possible de réduire les risques liés aux SEDEN par une surveillance des composants et une mise en conformité le cas échéant.

3) L'utilisation par des mineurs des SEDEN dans le cadre d'une tentative de sevrage ou diminution de la consommation de tabac

La question est d'importance, connaissant la forte prévalence du tabagisme en population adolescente en France (cf. chapitre 1-1), et le fait que la majorité de ces fumeurs adolescents désirent arrêter, qu'ils effectuent des tentatives d'arrêt et que ces tentatives se soldent généralement par un échec. La potentielle utilisation des SEDEN comme un outil d'aide au sevrage se pose ainsi pour les adolescents comme pour les adultes. Elle est abordée en question 2.

Données scientifiques

Pour répondre à cette question de la porte d'entrée, il n'est pas envisageable pour des raisons éthiques évidentes de conduire des essais contrôlés d'exposition de jeunes aux SEDEN. Les données disponibles sont donc observationnelles, avec les risques de biais inhérents à ce type d'études.

Dans sa synthèse de la littérature, la NAS [34] a retenu les études observationnelles à plus fort niveau de preuve, c'est-à-dire les cohortes prospectives. Ces études sont quasi unanimes dans leurs conclusions : l'initiation ou l'usage des SEDEN est un déterminant d'initiation ou d'usage de tabac. Les conclusions de la NAS (annexe 6) sont sans équivoque :

- Conclusion 16-1. Il existe des preuves substantielles que l'utilisation de l'e-cigarette augmente le risque de consommer des cigarettes de tabac combustible chez les jeunes et les jeunes adultes.
- Conclusion 16-2. Parmi les jeunes et les jeunes adultes qui utilisent l'e-cigarette et qui ont déjà consommé des cigarettes à base de tabac combustible, il existe des preuves modérées que l'utilisation de l'e-cigarette augmente la fréquence et l'intensité de la consommation ultérieure de cigarettes à base de tabac combustible.
- Conclusion 16-3. Chez les jeunes et les jeunes adultes ayant déjà consommé des cigarettes à base de tabac combustible, il existe des preuves limitées que l'utilisation de l'e-cigarette augmente, à court terme, la durée de la consommation ultérieure de cigarettes à base de tabac combustible.

La mise à jour effectuée par le HCSP a permis d'identifier 10 revues systématiques et méta-analyses publiées postérieurement au rapport de la NAS [34](cf. annexes 3, 9, 10 et 11). Là encore les résultats sont univoques. A titre d'exemple, une méta-analyse la plus récente (Addiction 2020 Sep 4. Chan GCK et al.) [68] qui incluait 11 études, montrait une association longitudinale significative entre le vapotage et le tabagisme [odds ratio ajusté (aOR) = 2,93, intervalle de confiance à 95 % (IC) = 2,22, 3,87]. . Cependant comme précisé par les auteurs, les études incluses dans cette méta-analyse avaient des limites méthodologiques importantes. En particulier, la proportion médiane de perdus de vue au cours du suivi était de 30% et seulement 2 études sur les 11 étaient correctement ajustées de manière exhaustive pour tenir compte des facteurs de confusion. D'autres revues et méta analyses ont été publiées en 2021 et donnaient les mêmes résultats [69].

Rajoutons que les études sources ont été conduites dans des contextes différents de celui de la France (dans la dernière méta analyse de Chan et al. [68], 5 études des États-Unis, trois du Royaume-Uni, un du Canada, un de Taiwan et un du Mexique). En particulier dans ces pays, la prévalence du tabagisme à l'adolescence est plus faible qu'en France.

Les autres types d'études, à plus faible niveau de preuve, donnent des résultats plus hétérogènes.

En particulier, certaines études écologiques (=comparaison des évolutions dans le temps et/ou l'espace des consommations de SEDEN et tabac) semblent indiquer que la prévalence de consommation de SEDEN est inversement corrélée avec la prévalence de consommation de tabac [34]). Par exemple une étude de Levy et al.[70], montrait une « relation inverse entre le vapotage et le tabagisme » chez des adolescents et des jeunes adultes américains.

Les expérimentations naturelles (=évolution de la consommation de tabac après un changement juridique ou entre des territoires soumis à des règles différentes), ont des résultats contradictoires. Comme indiqué par la NAS [34] : l'article le plus récent sur le sujet, rédigé par Abouk et Adams (2017) [71], a conclu que les restrictions de vente d'e-cigarettes étaient associées à une réduction du tabagisme chez les adolescents jusqu'en 2014, tandis que deux articles antérieurs, rédigés par Friedman [72] et Pesko et ses collègues [73], sont arrivés à la conclusion inverse, à savoir que les restrictions de vente d'e-cigarettes étaient associées à des niveaux plus élevés de tabagisme chez les adolescents jusqu'en 2013.

Un très grand nombre de facteurs contribuent à la prévalence d'usage de chaque produit, une association écologique ne permet ainsi pas de raisonner en termes de causalité, ni d'un point de vue individuel, dans un sens comme dans l'autre.

En France une analyse rétrospective de la vague 2017 de l'étude Escapad (menée dans le cadre du programme Petal de l'OFDT [74] a montré que "Parmi les fumeurs (actuels ou anciens), les adolescents qui ont déclaré avoir déjà utilisé des e-cigarettes étaient moins susceptibles que ceux qui ne l'avaient pas fait de passer au tabagisme quotidien à 17 ans : $RR = 0,62$ 95 %CI [0,60 - 0,64]. Nous avons trouvé des résultats similaires pour ceux qui ont expérimenté les e-cigarettes avant de commencer à fumer, $RR = 0,76$ 95 %CI [0,66 - 0,89]. Les auteurs ont conclu que parmi les fumeurs français âgés de 17 ans, ceux qui avaient expérimenté l'e-cigarette étaient moins susceptibles de passer plus tard au tabagisme quotidien que ceux qui ne l'avaient pas fait. C'était le cas même lorsque l'e-cigarette avait été essayée avant de commencer à fumer, en contradiction avec l'hypothèse de la passerelle » [75]. Une autre analyse des mêmes données a montré que l'expérimentation de l'e-cigarette en premier (par opposition au tabac en premier) semble associée à une réduction du risque de tabagisme quotidien chez les adolescents français âgés de 17-18,5 ans, mais ce risque varie négativement avec l'âge de l'expérimentation, et les expérimentateurs précoces de l'e-cigarette sont plus à risque." [76].

Comment expliquer ces discordances entre les études ?

Une hypothèse est d'ordre méthodologique : les designs observationnels ne permettent pas de conclure en termes de causalité ; les biais potentiels, notamment de confusion sont nombreux, et enfin la qualité des études n'est pas optimale (nombreux perdus de vue, données collectées rétrospectivement (biais de mémorisation), association de prévalence $\neq$ causalité, facteurs dont on n'a pas tenu compte, etc.

Ces discordances peuvent aussi être expliquées par des différences dans les objectifs des études (ex : déterminants de l'initiation ou de la consommation régulière) ainsi que dans les définitions de l'exposition et du critère de jugement (ex : initiation, consommation régulière, consommation quotidienne...).

Ces discordances pourraient enfin être expliquées par des différences de contexte. En particulier, il est possible que les relations SEDEN/tabac soient différentes entre des contextes à faible consommation de tabac chez les jeunes (comme aux USA) et des contextes à forte consommation de tabac (comme en France). On pourrait en effet émettre l'hypothèse d'une interaction avec la prévalence, c'est-à-dire que dans les pays à faible consommation de tabac, les SEDEN représenteraient une porte d'entrée dans un processus de consommation (mimétisme social etc : cf. schéma), alors que dans les pays à forte consommation de tabac, elle représenterait une alternative. Enfin, le cadre juridique peut aussi avoir une influence : autorisation de la publicité ou non ; interdiction de vente aux mineurs ou non ; réglementation différente quant à la composition et en particulier à la concentration en nicotine.

Le contexte est aussi celui de la période d'enquête : les SEDEN sont apparus récemment sur le marché et leur arrivée a été concomitante à l'implémentation de stratégies publiques offensives contre le tabac. La concomitance des deux phénomènes peut conduire à des corrélations écologiques (c'est-à-

dire : augmentation de la consommation SEDEN contemporaine de la diminution de consommation de tabac ou réduction de la prévalence du tabagisme suite aux stratégies publiques offensives efficaces).

Les relations entre SEDEN et tabac sont donc complexes et de multiples hypothèses ont été émises pour les expliquer [34]. Le schéma suivant (figure 3) résume et illustre ces hypothèses (non mutuellement exclusives). Il résume les facteurs pouvant expliquer la consommation de tabac et/ou de SEDEN, les facteurs pouvant expliquer les relations entre ces deux consommations, ainsi que les modérateurs, qui sont des facteurs externes pouvant modifier ces relations dans un sens comme dans l'autre.

Les facteurs 1, sont des facteurs pouvant expliquer la relation SEDEN / tabac non pas par un lien de causalité entre les deux mais par des susceptibilités préexistantes, déterminantes de la consommation de SEDEN et de la consommation de tabac (ex : susceptibilité cognitive à la consommation de produit quel qu'il soit).

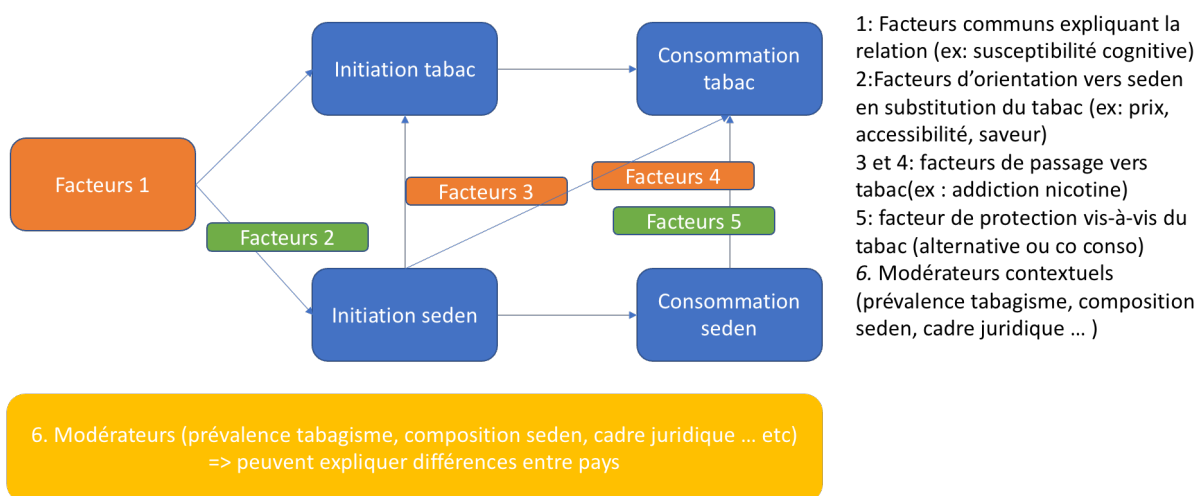
Les facteurs 2, sont des facteurs pouvant expliquer l'effet de diversion, c'est à dire une initiation de consommation de SEDEN en substitution à une initiation de consommation de tabac (ex: prix, accessibilité, saveur), permettant d'éviter ou de retarder une entrée dans le tabagisme.

Les facteurs 3 et 4 sont des facteurs pouvant expliquer l'effet passerelle, c'est à dire le passage de la consommation de SEDEN vers la consommation de tabac (ex : addiction à la nicotine). C'est l'hypothèse qui est appuyée par les études de cohortes.

Les facteurs 5 sont des facteurs de protection vis-à-vis du tabac (les SEDEN représentent une alternative où la co-consommation est associée à une plus faible consommation de tabac). C'est une hypothèse notamment appuyée par les expérimentations naturelles.

De nombreux modérateurs pourraient modifier ces relations, conduire à renforcer l'un ou d'autre des facteurs, et ainsi contribuer à expliquer les discordances entre études, tels que la prévalence du tabagisme en population adolescente, l'âge moyen d'initiation, les compositions des SEDEN, les cadres juridiques (interdiction ou non de vente), etc.

Figure 3 : liens potentiels entre initiation /consommation SEDEN et initiation/consommation de tabac chez les jeunes.



(Nb : pour ne pas alourdir le schéma les liens possibles tabac=> SEDEN n'ont pas été matérialisés)

Question évaluative 4. Existe-t-il un risque que les SEDEN engendrent une renormalisation de la consommation de tabac ?

Introduction

Depuis l'arrivée des SEDEN, certains acteurs de la santé craignent que ces produits ralentissent, voire inversent la tendance à la baisse de la prévalence tabagique (en particulier chez les jeunes), et renormalisent le tabac.

Sæbø et Scheffel (2017) présentent un article éclairant sur ce thème de la renormalisation [77]. Les auteurs présentent tout d'abord le concept (non scientifique) de dénormalisation, important pour comprendre de quoi il est question avec la renormalisation.

La dénormalisation est un terme qui a été utilisé à partir des années 1990 afin de décrire les stratégies (hausse des prix, interdiction de la publicité, etc.) et les buts (réduire la prévalence, en finir avec le tabac) des politiques anti-tabac. Avec la dénormalisation, il est question de rendre indésirable et anormal le comportement tabagique, de promouvoir une norme sans tabac et de faire en sorte que le nombre de fumeurs décline pour que les jeunes ne commencent pas à fumer. La dénormalisation a été mise à mal avec l'arrivée de nouveaux produits présentés comme des produits de réduction du risque, dont les SEDEN, proposés comme une alternative au tabac pour les fumeurs qui ne souhaitent pas arrêter de fumer.

La renormalisation se réfère à l'idée de « dénormaliser la dénormalisation », à savoir 1/ que fumer redevienne normal et désirable ; 2/ que la visibilité des produits et comportements tabagiques augmente ; 3/ que les habitudes tabagiques de la population soient maintenues et favorisées.

Ce concept est récent et a été mobilisé avec l'arrivée des SEDEN. La crainte de la renormalisation du tabac par les SEDEN a été en particulier pointée du doigt par l'OMS (2014, page 7).

La renormalisation est étroitement liée à la façon dont certains acteurs de la santé positionnent la e-cigarette. Ainsi il existe 2 façons de positionner les SEDEN et leur rôle dans l'évolution de la pandémie tabagique (cf table 2, Sæbø et Scheffel, page 60 [77]) :

1. Les SEDEN sont susceptibles d'entraîner une renormalisation de la cigarette car ils imitent le rituel du tabagisme et ont été conçus dans cette perspective (par l'industrie du tabac) : **« approche par la similitude »** (hypothèse portée notamment par l'OMS) : même sans nicotine, les SEDEN imitent la cigarette, sont attractives (grâce à leur marketing qui ressemble au marketing de la cigarette). Cela pose problème car de plus, ces produits ne sont pas sans risque pour la santé. Certaines critiques ont été apportées ici car les formes des SEDEN ont beaucoup évolué et ne sont pas forcément similaires aux cigarettes (par exemple JUUL).
2. Les SEDEN constituent une alternative plus « propre » à la cigarette, différents et moins risqués que cette dernière. Pour cette raison, il est souhaitable que les SEDEN évoquent des connotations positives, développent un marketing spécifique (arômes, publicités, etc.) : **« approche alternative »**. De cette façon, les SEDEN peuvent permettre d'arriver à un monde sans tabac, d'autant plus que la nicotine ne serait pas particulièrement dangereuse (donc ce n'est pas un problème pour la santé publique).

Ces deux approches ne sont pas antinomiques, mais la première évoque clairement un risque de renormalisation du tabac, alors que la seconde passe par une « normalisation » des SEDEN associée à une dénormalisation du tabac qui continue.

En lien avec ces modèles, trois indicateurs sont proposés par Sæbø et Scheffel [77] afin de détecter si une renormalisation du tabac est en marche : 1/ l'augmentation (ou l'arrêt de la baisse) de la prévalence tabagique ; 2/ une visibilité accrue des SEDEN qui influencerait positivement les comportements tabagiques et 3/ une acceptabilité du tabac qui augmenterait (de nouveau) dans la société. Ces indicateurs (associés à la littérature), sont détaillés dans les lignes qui suivent.

1. L'augmentation (ou l'arrêt de la baisse) de la prévalence tabagique

C'est le critère le plus important sur lequel il faut s'appuyer pour cerner la possible renormalisation ou non de la cigarette. Trois indicateurs particuliers sont à suivre :

1.1. Si la consommation de tabac augmente (ou ne baisse plus) parallèlement à l'augmentation du vapotage, alors cela peut signifier que la renormalisation est en marche.

Peu de pays disposent de données fiables pour évaluer cela. Les données de prévalence actuelles n'apportent pas de preuve dans ce sens.

En Grande-Bretagne, 1800 ménages ont été interrogés tous les deux mois (*Smoking Toolkit Study* [78]). Une augmentation de l'utilisation de la cigarette électronique a été observée parallèlement à une réduction de la prévalence du tabagisme. De la même façon, *Hallingberg et al.* (2020) [79] ont enquêté auprès de près de 250 000 jeunes âgés d'environ 13 et 15 ans (échantillons représentatifs de trois enquêtes nationales entre 1998 et 2015 en Angleterre, en Écosse et au Pays de Galles) et aucune différence de prévalence n'a été constatée dans l'usage du tabac, mais il y a eu un ralentissement marginalement significatif du déclin du tabagisme régulier (lorsque les SEDEN sont apparues).

Des études aux Etats Unis dans le Minnesota [80,81] et en Floride [82] sont arrivées à des conclusions similaires à la Grande-Bretagne. Dans le même pays, *Gentzke et al.* ont montré que si la consommation de SEDEN a considérablement augmenté chez les jeunes en 2017-2018, aucun changement dans l'utilisation des cigarettes n'a été observé [83]. Chez les adultes, la consommation de cigarettes a diminué au cours de cette période, alors qu'aucun changement dans l'utilisation des SEDEN n'a été observé au cours de cette même période [84].

Une étude a montré une augmentation de la prévalence tabagique combinée à une augmentation de l'usage des SEDEN parmi des élèves polonais (mais l'échantillon n'était pas représentatif) [85].

1.2. Une augmentation des modes d'utilisation combinées (consommation de SEDEN ET de cigarettes) pourrait aussi conduire à penser que la renormalisation est en marche

L'hypothèse ici est que les fumeurs utiliseraient les SEDEN non pas pour réduire le risque tabagique ou arrêter de fumer, mais pour continuer à recevoir leur dose de nicotine dans les lieux où il est interdit de fumer. Quelques études ont effectivement montré une utilisation combinée des deux dispositifs (SEDEN et tabac fumé) [86–88].

1.3. La renormalisation se produit lorsque les SEDEN sont une porte d'entrée vers le tabagisme pour les non-fumeurs, en particulier les jeunes [89].

Ce point a été détaillé dans la question 3 de cette note : « Des recherches soutiennent cette hypothèse. Les données scientifiques sont plutôt en faveur du rôle initiateur des SEDEN dans la consommation de tabac chez les adolescents. Cependant, les études ne sont pas dénuées de biais et à notre connaissance aucune cohorte n'a été conduite en France pour répondre à cette question. »

Les changements de comportement prennent du temps, il est donc intéressant de s'intéresser aux évolutions des perceptions des SEDEN, des normes etc. chez les jeunes, celles-ci peuvent être des antécédents précurseurs des changements de comportement :

- *Fadus et al* (op. cit.) [90] ont constaté que les jeunes sont très ouverts à l'utilisation de produits du tabac autres que la cigarette, comme les SEDEN [91] :

- des études ont montré que les SEDEN sont perçues comme moins risquées, plus populaires et socialement plus acceptables que les cigarettes combustibles, ce qui contribuerait à leur utilisation accrue chez les jeunes [67,92,93].
- Des études ont montré que les jeunes estiment que les SEDEN sont des alternatives plus sûres que les cigarettes, et plus acceptables pour un usage public et privé [94].
- Une étude transversale a révélé que des attentes positives perçues à l'utilisation des SEDEN (gagner le respect des amis, augmentation des chances d'être aimé, amélioration du statut social et de la popularité, se sentir calme, réduire le stress ou l'ennui, profiter du goût et de l'odeur) étaient associées à une probabilité accrue de consommation à venir de SEDEN [95].

2. Une visibilité accrue des SEDEN qui influencerait positivement les comportements tabagiques

L'hypothèse ici est qu'une présence accrue des SEDEN dans l'environnement (via du marketing) agirait comme un « signal » et entraînerait une envie de fumer chez les fumeurs, de fumer de nouveau chez les ex-fumeurs, et un désir de fumer chez les non-fumeurs (jeunes) [96]. Ce mécanisme se produirait par le marketing très visible développé pour promouvoir les SEDEN et/ou une prévalence forte de vapoteurs. Ce problème d'augmentation de la visibilité est en particulier pointé du doigt car l'industrie du tabac a racheté des marques des SEDEN et se positionne sur la réduction des risques. Ce positionnement est vu par certains acteurs de la santé comme une stratégie de lobbying destinée à pénétrer les milieux de santé et à réduire les lois anti-tabac [97].

De nombreuses recherches ont effectivement montré l'existence d'un marketing très positif et agressif qui pourrait toucher les plus jeunes à travers la publicité dans les médias classiques (télévision, etc.), des arômes attractifs de e-liquides, la disponibilité des SEDEN dans un grand nombre de points de vente facilitant l'accès, la présence de ces produits sur les réseaux sociaux, très suivis par les jeunes [98–111]. Etant donné le développement de ce marketing agressif, certains pays / certaines régions ont décidé d'interdire la publicité pour les SEDEN et les arômes des e-liquides[112,113].

Si des recherches ont montré l'influence positive de l'exposition au SEDEN / au marketing des SEDEN sur l'envie d'utiliser ce produit (détaillées plus loin), cela a été peu montré sur l'envie de fumer des cigarettes classiques :

- une étude a montré qu'une présence accrue des SEDEN dans l'environnement entraîne une envie de fumer chez les jeunes adultes fumeurs[114] ;
- des recherches ont montré que la publicité pour les SEDEN entraîne une perception positive des comportements tabagiques chez les mineurs [115] ; influencent positivement les perceptions du tabagisme en général pour les 11-16 ans, et réduit leur perception des méfaits du tabagisme occasionne [96].

Si le lien entre environnement favorable aux SEDEN et envie de fumer est peu montré, plusieurs études ont en revanche révélé une influence positive de l'exposition au SEDEN (i.e. présence forte du vapotage ou des produits du vapotage dans son environnement) / au marketing / à la publicité des SEDEN sur l'envie d'utiliser ce produit, et ce, sur différentes cibles, y compris des mineurs et des non-fumeurs [116–123]. Cette conclusion incite à penser que la normalisation des SEDEN est constatée, mais pas la renormalisation de la cigarette [124].

Des recherches se sont en particulier intéressées au thème des saveurs et arômes des e-liquides (menthe polaire, « petit biscuit », pêche, fruits rouges, tarte au citron, bonbon fraise, barre caramel, rhum, pop-corn, donuts, etc.) qui pourraient attirer des jeunes et des non-fumeurs vers les SEDEN. Ainsi:

- une revue systématique a révélé que les saveurs (hors menthol) sont particulièrement attrayantes pour les jeunes et qu'elles sont citées comme la principale raison d'utilisation [125];

- une revue systématique sur le rôle et les usages des saveurs des SEDEN montre que les femmes et les jeunes expriment une préférence pour les produits aromatisés qui sont par ailleurs perçus comme moins nocifs pour la santé[126] ;
- des adolescents pensent que les SEDEN à saveur de fruits sont moins nocives pour la santé que les SEDEN à saveur tabac [118] ;
- une étude a montré que l'utilisation de SEDEN aromatisées chez les jeunes non-fumeurs est associée à une intention accrue de commencer à fumer [127](particulièrement chez les femmes) ;
- la disponibilité et le nombre élevé de saveurs attrayantes est associée à une volonté accrue d'essayer la cigarette électronique et à la prédisposition au tabagisme chez les jeunes [66,127–131].

Les auteurs de ces études résument que différentes raisons expliquent cette influence positive des saveurs sur l'envie d'essayer des SEDEN chez les jeunes : les arômes augmentent l'attrait pour les SEDEN, réduisent la perception des dommages causés, et les saveurs sucrées (fruits, bonbons) sont préférées aux saveurs tabac, ce qui donne plus envie aux jeunes d'essayer.

3. Une acceptabilité du tabac qui augmenterait (de nouveau) dans la société

Il existe très peu d'études publiées sur ce sujet :

- une étude qualitative réalisée en Grande-Bretagne sur des adolescents de 14-15 ans : l'augmentation du vapotage n'a pas entraîné une acceptabilité supérieure du tabac de leur part[132] ;
- en Grande-Bretagne, une enquête sur plus de 200 000 jeunes de 13-15 ans n'a pas montré une attitude plus positive envers le tabac avec l'arrivée des SEDEN[79].

Au-delà de l'acceptabilité du tabac, une recherche a montré que les perceptions positives des SEDEN sont associées à un soutien moindre des politiques de lutte contre le tabac (fumé), ce qui conforterait l'hypothèse de la renormalisation [133].

CONCLUSIONS

Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ? Le cas échéant, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac ?

L'hypothèse est forte que les SEDEN pourraient devenir des traitements de substitution nicotinique de première ligne mais le nombre d'essais est faible et leur qualité méthodologique est inférieure à celle recommandée pour de tels essais thérapeutiques.

Aucune étude comparant en double aveugle SEDEN versus SEDES (sans nicotine, considérée comme placebo) ne montre une supériorité, c'est à dire une différence significative par rapport au placebo. Les résultats des comparaisons SEDEN avec nicotine *versus* « conseils » sont peu fiables, les comparaisons à des TSN sont en ouvert (sans insu), en conséquence, ces comparaisons sont potentiellement biaisées.

Le recueil des effets indésirables et effets indésirables graves n'est pas systématique et faiblement documenté.

La dernière méta-analyse, Hartmann-Boyce et al. 2021b[35], montre une plus forte probabilité d'abstinence tabagique avec SEDEN que sans nicotine (SEDES) (4 études) ainsi qu'une supériorité de SEDEN avec nicotine versus TSN (3 études). Cette méta-analyse ne rapporte que succinctement le profil de tolérance des SEDEN dû au fait que les profils de tolérance sont faiblement explorés par les études individuelles.

La publication de la revue systématique et méta-analyse en réseau de Health Research Board d'Irlande[48], une agence du gouvernement irlandais, est antérieure de 10 mois à la publication de Hartmann-Boyce et al. 2021b[35] ; elle ne confirme aucun des messages de la méta-analyse Cochrane (Hartmann-Boyce et al. 2021b) [35]: pas de supériorité des SEDEN versus SEDES ou versus TSN, plus d'effets indésirables avec SEDEN qu'avec SEDES ou TSN. Il est à noter que ce rapport ne pouvait pas inclure l'étude Eisenberg et al. 2020 [43] publiée plus tard et qui peut avoir un poids décisif expliquant potentiellement les différences majeures entre ces deux méta-analyses principes.

Aucune des études rapportées ici ne met en œuvre une méthodologie rigoureuse comme celle exigée pour les essais thérapeutiques dans d'autres domaines thérapeutiques ou pour l'enregistrement de produits de santé dans une indication thérapeutique. Cette insuffisance méthodologique résulte en une incertitude quant au rapport bénéfice/risque des SEDEN. C'est pour cette raison que les recommandations internationales ne recommandent pas les SEDEN avec ou sans nicotine comme outils thérapeutiques dans la prise en charge du sevrage tabagique par les professionnels de santé.

Remarque : Un essai thérapeutique national, multicentrique, randomisé contre double placebo et produit de référence (varénicline), étude ECSMOKE, qui suit les recommandations de la médecine fondée sur les preuves est en cours de réalisation : Essai multicentrique randomisé, contrôlé avec placebo, en double aveugle, comparant les cigarettes électroniques avec nicotine à la varénicline et aux cigarettes électroniques sans nicotine ¹³.

Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique dans certaines populations spécifiques ?

La littérature ne permet pas de retrouver d'essai randomisé contrôlé mené à terme, comparant l'utilisation d'un SEDEN dans le sevrage tabagique à un SEDES ou à un traitement

¹³ the ECSMOKE trial protocol. <https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e028832.info>

pharmacologique d'aide au sevrage tabagique dans les groupes spécifiques de population définis par le groupe de travail :

- Adolescents fumeurs
- Fumeurs ayant des maladies associées à leur consommation de tabac : maladies cardiovasculaires, pulmonaires et cancéreuses
- Fumeurs atteints de maladies psychiatriques
- Fumeurs avec co-addictions
- Fumeurs en situation de précarité
- Femmes enceintes fumeuses

Des études interventionnelles, observationnelles ou de prévalence d'utilisation d'un SEDEN nichées dans des essais randomisés ont montré :

- que l'utilisation d'un SEDEN peut permettre d'atteindre des publics à forte dépendance nicotinique et qui n'accèdent pas ou qui ne souhaitent pas prendre de traitement pharmacologique du sevrage tabagique (patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), patients atteints de maladie psychiatrique sévère, co-addictions notamment) ;
- que l'acceptabilité et l'adhésion à l'utilisation d'un SEDEN dans certains de ces groupes est particulièrement élevée et que les SEDEN pouvaient être utilisées spontanément en complément des traitements validés.

En conclusion, une approche pragmatique doit tenir compte du fait que certains fumeurs vont préférer utiliser un SEDEN plutôt que de recourir au système de santé.

Le vapotage peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?

Cette question est complexe et dépend de la perspective : point de vue de santé publique versus point de vue individuel pour la population générale des fumeurs ou pour des populations spécifiques de fumeurs particulièrement vulnérables.

On peut faire l'hypothèse que la consommation de SEDEN seul est moins à risque que la consommation de tabac mais plus à risque que l'absence de consommation.

Avec cette hypothèse, les SEDEN pourraient représenter un outil de réduction de risque dans les deux situations suivantes :

- Du point de vue de la santé publique par effet de diversion (consommation de SEDEN alternative à la consommation de tabac) et donc réduction de l'incidence et de la prévalence de l'initiation et de la consommation de tabac chez les jeunes,
- Du point de vue individuel pour les fumeurs, en étant un outil contribuant au sevrage tabagique.

Dans la première situation, les études les plus solides sont plutôt en faveur d'un effet passerelle que d'un effet de diversion. Les niveaux de preuve sont toutefois aujourd'hui trop faibles pour permettre de conclure dans un sens ou dans l'autre formellement.

Dans la deuxième situation, deux questions restent ouvertes ; celles-ci constituent des conditions pour considérer les seden comme outils de réduction du risque chez des fumeurs de tabac :

1) l'efficacité des SEDEN en termes de sevrage tabagique, et au-delà de l'efficacité le rapport bénéfices-risques par rapport aux traitements de référence (si les bénéfices sont moindres et/ou les risques

supérieurs à ceux des traitements de référence, l'utilisation de SEDEN en alternative à ces traitements constitue une perte de chance) ;

2) la réduction de risque sanitaire avec l'utilisation à court/moyen/long-terme des SEDEN en alternative au tabac reste hypothétique et n'est pas démontrée en absence de données comparatives à court-, moyen- et long-terme. On peut toutefois faire l'hypothèse que le risque global est inférieur au risque de continuer à fumer si on arrête de fumer du tabac et qu'on utilise exclusivement des SEDEN et l'hypothèse que la réduction de la consommation des cigarettes associée à l'utilisation des SEDEN, usage double ou « vapofumage », ne modifie pas le profil de risque du fumeur, voire même peut l'augmenter (risque dû au tabagisme plus le risque inhérent à l'utilisation des SEDEN).

Or, la moitié des vapoteurs continuent à fumer occasionnellement ou quotidiennement (vapofumeurs) [12].

Au vu de ces éléments, les SEDEN ne peuvent pas à ce jour être présentés comme des outils de réduction des risques liés au tabac. Une exception pourrait être donnée : celle des personnes qui ont une acceptation faible des traitements de référence (notamment les TSN) et qui inversement adhèrent aux SEDEN. Cela semble le cas pour certaines populations vulnérables (cf la question 2). Cela peut aussi être le cas en population générale par préférence individuelle. Ainsi, on peut penser que pour une personne qui en l'absence de SEDEN ne prendrait pas d'autre traitement dans le cadre d'un sevrage tabagique, l'utilisation de SEDEN pourrait représenter une opportunité versus l'absence de prise en charge. Comme rappelé ci-dessus, cela reste hypothétique et soumis aux conditions énumérées.

Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs ?

Les données scientifiques sont plutôt en faveur du rôle initiateur des SEDEN dans la consommation de tabac chez les adolescents. Cependant les études ne sont pas dénuées de biais et à notre connaissance aucune cohorte n'a été conduite en France pour répondre à cette question.

En 2016, l'avis du HCSP[2] indiquait que « (...) la cigarette électronique (...) pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme. Ce risque serait contrebalancé par le fait que la cigarette électronique pourrait retarder l'entrée dans le tabagisme ».

La synthèse de la NAS [34] et la bibliographie complémentaire réalisée par le HCSP ne permettent pas de remettre en question la première proposition (« pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme »). Le conditionnel utilisé en 2016 est toujours d'actualité en raison des limites méthodologiques des études et de la transposabilité discutable des résultats étrangers en contexte français. En revanche, la littérature ne permet pas d'appuyer la deuxième proposition (« la cigarette électronique pourrait retarder l'entrée dans le tabagisme. »), qui s'était appuyée à l'époque sur l'opinion de parties prenantes.

Existe-t-il un risque que ces produits puissent favoriser une renormalisation de la consommation de tabac ?

Actuellement, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure catégoriquement que les SEDEN conduisent à une renormalisation du tabagisme ou pas. En particulier, l'indicateur principal de la renormalisation (prévalence tabac et SEDEN) indique que, au vu des données disponibles, si la relation entre initiation de SEDEN et initiation au tabac est possible, elle reste à confirmer.

Les recherches recensées montrent en revanche que la présence forte des SEDEN dans l'environnement et le marketing de ces produits (publicité, arômes, etc.) auraient une influence positive sur les perceptions et les comportements des jeunes et des non-fumeurs et réduiraient la perception des risques pour la santé des SEDEN.

Toutefois les recherches recensées pour répondre à la question de la renormalisation souffrent de plusieurs limites :

- très peu d'études longitudinales et d'essais contrôlés randomisés (difficiles à mettre en place étant donné le thème) ont été mis en place. La plupart des études sont de type transversal (parfois sur des échantillons non représentatifs) et/ou qualitative ;
- la plupart des études ont été menées aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne où la prévalence est faible par rapport à la France. De très rares études ont été réalisées en France ;
- ces recherches ont été réalisées alors que les SEDEN sont arrivées sur les marchés depuis peu. Or l'évolution d'une norme et d'une possible renormalisation du tabac prend du temps, de même que les changements de comportement.

RECOMMANDATIONS

En termes de prise en charge des fumeurs

- **Recommandation N°1** : Les professionnels de santé qui accompagnent un fumeur dans une démarche de sevrage tabagique se doivent d'utiliser des traitements médicamenteux ou non ayant prouvé leur efficacité. Les connaissances fondées sur les preuves sont insuffisantes pour proposer les SEDEN comme aides au sevrage tabagique dans la prise en charge des fumeurs par les professionnels de santé.
- **Recommandation N°2** : Ces produits sont des produits de consommation, ils peuvent ainsi être utilisés par la population en dehors (ou en complément) d'une prise en charge dans le cadre du système de soin. L'absence des connaissances fondées sur les preuves n'exclut pas que le rapport bénéfices/risques de ces produits utilisés hors système de santé puissent représenter une aide pour certains consommateurs et contribuer ainsi à améliorer leur santé.
- **Recommandation N°3** : Le HCSP déconseille l'utilisation de SEDEN et SEDESN chez la femme enceinte fumeuse en l'absence de données sur l'efficacité, et par principe de précaution en l'absence de données sur les risques. Il existe une alternative efficace et ayant prouvé son innocuité avec les TSN dans le cadre d'une prise en charge par un professionnel de santé.
- **Recommandation N°4** : Le HCSP considère que les SEDEN pourraient être utilisés pour atteindre des publics vulnérables (en raison de co-addiction, de comorbidités, de facteurs sociaux...) à forte dépendance nicotinique, ayant exprimé une préférence pour les SEDEN et présentant une faible adhésion aux traitements validés. La priorité reste en effet l'amélioration de leur accès aux soins et de leur prise en charge ; dans ce cadre, les traitements validés doivent être proposés en première intention. Cette recommandation est conditionnelle à des conseils d'utilisation en sécurité, et temporaire en l'attente de données issues d'essais sur le rapport bénéfices-risques dans chacune des populations concernées.

En termes de politiques publiques

- **Recommandation N°5** : Le HCSP propose la mise en place sans délai d'un système de recueil des symptômes, et problèmes de santé, associés à l'utilisation grand public des SEDEN/SEDESN (système de « vapovigilance »), via signalement.fr, avec une fiche standardisée. Tout conditionnement d'un SEDEN ou affichage (lieu de vente) devrait comporter une information sur ce dispositif de déclaration. Les dispositions de ce dispositif de vigilance doivent permettre d'effectuer une analyse par groupe spécifique de population. Par ailleurs, l'ensemble des données issues des dispositifs de vigilance existants doit être analysé de façon coordonnée.
- **Recommandation N°6** : La relation entre initiation de SEDEN et initiation au tabac est documentée par les études de cohortes. De plus, il y a certains signaux de sécurité sur les risques liés à la consommation de SEDEN (nicotine, autres produits) et sur les détournements d'usages. L'objectif de retarder l'initiation et l'usage des SEDEN chez les adolescents non consommateurs de tabac relève ainsi du principe de précaution. Le HCSP recommande le maintien de l'interdiction de vente aux mineurs et que des mesures soient prises pour s'assurer de l'effectivité et du monitoring de son application.
- **Recommandation N°7** : Le HCSP recommande le maintien de l'ensemble des mesures législatives et réglementaires relatives aux SEDEN visant à en limiter l'attractivité et l'accessibilité et de s'assurer de l'effectivité de leur application (notamment interdiction de publicité, interdiction de consommation dans les établissements scolaires et les établissements destinés à l'accueil, à la formation et à l'hébergement des mineurs, les moyens

de transport, les lieux de travail, interdiction de certaines allégations sur les conditionnements, interdiction de certains additifs).

- **Recommandations N°8 :** Dans le cadre de l'information du public, il est recommandé d'élaborer des recommandations d'utilisation des SEDEN pour le public s'appuyant sur les analyses en cours de l'ANSES (conditions de sécurité, conseils d'utilisation temporaire, éviter le « Do it yourself », etc.).

En termes d'information de la population

- **Recommandation N°9 :** informer la population que
 - 1) les bénéfices potentiels et les risques de l'utilisation à moyen ou à long-terme de cigarettes électroniques avec ou sans nicotine, ne sont pas établis à ce jour ;
 - 2) il est recommandé dans une démarche de sevrage tabagique, de recourir à l'aide d'un professionnel de santé, et d'utiliser des médicaments et/ou thérapeutiques non médicamenteuses ayant prouvé leur efficacité ;
 - 3) en cas d'utilisation des SEDEN/cigarettes électroniques dans le cadre d'une démarche de sevrage et s'ils sont bien tolérés, il est important d'arrêter complètement de fumer du tabac ;
 - 4) le « vapofumage » est formellement déconseillé dans toutes les situations ;
 - 5) par principe de précaution, il est recommandé d'éviter les initiatives personnelles de mélanges faits soi-même (« do it yourself »), en particulier de substances non identifiées et non évaluées par l'Anses dans le cadre de sa mission.
 - 6) il existe un dispositif de signalement des symptômes, maladies/problèmes de santé.
- **Recommandation N°10 :** Le HCSP recommande que les interventions d'éducation à la santé s'adressant aux jeunes portant sur le tabagisme intègrent une information éclairée sur les SEDEN/ cigarettes électroniques.

En termes de recherche

- **Recommandation N° 11 :** La mise en place d'essais thérapeutiques conformes aux recommandations méthodologiques nationales et internationales est nécessaire pour évaluer, comparativement à un placebo et/ou à des traitements de référence, avec un niveau de preuve suffisamment élevé, l'efficacité thérapeutique et la tolérance des SEDEN dans le sevrage tabagique. Cette recommandation s'applique à la population générale, et doit se décliner en outre à celle des adolescents et à celles des différents groupes vulnérables (en raison de co-addiction, de comorbidités, de facteurs sociaux...). Ces données doivent être complétées d'études de cohorte de moyen et long terme afin notamment de mesurer les consommations à long terme (sevrage ou non du SEDEN, reprise ou non d'une consommation tabagique...) ainsi que de comparer les risques en termes de santé entre les types de consommation.
- **Recommandation N°12 :** Les données scientifiques sont en faveur du rôle initiateur des SEDEN dans la consommation de tabac. Cependant les études disponibles ne sont pas dénuées de biais et à notre connaissance aucune étude de cohorte n'a été conduite en France pour répondre à cette question. Il serait ainsi important de soutenir la production de données en contexte français sur les relations entre initiation/consommation de SEDEN et initiation/consommation de tabac chez les adolescents. Il faudrait conduire pour répondre à cette question des études de cohorte longitudinales avec prise en compte de l'ensemble des facteurs individuels et collectifs d'initiation au tabac, en fournissant des mesures précises des

consommations qui différencient notamment expérimentation et usage, et en contrôlant le nombre de perdus de vue au cours du suivi.

- **Recommandation N° 13:** Le marché français offre une grande diversité de saveurs dont certaines ciblent explicitement les jeunes. Certains pays européens ont interdit certaines saveurs et l'OMS recommande que les saveurs soient interdites pour réduire l'attractivité de ces produits pour les jeunes. Dans ce cadre, le HCSP recommande une acquisition des connaissances sur l'attractivité des saveurs en prenant en compte les pratiques en France.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

La Commission spécialisée a validé l'avis par vote électronique le 26 novembre 2021 : 17 membres sur 19 membres qualifiés ont participé au vote ; pas de conflit d'intérêt soumis à déport ; 15 votes pour, pas de vote contre, 2 abstentions.

Références

1. HCSP. Bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette, étendus en population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 Apr [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=431>
2. HCSP. Bénéfices-risques de la cigarette électronique pour la population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 Feb [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=541>
3. Pasquereau A, Andler R, Guignard R et al. Consommation de tabac parmi les adultes en 2020 : résultats du Baromètre de Santé publique France. Bull Epidemiol Hebd [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 18]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/8/2021_8_1.html
4. OMS. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240032095>
5. Alla F, Berlin I, Nguyen-Thanh V, Guignard R, Pasquereau A, Quelet S, et al. Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis? Can J Public Health Rev Can Santé Publique. 2020 Oct 14;111(6):995–9.
6. Guignard R, Andler R, Quatremère G, Pasquereau A, du Roscoät E, Arwidson P, et al. Changes in smoking and alcohol consumption during COVID-19-related lockdown: a cross-sectional study in France. Eur J Public Health. 2021 Oct 1;31(5):1076–83.
7. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, et coll. 20 ans d'évolutions des usages de drogues en Europe à l'adolescence. Tendances [Internet]. OFDT. 2021 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxss2b2.pdf>
8. ANDLER Raphaël, Richard Jean-Baptiste, NGUYEN-THANH Viêt. Baromètre santé DOM 2014. Tabagisme et usage d'e-cigarette [Internet]. Santé Publique France. 2016 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/barometre-sante-dom-2014.-tabagisme-et-usage-d-e-cigarette>
9. Spilka, S, Godeau E, Le Nézet O, et coll. Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les adolescents du secondaire en 2018 - Tendances 132 [Internet]. OFDT. 2019 [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/usages-dalcool-de-tabac-et-de-cannabis-chez-les-adolescents-du-secondaire-en-2018-tendances-132-juin-2019/>
10. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, et al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 - Tendances 123 [Internet]. OFDT. 2018 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>
11. Pasquereau A, Quatremère G, Guignard R et al. Baromètre de Santé publique France 2017. Usage de la cigarette électronique, tabagisme et opinions des 18-75 ans [Internet]. Santé Publique France. 2019 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/enquetes-etudes/barometre-de-sante-publique-france-2017.-usage-de-la-cigarette-electronique-tabagisme-et-opinions-des-18-75-ans>
12. Andler R, Richard JB, Guignard R et al, Richard, J. Baisse de la prévalence du tabagisme quotidien parmi les adultes : résultats du Baromètre de Santé publique France 2018 [Internet]. Bull Epidemiol Hebd. 2019 [cited 2021 Nov 9]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/15/2019_15_1.html

13. Pasquereau A, Andler A, Guignard G et al. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017 [Internet]. Bull Epidemiol Hebd. 2018 [cited 2021 Nov 19]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/documents/article/la-consommation-de-tabac-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-2017>
14. Gomajee, R., El-Khoury, F., Goldberg et al, El-Khoury F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C, Wiernik E, et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Smoking Reduction in France. JAMA Intern Med. 2019 Sep 1;179(9):1193–200.
15. Pasquereau, A., Guignard, R., Andler, R. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. Addict Abingdon Engl. 2017 Sep;112(9):1620–8.
16. Chyderiotis S, Le Nézet O., Janssen E et al. L'usage de la cigarette électronique chez les adolescents en France : où en sommes-nous ? [Internet]. ADSP n° 108. [cited 2021 Nov 19]. Available from: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/adsp?clef=170>
17. Guignard R, Verrier F, Quatremère G et al. Tentatives d'arrêt du tabac, aides utilisées et maintien de l'abstinence tabagique : une analyse rétrospective des données du Baromètre de Santé publique France 2017 [Internet]. Bull Epidemiol Hebd. 2020 [cited 2021 Nov 9]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/1/2021_1_1.html
18. CDC (Centers for disease control and prevention). Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products | Electronic Cigarettes | Smoking & Tobacco Use [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 9]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
19. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020 23;382(17):1589–98.
20. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):697–705.
21. Santé Publique France. Dispositif de signalement des pneumopathies sévères liées au vapotage [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 16]. Available from: [/etudes-et-enquetes/dispositif-de-signalement-des-pneumopathies-severes-liees-au-vapotage](#)
22. Santé Publique France. Pneumopathies sévères chez des vapoteurs, bulletin au 8 janvier 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/dispositif-de-signalement-des-pneumopathies-severes-liees-au-vapotage/documents/bulletin-national/pneumopathies-severes-chez-des-vapoteurs-bulletin-au-8-janvier-2020>
23. Tehrani MW, Newmeyer MN, Rule AM, Prasse C. Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry. Chem Res Toxicol. 2021 Oct 18;34(10):2216–26.
24. Tang M-S, Wu X-R, Lee H-W, Xia Y, Deng F-M, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 22;116(43):21727–31.
25. Lee H-W, Park S-H, Weng M-W, Wang H-T, Huang WC, Lepor H, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 13;115(7):E1560–9.

26. Anderson C, Majeste A, Hanus J, Wang S. E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2016;154(2):332–40.
27. World Heart Federation calls for strict regulation of e-cigarettes and greater oversight of the industry's marketing and sales strategies [Internet]. World Heart Federation. [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://world-heart-federation.org/news/world-heart-federation-calls-for-strict-regulation-of-e-cigarettes-and-greater-oversight-of-the-industrys-marketing-and-sales-strategies/>
28. JORF n°0197 du 25 août 2016. Arrêté du 22 août 2016 relatif aux produits du tabac, du vapotage, et à fumer à base de plantes autres que le tabac ainsi qu'au papier à rouler les cigarettes.
29. COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE. Cigarettes électroniques Étude rétrospective des expositions accidentelles enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance du 01/01/2013 au 30/06/2014 [Internet]. Available from: Novembre 2017
30. ANSES. dossier de presse. Produit du tabac et du vapotage [Internet]. 2020. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2020DPA01.pdf>
31. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) EC. Scientific Opinion on electronic cigarettes, [Internet]. Public Health - European Commission. 2021 [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_10_en
32. JORF n°0022 du 27 janvier 2016. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 Jan 26, 2016.
33. JORF n°0116 du 20 mai 2016. 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 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000032966381/>
34. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Public Health Consequences of E-Cigarettes [Internet]. Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507171/>
35. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 14;9:CD010216.
36. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010216.
37. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 14;9:CD010216.
38. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 14;10:CD010216.
39. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 29;4:CD010216.
40. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Nov 16;382(9905):1629–37.

41. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, 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(6):e66317.
42. Lucchiari C, Masiero M, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months. *Addict Behav*. 2020 Apr;103:106222.
43. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T, et al. Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 10;324(18):1844–54.
44. Cobb CO, Foulds J, Yen M-S, Veldheer S, Lopez AA, Yingst JM, et al. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/mL liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a four-arm, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug 1;9(8):840–50.
45. Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. *PeerJ*. 2018;6:e5609.
46. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):629–37.
47. Russel C, McKeganey N, Katsampouris E. A randomised community-based trial of a closed-system pod e-vapour product and nicotine replacement therapy for cigaretteabstinence and reduction. Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) 2021 Annual Meeting February 24-27 2021virtual:PH-353 p230.
48. Health Research Board. Electronic cigarette and smoking cessation. An evidence review [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.hrb.ie/publications/publication/electronic-cigarette-and-smoking-cessation-an-evidence-review/returnPage/1/>
49. Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, et al. E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2019 Jan 1;21(1):119–26.
50. Lee S-H, Ahn S-H, Cheong Y-S. Effect of Electronic Cigarettes on Smoking Reduction and Cessation in Korean Male Smokers: A Randomized Controlled Study. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2019 Aug;32(4):567–74.
51. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):265–79.
52. United States Public Health Service Office of the Surgeon General, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [Internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020 [cited 2021 Nov 17]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>
53. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol*. 2002 Dec 1;156(11):994–1001.

54. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control*. 2006 Dec;15(6):472–80.
55. Pisinger C, Godtfredsen NS. Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2007 Jun;9(6):631–46.
56. 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 Sep 1;178(5):770–9.
57. Inoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzman C, Hartge P, Caporaso N, Freedman ND. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med*. 2017 Jan 1;177(1):87–95.
58. Cho MH, Lee K, Park SM, Chang J, Choi S, Kim K, et al. Effects of smoking habit change on all-cause mortality and cardiovascular diseases among patients with newly diagnosed diabetes in Korea. *Sci Rep*. 2018 Mar 28;8(1):5316.
59. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, Tanwar M, Chang CM. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2021 Mar 19;23(4):635–42.
60. Inoue-Choi M, Hartge P, Park Y, Abnet CC, Freedman ND. Association Between Reductions of Number of Cigarettes Smoked per Day and Mortality Among Older Adults in the United States. *Am J Epidemiol*. 2019 01;188(2):363–71.
61. Berlin I. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ? *Alcoologie Addictologie*. 2017 Jun 15;39(2):128–37.
62. Selph S, Patnode C, Bailey SR, Pappas M, Stoner R, Chou R. Primary Care-Relevant Interventions for Tobacco and Nicotine Use Prevention and Cessation in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1599–608.
63. Tidey JW, Miller ME. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. *BMJ*. 2015 Sep 21;351:h4065.
64. Dawkins L, Bauld L, Ford A, Robson D, Hajek P, Parrott S, et al. A cluster feasibility trial to explore the uptake and use of e-cigarettes versus usual care offered to smokers attending homeless centres in Great Britain. *PloS One*. 2020;15(10):e0240968.
65. Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 22;5:CD013629.
66. Bold K, Kong G, Cavallo D, Camenga D, Krishnan-Sarin S. Reasons for Trying E-cigarettes and Risk of Continued Use. *PEDIATRICS*. 2016 Aug 8;138.
67. Ambrose BK, Rostron BL, Johnson SE, Portnoy DB, Apelberg BJ, Kaufman AR, et al. Perceptions of the Relative Harm of Cigarettes and E-cigarettes Among U.S. Youth. *Am J Prev Med*. 2014 Aug;47(2 0 1):S53–60.
68. Chan GCK, Stjepanović D, Lim C, Sun T, Shanmuga Anandan A, Connor JP, et al. Gateway or common liability? A systematic review and meta-analysis of studies of adolescent e-cigarette use and future smoking initiation. *Addict Abingdon Engl*. 2020 Sep 4;
69. Yoong SL, Hall A, Turon H, Stockings E, Leonard A, Grady A, et al. Association between electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems with initiation of

tobacco use in individuals aged < 20 years. A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2021;16(9):e0256044.

70. Levy DT, Warner KE, Cummings KM, Hammond D, Kuo C, Fong GT, et al. Examining the relationship of vaping to smoking initiation among US youth and young adults: a reality check. Tob Control. 2019 Nov;28(6):629–35.

71. Abouk R, Adams S. Bans on electronic cigarette sales to minors and smoking among high school students. J Health Econ. 2017;54:17–24.

72. Friedman AS. How does electronic cigarette access affect adolescent smoking? J Health Econ. 2015 Dec;44:300–8.

73. Pesko MF, Hughes JM, Faisal FS. The influence of electronic cigarette age purchasing restrictions on adolescent tobacco and marijuana use. Prev Med. 2016;87:207–12.

74. OFDT. Programme d'Etudes sur le Tabagisme des Adolescents en vue de sa Limitation (PETAL) [Internet]. Available from: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/programme-detudes-sur-le-tabagisme-des-adolescents-en-vue-de-sa-limitation-petal/>

75. Chyderiotis S, Benmarhnia T, Beck F, Spilka S, Legleye S. Does e-cigarette experimentation increase the transition to daily smoking among young ever-smokers in France? Drug Alcohol Depend. 2020 01;208:107853.

76. Legleye S, Aubin H-J, Falissard B, Beck F, Spilka S. Experimenting first with e-cigarettes versus first with cigarettes and transition to daily cigarette use among adolescents: the crucial effect of age at first experiment. Addict Abingdon Engl. 2021;116(6):1521–31.

77. Sæbø G, Scheffels J. Assessing notions of denormalization and renormalization of smoking in light of e-cigarette regulation. Int J Drug Policy. 2017;49:58–64.

78. West R, Brown J. Electronic cigarettes: fact and faction. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2014 Sep;64(626):442–3.

79. Hallingberg B, Maynard OM, Bauld L, Brown R, Gray L, Lowthian E, et al. Have e-cigarettes renormalised or displaced youth smoking? Results of a segmented regression analysis of repeated cross sectional survey data in England, Scotland and Wales. Tob Control. 2020;29(2):207–16.

80. Minnesota Youth Tobacco Survey - Minnesota Dept. of Health [Internet]. [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://www.health.state.mn.us/data/mchs/surveys/tobacco/index.html>

81. Teens and Tobacco in Minnesota: Highlights from the 2017 Minnesota Youth Tobacco Survey. :20.

82. Porter L, Duke J, Hennon M, Dekevich D, Crankshaw E, Homsy G, et al. Electronic Cigarette and Traditional Cigarette Use among Middle and High School Students in Florida, 2011-2014. PloS One. 2015;10(5):e0124385.

83. Gentzke AS, Wang TW, Marynak KL, Trivers KF, King BA. Exposure to Secondhand Smoke and Secondhand E-Cigarette Aerosol Among Middle and High School Students. Prev Chronic Dis. 2019 04;16:E42.

84. Wang TW, Asman K, Gentzke AS, Cullen KA, Holder-Hayes E, Reyes-Guzman C, et al. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 9;67(44):1225–32.

85. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, Balwicki L, Sobczak A. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med. 2014 Nov;55(5):713–5.

86. 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. *Addict Abingdon Engl*. 2015 Jul;110(7):1160–8.
87. Gualano MR, Passi S, Bert F, La Torre G, Scaioli G, Siliquini R. Electronic cigarettes: assessing the efficacy and the adverse effects through a systematic review of published studies. *J Public Health Oxf Engl*. 2015 Sep;37(3):488–97.
88. Khoudigian S, Devji T, Lytvyn L, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D. The efficacy and short-term effects of electronic cigarettes as a method for smoking cessation: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Public Health*. 2016 Mar;61(2):257–67.
89. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):700–7.
90. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend*. 2019 01;201:85–93.
91. Mays D, Arrazola RA, Tworek C, Rolle IV, Neff LJ, Portnoy DB. Openness to Using Non-cigarette Tobacco Products Among U.S. Young Adults. *Am J Prev Med*. 2016 Apr;50(4):528–34.
92. Anand V, McGinty KL, O'Brien K, Guenther G, Hahn E, Martin CA. E-cigarette Use and Beliefs Among Urban Public High School Students in North Carolina. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2015 Jul;57(1):46–51.
93. Copeland AL, Peltier MR, Waldo K. Perceived risk and benefits of e-cigarette use among college students. *Addict Behav*. 2017 Aug;71:31–7.
94. Carroll Chapman SL, Wu L-T. E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: a review and comparison. *J Psychiatr Res*. 2014 Jul;54:43–54.
95. Pokhrel P, Little MA, Fagan P, Muranaka N, Herzog TA. Electronic cigarette use outcome expectancies among college students. *Addict Behav*. 2014 Jun;39(6):1062–5.
96. Petrescu DC, Vasiljevic M, Pepper JK, Ribisl KM, Marteau TM. What is the impact of e-cigarette adverts on children's perceptions of tobacco smoking? An experimental study. *Tob Control*. 2017 Jul;26(4):421–7.
97. Maziak W. E-cigarettes: harm reduction or rehabilitation of the tobacco industry? *Int J Public Health*. 2020 Mar;65(2):159–61.
98. Zhu S-H, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*. 2014;23:iii3–iii9.
99. Kim AE, Arnold KY, Makarenko O. E-cigarette advertising expenditures in the U.S., 2011-2012. *Am J Prev Med*. 2014 Apr;46(4):409–12.
100. Wagoner KG, Song EY, Egan KL, Sutfin EL, Reboussin BA, Spangler J, et al. E-cigarette Availability and Promotion Among Retail Outlets Near College Campuses in Two Southeastern States. *Nicotine Tob Res*. 2014 Aug;16(8):1150–5.
101. Eadie D, Stead M, MacKintosh AM, MacDonald L, Purves R, Pearce J, et al. E-cigarette marketing in UK stores: an observational audit and retailers' views. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e008547.

102. Hsu R, Myers AE, Ribisl KM, Marteau TM. An observational study of retail availability and in-store marketing of e-cigarettes in London: potential to undermine recent tobacco control gains? *BMJ Open*. 2013 Dec 21;3(12):e004085.
103. Duke JC, Lee YO, Kim AE, Watson KA, Arnold KY, Nonnemaker JM, et al. Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults. *Pediatrics*. 2014 Jul;134(1):e29-36.
104. Emery SL, Vera L, Huang J, Szczypka G. Wanna know about vaping? Patterns of message exposure, seeking and sharing information about e-cigarettes across media platforms. *Tob Control*. 2014 Jul;23 Suppl 3:iii17-25.
105. Paek H-J, Kim S, Hove T, Huh JY. Reduced harm or another gateway to smoking? source, message, and information characteristics of E-cigarette videos on YouTube. *J Health Commun*. 2014;19(5):545–60.
106. Kong G, Kuguru KE, Bhatti H, Sen I, Morean ME. Marketing Content on E-Cigarette Brand-Sponsored Facebook Profile Pages. *Subst Use Misuse*. 2021;56(4):442–8.
107. Dormanesh A, Kirkpatrick MG, Allem J-P. Content Analysis of Instagram Posts From 2019 With Cartoon-Based Marketing of e-Cigarette-Associated Products. *JAMA Pediatr*. 2020 Nov 1;174(11):1110–2.
108. Bateman J, Robertson LA, Marsh L, Cameron C, Hoek J. An Analysis of E-Cigarette Marketing in New Zealand Tobacco Retail Outlets Prior to Legislative Change. *Nicotine Tob Res*. 2020 Jun 12;22(7):1221–4.
109. Agaku IT, Odani S, Homa D, Armour B, Glover-Kudon R. Discordance between perceived and actual tobacco product use prevalence among US youth: a comparative analysis of electronic and regular cigarettes. *Tob Control*. 2019;28(2):212–9.
110. Loysmut SL. Spotting e-cigarette and vapes in social media: A continuing problem to tobacco product advertising and marketing control. *Tob Induc Dis* [Internet]. 2021 Sep 2 [cited 2021 Nov 9];19(1). Available from: <http://www.tobaccoinduceddiseases.org/Spotting-e-cigarette-and-vapes-in-social-media-A-continuing-problem-to-tobacco-product,141062,0,2.html>
111. Duan Z, Wang Y, Emery SL, Chaloupka FJ, Kim Y, Huang J. Exposure to e-cigarette TV advertisements among U.S. youth and adults, 2013–2019. *PLOS ONE*. 2021 mai;16(5):e0251203.
112. 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 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 127, 32014L0040 Apr 29, 2014. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj/fra>
113. Commissioner O of the. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on advancing new policies aimed at preventing youth access to, and appeal of, flavored tobacco products, including e-cigarettes and cigars [Internet]. FDA. 2020 [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-advancing-new-policies-aimed-preventing-youth-access>
114. King AC, Smith LJ, McNamara PJ, Matthews AK, Fridberg DJ. Passive exposure to electronic cigarette (e-cigarette) use increases desire for combustible and e-cigarettes in young adult smokers. *Tob Control*. 2015 Sep;24(5):501–4.
115. Wang L, Chen J, Ho SY, Leung LT, Wang MP, Lam TH. Exposure to e-cigarette advertising, attitudes, and use susceptibility in adolescents who had never used e-cigarettes or cigarettes. *BMC Public Health*. 2020 Sep 4;20(1):1349.

116. Collins L, Glasser AM, Abudayyeh H, Pearson JL, Villanti AC. E-Cigarette Marketing and Communication: How E-Cigarette Companies Market E-Cigarettes and the Public Engages with E-cigarette Information. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2019 01;21(1):14–24.
117. Amin S, Dunn AG, Laranjo L. Social Influence in the Uptake and Use of Electronic Cigarettes: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2020;58(1):129–41.
118. Pepper JK, Emery SL, Ribisl KM, Southwell BG, Brewer NT. Effects of advertisements on smokers' interest in trying e-cigarettes: the roles of product comparison and visual cues. *Tob Control*. 2014 Jul;23(Suppl 3):iii31-iii36.
119. Majmundar A, Unger JB, Cruz TB, Kirkpatrick MG, Allem J-P. Exposure to E-Cigarette Product Placement in Music Videos Is Associated With Vaping Among Young Adults. *Health Educ Behav*. 2021 Apr 6;109019812111003868.
120. D'Angelo H, Patel M, Rose SW. Convenience Store Access and E-cigarette Advertising Exposure Is Associated With Future E-cigarette Initiation Among Tobacco-Naïve Youth in the PATH Study (2013-2016). *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2021;68(4):794–800.
121. Shan L, Azagba S. Longitudinal associations of tobacco-related social media involvement with cigarette and e-cigarette initiation among US adolescents. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul 8;
122. Gorukanti A, Delucchi K, Ling P, Fisher-Travis R, Halpern-Felsher B. Adolescents' attitudes towards e-cigarette ingredients, safety, addictive properties, social norms, and regulation. *Prev Med*. 2017 Jan;94:65–71.
123. Hammond D, Reid JL, Burkhalter R, Rynard VL. E-cigarette Marketing Regulations and Youth Vaping: Cross-Sectional Surveys, 2017-2019. *Pediatrics*. 2020;146(1).
124. McKeganey N, McKeganey N. Visible Vaping: E-Cigarettes and the Further De-Normalization of Smoking. [cited 2021 Nov 9]; Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/iaarm/international-archives-of-addiction-research-and-medicine-iaarm-2-023.php?jid=iaarm>
125. Huang L-L, Baker HM, Meernik C, Ranney LM, Richardson A, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a systematic review. *Tob Control*. 2017 Nov;26(6):709–19.
126. Patten T, De Biasi M. History repeats itself: Role of characterizing flavors on nicotine use and abuse. *Neuropharmacology*. 2020 Jun 1;177:108162.
127. Dai H, Hao J. Flavored Electronic Cigarette Use and Smoking Among Youth. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6):e20162513.
128. Clarke TN, Lusher JM. Willingness to Try Electronic Cigarettes Among UK Adolescents. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 2017 May 4;26(3):175–82.
129. Pepper JK, Ribisl KM, Brewer NT. Adolescents' Interest in Trying Flavored E-Cigarettes. *Tob Control*. 2016 Nov;25(Suppl 2):ii62-ii66.
130. Chen JC. Flavored e-cigarette use and cigarette smoking reduction and cessation—A large national study among young adult smokers. *Subst Use Misuse*. 2018 Oct;53(12):2017–31.
131. Vasiljevic M, Petrescu DC, Marteau TM. Impact of advertisements promoting candy-like flavoured e-cigarettes on appeal of tobacco smoking among children: an experimental study. *Tob Control*. 2016 Dec;25(e2):e107–12.
132. Brown R, Bauld L, de Lacy E, Hallingberg B, Maynard O, McKell J, et al. A qualitative study of e-cigarette emergence and the potential for renormalisation of smoking in UK youth. *Int J Drug Policy*. 2020 Jan;75:102598.

133. Wu YS, Wang MP, Ho SY, Cheung YT, Kwong A, Lai V, et al. Positive perceptions of electronic cigarettes relative to combustible cigarettes are associated with weaker support for endgame policies on combustible cigarettes: A population-based cross-sectional study in Hong Kong. *Tob Induc Dis.* 2019;17:61.
134. West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addict Abingdon Engl.* 2005 Mar;100(3):299–303.
135. Halpern S, Harhay M, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel A, Volpp K. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med.* 2018 May 23;378.
136. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):54–64.
137. Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, Keeney E, Phillippo DM, Munafò MR, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addict Abingdon Engl.* 2021 Oct 11;
138. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(3):e0122544.
139. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 23;7(2):e012680.
140. Kruse GR, Kalkhoran S, Rigotti NA. Use of Electronic Cigarettes Among U.S. Adults With Medical Comorbidities. *Am J Prev Med.* 2017 Jun;52(6):798–804.
141. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, Campagna D, Morjaria JB, Battaglia E, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med.* 2016 Feb;11(1):85–94.
142. Goniewicz ML, Miller CR, Sutanto E, Li D. How effective are electronic cigarettes for reducing respiratory and cardiovascular risk in smokers? A systematic review. *Harm Reduct J.* 2020 Nov 23;17(1):91.
143. Miler JA, Mayer B. Changes in the Frequency of Airway Infections in Smokers Who Switched To Vaping: Results of an Online Survey. *J Addict Res Ther.* 2016 Jan 1;7.
144. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, Puleo R, et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Aug 22;13:2533–42.
145. Salloum RG, Getz KR, Tan ASL, Carter-Harris L, Young-Wolff KC, George TJ, et al. Use of Electronic Cigarettes Among Cancer Survivors in the U.S. *Am J Prev Med.* 2016 Nov;51(5):762–6.
146. Akinboro O, Nwabudike S, Elias R, Balasire O, Ola O, Ostroff JS. Electronic Cigarette Use among Survivors of Smoking-Related Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2019 Dec;28(12):2087–94.
147. Caponnetto P, Polosa R, Auditore R, Minutolo G, Signorelli M, Maglia M, et al. Smoking Cessation and Reduction in Schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial. *Trials.* 2014 Mar 22;15(1):88.
148. Bullen C, Verbiest M, Galea-Singer S, Kurdziel T, Laking G, Newcombe D, et al. The effectiveness and safety of combining varenicline with nicotine e-cigarettes for smoking cessation in people with

mental illnesses and addictions: study protocol for a randomised-controlled trial. BMC Public Health. 2018 May 4;18(1):596.

149. Pratt SI, Sargent J, Daniels L, Santos MM, Brunette M. Appeal of electronic cigarettes in smokers with serious mental illness. Addict Behav. 2016 Aug;59:30–4.

150. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. Int J Environ Res Public Health. 2013 Jan 28;10(2):446–61.

151. Hickling LM, Perez-Iglesias R, McNeill A, Dawkins L, Moxham J, Ruffell T, et al. A pre-post pilot study of electronic cigarettes to reduce smoking in people with severe mental illness. Psychol Med. 2019 Apr;49(6):1033–40.

152. 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.

153. Bianco CL, Pratt SI, Ferron JC, Brunette MF. Electronic Cigarette Use During a Randomized Trial of Interventions for Smoking Cessation Among Medicaid Beneficiaries with Mental Illness. J Dual Diagn. 2019 Jul 3;15(3):184–91.

154. Gilbody S, Peckham E, Bailey D, Arundel C, Heron P, Crosland S, et al. Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2019 May;6(5):379–90.

155. Prochaska JJ, Grana RA. E-cigarette use among smokers with serious mental illness. PloS One. 2014;9(11):e113013.

156. Stein MD, Caviness C, Grimone K, Audet D, Anderson BJ, Bailey GL. An Open Trial of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation Among Methadone-Maintained Smokers. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2016 May;18(5):1157–62.

157. Guillaumier A, Manning V, Wynne O, Gartner C, Borland R, Baker AL, et al. Electronic nicotine devices to aid smoking cessation by alcohol- and drug-dependent clients: protocol for a pilot randomised controlled trial. Trials. 2018 Aug 2;19(1):415.

158. Antwi GO, Rhodes DL. Association between E-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease in non-asthmatic adults in the USA. J Public Health [Internet]. [cited 2021 Dec 27]; Available from: <https://academic.oup.com/jpubhealth/advance-article/doi/10.1093/pubmed/fdaa229/6043301>

159. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ, et al. Association Between E-Cigarette Use and Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Smoking Status: Behavioral Risk Factor Surveillance System 2016 and 2017. Am J Prev Med. 2020;58(3):336–42.

160. Perez MF, Atuegwu NC, Mead EL, Oncken C, Mortensen EM. Adult E-Cigarettes Use Associated with a Self-Reported Diagnosis of COPD. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 16;16(20):E3938.

161. Xie Z, Ossip DJ, Rahman I, Li D. Use of Electronic Cigarettes and Self-Reported Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Adults. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2020 Jun 12;22(7):1155–61.

162. Reddy KP, Schwamm E, Kalkhoran S, Noubary F, Walensky RP, Rigotti NA. Respiratory Symptom Incidence among People Using Electronic Cigarettes, Combustible Tobacco, or Both. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jul 15;204(2):231–4.

163. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med.* 2018 Oct;55(4):455–61.
164. Farsalinos KE, Polosa R, Cibella F, Niaura R. Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319877741.
165. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ, et al. Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease Among Never and Current Combustible-Cigarette Smokers. *Am J Med.* 2019 Aug;132(8):949–954.e2.
166. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc.* 2019 18;8(12):e012317.
167. Rodu B, Plurphanswat N. A re-analysis of e-cigarette use and heart attacks in PATH wave 1 data. *Addiction.* 2020;115(11):2176–9.

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé et de la MILDECA



MISSION INTERMINISTÉRIELLE DE LUTTE CONTRE LES DROGUES ET LES CONDUITES ADDICTIVES MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la santé des populations et
de la prévention des maladies chroniques
Bureau de la prévention des addictions
Affaire suivie par Maria Cardenas et Sylvie Chazalon
maria.cardenas@santé.gouv.fr
sylvie.chazalon@santé.gouv.fr
N° D-20-004600

Paris, le 15 mai 2020

Le Directeur général de la santé
Le Président de la MILDECA

A

Monsieur Franck Chauvin
Président du Haut Conseil de la santé
publique

OBIET : nouvelle actualisation de l'avis et des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique étendus en population générales

En février 2016, le Haut Conseil de la santé publique a actualisé son avis du 25 avril 2014 relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique étendus en population générale.

Cet avis, fondé sur une analyse de la littérature scientifique, émettait des recommandations concernant l'usage de ces produits chez des fumeurs dans une démarche d'arrêt et alertait sur les risques de renormalisation du tabac et d'entrée dans une dépendance à la nicotine avec son corollaire, l'entrée dans le tabagisme chez les adolescents.

Depuis la publication de cet avis, le nombre de vapoteurs a augmenté. Selon le Baromètre Santé, en 2017, 2,7 % des 18-75 ans vapotaient quotidiennement et plus de la moitié de ces vapoteurs étaient des utilisateurs doubles (vapotage, cigarette). Chez les lycéens, on constate une augmentation rapide de l'expérimentation (52% en 2018 contre 35% en 2015) et de l'usage dans le mois précédent l'enquête (16% en 2018 vs 10% en 2015).

La réglementation française de ces produits, issue de la transposition de la Directive 2014/40/UE, a permis de réguler la vente aux mineurs, la publicité ainsi que la composition et l'étiquetage des produits contenant de la nicotine. Ces produits étant notifiés à l'Anses depuis 2016, un volume considérable de données, concernant la composition de ces produits et le comportement du marché, sont désormais disponibles.

En 2019, deux événements majeurs ont mis en alerte les autorités sanitaires : l'épidémie de pneumopathies sévères aux Etats Unis en lien avec le vapotage (2561 cas recensés dans 50 états dont

14 AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP
TÉLÉPHONE : 01 40 56 60 00 - WWW.SOCIAL-SANTÉ.GOUV.FR

55 décès dans 27 états américains, bilan au 27 décembre 2019) et la publication du 7ème rapport sur l'épidémie mondiale de tabagisme de l'Organisation mondiale de la santé. Dans ce rapport, l'OMS affirme que les produits du vapotage ne sont pas sans danger et que leur efficacité dans le sevrage n'est pas clairement démontrée.

Le rapport « Public health consequences of e-cigarettes » de the National Academies of sciences – engineering – medicine, publié en janvier 2018, établit une synthèse des études scientifiques sur le vapotage (plus de 4 200 études répertoriées, dont 800 révisés). Le rapport conclut sur l'état des connaissances à ce jour selon quatre axes : la composition et les émissions de produits du vapotage; leurs effets sur la santé ; l'expérimentation et l'aide à l'arrêt du tabac ; la réduction de risques. Parmi les conclusions du rapport figure l'augmentation du risque d'entrée dans le tabagisme chez les jeunes ayant utilisé la cigarette électronique avec un niveau de preuve substantielle.

Au vu de l'évolution des données scientifiques survenues depuis 2016 et des points d'alerte liés à l'augmentation de la consommation chez les jeunes notamment, nous souhaiterions disposer d'une nouvelle actualisation de l'avis et des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique étendus en population générales, au plus tard d'ici octobre 2020.

Cette actualisation porterait sur les deux aspects traités par l'avis de 2016 :

- le vapotage constitue-il un outil d'aide au sevrage tabagique ? Peut-il être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ? le cas échéant, quel est son rôle dans une stratégie d'arrêt du tabac ? quelles sont les recommandations d'usage ?
- le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs? Existe-t-il un risque que ces produits puissent favoriser une renormalisation de la consommation de tabac ou une dépendance à la nicotine?

Dans le cadre de l'évaluation de la balance bénéfices/risques, vous vous appuyerez notamment sur les travaux de l'ANSES et des plus récentes données scientifiques afin de tenir compte du potentiel de risque inhérent aux produits du vapotage (compositions, émissions).

Le Président de la MILDECA



Nicolas PRISSE

Le Directeur général de la DGS



Jérôme SALOMON

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Membres de la Commission spécialisée « Maladies Chroniques » (CsMC)

- François Alla, vice-président de la commission, pilote du groupe de travail
- Alain Braillon
- Karine Gallopel Morvan
- Pascale Grosclaude
- Chantal Julia

Autres membres du groupe de travail :

- Christian Ben Lakhdar, professeur à l'Université catholique de Lille
- Ivan Berlin, co-responsable du DIU de tabacologie de l'Université Paris Sud-Saclay, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, professeur invité de l'Université de Lausanne
- Antoine Deutsch, département Prévention de l'Institut National du Cancer (INCa)
- François Bourdillon, professeur de santé publique
- Anne-Laurence Le Faou, responsable du centre ambulatoire d'addictologie, maître de conférences des Universités-praticien hospitalier, HEGP, AP-HP Centre-Université de Paris, présidente de la Société francophone de tabacologie
- Viêt Nguyen Thanh, responsable de l'unité Addictions à la direction de la prévention et de la promotion de la santé, Santé Publique France

Secrétariat général du HCSP :

- Marie-France d'ACREMONT, coordinatrice de la Cs-MC

Ce groupe de travail a bénéficié dans ses travaux de l'appui de la société CISAME, consultant mandaté par le HCSP selon la procédure applicable aux marchés publics.

Annexe 3 – Stratégie de recherche documentaire

La recherche documentaire a été réalisée avec l'appui de la société Cisame dans le cadre d'un marché public.

Méthodologie

Première requête et sélection de références

La recherche documentaire avait pour objectif de compléter le rapport de la NASEM (bibliographie jusqu'au 30/8/2017) avec les articles publiés depuis cette recherche. Aussi ce rapport de la NASEM a été pris comme référence, tant pour la période considérée (postérieure à celle de la NASEM) que pour l'équation de recherché (identique).

Suite à la réunion de lancement du 9 octobre 2020, la requête suivante a été faite sur Pubmed :

Période : du 31/08/2017 à aujourd'hui (12 octobre 2020)

Équation : "e-cigarette" OR "e-cigarettes" OR "electronic cigarette" OR "electronic cigarettes" OR "electronic nicotine delivery" OR "electronic nicotine device" OR "vape" OR "vaping" OR "e-liquid" OR "Electronic Cigarettes" [MeSH]

Filtres : Meta-Analysis, Review, Systematic Review.

Le rapport de la NASEM a été pris comme référence, tant pour la période considérée (postérieure à celle de la NASEM) que pour l'équation de recherché (identique).

- Résultat : 388 publications

10 Meta-Analysis

79 Systematic Review

335 Review

Fichier Word « Résultats requête 12oct2020_388 réf » : liste des références classées par date de publications croissante (1^{er} rang) et par ordre alphabétique des auteurs (2nd rang).

- 1^{ère} sélection des références – en privilégiant les méta-analyses et les revues systématiques.

287 références exclues (hors questions de travail)

101 références incluses

- Classement des références selon 5 catégories :

Outil de sevrage et RDR (N=29)

Jeunes (N=18)

Autres populations (N=15)

Représentations et communication (N=15)

Recommandations et politiques (N=24)

Constitution d'un fichier Word unique « Rapport Zotero 5 catégories 16oct2020 »

La requête a été actualisée au 20 octobre 2020.

- Transfert sous Excel des 5 bibliothèques en 5 onglets et regroupées dans un onglet « réf toutes » (Fichier Excel « *articles classés* »)

Ajout du type d'article : méta analysis, systematic review, review

Ajout de l'impact factor 2019 (à partir du Calrivate analytics Incites JCD)

Travail de qualification complémentaire sur le corpus

Conformément au relevé de décisions suite à la réunion du 19 octobre 2020, un travail complémentaire a été effectué sur le corpus constitué en ajoutant des critères de sélection complémentaires visant à qualifier les articles à inclure.

Pour chacune des catégories (cf. les différents onglets du fichier Excel), les colonnes suivantes ont été ajoutées :

- **Catégorie 2**, afin de préciser la Catégorie 1, principale, quand une publication est à la croisée de deux catégories. Par exemple *Bozier et al* sont dans la catégorie 1 « sevrage et RDR » et dans la catégorie 2 « autres populations » car les résultats sont présentés pour la population générale et pour des populations spécifiques.

- **Accessibilité** (de l'article) : en ligne (open access)/payante (ne dispose pas d'accès gratuit ; l'achat sera effectué si au final l'article est retenu)/téléchargé (accès gratuit via le portail *BibliInserm*).

- **Répond à la question** : oui (y compris pour dire qu'il manque de preuves solides) /en partie (le sujet traité recoupe partiellement la question de travail ou n'apporte que des éléments périphériques)/non (articles qui auraient pu ne pas être retenus antérieurement).

- **Résultats** : exposition synthétique des résultats essentiels au regard de la question traitée, à la lecture de l'article ou de l'abstract quand l'article n'est pas accessible dans son intégralité. Précision est faite quand seul l'abstract est accessible.

- **Qualité méthodologique** (ie le processus de sélection des articles est-il bien décrit) : qualification de haute à faible en apportant des précisions. Par exemple : « qualité moyenne (méthode bien décrite mais peu d'études incluses) » ou « qualité haute (méthodologie détaillée mais biais de publication des études incluses observé) » ou encore « qualité haute (méthode CASP et ROBINS-I) ».

- **Conflits auteurs** (selon les indications disponibles dans l'article) : Pas de conflit déclaré (signalé ainsi)/NR (Non renseigné), et indication de l'affiliation du premier auteur.

- **À garder** (au regard des éléments ci-dessus) : oui (qualité suffisante et/ou résultats intéressants)/non/à discuter.

- **DOI** : où est copié le DOI signalé dans la référence.

De plus, un **lien hypertexte** est inséré sur le titre de l'article, renvoyant à la page Pubmed (ou à un autre base bibliographique)

À été également ajoutée une **colonne « source »**, dans laquelle est précisée la base bibliographique d'origine ; item pensé en particulier pour les catégories « Recommandations » et « Représentations » pour lesquelles des bases autres que Pubmed ont été interrogées.

Requêtes complémentaires sur des bases bibliographiques en Sciences Humaines et Sociales sur les représentations et la dé/re-normalisation du tabac

Ainsi qu'il a été convenu également lors de la réunion du 19 octobre 2020, les requêtes suivantes ont été faites :

Sur « Cairn. info » – recherche avancée

- 1^{ère} équation de recherche : (e-cigarette OU cigarette électronique OU vapotage) ET tabac

Filtres : articles ; 3 dernières années.

Résultat : 7 références. Aucune à inclure, hors question de travail

- 2^{ème} équation de recherche : (e-cigarette OU cigarette électronique OU vapotage)

Filtres : articles ; 3 dernières années.

Résultat : 12 références. Aucune à inclure, hors question de travail

Sur PsycInfo

- Équation de recherche : (e-cigarettes or electronic cigarettes or vapor cigarettes or vapes or electronic nicotine delivery device or juul) (Mesh) ;

Filtres : Date de publication : 2017 08 01-2020 10 31 ; Relu par un comité de lecture ; Type de publication: Peer Reviewed Journal

Résultat : 39 références

1^{er} tri sur lecture du résumé : 24 références incluses – 1 doublon avec Pubmed Glasser

2^{ème} tri sur lecture de l'article : 4 articles retenus dans « Représentations » et 2 dans « Recos et Politiques ».

Ont été exclues les publications ne traitant pas des questions de travail, celles relevant d'expression d'opinion ; celles n'apportant pas de résultats étayés sur les questions.

Sur SocIndex

- Équation de recherche : (e-cigarettes or electronic cigarettes or vapor cigarettes or vapes or electronic nicotine delivery device or juul) dans « sujet »

Filtres : Date de publication: 2017 08 01-2020 10 31 ; Revues académiques (relues par un comité de lecture)

Résultat : 190 références

1^{er} tri sur lecture du résumé : 49 incluses

2^{ème} tri sur lecture de l'article : 11 articles retenus dans « Représentations » et 18 dans « Recos et Politiques ».

Ont été exclues les publications ne traitant pas des questions de travail, celles relevant d'expression d'opinion ; celles n'apportant pas de résultats étayés sur les questions.

Après la réunion du 6 novembre 2020, a été effectuée la requête suivante :

Sur Pubmed

("e-cigarette" OR "e-cigarettes" OR "electronic cigarette" OR "electronic cigarettes" OR "electronic nicotine delivery" OR "electronic nicotine device" OR "vape" OR "vaping" OR "e-liquid" OR "Electronic Cigarettes"[MeSH Terms]) AND ("normalization" OR "renormalization" OR "denormalization") AND ("2017/08/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

Résultat : 17 références

Sélection sur lecture du résumé : 11 incluses

Ont été ajoutées deux références signalées par un **membre** du groupe de travail :

Robertson, L., Hoek, J., Blank, M.-L., Richards, R., Ling, P., & Popova, L. (2019). Dual use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and smoked tobacco: A qualitative analysis. *Tobacco Control*, 28(1), 13-19.

Blank, M.-L., Hoek, J., George, M., Gendall, P., Conner, T. S., Thrul, J., Langlotz, T. (2019). An exploration of smoking-to-vaping transition attempts using a "smart" electronic nicotine delivery system. *Nicotine & Tobacco Research*, 21(10), 1339-1346.

Au final, le corpus analysé précisément par la société Cisame est constitué par 66 publications. Elles sont complétées par les références citées par les auteurs.

Annexe 4 - Liste des personnes/structures ayant fourni une contribution écrite

Contributions écrites (réponse au questionnaire en annexe 5) auprès de :

Institutions/ Universités

- Maria Melchior, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique,
- Jean Claude Barthelemy, Université Jean Monnet Saint-Étienne, France,
- Véronique Regnier Desnois, Université de Saint Etienne, coordinatrice de l'Institut Universitaire PRESAGE,
- Stanislas Spilka, OFDT,
- Estelle Lavie, Haute Autorité de Santé

Contributeurs anglophones :

- Janet Hoek, University of Otago, New Zealand, professor of Public Health
- Moon Tang, New York University School of Medicine, professor of Environmental Medicine, Pathology, and Medicine
- Stanton Glantz, professor of Medicine (retired) and founding director, Center for Tobacco Control Research and Education, University of California San Francisco

Association et structures d'Addictologie :

- Contribution commune :
 - Fédération Française d'Addictologie
 - Association Addictions France
 - Association Française de Psycho-Addictologie
 - Réseau des Etablissements de Santé pour la Prévention des Addictions (Respadd)
Répondant : Docteur Hervé MARTINI, Secrétaire Général d'Association Addictions France et représentant d'Association Addictions France auprès de la Fédération Française d'Addictologie.
- Collège National Universitaire des Enseignants d'Addictologie (CUNEA) - Pr Henri-Jean Aubin, PU-PH de Psychiatrie-Addictologie, Paul Brousse AP-HP, Inserm 1018, CESP, AP-HP. Université Paris Saclay, Villejuif. Relecture : Professeur Olivier Cottencin, Président du CUNEA, Université de Lille - CHU de Lille, INSERM U-1172. Pr Alain Dervaux, CHU Amiens, Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMR 1247.

Association et structures dédiées à la Vape

- SOVAPE, association de promotion de la réduction de risques du tabagisme en axant particulièrement son regard et ses actions sur le vapotage- Nathalie DUNAND, Présidente
- AIDUCE (Association Indépendante Des Utilisateurs de Cigarettes Electroniques) - Claude BAMBERGER, Président.
- FIVAPE (Fédération Interprofessionnelle de la vape) qui réunit l'ensemble des métiers de la filière du vapotage en France, des fabricants aux distributeurs - Jean MOIROUD, Président.

Annexe 5 – Trame indicative de contribution



QUESTIONNAIRE

La personne auditionnée -comme toute personne apportant son concours au Haut Conseil de la santé publique- susceptible d'avoir un lien d'intérêts privé ou public constitutif d'un conflit d'intérêts avec l'objet de la saisine en informe le HCSP.

La personne auditionnée est également **soumise à une obligation de confidentialité**, qui couvre l'ensemble de la démarche.

Le HCSP s'engage à préserver le caractère confidentiel des informations données par l'intéressé dans le cadre de la présente audition

Le Haut Conseil de santé publique est saisi par la Direction Générale de la santé pour actualiser l'avis de 2016 relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique

Date:

Nom(s) et qualité de la ou des personne(s) remplissant le questionnaire :

Présentation de la personne, de ses fonctions et missions,

Pourriez-vous vous présenter ainsi que la structure où vous travaillez ?

Avez-vous d'éventuels liens d'intérêt avec le sujet (cf document joint) :

1. Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ? Le cas échéant, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac ?
 - Quels sont les arguments allant dans un sens d'une réponse positive, ceux d'une réponse négative et votre conclusion sur ces questions :
 - Quelles sont les références principales à l'appui de votre réponse ?
 - Quelles sont les recommandations concrètes que vous proposeriez ?
2. Est-ce que le vapotage peut être considéré comme un outil de réduction des risques du tabac ?
 - Quels sont les arguments allant dans un sens d'une réponse positive, ceux d'une réponse négative et votre conclusion sur cette question :
 - Quelles sont les références principales à l'appui de votre réponse ?

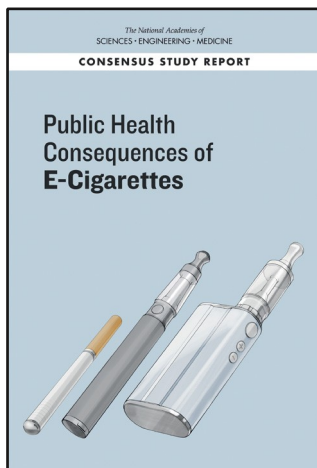
61/148

- Quelles sont les recommandations concrètes que vous proposeriez ?
3. Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour des jeunes non fumeurs ?
- Quels sont les arguments allant dans un sens d'une réponse positive, ceux d'une réponse négative et votre conclusion sur cette question :
 - Quelles sont les références principales à l'appui de votre réponse ?
 - Quelles sont les recommandations concrètes que vous proposeriez ?
4. Existe-il un risque que ces produits puissent favoriser une renormalisation de la consommation de tabac ?
- Quels sont les arguments allant dans un sens d'une réponse positive, ceux d'une réponse négative et votre conclusion sur cette question ?
 - Quelles sont les références principales à l'appui de votre réponse ?
 - Quelles sont les recommandations concrètes que vous proposeriez ?
5. Avez-vous d'autres éléments ou propositions à ajouter ? Est-ce que vous souhaitez porter à notre connaissance des références, publications ou retour d'expériences non publiées

Annexe 6 – Synthèse des conclusions du National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

PUBLIC HEALTH CONSEQUENCES OF E-CIGARETTES

CONCLUSIONS BY LEVEL OF EVIDENCE January 2018



In the report *Public Health Consequences of E-Cigarettes*, an expert committee of the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine presents 47 conclusions related to outcomes of e-cigarettes, including their key constituents, human health effects, initiation and cessation of combustible tobacco cigarette use, and harm reduction.

The conclusions below are organized by level of evidence (with each level of evidence defined on page 2).

To see the conclusions organized by outcomes and to read the full report and related resources, please visit nationalacademies.org/eCigHealthEffects.

CONCLUSIVE EVIDENCE

Conclusion 3-1. There is *conclusive evidence* that e-cigarette use increases airborne concentrations of particulate matter and nicotine in indoor environments compared with background levels.

Conclusion 4-1. There is *conclusive evidence* that exposure to nicotine from e-cigarettes is highly variable and depends on product characteristics (including device and e-liquid characteristics) and how the device is operated.

Conclusion 5-1. There is *conclusive evidence* that in addition to nicotine, most e-cigarette products contain and emit numerous potentially toxic substances.

Conclusion 5-2. There is *conclusive evidence* that other than nicotine, the number, quantity, and characteristics of potentially toxic substances emitted from e-cigarettes are highly variable and depend on product characteristics (including device and e-liquid characteristics) and how the device is operated.

Conclusion 14-1. There is *conclusive evidence* that e-cigarette devices can explode and cause burns and projectile injuries. Such risk is significantly increased when batteries are of poor quality, stored improperly, or modified by users.

Conclusion 14-2. There is *conclusive evidence* that intentional or accidental exposure to e-liquids (from drinking, eye contact, or dermal contact) can result in adverse health effects including but not limited to seizures, anoxic brain injury, vomiting, and lactic acidosis.

Conclusion 14-3. There is *conclusive evidence* that intentionally or unintentionally drinking or injecting e-liquids can be fatal.

Conclusion 18-1. There is *conclusive evidence* that completely substituting e-cigarettes for combustible tobacco cigarettes reduces users' exposure to numerous toxicants and carcinogens present in combustible tobacco cigarettes.

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

SUBSTANTIAL EVIDENCE

Conclusion 4-2. There is *substantial evidence* that nicotine intake from e-cigarette devices among experienced adult e-cigarette users can be comparable to that from combustible tobacco cigarettes.

Conclusion 5-3. There is *substantial evidence* that except for nicotine, under typical conditions of use, exposure to potentially toxic substances from e-cigarettes is significantly lower compared with combustible tobacco cigarettes.

Conclusion 5-4. There is *substantial evidence* that e-cigarette aerosol contains metals. The origin of the metals could be the metallic coil used to heat the e-liquid, other parts of the e-cigarette device, or e-liquids. Product characteristics and use patterns may contribute to differences in the actual metals and metal concentrations measured in e-cigarette aerosol.

Conclusion 7-1. There is *substantial evidence* that e-cigarette aerosols can induce acute endothelial cell dysfunction, although the long-term consequences and outcomes on these parameters with long-term exposure to e-cigarette aerosol are uncertain.

Conclusion 7-2. There is *substantial evidence* that components of e-cigarette aerosols can promote formation of reactive oxygen species/oxidative stress. Although this supports the biological plausibility of tissue injury and disease from long-term exposure to e-cigarette aerosols, generation of reactive oxygen species and oxidative stress induction is generally lower from e-cigarettes than from combustible tobacco cigarette smoke.

Conclusion 8-1. There is *substantial evidence* that e-cigarette use results in symptoms of dependence on e-cigarettes.

Conclusion 9-2. There is *substantial evidence* that heart rate increases shortly after nicotine intake from e-cigarettes.

Conclusion 10-4. There is *substantial evidence* that some chemicals present in e-cigarette aerosols (e.g., formaldehyde, acrolein) are capable of causing DNA damage and mutagenesis. This supports the biological plausibility that long-term exposure to e-cigarette aerosols could increase risk of cancer and adverse reproductive outcomes. Whether or not the levels of exposure are high enough to contribute to human carcinogenesis remains to be determined.

Conclusion 16-1. There is *substantial evidence* that e-cigarette use increases risk of ever using combustible tobacco cigarettes among youth and young adults.

Conclusion 18-2. There is *substantial evidence* that completely switching from regular use of combustible tobacco cigarettes to e-cigarettes results in reduced short-term adverse health outcomes in several organ systems.

LEVELS OF EVIDENCE DEFINED

Conclusive evidence: There are many supportive findings from good-quality controlled studies (including randomized and non-randomized controlled trials) with no credible opposing findings. A firm conclusion can be made, and the limitations to the evidence, including chance, bias, and confounding factors, can be ruled out with reasonable confidence.

Substantial evidence: There are several supportive findings from good-quality observational studies or controlled trials with few or no credible opposing findings. A firm conclusion can be made, but minor limitations, including chance, bias, and confounding factors, cannot be ruled out with reasonable confidence.

Moderate evidence: There are several supportive findings from fair-quality studies with few or no credible opposing findings. A general conclusion can be made, but limitations, including chance, bias, and confounding factors, cannot be ruled out with reasonable confidence.

Limited evidence: There are supportive findings from fair-quality studies or mixed findings with most favoring one conclusion. A conclusion can be made, but there is significant uncertainty due to chance, bias, and confounding factors.

Insufficient evidence: There are mixed findings or a single poor study. No conclusion can be made because of substantial uncertainty due to chance, bias, and confounding factors.

No available evidence: There are no available studies; health endpoint has not been studied at all. No conclusion can be made.

MODERATE EVIDENCE

Conclusion 8-2. There is *moderate evidence* that risk and severity of dependence are lower for e-cigarettes than combustible tobacco cigarettes.

Conclusion 8-3. There is *moderate evidence* that variability in e-cigarette product characteristics (nicotine concentration, flavoring, device type, and brand) is an important determinant of risk and severity of e-cigarette dependence.

Conclusion 9-3. There is *moderate evidence* that diastolic blood pressure increases shortly after nicotine intake from e-cigarettes.

Conclusion 11-4. There is *moderate evidence* for increased cough and wheeze in adolescents who use e-cigarettes and an association with e-cigarette use and an increase in asthma exacerbations.

Conclusion 16-2. Among youth and young adult e-cigarette users who ever use combustible tobacco cigarettes, there is *moderate evidence* that e-cigarette use increases the frequency and intensity of subsequent combustible tobacco cigarette smoking.

Conclusion 17-2. There is *moderate evidence* from randomized controlled trials that e-cigarettes with nicotine are more effective than e-cigarettes without nicotine for smoking cessation.

Conclusion 17-4. While the overall evidence from observational trials is mixed, there is *moderate evidence* from observational studies that more frequent use of e-cigarettes is associated with an increased likelihood of cessation.

Conclusion 18-5. There is *moderate evidence* that second-hand exposure to nicotine and particulates is lower from e-cigarettes compared with combustible tobacco cigarettes.

LIMITED EVIDENCE

Conclusion 3-2. There is *limited evidence* that e-cigarette use increases levels of nicotine and other e-cigarette constituents on a variety of indoor surfaces compared with background levels.

Conclusion 5-5. There is *limited evidence* that the number of metals in e-cigarette aerosol could be greater than the number of metals in combustible tobacco cigarettes, except for cadmium, which is markedly lower in e-cigarettes compared with combustible tobacco cigarettes.

Conclusion 9-4. There is *limited evidence* that e-cigarette use is associated with a short-term increase in systolic blood pressure, changes in biomarkers of oxidative stress, increased endothelial dysfunction and arterial stiffness, and autonomic control.

Conclusion 10-2. There is *limited evidence* from in vivo animal studies using intermediate biomarkers of cancer to support the hypothesis that long-term e-cigarette use could increase the risk of cancer; there is no available evidence from adequate long-term animal bioassays of e-cigarette aerosol exposures to inform cancer risk.

Conclusion 10-3. There is *limited evidence* that e-cigarette aerosol can be mutagenic or cause DNA damage in humans, animal models, and human cells in culture.

Conclusion 11-2. There is *limited evidence* for improvement in lung function and respiratory symptoms among adult smokers with asthma who switch to e-cigarettes completely or in part (dual use).

Conclusion 11-3. There is *limited evidence* for reduction of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations among adult smokers with COPD who switch to e-cigarettes completely or in part (dual use).

LIMITED EVIDENCE (CONTINUED)

Conclusion 11-5. There is *limited evidence* of adverse effects of e-cigarette exposure on the respiratory system from animal and in vitro studies.

Conclusion 12-1. There is *limited evidence* suggesting that switching to e-cigarettes will improve periodontal disease in smokers.

Conclusion 12-2. There is *limited evidence* suggesting that nicotine- and non-nicotine-containing e-cigarette aerosol can adversely affect cell viability and cause cell damage of oral tissue in non-smokers.

Conclusion 16-3. Among youth and young adult e-cigarette users who ever use combustible tobacco cigarettes, there is *limited evidence* that e-cigarette use increases, in the near term, the duration of subsequent combustible tobacco cigarette smoking.

Conclusion 17-1. Overall, there is *limited evidence* that e-cigarettes may be effective aids to promote smoking cessation.

INSUFFICIENT EVIDENCE

Conclusion 9-5. There is *insufficient evidence* that e-cigarette use is associated with long-term changes in heart rate, blood pressure, and cardiac geometry and function.

Conclusion 13-2. There is *insufficient evidence* whether or not maternal e-cigarette use affects fetal development.

Conclusion 17-3. There is *insufficient evidence* from randomized controlled trials about the effectiveness of e-cigarettes as cessation aids compared with no treatment or to Food and Drug Administration–approved smoking cessation treatments.

Conclusion 18-4. There is *insufficient evidence* that e-cigarette use changes short-term adverse health outcomes in several organ systems in smokers who continue to smoke combustible tobacco cigarettes (dual users).

NO AVAILABLE EVIDENCE

Conclusion 9-1. There is *no available evidence* whether or not e-cigarette use is associated with clinical cardiovascular outcomes (coronary heart disease, stroke, and peripheral artery disease) and subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness and coronary artery calcification).

Conclusion 10-1. There is *no available evidence* whether or not e-cigarette use is associated with intermediate cancer endpoints in humans. This holds true for e-cigarette use compared with use of combustible tobacco cigarettes and e-cigarette use compared with no use of tobacco products.

Conclusion 11-1. There is *no available evidence* whether or not e-cigarettes cause respiratory diseases in humans.

Conclusion 13-1. There is *no available evidence* whether or not e-cigarettes affect pregnancy outcomes.

Conclusion 18-3. There is *no available evidence* whether or not long-term e-cigarette use among smokers (dual use) changes morbidity or mortality compared with those who only smoke combustible tobacco cigarettes.

TO READ THE FULL REPORT AND VIEW RELATED RESOURCES, PLEASE VISIT
NATIONALACADEMIES.ORG/ECIGHEALTHEFFECTS

Annexe 7- Recommandations à l'étranger

Présentation de la prévalence du tabac et de la cigarette électronique et recommandations d'usage dans plusieurs pays.

Le choix des pays s'est fait en considérant :

- une certaine comparabilité dans les systèmes politiques et de santé,
- une diversité des situations quant à la consommation de tabac et d'utilisation de la cigarette électronique, ainsi que de la législation et réglementation en vigueur.

Ont donc été retenus le Canada, les États-Unis, la Nouvelle-Zélande, l'Australie, la France, l'Angleterre, l'Italie, l'Allemagne et l'Uruguay¹⁴.

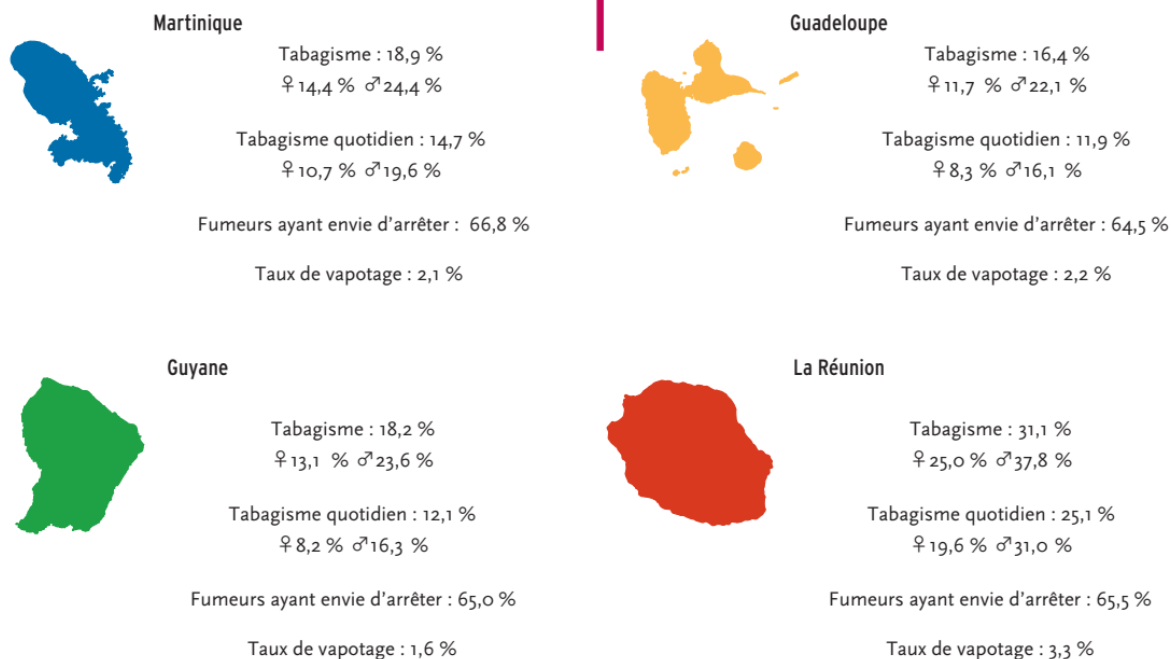
Prévalence du tabagisme et du vapotage dans les pays étudiés (tableau synoptique)

	Tabagisme		Vapotage	
	Adultes	Jeunes	Adultes	Jeunes
Canada (2019)	12 % des + de 15 ans	5 % des 15-19 ans	5 % des + de 15 ans 3 % des + de 25 ans	15 % des 15-19 ans
États-Unis (2018)	13,7 % des + de 18 ans	5,8 % des 15-18 ans	3,2 % des + 18 ans	27,5 % des 15-18 ans
Nouvelle Zélande (2018-2019)	14,2 %	3,8 % des 15-17 ans	3,2 % des + 15 ans	1,7 % des 15-17 ans
Australie (2019)	11,6 % des + de 18 ans	1,9 % des 14-17 ans	2,5 % des + 14 ans	
France (2019)	30,4% des 18-75 ans 24 % (tabagisme quotidien)	17,5 % des 15-18 ans	4,4 % des 18-75 ans	16,6 % des 15-18 ans
Angleterre (2020)	15 %	5 % des 11-15 ans	5 à 7 %	5 % des 11-18 ans
Allemagne (2019)	22,5 % des + de 15 ans	5,6 % des 12-17 ans	1,7 % des + 18 ans	4,1 % des 12-17 ans

¹⁴ Des informations complémentaires sur l'ensemble des pays sont disponibles dans le rapport 2019 de l'OMS suivant : WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use.
<https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019>

Italie (2018)	23,3 % de la population	19,8 % des 13-15 ans	0,2 % des + 15 ans	17,5 % des 13-15 ans
Uruguay (2016-2017)	21,6 % des + de 15 ans	10,3 % des 15-24 ans	0,2 % des + 15 ans	

CHIFFRES CLÉS/INDICATEURS PRINCIPAUX PARMI LES 15-75 ANS



Andler R., Richard J.-B., Nguyen-Thanh V. *Baromètre santé DOM 2014. Tabagisme et usage d'e-cigarette*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2016 : 14 p[8]

Réglementation en vigueur relative à la cigarette électronique (présentation synthétique)

Pays	Vente	Lieux	Publicité	Arômes	Taxes
Canada ¹⁵	Interdite aux - de 18 ans, - de 19 ans ou - de 21 ans selon les provinces ou territoires ¹⁶	Les interdictions varient selon les provinces et territoires (le plus souvent, interdiction dans les lieux publics fermés).	Interdiction de publicités qui rendent la cigarette électronique attrayante pour les jeunes (dont les publicités pour les arômes) et pour le vapotage comme représentatif d'un style de vie. Publicité autorisée lorsqu'elle est expressément adressée à un adulte (par courrier, en point de vente...).	Pas de restriction au niveau étatique, mais lois provinciales : interdiction des arômes en Nouvelle-Ecosse, arômes uniquement disponibles dans les boutiques spécialisées en Colombie-Britannique...	20% en Colombie-Britannique et en Alberta
Etats-Unis	- 21 ans	Chaque Etat, juridiction ou ville peut réguler l'usage du vapotage ¹⁷ .	Autorisée CNN, CBS, WarnerMedia et Viacom n'acceptent plus les	Autorisation de vente des cartouches aromatisées au tabac et au menthol	Aucune taxe fédérale (harmonisation)

¹⁵ Les réglementations provinciales diffèrent sur de nombreux sujets. Cf "Cross Canada vaping regulations update": March. <http://ccentral.ca/cross-canada-vaping-regulations-update-march/#>

¹⁶ Les mineurs de moins de 19 ans ne peuvent pas acheter de produits du vapotage au Nouveau-Brunswick, en Nouvelle-Ecosse, à Terre-Neuve, au Yukon. L'âge légal est de 21 ans sur l'Île-du-Prince-Edouard.

¹⁷ American Nonsmokers' Rights Foundation (ANRF). States and Municipalities with Laws Regulating Use of Electronic Cigarettes. 15/08/2020. <https://no-smoke.org/wp-content/uploads/pdf/ecigslaws.pdf>

		Quatre Etats n'ont aucune réglementation sur le vapotage en intérieur (que ce soit au niveau étatique ou local) : le Nebraska, le Nevada, Rhode Island et le Tennessee.	publicités émanant d'entreprises de vapotage.	(épiceries, stations-services...).	fédérale prévue dans le HR 2339)
				Tous les autres arômes sont soumis à une autorisation de mise sur le marché de la FDA et vendus uniquement dans des lieux dédiés et interdits aux mineurs.	Chaque Etat impose ses propres taxes ¹⁸ .
Nouvelle-Zélande	Interdite aux - de 18 ans	Interdit dans les bâtiments et terrains des écoles et de centres de la petite enfance. Interdit dans les locaux et lieux de travail agréés (les «locaux agréés» sont les bars, les restaurants, les cafés, les clubs sportifs et les casinos ; les «lieux de travail» sont les bureaux, les usines, les entrepôts, les cantines de travail et les salles «smoko»).	Autorisée uniquement dans les « vape shops »	Avec nicotine : Limités sauf dans les vape shops Sans nicotine : pas de restriction.	Aucune
Australie	Interdite aux - de 18 ans	Interdit partout (comme le tabac) sauf en Australie Occidentale	Vapotage avec nicotine illégal, e-cigarettes uniquement disponibles sur ordonnance		

¹⁸ Site Vaping360. Vaping taxes in the United States and around the world. 11/11/2020. <https://vaping360.com/learn/tax-rates-on-vaping-products/#vaping-taxes-in-the-united-states>

France	Interdite aux - de 18 ans	Interdiction dans les établissements scolaires et les établissements destinés à l'accueil, à la formation et à l'hébergement des mineurs, dans les moyens de transport collectif fermés ainsi que dans les lieux de travail fermés et couverts à usage collectif. En principe, il n'est pas interdit de vapoter dans les autres lieux ouverts au public (restaurants, bars...). Toutefois, les responsables des lieux restent libres d'interdire ou pas l'usage de la cigarette électronique.	Interdite	Pas de restriction	TVA de 20% (comme le tabac)
Angleterre	Interdite aux - de 18 ans	Autorisé dans les lieux publics ouverts et fermés Interdiction en présence de mineurs dans un véhicule	Publicité interdite dans les journaux, magazines, périodiques et médias en ligne. Autorisation de publier des allégations factuelles sur les sites des distributeurs	Pas de restriction	TVA de 20% si produit de consommation TVA de 5% si médicament
Allemagne	Interdite aux - de 18 ans	Pas de réglementation fédérale La plupart des entreprises de transport public ne permettent pas le vapotage. Restrictions différentes selon les « Länder » : par exemple, en	Interdite dans les médias (journaux - sauf s'ils sont destinés aux professionnels du tabac -, radio, télévision, Internet) mais autorisée sur les	Pas de restriction	Aucune

		Hesse, interdiction de vapoter partout où il est interdit de fumer (bars et restaurants) ; en Basse-Saxe, le vapotage est autorisé dans ces mêmes endroits alors que la cigarette y est interdite.	panneaux d'affichage et au cinéma		
Italie	Interdite aux - de 18 ans	Vapotage interdit dans les écoles et à proximité	Interdite	Pas de restriction	0,08€ par mL pour les liquides contenant de la nicotine, 0,04€ par mL quand il n'y a pas de nicotine + 22% de TVA
Uruguay	Vapotage interdit à tous et partout (achat en ligne pour un usage privé seulement)				

Présentation développée par pays

Pays	Mesures	Recommandations						
Canada ➤ Baisse du tabagisme et hausse du vapotage <table><tr><th>Tabac*</th><th>Vape*</th></tr><tr><td>12 % des adultes</td><td>5 % des 15 ans et +</td></tr><tr><td>5 % des 15-19 ans</td><td>15 % des 15-19 ans et des 20-24 ans</td></tr></table>	Tabac*	Vape*	12 % des adultes	5 % des 15 ans et +	5 % des 15-19 ans	15 % des 15-19 ans et des 20-24 ans	Des réglementations sur les produits du vapotage calquées sur celles sur le tabac En 2009, Santé Canada a publié un avis contre les produits contenant de la nicotine, faute de preuves suffisantes de leur innocuité. Dès 2015, le Québec a assujéti les cigarettes électroniques aux mêmes dispositions réglementaires que le tabac (loi 44 du 26 novembre 2015). Faisant suite aux recommandations de l’Association Canadienne de Santé Publique (ACSP) de mars 2018, la Loi sur le tabac et les produits du vapotage (LTPV) est entrée en vigueur en mai 2018 ; elle vient remplacer la loi sur le tabac existante en y ajoutant les produits du vapotage¹⁹. Son objectif est de protéger la population de la dépendance à la nicotine et des incitations à utiliser les produits du tabac, et en particulier les jeunes pour ce qui est de l’usage des produits du vapotage. Les principaux éléments de la LTPV relatifs aux produits du vapotage sont : - Interdiction de vendre ou de donner des produits de vapotage aux personnes âgées de moins de 18 ans ;	En juin 2019, réagissant aux résultats d’une étude publiée dans le <i>British Medical Journal</i> qui révélait une forte augmentation du tabagisme et du vapotage chez les jeunes entre 2017 et 2018 [123], la Société Canadienne du Cancer (SCC) a appelé les gouvernements provinciaux à agir de façon immédiate en augmentant à 21 ans l’âge légal d’achat des produits du tabac et du vapotage, en interdisant les produits aromatisés, presse l’Alberta et la Saskatchewan à adopter une politique en la matière et incite l’Ontario à en interdire la publicité. La SCC recommande également que le gouvernement fédéral agisse rapidement pour adopter une réglementation limitant la publicité sur les produits du vapotage et qu’il impose des restrictions à l’utilisation des arômes²². Après l’épidémie de maladies pulmonaires qui a sévi en 2019 aux États-Unis, l’Agence de la santé
Tabac*	Vape*							
12 % des adultes	5 % des 15 ans et +							
5 % des 15-19 ans	15 % des 15-19 ans et des 20-24 ans							

19 Gouvernement du Canada. Comment le vapotage est réglementé au niveau fédéral. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/tabagisme-et-tabac/vapotage/securite-reglementation-produits.html>

22 Société Canadienne du Cancer, Communiqué de presse du 20 juin 2019. <https://www.cancer.ca/fr-ca/about-us/for-media/media-releases/national/2019/youth-vaping/?region=qc>

3 % des plus de 25 ans		- Interdiction de vendre des produits de vapotage conçus afin de susciter l'intérêt des jeunes ; - Attribution du pouvoir au gouvernement fédéral d'élaborer des règlements concernant : • les rapports que doit soumettre l'industrie ; • les normes de fabrication ; • l'étiquetage des produits et des emballages (par exemple, les mises en garde sur la santé) ; • l'interdiction d'utiliser certains ingrédients et arômes ; • la promotion des produits de vapotage. Plusieurs règlements ont été pris en vertu de cette loi : - <u>Règlement sur l'étiquetage et l'emballage des produits de vapotage</u> (DORS/2019-353)²⁰ - <u>Règlement sur la Promotion des produits de vapotage</u> (DORS/2020-143)²¹ - <u>Règlement soustrayant certains produits de vapotage régis par la Loi sur les aliments et drogues à l'application de la Loi sur le tabac et les produits de vapotage</u> (DORS/2018-133)	publicque du Canada (Santé Canada) a émis plusieurs recommandations²³ : - Les personnes qui ne fument pas, les personnes enceintes et les jeunes ne devraient pas vapoter. - Santé Canada met particulièrement en garde les jeunes sur le fait que le vapotage comporte des risques pour la santé et que les effets potentiels à long terme du vapotage demeurent inconnus - L'Agence recommande de surveiller l'apparition des symptômes de maladie pulmonaire et de contacter son médecin en cas de doute. L'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), devant l'évolution rapide du marché de la cigarette électronique, appuie la politique de Santé Canada et recommande de documenter ce phénomène en mouvement pour revoir régulièrement et fréquemment la pertinence des
-------------------------------	--	--	---

20 Règlement sur l'étiquetage et l'emballage des produits de vapotage (justice.gc.ca). <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2019-353/index.html>

21 Règlement sur la promotion des produits de vapotage (justice.gc.ca). <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2020-143/index.html>

23 Santé Canada, Mise en garde de Santé Canada concernant un risque possible de maladie pulmonaire lié aux produits de vapotage. 04/09/2019. <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70919a-fra.php>

		mesures en fonctions de l'état d'avancement des connaissances ²⁴ .
États-Unis ➤ Baisse du tabagisme et augmentation du vapotage²⁵	Un durcissement des réglementations après l'épidémie de maladies pulmonaires de 2019²⁶ Considérés avant 2016 comme un produit médical, les e-cigarettes et autres produits de vapotage sont depuis 2016 pris en charge et encadrés par la Food and Drug Administration (FDA) et sont soumis aux mêmes restrictions de vente, de distribution et de publicité que le tabac – le vapotage étant devenu en 2014 plus fréquent que l'usage de tabac « conventionnel » chez les jeunes. En décembre 2019, la loi <i>Tobacco 21</i> interdit la vente des produits du tabac – dont les produits du vapotage – aux moins de 21 ans (auparavant, l'interdiction de vente concernait les moins de 18 ans)²⁷. En janvier 2020, la FDA présente des orientations pour freiner la vente de produits de vapotage parfumés aux jeunes, avec obligations pour les fabricants	Le 4 février 2020, plus de 70 associations nationales ou étatiques de tous horizons (American Heart Association, American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, Children's Winsconsin, Catholic Health Association of the United-States, American Federation of Teachers...) ont interpellé la Chambre des Représentants pour exprimer leur soutien au <i>HR 2339</i>. Elles alertent en particulier sur le rôle joué par les arômes dans la diffusion des produits du vapotage auprès des jeunes³¹. En mars 2020, l'American Academy of Pediatrics et 12 autres associations ont présenté un

24 Institut national de santé publique du Québec, Mémoire déposé à Santé Canada en mai 2019.

https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2553_mesures_accessibilite_attrait_produit_de_vapotage_jeunes.pdf

25 La prévalence varie fortement selon le sexe, l'âge, la race et le niveau de pauvreté. <https://www.cdc.gov/nchs/images/databriefs/351-400/db365-fig2.png>

26 Les réglementations fédérales sont précédées de réglementations dans les différents États, voir municipalités :

En avril 2019, 13 États, 2 territoires et 841 municipalités interdisent l'usage de la e-cigarette dans 100 % des espaces publics sans fumée ;

En juin 2019, San Francisco (Californie) est la première ville à interdire la vente des e-cigarettes ;

En septembre 2019, le Michigan est le premier État à interdire la vente des e-cigarettes parfumées (suivi par la Californie, le Massachusetts et New York).

Pour obtenir un aperçu des lois et dispositions réglementaires en vigueur dans les différents États, voir Bhalerao et al. (2019) : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-019-1204-y/tables/3>

²⁷ FDA, Tobacco 21 : <https://www.fda.gov/tobacco-products/retail-sales-tobacco-products/tobacco-21>

³¹ American Dental Association, Courrier à la Chambre des Représentants, 04/02/2020 :

https://www.ada.org/~media/ADA/Advocacy/Files/200204_116hr2339_house_tobacco_coalition.pdf?la=en

Tabac*	Vape*	de présenter avant le 9 septembre 2020 ²⁸ un dossier d'examen préalable à la mise sur le marché (les produits restant sur le marché pendant un an après cette date, le temps de se voir approuvés ou refusés) ²⁹ .	mémoire à la Cour d'appel des États-Unis pour contester la décision de la FDA de repousser à septembre 2020 la date limite pour le dépôt des dossiers d'examen préalable à la mise sur le marché des produits du vapotage ³² .
13,7 % des 18 ans et +	3,2 % des 18 ans et +	Le 28 février 2020, le <i>HR 2339, Protecting American Lungs and Reversing the Youth Tobacco Epidemic Act of 2020</i> a été adopté à la Chambre des Représentants. Il interdit la vente de produits de vapotage aromatisés (y compris les cigarettes mentholées), impose une taxe sur la nicotine des e-cigarettes et propose la mise en place d'un programme d'éducation à la santé. La loi n'a pas été pour le moment approuvée par le Sénat ³⁰ .	
5,8 % des 15-18 ans	27,5 % des 15-18 ans		
* CDC (2018)			
Nouvelle Zélande		Une politique pragmatique : limiter l'accès aux jeunes tout en favorisant l'accès aux fumeurs	Le vapotage étant considéré par le Gouvernement néo-zélandais comme un moyen de réduction des risques pour les fumeurs, l'objectif est de limiter l'attractivité pour les jeunes, tout en conservant l'attractivité pour les fumeurs qui souhaitent trouver une solution de sevrage.
➤ Baisse du tabagisme et faible hausse du vapotage		En 1990, le <i>Smoke-free Environments Act</i> (SFEA) encadre la publicité et la commercialisation des produits du tabac, leur composition et les lieux où leur consommation est autorisée ou interdite ³⁴ . Le <i>Smoke-free Environments Regulations 2007</i> définit les exigences en matière d'étiquetage des emballages (y compris les mises en garde sanitaires illustrées) ³⁵ .	La mise à jour du SFEA en novembre 2020 répond aux recommandations émises en avril 2020 par le

²⁸ Le délai initial – mai 2020 – a été repoussé devant la poussée mondiale de l'épidémie de Covid-19.

²⁹ FDA, janvier puis avril 2020. Enforcement Priorities for Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) and Other Deemed Products on the Market Without Premarket Authorization (Revised): <https://www.fda.gov/media/133880/download>

³⁰ Summary: H.R.2339 — 116th Congress (2019-2020): <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/2339>

³² American Public Health Association. Appeal from the United States District Court for the District of Maryland. 03/03/2020. https://www.apha.org/-/media/files/pdf/advocacy/briefs/200227_aap_v_fda_tobacco.ashx?la=en&hash=7AC52BA7047FB4C8AC4C04EE4F4E9C10DA4B4D58

³⁴ Parliament Counsel Office, New Zealand Legislation. Smoke-free Environments Act 1990. <http://www.legislation.govt.nz/act/public/1990/0108/latest/DLM223191.html>

³⁵ Parliament Counsel Office, New Zealand Legislation. Smoke-free Environments Regulations 2007. <http://www.legislation.govt.nz/regulation/public/2007/0039/latest/DLM427193.html>

<table><tr><th>Tabac*</th><th>Vape*</th></tr><tr><td>14,2 % des adultes</td><td>3,2 % des 15 ans et +</td></tr><tr><td>3,8 % des 15-17 ans</td><td>1,7 % des 15-17 ans</td></tr></table> * Données 2018-2019 du ministère de la Santé néo-zélandais³³	Tabac*	Vape*	14,2 % des adultes	3,2 % des 15 ans et +	3,8 % des 15-17 ans	1,7 % des 15-17 ans	En 2011, le <i>Smokefree Aotearoa 2025</i> établit comme objectif de réduire la prévalence du tabagisme et la disponibilité du tabac à un niveau minimal, pour éliminer le tabagisme d’ici à 2025³⁶. - Acceptation des produits de la vape comme outils de sevrage tabagique ; - Mise en place par le ministère de la Santé du site www.vapingfacts.health.nz pour informer sur la réduction des risques par la vape par rapport au tabagisme. En novembre 2020, le <i>Smokefree Environments and Regulated Products (Vaping) Amendment Act</i> met à jour le SFEA pour englober tous les produits réglementés (dont ceux de la vape). Cette loi d'amendement établit un équilibre entre la garantie que les produits de vapotage sont disponibles pour les fumeurs qui souhaitent passer à une alternative moins nocive et la garantie que ces produits ne sont pas commercialisés ou vendus aux jeunes³⁷ : - Vape interdite dans les lieux interdits au tabac ; - Extension des restrictions sur la publicité, vente, distribution aux produits de la vape : interdit aux moins de 18 ans, mais les produits peuvent être affichés en magasin (pour rendre le produit visible pour les fumeurs) ;	Public Health Association of New Zealand (PHA)³⁸.
Tabac*	Vape*							
14,2 % des adultes	3,2 % des 15 ans et +							
3,8 % des 15-17 ans	1,7 % des 15-17 ans							

³³ Pour voir la prévalence par sexe, tranche d'âge, groupe ethnique : <https://minhealthnz.shinyapps.io/nz-health-survey-2018-19-annual-data-explorer/> w 6371f8bc/ w 80cb84b2/#!/explore-indicators

³⁶ Ministry of Health, New Zealand. *Smokefree Aotearoa 2025*. <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/smokefree-aotearoa-2025>

³⁷ Ministry of Health, New Zealand. About the Smokefree Environments and Regulated Products (Vaping) Amendment Act. <https://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/regulation-vaping-and-smokeless-tobacco-products/about-smokefree-environments-and-regulated-products-vaping-amendment-act>

³⁸ Public Health Association of New Zealand. *Smokefree Environments and Regulated Products (Vaping) Amendment Bill*. Avril 2020. <https://app.box.com/s/b016fn6j2dbml0nopm5ifgylywelm8e>

	- Statut particulier des vape shops, agréés comme détaillants spécialisés (rôle de conseil et recommandation, permission d’essayer les produits, d’accorder des remises ou points de fidélité, vendre l’ensemble des saveurs et utiliser les messages de santé publique approuvés par le directeur général de la santé) ; - Les revendeurs génériques seront limités aux arômes tabac, menthol et menthe ; - Interdiction des colorants ; - Contrôle des normes, exigence de sécurité des produits : possibilité pour le ministère de la Santé de rappeler des produits, de faire suspendre leur vente ou de donner des avertissements ; - Allégations thérapeutiques autorisées sous certaines conditions.			
Australie ➤ Tabagisme en baisse et hausse du vapotage, malgré une faible prévalence³⁹ <table><tr><td>Tabac*</td><td>Vape*</td></tr></table>	Tabac*	Vape*	Vapotage uniquement autorisé comme dispositif médical de sevrage tabagique, sans toutefois être officiellement reconnu comme tel Dans tous les États et territoires australiens, il est illégal de posséder ou d’utiliser de la nicotine liquide pour le vapotage sans avoir une prescription médicale (jusqu’à 45 000 \$ d’amende ou 2 ans d’emprisonnement). Il est également interdit aux fabricants d’arguer d’une quelconque valeur thérapeutique de l’e-cigarette – l’Australie ne reconnaissant pas que le vapotage peut constituer un outil d’aide au sevrage tabagique.	En 2015, l’Australian Medical Association (AMA) avait recommandé que les e-cigarettes ne soient pas accessibles aux mineurs et que les mêmes restrictions s’appliquent aux produits du vapotage qu’à ceux du tabac⁴². En 2017, le Cancer Council et le National Heart Foundation préconisent une extrême précaution dans l’utilisation des e-cigarettes et recommandent d’interdire également celles qui ne contiennent pas de nicotine, de s’assurer que
Tabac*	Vape*			

³⁹ La prévalence du tabagisme est la plus faible depuis l’instauration d’un suivi il y a 30 ans (McDonald et al., 2020) : elle a baissé de 27 % à 14 % entre 1995 et 2016 dans la population adulte (de 30 % à 10 % pour les 16-17 ans entre 1999 et 2014, et de 15 % à 3 % pour les 12-15 ans entre 1999 et 2014).

⁴² Australian Medical Association. Tobacco Smoking and E-Cigarettes, The AMA position. Décembre 2015. <https://ama.com.au/position-statement/tobacco-smoking-and-e-cigarettes-2015>

11 % des 14 ans et +	2,5 % des 14 ans et +	Il est par contre légal d'acheter des e-cigarettes ne contenant pas de nicotine. Le vapotage est interdit dans tous les endroits interdits au tabac (sauf en Australie-Occidentale). En janvier 2021, il sera illégal d'importer ou d'acheter des produits de la vape contenant de la nicotine à l'extérieur de l'Australie⁴⁰. À noter : Chaque juridiction australienne dispose d'un cadre légal différent⁴¹. Le site de l'ATHRA propose notamment un panorama des dispositions juridiques et des sanctions encourues.	tous les États et territoires appliquent les règlements « sans fumée » à la cigarette électronique, et d'interdire toute publicité et promotion à ce sujet⁴³. En 2018, le Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) soutiennent la législation et la régulation des produits du vapotage contenant de la nicotine pour faciliter leur utilisation comme outil de réduction des risques et le développement de recherches (sur les effets du vapotage à long terme, sur l'évaluation des produits du vapotage comme outils de sevrage et sur le suivi des modes d'utilisation pour documenter notamment les taux d'utilisation chez les jeunes)⁴⁴. En janvier 2020, le Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) a approuvé l'usage
1,9 % des 14-17 ans			

- * Australian Institute of Health and Welfare (AIHW), National Drug Strategy Household Survey, 2019.

40 Australian Government, Department of Health. Prohibition on importing e-cigarettes containing vaporizer nicotine. 29/06/2020. <https://www.tga.gov.au/behind-news/prohibition-importing-e-cigarettes-containing-vaporiser-nicotine>

41 Quatre lois encadrent le vapotage en Australie :

Poisons and Therapeutic Goods Regulation 2008. http://www.austlii.edu.au/cgi-bin/viewdb/au/legis/nsw/consol_reg/patgr2008398/

Poisons and Therapeutic Goods Act 1966. http://www.austlii.edu.au/cgi-bin/viewdb/au/legis/nsw/consol_act/patga1966307/

Public Health Tobacco Act 2008. http://www.austlii.edu.au/cgi-bin/viewdb/au/legis/nsw/consol_act/pha2008178/

Smoke-free Environment Act 2000 (NSW). http://www.austlii.edu.au/cgi-bin/viewdb/au/legis/nsw/consol_act/sea2000247/

43 Cancer Council. E-cigarettes. What are they and are the harmful?. 2017. <https://www.cancer.org.au/cancer-information/causes-and-prevention/smoking/e-cigarettes>

44 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. E-cigarettes and vaporisers. Octobre 2018. <https://www.ranzcp.org/news-policy/policy-and-advocacy/position-statements/e-cigarettes-and-vaporisers>

		de la nicotine en vapotage pour les fumeurs qui ont déjà tenté sans succès de se sevrer par d'autres méthodes ⁴⁵ .
Europe La <i>Directive sur les produits du tabac de 2016</i> de l'Union européenne exige des États membres qu'ils interdisent la publicité, qu'ils ajoutent des avertissements sur les emballages et que les produits respectent des normes de pureté⁴⁶. En juin 2020, le Conseil européen a recommandé une harmonisation européenne de la taxation des produits du tabac (incluant les produits du vapotage) : « <i>les règles applicables sont devenues moins efficaces, car elles ne sont plus suffisantes ou trop étroites pour relever les défis actuels et futurs liés à certains produits, tels que les liquides pour les cigarettes électroniques, les produits du tabac chauffés et d'autres types de produits de nouvelle génération qui arrivent sur le marché</i>⁴⁷. »		
France ➤ Baisse du tabagisme et hausse du vapotage	Une réglementation calquée sur celle du tabac L'ordonnance n°2016-623 du 19 mai 2016⁵⁰, qui régit les dispositions relatives à la fabrication, la présentation et la vente des produits du tabac et des produits connexes, transpose en France la directive européenne 2014/40/UE du 3 avril 2014 (Tobacco Product Directive). Elle impose les réglementations suivantes : - Interdiction de publicité ;	En octobre 2020, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a publié un panorama des produits du tabac et du vapotage vendus en France qui a permis de relever des incohérences et non-conformités dans les déclarations dont les fabricants ont été informés afin qu'ils prennent les mesures correctives adaptées. À la lumière de ce premier bilan, l'Anses émet des préconisations en

45 Royal Australian College of General Practitioners. Supporting smoking cessation: A guide for health professionals. Chapter 2, Pharmacotherapy for smoking cessation. 06/01/2020. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/supporting-smoking-cessation/pharmacotherapy-for-smoking-cessation>

46 Commission européenne, Réglementation sur les produits – la Directive sur les produits du tabac (2014/40/UE). https://ec.europa.eu/health/tobacco/products_fr

47 Council of the European Union. Outcome of proceedings. 02/06/2020. <https://www.consilium.europa.eu/media/44235/st08483-en20.pdf>

Voir aussi : Commission Staff working document. Document Evaluation of the Council Directive. 10/02/2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52020SC0029>

⁵⁰ Ordonnance 2016-623 du 19 mai 2016 du Code de la santé publique. Chapitre III : Produits du vapotage (Articles L3515-1 à L3513-19) <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000032549222/2016-05-21/>

		- Interdiction de vente aux mineurs ; - Interdiction de l'utilisation des produits du vapotage dans les établissements scolaires et les établissements destinés à l'accueil, à la formation et à l'hébergement des mineurs, dans les moyens de transport collectif fermés ainsi que dans les lieux de travail fermés et couverts à usage collectif ; - Réglementation sur la fabrication (limitation de la concentration en nicotine des e-liquides à 20 mg/ml et limitation du volume des flacons de recharge à 10 ml) ; - Obligation pour les fabricants et importateurs de produits de vapotage contenant de la nicotine de les déclarer préalablement à leur commercialisation sur le marché français.	vue d'améliorer le processus déclaratif à l'échelle européenne ⁵¹ .
		Le décret n° 2017-633 du 25 avril 2017 précise les modalités d'application de l'interdiction concernant les lieux de travail. En outre, il rend obligatoire une signalisation apparente qui rappelle le principe de l'interdiction de vapoter et, le cas échéant, ses conditions d'application dans l'enceinte des lieux concernés.	En janvier 2020, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société francophone et tabacologie (SFT) ont publié des recommandations sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse : se basant sur le principe de précaution, le rapport déconseille aux femmes enceintes de s'initier ou de poursuivre leur consommation de cigarettes électroniques – les mêmes conseils de sevrage que pour le tabagisme s'appliquant ⁵² .
		Le décret n° 2017-633 du 25 avril 2017 a précisé les modalités d'application de la loi santé de 2016 en matière d'interdiction de vapoter. Ce texte prévoit une	En décembre 2019, un communiqué de presse de l' Académie Nationale de Médecine a rappelé qu'il était établi que le vapotage était moins dangereux que la cigarette ⁵³ .
			En 2017, l' Alliance contre le tabac soulignait, dans un avis sur les dispositifs électroniques de vapotage, que la cigarette électronique était un moyen probable de réduction de la prévalence du

Tabac	Vape
30,4 % des 18-75 ans*	5,7 % des 18-75 ans*
17,5 % des 15-18 ans**	16,6 % des 15-18 ans**

* Baromètre Santé Publique France 2019⁴⁸

** Enquête EnCLASS 2018 (Enquête nationale en Collège et en Lycée chez les

⁴⁸ Pasquereau A, Andler R, Arwidson P, Guignard R, Nguyen-Thanh V. Consommation de tabac parmi les adultes : bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(14):273-81. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_1.html

⁵¹ <https://www.anses.fr/fr/content/produits-du-tabac-et-du-vapotage-l%E2%80%99anses-publie-un-panorama-in%C3%A9dit-des-produits-vendus-en>

⁵² CNGOF et SFT. RPC. Prise en charge du tabagisme en cours de grossesse. 2020. <http://www.cngof.fr/component/rsfiles/apercu?path=Clinique/RPC/RPC%20COLLEGE/2020/RPC-CNGOF-tabagisme-grossesse.pdf>

⁵³ Communiqué de presse de l'Académie nationale de médecine. L'Académie nationale de médecine rappelle les avantages prouvés et les inconvénients indûment allégués de la cigarette électronique (vaporette). 06/12/2019. <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2019/12/Cigarette-e%cc%81lectronique-10-12-19.pdf>

Adolescents sur la Santé et les Substances) de l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies)⁴⁹	contravention de 2^e classe, soit 35 euros d'amende (montant pouvant être majoré à 150 euros en cas de retard de paiement), pour les contrevenants qui vapoteraient dans un lieu interdit. Dans les lieux concernés par l'interdiction de la cigarette électronique, un affichage doit signaler les règles applicables. À défaut d'affichage, le responsable des lieux risque une amende de 450 euros. En principe, il n'est pas interdit de vapoter dans les autres lieux ouverts au public (restaurants, bars...). Toutefois, les responsables des lieux restent libres d'interdire ou pas l'usage de la cigarette électronique.	tabagisme, mais insistait sur la nécessité de réaliser des études « bien conduites et méthodologiquement fiables » pour évaluer le rapport bénéfice/risque dans la population générale et dans des populations spécifiques (femmes enceintes, personnes ayant des troubles de la santé liés à la consommation de tabac combustible)⁵⁴.
Angleterre ➤ Stabilité du tabagisme et du vapotage chez les jeunes depuis 2014, tabagisme en baisse pour les adultes	Produits de la vape considérés comme des dispositifs de sevrage et interdits aux mineurs Les produits du vapotage sont soumis à un double statut au Royaume-Uni : - Produits de consommation : depuis 2005, les produits de la vape sans nicotine sont régis par lois générales sur la sécurité des produits. - Produit de sevrage tabagique important, dont l'innocuité est bien moindre que le tabac (95 % moins nocif selon le rapport du Public Health England 2015⁵⁵). Les produits de la vape contenant de la nicotine (et qui ne sont pas commercialisés sous forme de médicaments) sont réglementés plus	Le rapport 2020 du Public Health England (<i>Vaping in England</i>)⁵⁸ est le 6^{ème} du genre à paraître et émet les recommandations suivantes : - encourager les fumeurs à se tourner vers le vapotage (avec accompagnement médical), tout en déconseillant fortement de vapoter aux non-fumeurs ; - suivre attentivement la prévalence de la vape chez les jeunes, étudier la question des arômes et des raisons pour lesquelles les jeunes vapotent, et améliorer la mise en œuvre de la régulation de la vente ;

⁴⁹ OFDT. *Tendances* n° 132. Juin 2019. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssz6.pdf>

⁵⁴ Avis 2017 sur les dispositifs électroniques de vapotage. <http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/ACT%20AVIS%202017%20-%20CIGARETTES%20ELECTRONIQUES.pdf>

⁵⁵ Public Health England. E-cigarettes: an evidence update. <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-an-evidence-update>

⁵⁸ Public Health England. Vaping in England: 2020 evidence update summary. 04/03/2020. <https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-march-2020/vaping-in-england-2020-evidence-update-summary>

Tabac*	Vape*	rigoureusement par la Directive Européenne sur les produits du tabac de 2014 (2014/40/EU), qui a été traduite en 2016 au Royaume-Uni par le Tobacco and Related Products Regulations 2016 (TRPR)⁵⁶ : - Obligation de notification à l'autorité compétente avant toute introduction sur le marché et respect de plusieurs spécifications (dont avertissements sur 30 % de la surface des emballages) ; - Rapport annuel du fabricant ; - Encadrement de la teneur en nicotine, de la taille des contenants et des additifs ; - Tous les produits du vapotage doivent être protégés contre la casse et les fuites, doivent garantir un remplissage sans fuite et ne pas pouvoir être ouverts par des enfants ; - Restrictions sur la publicité et la promotion ; - Taxation différente selon qu'ils sont considérés comme des produits de consommation (TVA de 20 %) ou comme médicaments (TVA de 5 %). Depuis octobre 2015, la vente de produits du vapotage (avec ou sans nicotine) est interdite aux moins de 18 ans et il est interdit aux adultes d'acheter ces produits pour des mineurs et de vapoter dans un véhicule où se trouve un mineur⁵⁷.	- communiquer auprès des fumeurs sur les avantages de la vape ; une interdiction des liquides aromatisés pourrait dissuader certains fumeurs en demande de sevrage de passer au vapotage ; - développer les recherches sur les liens entre santé mentale et vapotage ; - développer des programmes de recherche sur l'effet du vapotage pendant la grossesse.
15 % des adultes	5 à 7 % des adultes		
5 % des 11-15 ans	5 % des 11-18 ans		

* Rapport 2020 du PHE

⁵⁶ United Kingdom. The Tobacco and Related products Regulations 2016. <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2016/507/contents/made>

Il est prévu de revoir cette réglementation en mai 2021.

⁵⁷ Department of Health and Social Care. Rules about Tobacco, e-cigarettes and smoking. 01/10/2015. <https://www.gov.uk/government/publications/new-rules-about-tobacco-e-cigarettes-and-smoking-1-october-2015/new-rules-about-tobacco-e-cigarettes-and-smoking-1-october-2015>

Italie ➤ Hausse du tabagisme et baisse du vapotage⁵⁹ <table><tr><td>Tabac*</td><td>Vape*</td></tr><tr><td>23,3 % de la population</td><td>0,2 % des + de 15 ans</td></tr><tr><td>19,8 % des 13-15 ans</td><td>17,5 % des 13-15 ans</td></tr></table>	Tabac*	Vape*	23,3 % de la population	0,2 % des + de 15 ans	19,8 % des 13-15 ans	17,5 % des 13-15 ans	Recul sur la politique de taxation vis-à-vis du vapotage après la hausse du taux de tabagisme dans le pays Depuis 2011, les ordonnances et décrets se sont succédé⁶⁰ pour réglementer les produits du vapotage, considérés comme produits du tabac : - Obligation de notifier le ministère de la Santé et le ministère de l'Économie et des Finances pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ; - Avertissement sur les paquets et publicité interdite ; - Soumission par les fabricants et importateurs d'un rapport annuel aux autorités compétentes ; - Autorisation de vente à demander à l'Agence des douanes et du monopole ; - Vente en ligne interdite (que ce soit depuis l'étranger ou l'Italie) ; - Vente aux mineurs interdite ;	Depuis leurs avis de 2012 et 2013, l'Istituto Superiore di Sanita⁶⁴ et le Conseil supérieur de la santé italien⁶⁵ ne semblent avoir émis aucune recommandation au Gouvernement. La Ligue italienne antifumée et son comité scientifique se prononcent clairement en faveur de la cigarette électronique pour lutter contre le tabagisme⁶⁶.
Tabac*	Vape*							
23,3 % de la population	0,2 % des + de 15 ans							
19,8 % des 13-15 ans	17,5 % des 13-15 ans							

⁵⁹ Le taux de fumeurs en Italie est passé de 22 % en 2016 à 23,3 % en 2018. Dans le même temps, le nombre de vapoteurs est passé de 2 millions à 1,1 million.

⁶⁰ Ministero della Salute. Recherche avec le mot clé « sigarette elettronica » dans « Ricerca veloce » sur <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/home>

⁶⁴ Istituto Superiore di Sanita. Richiesta aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. 26/09/2012. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1882_allegato.pdf

⁶⁵ Ministero della Salute. Sigarette elettroniche: il parere del CSS. 04/06/2013. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicaistampa&id=3967

⁶⁶ Lega Italiana Anti Fumo (LIAF). Comitato Scientifico. Il Comitato Scientifico in sostegno delle sigarette elettroniche in ambito di salute pubblica. <https://www.liaf-italia.it/comitato-scientifico-liaf/>

- * Données 2018 du GYTS	- Teneur en nicotine inférieure à 20 mg/mL, contrôle des additifs... En juin 2013, le Conseil Supérieur de la Santé recommande de maintenir l'interdiction de vente des e-cigarettes aux mineurs et de ne pas autoriser leur classement parmi les médicaments « par fonction »⁶¹. La taxation des e-cigarettes en Italie reposait jusqu'en 2018 sur 2 décrets de 2014 (entrés en application en 2015)⁶², qui avaient fait de l'Italie le premier pays européen à taxer les produits du vapotage – et le pays les taxant les plus fortement. Un renversement des tendances – reprise du tabagisme et baisse du vapotage – s'étant opéré ces dernières années, le pays a décidé de faire évoluer sa réglementation : en novembre 2018, un amendement est passé à la commission des finances du Sénat pour réduire les taxes sur les produits du vapotage et pour abroger l'interdiction de ventes à distance sur le marché intérieur⁶³.	
Allemagne ➤ Baisse du tabagisme et faible hausse du vapotage	Une réglementation imposée par l'Union européenne En décembre 2015, la Cour Fédérale de Justice allemande a tranché sur le statut des produits du vapotage : désormais considérés comme des produits du tabac, ils se trouvent soumis aux mêmes restrictions de distribution et de vente que	Le Federal Center for Health Education (BZgA) a pour objectif de réduire le taux de fumeurs : sa campagne "sans fumée" à l'intention des

⁶¹ Ministero della Salute. Sigarette elettroniche: il parere del CSS. 04/06/2013.

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicaistampa&id=3967

⁶² Legislative Decree No. 188, Provisions on the Taxation of Tobacco Products, Their Substitutes, and Matches, in Accordance with Article 13 of Law No. 23 of March 11, 2014 [L.D. No. 188] (Dec. 15, 2014, in force on Jan. 1, 2015), G.U., No. 297 (Dec. 23, 2014) NORMATTIVA (in Italian) et Decree of December 29, 2014, Provisions on the Marketing of Products by Inhalation Without Combustion Consisting of Liquid Substances Containing or Not Containing Nicotine [Marketing Decree], G.U., No. 302 (Dec. 31, 2014) (in Italian), which contains administrative provisions implementing Legislative Decree No. 188.

⁶³ Stefano Caliciuri. Sigarette elettroniche, ridotta drasticamente la tassa sui liquidi. Sigamagazine. 26/11/2018. <https://www.sigamagazine.it/2018/11/sigarette-elettroniche-riduzione-tassa/>

<table><tr><th>Tabac*</th><th>Vape*</th></tr><tr><td>22,5 % des 15 ans et +</td><td>2,5 % des 15 ans et +</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> * German Cancer Research Center, 2017	Tabac*	Vape*	22,5 % des 15 ans et +	2,5 % des 15 ans et +			le tabac conventionnel⁶⁷. Avant cette date, la Cour fédérale administrative allemande (Bundesverwaltungsgericht – BVerwG) avait uniquement statué en 2005 sur le fait que les e-cigarettes ne pouvaient pas être considérées comme des produits de santé et ne pouvaient donc pas être vendues sans accord (Medicinal products act). Ces nouvelles dispositions n’ont été que brièvement appliquées, puisque la directive européenne sur les produits du tabac (2014/40/EU), en mai 2016, est venue harmoniser le traitement du vapotage dans les pays européens⁶⁸. En 2016, les produits du vapotage sont classés comme produits liés au tabac et réglementés au niveau fédéral par deux textes : la loi puis la directive du gouvernement fédéral sur la mise en œuvre de la directive sur les produits du tabac et les produits connexes⁶⁹. Les dispositions sont les suivantes : - Obligation de déclaration spécifique pour les fabricants et les importateurs et respect de plusieurs spécifications (dont avertissements sur 30 % de la surface des emballages) ;	adolescents et des adultes est en développement continu⁷². Tobias Welte, président de l’European Respiratory Society, a critiqué en 2019 la position laxiste de l’Allemagne sur le vapotage et la domination de l’industrie du tabac, considérant que son pays ne deviendrait un « pays développé » que le jour où les produits du tabac seraient régulés⁷³. Daniela Ludwig, commissaire aux drogues du gouvernement fédéral, a critiqué le « lobbying brutal » de l’industrie du tabac et le fait que l’Allemagne autorise toujours la publicité pour les produits du tabac⁷⁴.
Tabac*	Vape*							
22,5 % des 15 ans et +	2,5 % des 15 ans et +							

⁶⁷ Library of Congress Law. Germany : Federal Court of Justice Classifies Liquids for E-Cigarettes as Tobacco products. 23/02/2016. <https://www.loc.gov/law/foreign-news/article/germany-federal-court-of-justice-classifies-liquids-for-e-cigarettes-as-tobacco-products/>

⁶⁸ Commission européenne, Réglementation sur les produits – la Directive sur les produits du tabac (2014/40/UE) : https://ec.europa.eu/health/tobacco/products_fr

⁶⁹ Institute for Global Tobacco Control. Germany. <https://www.globaltobaccocontrol.org/e-cigarette/germany>

⁷² Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BZgA) <https://www.rauchfrei-info.de/>

⁷³ Euractiv. Germany is a ‘developing country’ when it comes to tobacco regulation, expert says. 11/10/2019. <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/germany-is-a-developing-country-when-it-comes-to-tobacco-regulation-expert-says/1389770/>

⁷⁴ Birger Nicolai. Ringen um das Werbeverbot für Zigaretten. Die Welt. 25/05/2020. https://www.welt.de/print/die_welt/wirtschaft/article208253065/Ringen-um-das-Werbeverbot-fuer-Zigaretten.html

	- Réglementation de la teneur en nicotine (20 mg/mL maximum), de la taille des contenants et des additifs ; - Tous les produits du vapotage doivent être protégés contre la casse et les fuites, doivent garantir un remplissage sans fuite et ne pas pouvoir être ouverts par des enfants ; - Restrictions sur la publicité pour les cigarettes électroniques dans la presse écrite (cependant, la publicité pour les cigarettes électroniques peut être autorisée dans la presse écrite destinée exclusivement aux professionnels engagés dans la commercialisation de cigarettes électroniques/produits du tabac, ainsi que pour les publications imprimées et publiées dans des pays tiers.). La publicité pour les cigarettes électroniques est interdite à la radio, à la télévision et sur Internet, le parrainage de cigarettes électroniques via la radio et la télévision et des événements transfrontaliers est interdit. La publicité sur les panneaux d'affichage est autorisée. En 2016, une modification de la loi pour la protection de la jeunesse interdit la vente et l'utilisation des cigarettes électroniques et des e-shishas (avec ou sans nicotine) aux mineurs de moins de 18 ans⁷⁰. Daniela Ludwig, commissaire aux drogues du gouvernement fédéral, a annoncé qu'à l'occasion de son arrivée à la tête du Conseil de l'Union européenne en juillet 2020, l'Allemagne avait l'intention d'harmoniser l'interdiction des arômes et la taxation des produits du vapotage au niveau européen (en les intégrant respectivement à la directive sur les produits du tabac et à la directive fiscale sur les produits du tabac)⁷¹.	
--	--	--

70 Institute for Global Tobacco Control. Germany. <https://www.globaltobaccocontrol.org/e-cigarette/germany>

71 Birger Nicolai. Ringen um das Werbeverbot für Zigaretten. Die Welt. 25/05/2020. https://www.welt.de/print/die_welt/wirtschaft/article208253065/Ringen-um-das-Werbeverbot-fuer-Zigaretten.html

Uruguay		Une interdiction totale des produits du vapotage Le décret 534/009 (<i>Protection del derecho al medio ambiente libre de humo de tabaco y su consumo</i>)⁷⁵, promulgué en novembre 2009 (qui vient transformer en politique d'État la loi 18.256 du même nom⁷⁶), n'a pas, à ce jour, connu d'évolution. Il stipule que sont interdits la commercialisation, l'importation, l'enregistrement comme marque ou brevet et la publicité de tous les dispositifs électroniques pour fumer. En 2004, l'Uruguay approuve la convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac (entrée en vigueur en 2005), qui a pour objectif de réduire de manière continue et substantielle la prévalence de consommation du tabac et l'exposition à la fumée du tabac. En 2017, un nouveau décret⁷⁷ confirme les dispositions précédentes et ajoute l'interdiction de vapoter dans les lieux fermés. À noter : il n'est pas interdit d'acheter à l'étranger des produits de la vape pour les ramener avec soi ni de les acheter en ligne.	Le Gouvernement uruguayen réaffirme régulièrement son opposition au vapotage, y compris comme moyen de sevrage, arguant de son risque pour la santé. Le Programme National de Contrôle du Tabac a comme objectif de poursuivre la mise en œuvre de la convention-cadre de l'OMS⁷⁸.
➤ Hausse Prévalence importante du tabagisme et interdiction du vapotage			
Tabac*	Vape*		
21,6 % des + de 15 ans	0,2 % des + de 15 ans		
10,3 % des 15-24 ans			

⁷⁵ Centro de Informacion Oficial (Normativa y Avisos Legales del Uruguay). Decreto 534/009. Protection del derecho al medio ambiente libre de humo de tabaco y su consumo. 2009. <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/534-2009>

⁷⁶ Centro de Informacion Oficial (Normativa y Avisos Legales del Uruguay). Ley n°18256. Protection del derecho al medio ambiente libre de humo de tabaco y su consumo. 2008. <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/18256-2008#:~:text=%2D%20La%20presente%20ley%20es%20de,exposici%C3%B3n%20al%20humo%20de%20tabaco>

⁷⁷ Ministerio de la Salud Publica. Decreto n° 001-3/5185/2017. 16/10/2017. https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2017/decretos/10/cons_min_546.pdf

⁷⁸ Juan Ignacio Berro. Gobierno mantendra la prohibicion de la comercialization e importacion del cigarillo electronico. El Observador. 26/10/2020. <https://www.elobservador.com.uy/nota/gobierno-mantendra-la-prohibicion-de-la-comercializacion-del-cigarrillo-electronico-202010265042>

* Données 2016-2017 du GATS		
-----------------------------	--	--

Annexe 8 -Enquête de la Société Francophone de Tabacologie (SFT)

Dans le cadre de l'Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique, la Société Francophone de Tabacologie (SFT) a été sollicitée par le HCSP pour donner un avis sur les produits du vapotage (SEDEN).

Puisque les avis sont extrêmement divergents sur les SEDEN, la SFT a jugé plus opportun de faire une enquête courte auprès de ses membres, reprenant les questions du HCSP pour avoir des réponses reflétant au mieux l'avis des membres.

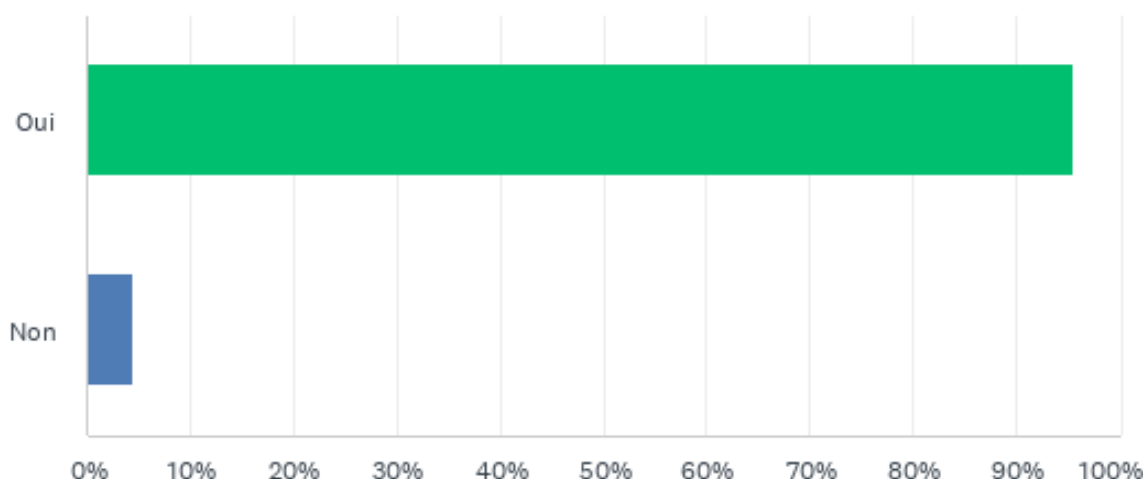
Une enquête Survey Monkey a été réalisée entre le 26 mars et le 10 avril 2021 auprès des membres de la SFT.

315 membres de la SFT ont reçu le questionnaire et 110 ont répondu (pourcentage de répondants: 35 %)

Résultats :

- **Q1: Le vapotage constitue-t-il un outil d'aide au sevrage tabagique ?**

Réponses obtenues : 110 Question(s) ignorée(s) : 1



CHOIX DE RÉPONSES	RÉPONSES	
Oui	95.45%	105
Non	4.55%	5
TOTAL		110

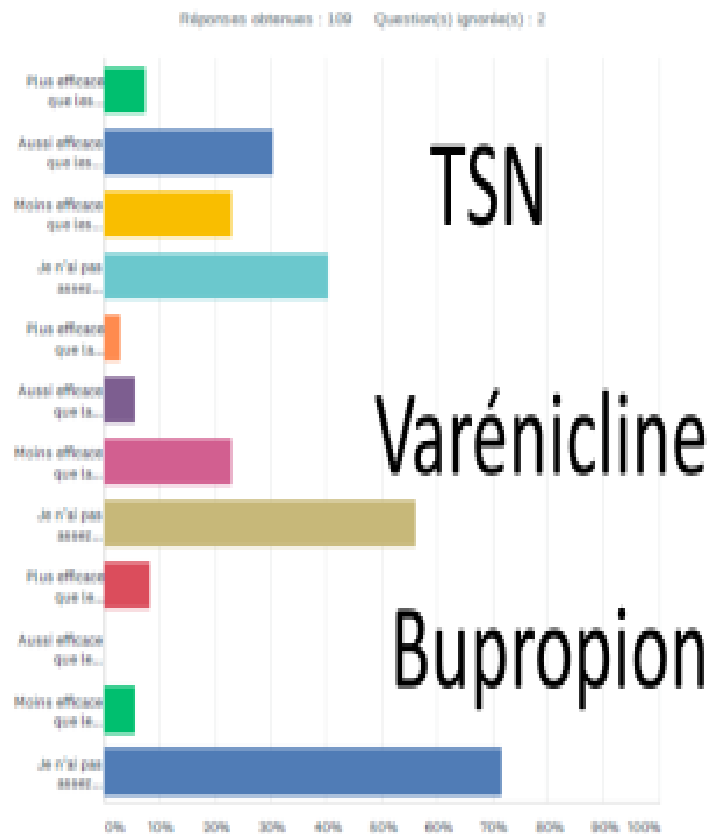
Commentaire pour la question 1 :

95% des répondants considèrent que le vapotage est un outil d'aide au sevrage tabagique.

- **Q2: Si oui, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac par rapport aux autres aides médicamenteuses démontrées efficaces ? Le vapotage est :**

Réponses obtenues : 109 Question(s) ignorée(s) : 2

Q2 Si oui, quel est son rôle dans la stratégie d'arrêt du tabac par rapport aux autres aides médicamenteuses démontrées efficaces? Le vapotage est :



Interprétation:

Bien que 95.45 % des répondants pensent que le vapotage (SEDEN) constitue un outil d'aide au sevrage tabagique, les réponses montrent une grande incertitude si l'on demande de comparer l'efficacité des SEDEN par rapport aux traitements médicamenteux ayant une AMM dans le sevrage tabagique, (voir tableau des résultats ci-dessous).

Il y a donc une contradiction entre l'avis en général sur l'efficacité des SEDEN et l'avis comparatif par rapport aux traitements existants.

La réponse « Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre » est la réponse prédominante.

Tableau 1. Comparaison d'efficacité estimée parmi ceux qui répondent que le vapotage est un outil d'aide au sevrage tabagique (105/110= 95.45%).

Le vapotage est	TSN, n (%)	Varénicline, n (%)	Bupropion, n (%)
plus efficace que	7 (6.8)	3 (3.3)	7 (8)
aussi efficace que	31 (30.1)	8 (6.2)	0
moins efficace que	23 (22.3)	24 (26.1)	6 (6.8)
Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre	42 (40.8)	59 (64.1)	75 (85.2)
Valeur de p*	0.63	0.776	0.41

*Test de Chi2

Commentaire pour la question 2 :

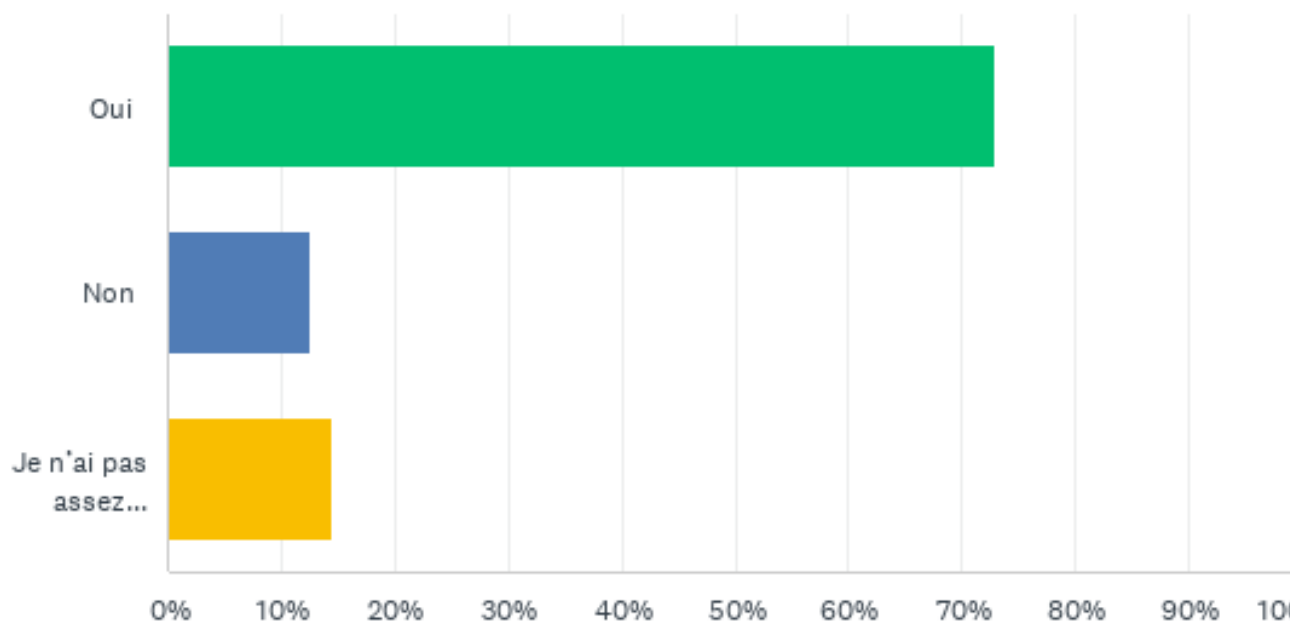
La majorité des réponses montrent que les tabacologues n'ont pas à leur disposition les connaissances leur permettant de répondre à cette question.

Si l'on croise les réponses à la question 1 avec les réponses à la question 2, les réponses expriment une grande incertitude (voir Tableau 1 ci-dessus), la réponse « Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre » étant la réponse prédominante. Seuls 30 % considèrent que les SEDEN sont aussi efficaces que les TSN tandis que 41 % n'ont pas assez d'éléments pour répondre concernant l'efficacité thérapeutique des SEDEN par rapport aux TSN. Il y a donc une contradiction entre l'avis en général sur l'efficacité des SEDEN et l'avis comparatif par rapport aux traitements existants.

Bien que la grande majorité des répondants estime que les SEDEN constituent un outil d'aide au sevrage tabagique (question 1), quand il s'agit de comparer cette efficacité estimée aux traitements démontrés efficace, il s'avère que les répondants ne savent pas si les SEDEN sont aussi efficaces (ou moins efficaces ou plus efficaces) que les traitements médicamenteux démontrés efficaces.

Q3: Est-ce que c'est un traitement adjuvant à associer aux traitements ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) (TSN, varénicline, bupropion)

Réponses obtenues : 111 Question(s) ignorée(s) : 0



CHOIX DE RÉPONSES	RÉPONSES	
Oui	72.97%	81
Non	12.61%	14
Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre	14.41%	16
TOTAL		111

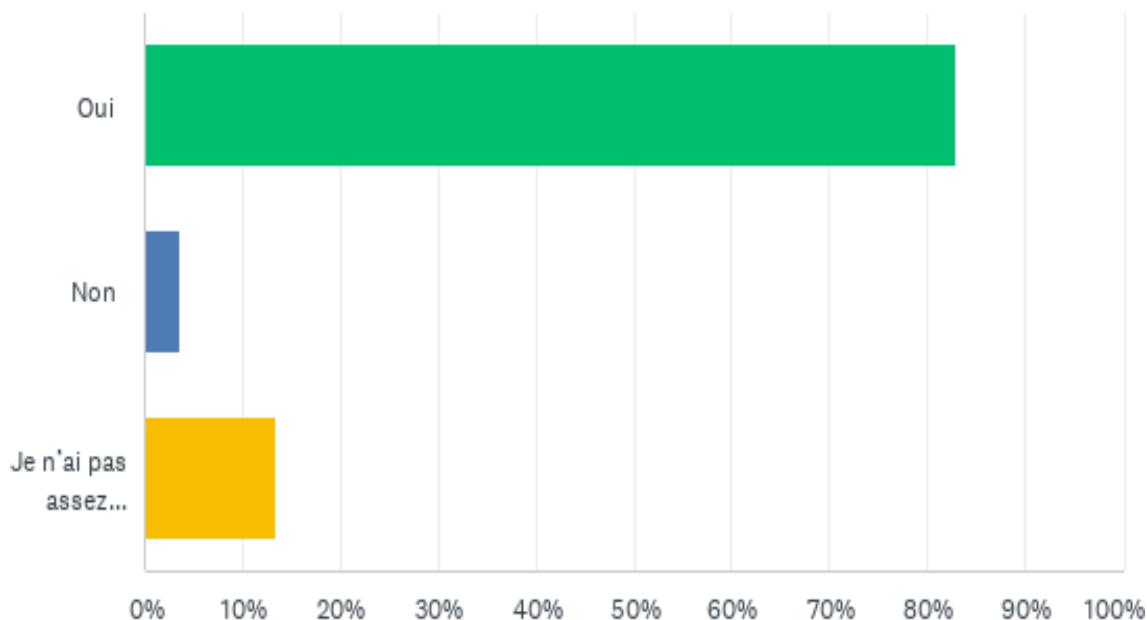
Commentaire pour la question 3: « On peut considérer que les SEDEN pourraient représenter un traitement adjuvant aux traitements ayant une AMM » La majorité des répondants (73%) considère que oui.

A ce jour, il n'y a qu'une étude qui pose la question : est-ce que les SEDEN (avec nicotine) co-administrés avec un patch nicotinique ont une meilleure efficacité que le patch nicotinique + SEDESN (sans nicotine) ou patch nicotinique seul (Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):54-64. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30269-3. Epub 2019 Sep 9).

Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre SEDEN (avec nicotine) co-administrés avec un patch nicotinique versus patch nicotinique seul : 7 % versus 2 % au critère principal (risk difference : 4,60, IC95% 1,11-8,09, comparaison en ouvert). Toutefois la comparaison principale : SEDEN (avec nicotine) + patch nicotinique versus SEDESN + patch nicotinique est non-significative (7 % versus 4 %, risk difference: 2,99, IC95%: 0,17-5,81, comparaison en double insu).

- **Q4: Est-ce que le vapotage peut être considéré comme un outil de réduction des risques pour la santé concernant les risques induits par le tabac ?**

Réponses obtenues : 111 Question(s) ignorée(s) : 0



CHOIX DE RÉPONSES	RÉPONSES	
Oui	82.88%	92
Non	3.60%	4
Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre	13.51%	15
TOTAL		111

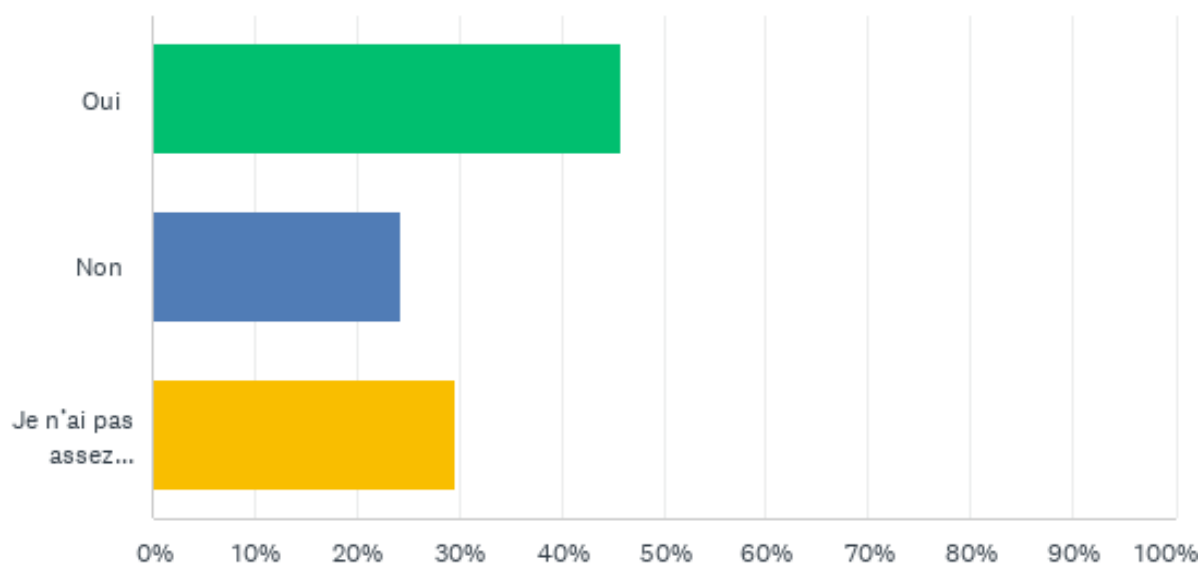
Commentaire pour la question 4 :

83 % des répondants considèrent que le vapotage peut être un outil de réduction des risques pour la santé par rapport aux risques induits par le tabac.

Toutefois, à ce jour, nous ne disposons pas d'études évaluant les risques pour la santé (morbidité ou mortalité) à court, à moyen ou à long-terme comparant les SEDEN à l'arrêt complet de la consommation de tabac (cigarettes) ou à la consommation continue de tabac (cigarettes).

- **Q5: Le vapotage peut-il constituer une porte d'entrée dans le tabagisme pour des jeunes non-fumeurs ?**

Réponses obtenues : 111 Question(s) ignorée(s) : 0



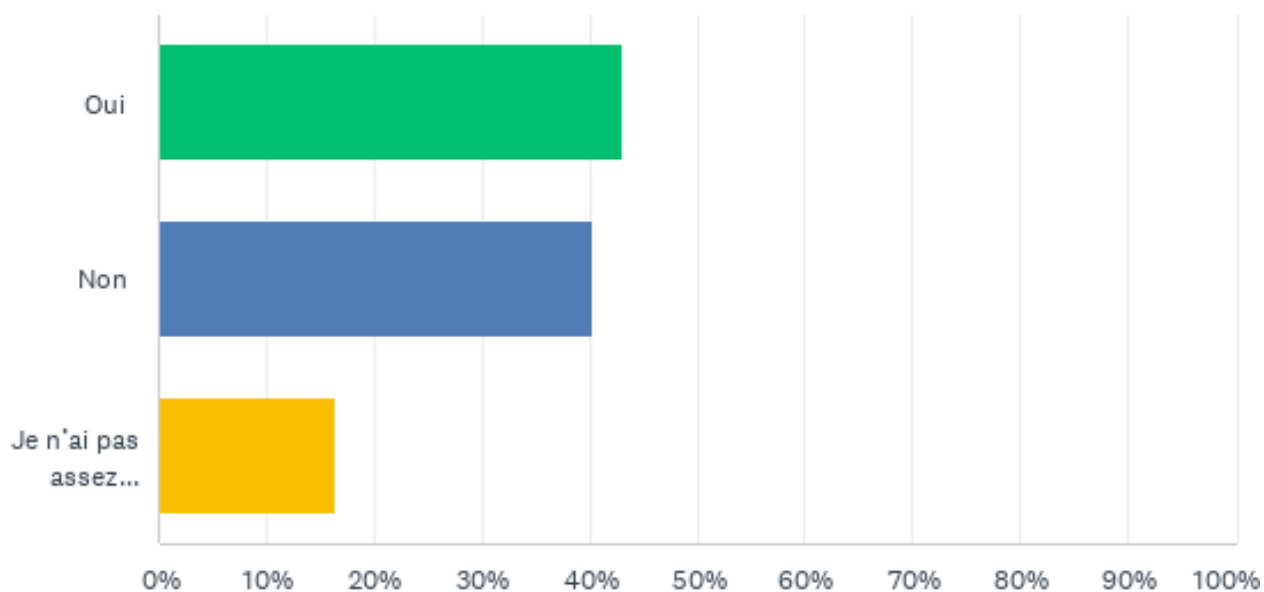
CHOIX DE RÉPONSES	RÉPONSES	
Oui	45.95%	51
Non	24.32%	27
Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre	29.73%	33
TOTAL		111

Commentaire pour la question 5:

La majorité des répondants (46%) considèrent que les SEDEN constituent une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs, seulement 24 % considèrent que non et 30 % n'ont pas assez d'éléments pour répondre.

- **Q6: Existe-il un risque que ces produits puissent favoriser une renormalisation de la consommation de tabac ?**

Réponses obtenues : 109 Question(s) ignorée(s) : 2



CHOIX DE RÉPONSES	RÉPONSES	
Oui	43.12%	47
Non	40.37%	44
Je n'ai pas assez d'éléments pour répondre	16.51%	18
TOTAL		109

Commentaire pour la question 6:

Les avis sont partagés sur le risque que le vapotage soit une porte d'entrée dans le tabagisme pour les jeunes non-fumeurs.

Annexe 9 – Résumé des études incluses dans la méta-analyse de Hartmann-Boyce et al. 2021b

[35]

Comparaison SEDEN (avec nicotine) versus SEDESN (sans nicotine)

Bullen et al. 2013 [40]

Etude pragmatique, randomisée à 3 bras, rapport 4:1:4

- SEDEN à nicotine, N=289
- SEDEN sans nicotine (placebo), N=73
- patch nicotinique de 21 mg/24h, N=295

Calcul de puissance : oui.

La comparaison SEDEN avec *versus* sans nicotine est en double aveugle ; le groupe patch nicotinique reçoit les patchs en ouvert.

Le critère principal de jugement est à 6 mois : déclaration de ne pas avoir fumé depuis la date d'arrêt que maximum 5 cigarettes au total [134]+ monoxyde de carbone dans l'air expiré (COe) < 10 ppm.

L'analyse principale est en intention de traiter.

Participants : fumeurs fumant ≥10 cigarettes par jour (cpj) et voulant arrêter de fumer. Stratification par score de FTCD (Fagerström Test for Cigarette Dependence), sexe, ethnicité.

SEDEN (avec nicotine) : cartouche à 10-16 mg/mL de nicotine. Liquides (avec ou sans nicotine) livrés à la maison. Les patchs nicotiniques devaient être retirés dans une pharmacie en échange d'un bon d'achat fourni par l'étude.

Durée d'administration des traitements: 12 semaines.

Inclusion en ligne ou par téléphone. Soutien comportemental par téléphone, pas de visite en face à face. COe mesuré seulement si déclaration de non-abstinence.

Critère principal : abstinence à 6 mois	SEDEN avec nicotine	Patch nicotinique	Valeur de p
Les 3 groupes ont été comparés 2 à 2. Pas de comparaison entre patch nicotinique et SEDEN placebo	7.3%	5.8%	0.46
	SEDEN avec nicotine	SEDEN placebo	
	7.3%	4.1%	0.44

Observance : supérieure dans les 2 groupes de SEDEN par rapport au groupe patch nicotinique.

Tolérance	SEDEN avec nicotine	Patch nicotinique	SEDEN (sans nicotine) placebo
Evènement indésirable grave (EIG)*	19.7%	11%	13.9%

Décès	1		
Enjeu vital	1		
Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation	16	9	4
Incapacité persistante/anomalie congénital/médicalement important	8	5	1

*Type d'EIG non fourni. Effets indésirables non graves non fournis. Recueil d'EIG non systématisé, procédure non décrite.

Ces EIGs ne sont pas inclus dans la méta-analyse Cochrane de Hartmann-Boyce et al. 2021[35] probablement parce que « no SAEs occurred that were considered to be related to study treatment » (Hartmann-Boyce et al. 2021)[35]. Or, c'est une attitude biaisée; le lien supposé avec le traitement est un critère de jugement secondaire de la tolérance parce que souvent aléatoire et subjectif par rapport à la comparaison des fréquences des événements indésirables.

Financement: Health Research Council of New Zealand.

Les liens d'intérêt: "We declare that we have received no support from any companies for the submitted work and have no non-financial interests that might be relevant to the submitted work. ML, via his company Health New Zealand, previously did research funded by Ruyan (an e-cigarette manufacturer). CB and HM have done research on Ruyan e-cigarettes funded by Health New Zealand, independently of Ruyan. HM has received honoraria for speaking at research symposia, has received benefits in kind and travel support from, and has provided consultancy to, the manufacturers of smoking cessation drugs. NW has provided consultancy to the manufacturers of smoking cessation drugs, received honoraria for speaking at a research meeting and received benefits in kind and travel support from a manufacturer of smoking cessation drugs. JW has provided consultancy to the manufacturers of smoking cessation medications."

Caponnetto et al. 2013 [41]

Participants : fumeurs fumant au moins 10 cpj mais *qui ne souhaitent pas arrêter de fumer*. Randomisés en 3 groupes, 100 fumeurs dans chaque groupe.

- Groupe A : cartouches de liquide à 7,2 mg de nicotine pendant 12 semaines ;
- Groupe B : cartouche de liquide à 7,2 mg de nicotine pendant 6 semaines, suivi par 6 semaines de cartouche de liquide à 5,4 mg de nicotine ;
- Groupe C : cartouches de liquide sans nicotine.

Les SEDEN utilisés étaient des « cig-a-like », cigarettes électroniques de première génération.

Calcul de puissance : oui.

Pas de critère principal de jugement défini.

Définition de l'abstinence tabagique : déclaration de ne pas avoir fumé depuis la visite précédente (définition arbitraire et inhabituelle) et COe ≤ 7 ppm.

Effets indésirables : déclaration des participants.

Le tableau ci-dessous montre les résultats principaux.

Table 2. Reduction and quit rates at different time points, shown separately for each study group (intention-to-treat analysis).

	Reduction rates (%)			Quit rates (%)			
Groups	A	B	C	A	B	C	p value*
Week-2	29.0	38.0	36.0	20.0	12.0	5.0	0.02
Week-4	29.0	33.0	29.0	14.0	14.0	6.0	0.25
Week-6	24.0	26.0	25.0	11.0	15.0	2.0	0.03
Week-8	23.0	21.0	20.0	9.0	12.0	4.0	0.31
Week-10	26.0	15.0	19.0	7.0	15.0	3.0	0.01
Week-12	26.0	20.0	21.0	11.0	17.0	4.0	0.04
Week-24	17.0	19.0	15.0	12.0	10.0	5.0	0.39
Week-52	10.0	9.0	12.0	13.0	9.0	4.0	0.24

*p values are relevant to the differences in frequency distribution in reduction and quit rates among groups at each Study Visits (χ^2 test).

Remarque: comment une valeur de p peut refléter deux comparaisons ?

A 12 semaines, selon l'analyse en intention de traiter « l'abstinence complète depuis la dernière visite » a été de 11%, 17% et 4 % dans le groupe A, B et C (voir tableau ci-dessus). Lorsque les auteurs ont regroupé les résultats du groupe A et B versus C, l'« abstinence complète depuis la dernière visite » était 28/200 (14%) dans le groupe **A+B** et 4/100 dans le groupe C ($p=0.008$). C'est ce résultat qui est inclus dans la méta-analyse de Hartmann-Boyce et al. 2021[35] et non la comparaison des 3 groupes prévue *a priori* (A : 13%, B : 9%, C : 4%, $p=0.24$, voir tableau ci-dessus).

Financement : information non fournie.

Lien d'intérêt: "RP has received lecture fees and research funding from Pfizer and GlaxoSmithKline, manufacturers of stop smoking medications. He has served as a consultant for Pfizer and Arbi Group Srl, the distributor of the CategoriaTM e-Cigarette. The other authors have no relevant conflict of interest to declare in relation to this work. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials."

Lucchiari et al. 2020 [42]

Une publication doublon de Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K de 2019 [49].

Objectif principal : évaluation de changement de l'état de santé pulmonaire, objectif secondaire : niveau de réduction de consommation tabagique. L'évaluation du sevrage tabagique n'est pas un objectif.

Randomisation en 3 groupes :

- kit SEDEN avec cartouche de liquide de nicotine à 8 mg/mL, N=70 ;
- kit SEDEN avec liquide sans nicotine, N=70

comparaison en double aveugle ;

- groupe contrôle : conseils, N=70

Participants : fumeur 55 ans ou plus, fumant au moins 10 cpj.

Les résultats du critère principal de jugement figurent dans le tableau ci-dessous.

C. Lucchiari, et al. *Addictive Behaviors 103 (2021)*

Table 2
Respiratory symptoms at 6 months.

		Dry cough (%)	Catarrh (%)	Breathlessness (%)	Bronchitis (%)
Nicotine e-cigarette	Former smokers	13.9	7.8	46.1	7.4
	Current smokers	62.6	67.4	86.4	25.3
Nicotine-free e-cigarette	Former smokers	6.1	10	69.9	9.6
	Current smokers	46.1	50.1	81.5	18.9
Control	Former smokers	8.54	14.3	71.5	3.8
	Current smokers	62.2	58.6	76.3	11.4
All groups	Former smokers	9.7	10.1	60.1	6.4
	Current smokers	56.6	57.5	81.4	17.9

A 6 mois, il y avait 13/70 fumeurs abstinents (Tableau ci-dessous : 16 %, **en fait 19 % 13/70=18.6**) dans le groupe SEDEN avec nicotine, 11 (19%, **en fait 11/70=15.7 %**) dans le groupe SEDES (sans nicotine) et 7 (10 %) dans le groupe contrôle, p=0.691. Voir tableau ci-dessous.

Table 3
Numbers of current smokers and former smokers at month 6 by groups.

	Abstinent Smokers	Current Smokers	Tot
Nicotine e-cigarette group	13 (16%)	57 (84%)	70
Nicotine-free e-cigarette group	11 (19%)	59 (81%)	70
Control group	7 (10%)	63 (89%)	70
Tot	31 (10%)	179 (80%)	210

Comme, l'arrêt du tabac n'était pas un critère de jugement principal, ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

Financement : Fondazione Umberto Veronesi

Liens d'intérêt : non précisés.

Eisenberg et al. 2020 [43]

Fumeurs motivés à arrêter de fumer, fumant au moins 10 cpj ont été randomisés en 3 groupes :

SEDEN de 2^e génération, goût tabac

- groupe nicotine : cartouches contenant 15 mg/ml de nicotine, N= 128,
- groupe placebo : cartouches contenant 0 mg de nicotine par mL, N=127,
- groupe contrôle, N=121, ne recevait pas de SEDEN seulement des conseils d'arrêt.

Tous les participants ont reçu des conseils individuels d'arrêt.

Les participants et le personnel de l'étude étaient en insu du contenu en nicotine des deux groupes de SEDEN.

Durée de traitement : 12 semaines.

Les SEDEN de 2^{ème} génération ont été utilisés.

L'étude a été arrêtée prématurément à cause de l'arrêt de fabrication du SEDEN utilisé.

Calcul de puissance : oui.

Critère de jugement principal : point prévalence abstinence à 12 semaines définie comme déclaration de ne pas avoir fumé les 7 derniers jours associé à un COe $\leq$ 10 ppm.

Les effets indésirables sont systématiquement recueillis lors des visites présentiels des semaines 4, 12, 24, 52 ou lors de visites intermédiaires par téléphone.

Analyse principale : comparaison de point prévalence abstinence entre le groupe SEDEN (nicotine) versus groupe contrôle (conseils). La comparaison entre SEDEN avec *versus* sans nicotine est une comparaison secondaire.

Pourcentage d'abstinents au critère principal de jugement

SEDEN avec nicotine	Conseils	Risque différence (IC 95%)
21,9%	9,1%	12,8% (4 à 21,6%) (S)*
SEDEN sans nicotine		
17,3%	9,1%	8,2 (-0,1 à 16,6) (NS)
SEDEN avec nicotine	SEDEN sans nicotine	
21,9%	17,3%	4,6% (-5,2 à 14,3) (NS)

*Comparaison principale

Remarque : la comparaison contre groupe contrôle (conseils) est en ouvert ; ceci rend la comparaison principale biaisée. La comparaison entre SEDEN avec ou sans nicotine est en insu.

On observe une différence significative (S) entre SEDEN avec nicotine versus contrôle (conseils). Les autres comparaisons ne sont pas significatives (NS).

Evènements indésirables

	SEDEN avec nicotine, N=128	SEDEN sans nicotine, N=127	Contrôle (conseils), N=121
Evènements indésirables graves (n)	1	4	2
Toux %	74	64	55
Bouche sèche %	56	58	46
Maux de tête %	55	54%	38
Rhinite	55	53	42
Dyspnée %	41	48	36
Irritation de la gorge %	34	31	17
Irritation de la bouche %	30	19	12
Ulcération dans la bouche %	15	13	6

Ce sont les évènements indésirables rapportés par les participants. Les effets indésirables « irritation de la gorge ou de la bouche et ulcération dans la bouche » sont environ deux fois plus fréquents dans les deux groupes de SEDEN (avec ou sans nicotine) que dans le groupe contrôle (conseils).

Pas de comité de surveillance indépendant des effets indésirables (Drug Safety Monitoring Board, DSMB). Pas de documentation médicale ou de pharmacovigilance des effets indésirables graves.

Financement : “This trial was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; funding reference No. 133727 and 155969). Both nicotine e-cigarettes and nonnicotine e-cigarettes were purchased from NJOY Inc (Scottsdale, Arizona)”.

Liens d'intérêt : “Conflict of Interest Disclosures: Dr Eisenberg reported receiving educational grants from Pfizer Inc for providing continuing medical education in cardiology. Dr Wilderman reported receiving financial compensation from Pfizer Inc for his involvement in a smoking cessation study using varenicline. Dr Filion reported receiving salary support from the Fonds de Recherche du Quebec, a William Dawson Scholar award from McGill University, and personal fees from Institut National D'excellence en Santé et Services Sociaux. No other disclosures were reported ».

Cobb et al. 2021 [44]

Ce n'est pas une étude clinique de sevrage tabagique. C'est une étude randomisée, en groupes parallèles dont l'objectif était d'évaluer l'exposition aux produits toxiques chez les fumeurs qui voulaient réduire leur consommation tabagique mais non arrêter de fumer. Les participants ont été randomisés en 4 groupes : SEDEN : 0, 8, 32 mg/mL de nicotine base, tube plastique en forme de cigarette (imitation de cigarette) sans aucune délivrance de produit, N= 130 dans chaque groupe.

104/148

Période d'intervention : 24 semaines. Tous les participants pouvaient continuer à fumer. Le critère principal de jugement était la concentration urinaire de 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) un carcinogène spécifique au tabac, collectés à 4, 12, et 24 semaines après randomisation. L'unique résultat statistiquement significatif du critère principal de jugement: la concentration urinaire de NNAL était plus faible avec SEDEN 36 mg/ml de nicotine qu'avec l'imitation de cigarette.

Liens d'intérêt : « Declaration of interests COC reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study. JF reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study, and grants, personal fees, and non-financial support from Pfizer, outside of the submitted work. AAL reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study. JMY reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study. LK reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study. SV reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study. CB has previously undertaken trials of electronic cigarettes for smoking cessation (with electronic cigarettes purchased from an online retailer [NZVAPOR], electronic cigarette liquid for one trial purchased from Nicopharm, Australia, and nicotine patches supplied by the New Zealand Government via their contract with Novartis [Sydney, Australia]). Neither NZVAPOR nor Nicopharm have links with the tobacco industry. None of these parties had any role in the design, conduct, analysis, or interpretation of the trial findings, or writing of this publication. TE reports grants from National Institute on Drug Abuse and US Food and Drug Administration, during the conduct of the study, and is a paid consultant in litigation against the tobacco industry and also the electronic cigarette industry and is named on one patent for a device that measures the puffing behavior of electronic cigarette users and on another patent for a smartphone application that determines electronic cigarette device and liquid characteristics. M-SY reports grants from the National Institute on Drug Abuse and the US Food and Drug Administration, during the conduct of the study.”

Comparaison SEDEN – TSN

Bullen et al. 2013 [40]

Voir le résumé de l'étude plus haut.

Critère principal : abstinence tabagique à 6 mois	SEDEN avec nicotine	Patch nicotinique	Valeur de p
Les 3 groupes ont été comparés 2 à 2. Pas de comparaison entre patch nicotinique et SEDEN placebo	7.3%	5.8%	0.46*
	SEDEN avec nicotine	SEDEN placebo	
	7.3%	4.1%	0.44

Observance : supérieure dans les 2 groupes SEDEN par rapport au groupe patch nicotinique.

*Comparaison en ouvert

	SEDEN avec nicotine	Patch nicotinique	SEDEN placebo
Evènement indésirable grave (EIG)*	19.7%	11%	13.9%
Décès	1		
Enjeu vital	1		
Hospitalisation ou de prolongation de l'hospitalisation	16	9	4
Incapacité persistante/anomalie congénitale/ médicalement importante	8	5	1

*Type d'EIG non fourni. Effets indésirables non graves non fournis.

Financement et lien d'intérêt: voir plus haut.

Lee et al. 2018 [45]

Etude pilote, randomisée à deux bras, en ouvert.

Fumeurs fumant au moins 2 cpj les 7 derniers jours et qui sont programmés pour une intervention chirurgicale.

La liste de randomisation a été générée par un programme informatique; rapport de 2 :1 - SEDEN : patch nicotinique.

Le groupe patch nicotinique recevait des patches de 24 h pendant 6 semaines en partant du timbre de 21 mg/24 h si cpj ≥ 10 et de 14 mg/24 h si cpj < 10 . La dernière semaine tous les participants de ce groupe recevaient un timbre à 0 mg de nicotine.

Le groupe SEDEN recevait pendant 6 semaines des SEDEN de première génération (cig-a-like) dont le nombre par jour correspondait au nombre de cigarettes fumées par jour.

Le critère principal de jugement a été la déclaration d'abstinence tabagique d'au moins 48h avant le jour de la chirurgie +COe ≤ 10 ppm.

Les résultats du critère de jugement principal montrent une différence non significative, p=1.0.

	SEDEN	Patch nicotinique
Critère de jugement principal d'efficacité	3/20 (15%)	2/10 (20%)
Effets indésirables (n/N) à fréquence non similaire		
Toux sèche	8/20	1/10
Nausées	5/20	1/10

Financement: “This work was funded by internal UCSF Department of Anesthesia and Perioperative Care funds (San Francisco, California, United States of America) and the UCSF Resource Allocation Program grant, administered by the Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center developmental funds from the National Cancer Institute Cancer Center Support Grant (P30 CA 82103-16). E-cigarettes were purchased from NJOY using these funds. NJOY had no involvement in the design, execution, or analysis of the study. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.”

Liens d'intérêt : The authors declare there are no competing interests.

Lee et al. 2019 [50] (non incluse dans la méta-analyse de Hartmann-Boyce et al. 2021a,b [35])

Etude pilote, randomisée, monocentrique, en ouvert, SEDEN contre gomme nicotinique.

Participants : hommes exclusivement, employés d'une société et qui ont fumé au moins 10 cpj pendant la dernière année et souhaitaient arrêter de fumer.

Randomisation informatisée. 75 fumeurs ont été randomisés par groupe mais les données de seulement 132 participants, de *ceux qui ont complété* l'étude sont rapportées (pas d'analyse en intention de traiter).

Le SEDEN utilisé contenait 0.01 mg/mL de nicotine (!) le dosage en nicotine de la gomme nicotinique n'est pas fourni. Les deux traitements ont été distribués pour 12 semaines. Deux critères principaux de jugement ont été définis (au lieu d'un, recommandé): abstinence tabagique de 9 à 12 et de 9 à 24 semaines (déclaration + COe < 10 ppm).

	SEDEN	Gomme nicotinique	Valeur de p
Critères de jugement principaux d'efficacité			
Abstinence 9 à 12 sem.	45.3%	46.7%	0.947*
Abstinence 9 à 24 sem.	21.3%	28%	0.291*
Effets indésirables			
Nombre de participants avec au moins 1 EI	6.7 %	17.3%	0.04
Nausée ou vomissement	11.1%	29.6%	0.034
Vertiges	0	18.5%	0.058

* ajusté sur différences par rapport au niveau de base

Remarques :

On peut considérer que les SEDEN ne contenaient pas de nicotine.

Cette étude, à cause de niveau de risque de biais élevé, n'a pas été incluse dans la méta-analyse Hartmann-Boyce et al. 2021.

Financement : « None »

Liens d'intérêt : « None declared »

Hajek et al. 2019 [46]

Etude pragmatique, randomisée réalisée dans 3 centres de consultation de sevrage tabagique au Royaume Uni.

Randomisation : rapport 1 : 1, SEDEN : TSN.

Critères d'inclusion pas spécifiés plus que la phrase suivante : « les fumeurs adultes ont été invités à participer si pas enceinte, allaitante, et sans préférence forte pour utiliser les TSN ou SEDEN, et qui n'utilisaient actuellement aucun des deux. »

Groupe TSN : Les participants ont choisi leur TSN préféré, la combinaison patch et formes à absorption buccale a été encouragée. Les participants ont reçu leur TSN pour 3 mois.

- Groupe SEDEN: Les participants ont reçu un « starter kit » à 2.1 Ohm et batterie à 650 mAh. Changement d'appareil à un autre à 1.5 Ohm, 1000 mAh en cours d'étude;
- Liquide : flacon de 30 mL contenant 18 mg/mL de nicotine.
- Il a été demandé aux participants de racheter leur liquide par la suite ; ils étaient encouragés à essayer plusieurs liquides.

Tous les participants devaient signer un engagement de ne pas utiliser d'autres traitements pendant les 4 premières semaines que ce qui leur avait été attribué.

Critère principal : abstinence maintenue à un an, définie comme ne pas avoir fumé plus de 5 cigarettes entre deux semaines après la date d'arrêt et un an après la date d'arrêt⁷⁹, vérifiée par COe (seuil d'abstinence <8 ppm).

Analyse principale en intention de traiter.

Calcul de puissance : oui. Hypothèse : groupe TSN : 14 %, groupe SEDEN : 28.3 % à alpha=0.05 et 1-bêta=95 %.

Méthode de recueil d'évènements indésirables non précisée.

Pas de Comité indépendant de surveillance des évènements indésirables (DSMB : Drug Safety Monitoring Board).

	Groupe SEDEN, N=438	Groupe TSN,	Risque Relatif (IC 95%)
--	---------------------	-------------	-------------------------

⁷⁹ West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction*. 2005 Mar;100(3):299-303. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00995.x

		N=446	
Critère principal	79 (18%)	44 (9.9%)	1.83 (1.03-2.58)
Nombre d'effets indésirables graves*	27	22	
Décès	1	1	
Evènement respiratoire	5	1	
Nausées**	137 (31%)	169 (38%)	0.83 (0.69-0.99)
Trouble de sommeil**	279 (64%)	303 (68%)	0.94 (0.986-1.04)
Irritation de la gorge/bouche**	286 (65%)	221 (51%)	1.27 (1.13-1.43)

*Nombre de participants ayant eu au moins 1 EIG pas fourni.

**Effet indésirable rapporté au moins une fois

Financement : Cancer Research UK Prevention Trials Unit.

Liens

d'intérêt:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1808779/suppl_file/nejmoa1808779_dis_closures.pdf

La cinquième étude rajoutée entre avril et septembre 2021 est de Russell et al. 2021 [47]. Elle n'est pas accessible pour lecture critique.

Annexe 10 – Articles non inclus dans la méta-analyse Cochrane de Hartmann-Boyce et al. 2021a, b

Halpern et al. 2018 [135]

Cet article est inclus dans l'analyse « Nicotine EC versus behavioural support only/no support » mais il n'est pas inclus dans la comparaison SEDEN avec nicotine *versus* d'autres produits/TSN (Hartmann-Boyce et al. 2021a,b [35,39]).

Des employés fumeurs de 54 sociétés ont été randomisés en 5 groupes dans une étude pragmatique.

- Soins habituels : information et SMS (messages de texte) pour motiver à l'arrêt, groupe contrôle, N=813 ;
- TSN, bupropion ou varénicline et si échec d'arrêt tabagique, SEDEN avec des liquides de 1 à 1,5 % de nicotine - goût au choix, N=1588 ;
- SEDEN seul, N=1199 ;
- Incitation financière, au maximum 600 US dollars plus tous les médicaments (TSN/varénicline/bupropion), N=1198 ;
- Dépôt de 600 US dollars par les participants et rendus aux participants si abstinents + tous les médicaments, N=1208.

Tous les médicaments et les SEDEN ont été fournis gratuitement. Les participants des groupes d'incitation financière et de dépôt financier recevaient \$100, \$200 et \$300 s'ils déposaient des échantillons de sang ou d'urine et qui étaient négatifs pour l'anabasine urinaire <3 ng/mL ou avaient une carboxyhémoglobine < 4 %.

Critère principal de jugement : abstinence maintenue 6 mois après la date d'arrêt des cigarettes, définie comme déclaration de ne pas fumer à 1, 3 et 6 mois, confirmée par une mesure biochimique à chaque point de mesure.

Résultats du critère principal : abstinence à 6 mois :

Groupe contrôle : 0,1%

Médicaments + SEDEN optionnel : 0,5%

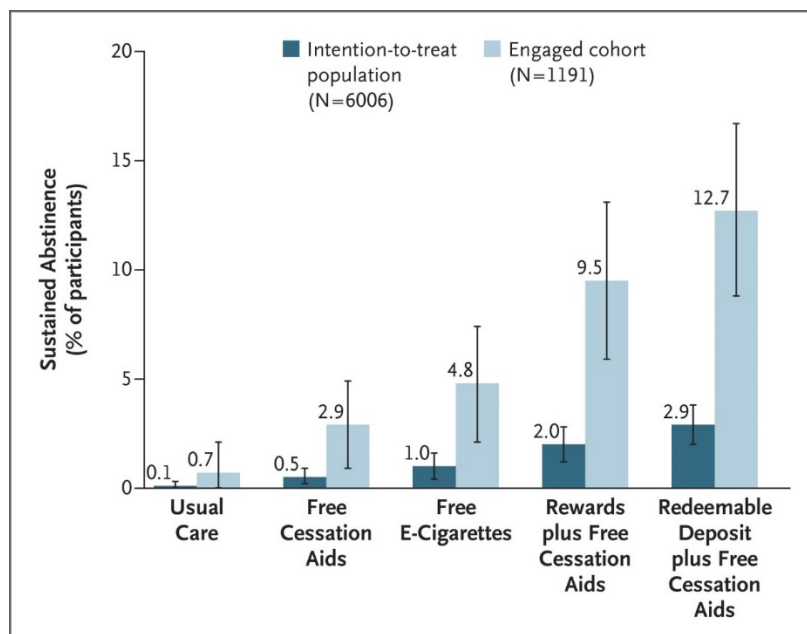
SEDEN seul : 1 %

Incitation financière (bons d'achat) : 2 %

Dépôt financier : 2,9 %

Comparaisons : SEDEN=contrôle ; SEDEN=médicaments.

L'abstinence était significativement plus élevée dans le deux groupes d'incitation financière par rapport aux autres groupes d'intervention (voir figure ci-dessous "Sustained Smoking Abstinence at 6 Months after the Target Quit Date"):



Estimates were adjusted for the phase (1 or 2) of enrollment. The engaged cohort consists of participants who logged on to the trial website at least once. I bars indicate 95% confidence intervals.

Effets indésirables non précisés.

Coûts – voir tableau ci-dessous :

Trial Group	Average Cost across Participants†	Cost per Successful Quit
	U.S. \$ (95% CI)	U.S. \$
Usual care‡	0.82 (0.29–1.67)	700.00
Free cessation aids	39.55 (26.76–56.30)	7,797.52
Free e-cigarettes	54.01 (36.09–77.82)	5,416.33
Rewards	72.65 (51.94–98.85)	3,623.13
Redeemable deposit	100.96 (76.82–128.80)	3,461.47

* Costs include the prices of incentives disbursed, evaluation of blood and urine samples, payments for samples submitted, and orders for nicotine-replacement therapy, cessation-promoting medications, and e-cigarettes.

† A two-part model was used to estimate average costs. The first part (for participants with zero expenditures) was estimated with the use of a probit model, and the second part (for participants with nonzero expenditures) was estimated with the use of a generalized linear model with a gamma family and log link. The model was adjusted for the trial phase in which the participant was enrolled. Confidence intervals for average costs were generated with the use of bias-corrected bootstrap methods.

‡ Only one participant in the usual-care group quit smoking.

Financement : “Grant from the Vitality Institute to the University of Pennsylvania Center for Health Incentives and Behavioral Economics.”

Liens d'intérêt :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMsa1715757/suppl_file/nejmsa1715757_disclosures.pdf

Une autre étude d'intérêt : [Walker et al. 2020 \[136\]](#)

Etude pragmatique **d'association (add on)** (non incluse dans Hartmann-Boyce et al. 2021, [35]):

- patch nicotinique + SEDEN avec nicotine
- patch nicotinique + SEDEN sans nicotine : SEDEN Placebo
- patch nicotinique seul

Critères d'inclusion: ≥ 18 ans, fumeur motivés à arrêter de fumer dans les 15 jours, ayant un accès téléphonique.

Tout suivi est à distance.

Double aveugle seulement pour liquide SEDEN

SEDEN de 2^e génération

Goût du liquide au choix

Les participants pouvaient utiliser des SEDEN autres que celui de l'étude

Contact seulement par téléphone, si le/la participant.e se déclare abstinente.e – mesure de COe, seuil d'abstinence: ≤ 9 ppm

Critère principal de jugement: Abstinence maintenue entre la date d'arrêt et mois 6 : ≤ 5 cig. fumées au total pendant cette période [134].

Traitement : 14 semaines Date d'arrêt: à 2 semaines	Perdus de vue (%)	Abstinence vérifiée par COe à 6 mois (%)	Effets indésirables graves (EIG)			
			Participants avec un EIG (%)	Décès	Enjeu vital	Hospitalisation (causes variées)
Patch 21 mg/24h + SEDEN-N 18 mg/mL, N=500	32	7	18 (4)**	0	2	11
Patch 21 mg/24h + SEDEN -PI, N=499	33	4*	27 (5)	1	1	19

Patch 21 mg/24h, N=125	21	50	2#	4 (3)	0	0	3
------------------------	----	----	----	-------	---	---	---

Risque difference:

*2,99, IC 95%: 0,17-5,81 ; Patch 21 mg/24h+ SEDEN-N 18 mg/mL *versus* Patch 21 mg/24h+ SEDEN –PI
4,60, IC 95% 1,11-8,09 Patch 21 mg/24h+ SEDEN-N 18 mg/mL *versus* Patch 21 mg/24 seul

**Non différent des autres groupes

Biais/faiblesses:

- Nombre de perdus de vue très élevés
- 70 % ont deviné la présence de nicotine dans le liquide versus nicotine sans liquide
- Cross-over – les participants étaient autorisés à acheter/passer de SEDEN-Placebo à SEDEN-Nicotine ou l'inverse (!)
- Soutien comportemental SEDEN > patch nicotinique
- EIG – déclaratifs non documentés

Financement: “This trial is funded by a three year project grant from the Health Research Council of New Zealand (15/202). Approximately NZ\$600 000 (€350 000 or US\$400 000) was available to run the trial. The e-cigarettes for this trial are being purchased directly from a New Zealand e-cigarette retailer - NZVAPOR. NZVAPOR are not involved in the design, conduct or analysis of the trial, but are providing on-line and phone support to participants regarding use of their allocated e-cigarettes. The e-cigarettes to be used in the trial and NZVAPOR (including the Managing Director) have no links with the tobacco industry. The e-juice for the trial is purchased directly from Nicopharm, Australia. The nicotine patches are supplied by the New Zealand Government via their contract with Novartis. Nicopharm and Novartis are not involved in the design, conduct or analysis of the trial and have no known links with the tobacco industry. Independent testing of the nicotine content of the e-juice will be **undertaken by the NicoTar group at Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA.** ”

Liens d'intérêt: “No authors have received financial support for the submitted work from any companies with a financial interest in the products under investigation. CB has received benefits in kind (accommodation expenses) from a manufacturer of smoking cessation medications. NW has provided consultancy to the manufacturers of smoking cessation medications, received honoraria for speaking at a research meeting and received benefits in kind and travel support from a manufacturer of smoking cessation medications (but over five year ago). NW, CB, MV, GL and VP are currently involved in a clinical trial in which varenicline and matching placebo are supplied by Pfizer under their Investigator-Initiated Research Program. MV has previously undertaken research supported by an unrestricted grant from Pfizer. None of the authors' spouses, partners or children have financial relationships that may be relevant to the submitted work. All authors have no non-financial interests that may be relevant to the submitted work.”

Annexe 11 – Références principales question 1 et description des résultats des autres métaanalyses

Références

1. Etudes individuelles

2013

Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Nov 16;382(9905):1629-37. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24029165.

Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e66317. doi: 10.1371/journal.pone.0066317. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/annotation/e12c22d3-a42b-455d-9100-6c7ee45d58d0. PMID: 23826093; PMCID: PMC3691171.

2018

Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2302-2310. doi: 10.1056/NEJMsa1715757.

Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. *PeerJ*. 2018 Sep 28;6:e5609. doi: 10.7717/peerj.5609. PMID: 30280019; PMCID: PMC6166615.

2019

Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30699054.

Lee SH, Ahn SH, Cheong YC. Effect of electronic cigarettes on smoking reduction and cessation in Korean male smokers: a randomized controlled study. *J Am Board Fam Med* 2019; 32:567-574.

2020

Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):54-64. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30269-3. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31515173.

Lucchiari C, Masiero M, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, Omodeo Salè E, Spina S, Bertolotti R, Pravettoni G. Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months. *Addict Behav*. 2020 Apr;103:106222. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106222. Epub 2019 Nov 30.

Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T, Nguyen T, Elkouri S, Montigny M, Wilderman I, Bertrand OF, Bostwick JA, Abrahamson J, Lacasse Y, Pakhale S, Cabaussel J, Filion KB; E3 Investigators. Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 10;324(18):1844-1854. doi: 10.1001/jama.2020.18889.

2021

Cobb CO, Foulds J, Yen MS, Veldheer S, Lopez AA, Yingst JM, Bullen C, Kang L, Eissenberg T; Randomised Control Trial Methods Workgroup of the Center for the Study of Tobacco Products. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/mL liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a four-arm, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):840-850. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00022-9. Epub 2021 Apr 12.

Russell C, McKeganey N, Katsampouris E, Satchwell A, Haseen F. A randomised community-based trial of a closed-system pod e-vapour product and nicotine replacement therapy for cigarette abstinence and reduction. Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) 2021 Annual Meeting February 24-27 2021 virtual: PH-353 p230.

2. Méta-analyses

- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Fanshawe TR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021b Sep 14;9(9):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub6. PMID: 34519354; PMCID: PMC8438601. [35]
- Health Research Board, Ireland : Electronic cigarette and smoking cessation. An evidence review. Published on 12 October 2020 [48].
- Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, Keeney E, Phillippo DM, Munafò MR, Stevenson M, Caldwell DM, Welton NJ. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*. 2021 Oct 11. doi: 10.1111/add.15675. [137]

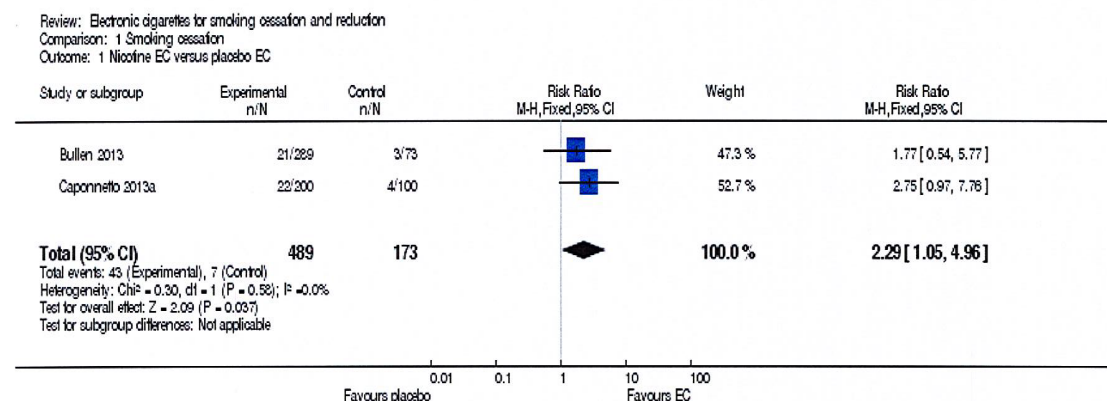
C'est une revue systématique et méta-analyse en réseau des médicaments du sevrage tabagique. Des études ENDS ont aussi été incluses. Au total, 363 études ont été incluses pour l'efficacité et 355 pour la tolérance. L'efficacité des traitements ayant une AMM en France seul ou en association entre eux ne fait aucun doute. Concernant les SEDEN, les ORs odds ratio d'efficacité dans le sevrage tabagique montrent une supériorité comparée au placebo mais "l'estimation est extrêmement imprécise et les ICR (intervalles de crédibilité) intègrent également la possibilité d'une absence d'effet ". L'article conclut que le "profil de sécurité des e-cigarettes est incertain".

- Ces 3 « méta-analyses » suivantes incluent les mêmes 2 études randomisées : Bullen et al. 2013 [40] et Caponnetto et al. 2013 [41] :

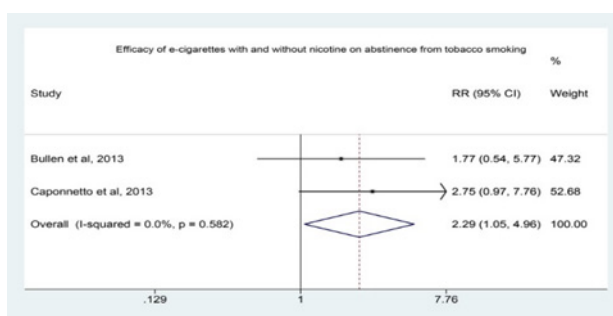
-McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub2 [36]—**première méta-analyse de « living review Cochrane »**

08/03/2021

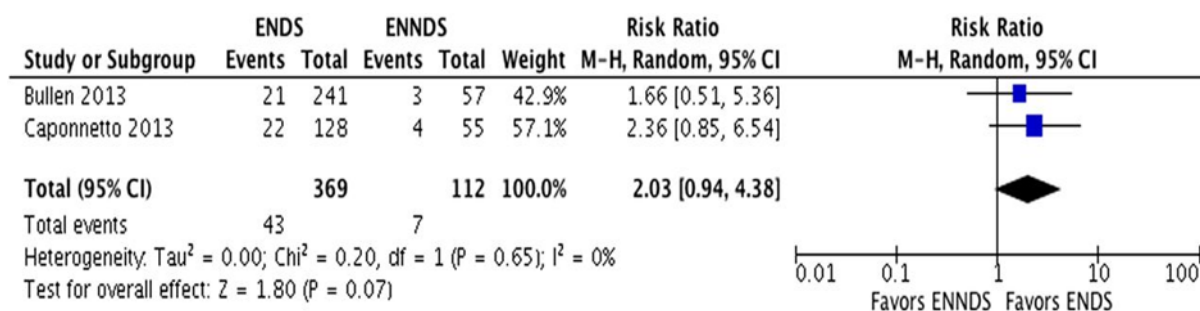
nCD010216-CMP-001-01.png (850x236)



-Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015 Mar 30;10(3):e0122544. doi: 10.1371/journal.pone.0122544 [138]



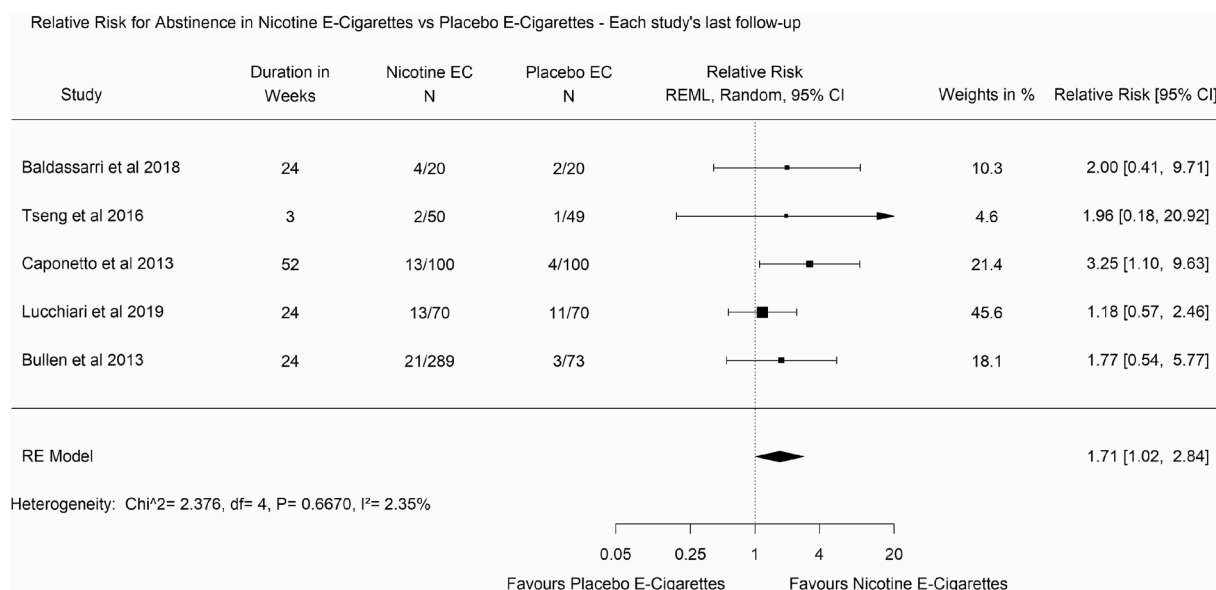
-El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Feb 23;7(2):e012680. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012680. Erratum in: BMJ Open. 2020 Jan 10;10(1):e012680corr1. [139]



Pour ces 3 « méta-analyses » :

Le risk ratio (rapport de risque) est de 2,29 (IC 95% 1.05 à 4.96) dans McRobbie et al. 2014 [36], différence significative ; de 2,29 (IC 95% 1.05 à 4.96), dans Rahman et al. [138], différence significative et de 2,03 (IC 95% 0,94 à 4,38) dans El Dib et al. 2017[139], différence non significative.

- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 14;9(9):CD010216.DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub3 **2ième “living review Cochrane”**
 - Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 14;10:CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub4. PMID: 33052602 **3ième “living review Cochrane”**
 - Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Fanshawe TR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Apr 29;4(4):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub5. **4ième “living review Cochrane”**
 - Grabovac I, Oberndorfer M, Fischer J, Wiesinger W, Haider S, Dorner TE. Effectiveness of Electronic Cigarettes in Smoking Cessation: a Systematic Review and Meta-Analysis. Nicotine Tob Res. 2020 Sep 17:ntaa181. doi: 10.1093/ntr/ntaa181
- A la dernière évaluation d’abstinence tabagique la probabilité d’abstinence tabagique est supérieure avec SEDEN par rapport aux groupes contrôles.



- Aux temps identiques de l’évaluation de l’abstinence tabagique : pas de différence entre SEDEN et groupe contrôle.

Méta-analyses incluant aussi des études autres que les essais thérapeutiques randomisés

- Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. E-Cigarette Use and Adult Cigarette Smoking Cessation: A Meta-Analysis. Am J Public Health. 2021 Feb;111(2):230-246. doi: 10.2105/AJPH.2020.305999. Epub 2020 Dec 22.

Cinquante cinq études observationnelles et 9 études randomisées publiées avant le 20 janvier 2020 ont été incluses dans cette série de méta-analyses. Les 9 études randomisées sont les mêmes que dans la méta-analyse de Health Research Board, Ireland : « Electronic cigarette and smoking cessation. An evidence review », citée plus haut [48]. L'analyse des résultats d'efficacité de ces 9 études donne un RR de 1,56, 95% IC 1,17 à 2,06 donc supériorité des SEDEN par rapport aux contrôles. Ce résultat est à confronter avec celui Health Research Board, Ireland : comparaison de SEDEN versus SEDES (sans nicotine) RR : 1,79, Intervalle de crédibilité de 95% : 0,91-3,90, donc absence de différence.

Cette méta-analyse de Wang et al. 2021 ne rapporte pas de données de tolérance.

Par ailleurs, les méta-analyses des études observationnelles chez les fumeurs, tout venant, ou chez les fumeurs motivés pour arrêter de fumer, rejettent l'hypothèse que les SEDEN aident à arrêter de fumer. Toutefois, chez les utilisateurs quotidiens, la probabilité d'arrêt des cigarettes conventionnelles était supérieure aux situations contrôles (RR : 1,53 IC 95% : 1,16 à 2,02) contrairement à ceux qui n'utilisaient pas des SEDEN tous les jours et chez lesquels, la probabilité d'arrêt était plus faible que dans les situations contrôles (RR : 0,51, IC 95% : 0,40 à 0,66).

- Hedman L, Galanti MR, Ryk L, Gilljam H, Adermark L. Electronic cigarette use and smoking cessation in cohort studies and randomized trials: A systematic review and meta-analysis. *Tobacco Prevention & Cessation*. 2021;7(October):62. doi:10.18332/tpc/142320.

Sept essais randomisés de sevrage tabagique et 26 études de cohorte ont été inclus. L'analyse des cohortes ne montre pas de différence entre SEDEN et contrôle (OR : 0,97, 95 % IC 0,67 à 1,40). L'analyse des essais randomisés donne un OR à 1,78, IC 95% : 1,41 à 2,25. Le niveau de preuve pour les études de cohorte est jugé de « très faible » et pour les essais randomisés « faible ».

- 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 Feb;4(2):116-28. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00521-4. Epub 2016 Jan 14.

La méta-analyse de 18 études en situation réelle et deux études randomisées (Bullen et al. 2013, Caponnetto et al. 2013) a donné une odds ratio de 0,72, IC 95% 0,57 à 0,91, une *probabilité plus faible d'arrêter de fumer* chez ceux qui ont utilisé des SEDEN par rapport à ceux qui ne les ont pas utilisés.

- Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2016 Oct;18(10):1926-1936. doi: 10.1093/ntr/ntw119. Epub 2016 Apr 25.

Ont été inclus des études quantitatives et qualitatives évaluant l'arrêt tabagique (ou réduction de la consommation) publiées avant le 1er février 2016. Les auteurs concluent que bien que la majorité des études montre une association positive entre l'utilisation des SEDEN et l'arrêt du tabac, les preuves restent non-concluantes à cause de la qualité faible des études.

Annexe 12 – Etudes relatives aux fumeurs présentant une maladie associée à la consommation de tabac

1) Utilisation d'un SEDEN chez des adultes américains présentant des comorbidités médicales

Les données, issues de l'étude observationnelle National Health Interview Survey (NHIS) 2014 et 2015, ont permis d'analyser 68 136 Américains adultes et d'étudier la prévalence de l'utilisation d'un SEDEN selon les différentes comorbidités déclarées et de calculer les OR ajustés de leur utilisation [140]. L'enquête NHIS concerne la population américaine civile non-institutionnalisée et est menée par échantillonnage et interviews assistées par ordinateur. Les taux de réponses étaient de 58,9% en 2014 et 55,2% en 2015. Les questions ont porté sur l'expérimentation d'un SEDEN et en cas d'expérimentation, sur la fréquence de l'utilisation : quotidienne, occasionnelle ou pas d'utilisation. Les personnes utilisant un SEDEN de façon occasionnelle ou quotidienne ont été considérées comme des utilisatrices actuelles de SEDEN. Concernant le statut tabagique, trois catégories étaient définies :

- Jamais fumeur ;
- Ancien fumeur ;
- Utilisateur actuel : fumeur occasionnel ou quotidien.

Concernant la présence d'une comorbidité, il était demandé à la personne interrogée si un médecin ou un autre professionnel lui avait indiqué qu'il souffrait d'hypertension artérielle, de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, infarctus du myocarde ou angor, accident vasculaire cérébral (AVC)), BPCO, asthme, cancer et diabète. Les participants déclarant présenter un ou plusieurs de ces diagnostics ont été définis comme présentant une comorbidité. **Chez les fumeurs actuels de la tranche d'âge 25-64 ans présentant une ou plusieurs comorbidités, l'utilisation actuelle d'un SEDEN était significativement plus fréquente que chez les fumeurs actuels sans comorbidité. En particulier, les fumeurs actuels souffrant d'asthme et de maladie cardio-vasculaire avaient 1,5 fois plus de chances d'utiliser un SEDEN par rapport aux fumeurs indemnes de comorbidité.**

Table 4. E-cigarette Use Among Current and Former Smokers

	Ever e-cigarette use	Current e-cigarette use
Self-reported co-morbidity	AOR ^a (95% CI)	
Current smoker (N=11,459) ^b		
No medical co-morbidity	Ref	Ref
Asthma	1.48 (1.25, 1.75)	1.50 (1.10, 2.15)
COPD	1.42 (1.14, 1.77)	1.04 (0.76, 1.42)
Cancer	1.15 (0.88, 1.51)	1.12 (0.63, 1.99)
Cardiovascular disease	1.31 (1.02, 1.68)	1.54 (1.10, 2.15)
Stroke	0.97 (0.72, 1.31)	0.94 (0.62, 1.43)
Hypertension	1.00 (0.88, 1.14)	0.92 (0.76, 1.13)
Diabetes	0.97 (0.81, 1.17)	1.14 (0.88, 1.46)
Former smoker (N=15,671) ^b		
No medical co-morbidity	Ref	Ref
Asthma	1.18 (0.95, 1.47)	1.39 (0.95, 2.03)
COPD	2.46 (1.83, 3.31)	2.75 (1.79, 4.24)
Cancer	0.79 (0.59, 1.07)	0.59 (0.36, 0.99)
Cardiovascular disease	0.88 (0.65, 1.19)	0.80 (0.47, 1.37)
Stroke	1.28 (0.82, 2.00)	1.77 (0.89, 3.49)
Hypertension	0.96 (0.81, 1.13)	0.96 (0.74, 1.23)
Diabetes	0.89 (0.67, 1.17)	0.74 (0.44, 1.24)

Note: Boldface indicates statistical significance ($p < 0.05$).

Data source: CDC/NCHS, National Health Interview Survey, 2014 and 2015.

^aAdjusted for demographics (age, gender, race/ethnicity), SES (insurance, education), Census region, and year.

^b2014 and 2015 data pooled for analysis. 3% missing data for demographic, socioeconomic or region variables.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

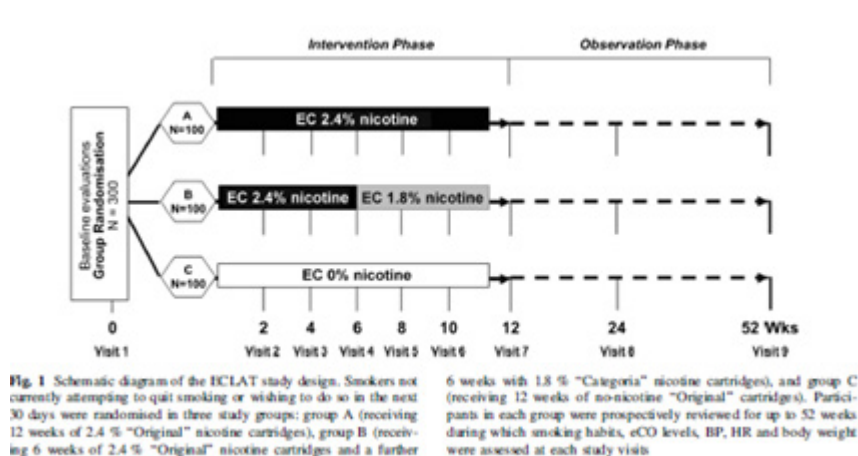
Enfin, on observait notamment que **l'utilisation actuelle d'un SEDEN chez des ex-fumeurs atteints de BPCO était deux à trois fois plus élevée que chez les ex-fumeurs sans comorbidité. A contrario, l'utilisation actuelle d'un SEDEN chez les ex-fumeurs atteints de cancer était 60% moins fréquente que chez les utilisateurs actuels de SEDEN sans comorbidité.**

- 2) Effet de la transition des cigarettes traditionnelles au SEDEN sur la baisse de la pression artérielle au cours d'un essai randomisé contrôlé chez un groupe de fumeurs à pression artérielle élevée

Les données ont été recueillies dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé chez des fumeurs en bonne santé (n=300) substituant un SEDEN aux cigarettes avec trois groupes tirés au sort [141]:

- a) SEDEN avec liquide contenant 2,4% de nicotine pendant 12 semaines ;
- b) SEDEN avec liquide contenant 2,4% de nicotine pendant 6 semaines puis 1,8% de nicotine pendant six semaines et
- c) SEDESN avec cartouches de liquide avec un arôme « tabac doux » pendant 12 semaines.

Chez les fumeurs ayant une pression artérielle élevée au début de l'étude, on observait une réduction significative de la pression artérielle systolique à 52 semaines comparée à la pression artérielle initiale [141].



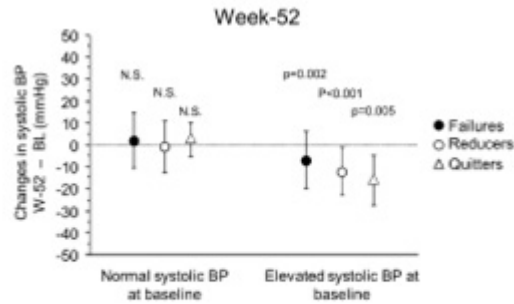


Fig. 3 Changes (mean $\pm$ SD, absolute mmHg) in systolic blood pressure (SBP) from baseline to week 52 for continuous smoking phenotypes, separately for subjects with normal and elevated SBP at baseline. P values for statistical significance of changes from baseline are shown

Conflict of interest KF has no relevant conflict of interest to declare in relation to this work. His institution has received unrestricted funds from e-cigarette companies in 2013, which were used to perform 2 (unpublished) research studies on e-cigarettes. RP has received lecture fees and research funding from Pfizer and GlaxoSmithKline, manufacturers of stop smoking medications. He has also served in the past as a consultant for Pfizer and Arbi Group Srl, an Italian distributor of e-Cigarettes. RP is currently scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for

INTELLIGENT FORMER SMOKING CESSATION BY MONITORING TOGETHER TOGETHER WORK.

3) Efficacité du SEDEN dans la réduction du risque respiratoire et cardiovasculaire chez les fumeurs

Les données sont issues d'une revue systématique publiée en 2020 portant sur six études en population générale (cinq études transversales et une étude longitudinale, trois rapportant des données respiratoires et trois rapportant des données cardio-vasculaires), soit un nombre limité d'études épidémiologiques avec des limites importantes (tableau 1)[142]. Les odds-ratios (OR) portant sur les manifestations respiratoires (incluant la BPCO, la bronchite chronique, l'emphysème, l'asthme et le sifflement) chez d'anciens fumeurs ayant arrêté de fumer pour utiliser exclusivement un SEDEN avaient une réduction d'environ 40% des manifestations respiratoires en comparaison des fumeurs actuels exclusifs. Les OR calculés pour les maladies cardio-vasculaires (maladies coronariennes, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez d'anciens fumeurs ayant arrêté de fumer pour utiliser exclusivement un SEDEN n'étaient pas significativement différents de 1 en comparaison des fumeurs actuels exclusifs.

Table 1 Contrasting the odds of self-reported health outcomes between current e-cigarette users and current smokers in cross-sectional studies

Study information						Study results
References	Data source and study design	Analytic sample	Outcome	Covariates	Statistical modeling approach*	aOR (95% CI)
<i>Respiratory</i>						
Hedman et al. [33]	OLIN and WSAS (2016) Cross-sectional	Age range: 20–75 years Total sample: <i>n</i> = 30,272 Exclusive vapers who were former smokers: <i>n</i> = 79	Respiratory symptoms	Sociodemographics OLIN or WSAS survey respondent	Composite smoking and vaping variable	0.58 (0.36–0.94) [†]
Li et al. [34]	PATH W2 (2015) Cross-sectional	Age range: ≥ 18 years Total sample: <i>n</i> = 28,171 Exclusive vapers who were former smokers: <i>n</i> = 471	Wheezing	Sociodemographics Weight status Secondhand smoke Asthma Perceived health	Composite smoking and vaping variable	0.66 (0.50–0.87) [‡]
Bhatta and Glantz [35]	PATH W1–W3 (2014–2016) Longitudinal	Age range: ≥ 18 years Total sample: <i>n</i> = 19,475 All vapers: <i>n</i> = 2059 (1.4%) [§]	COPD, chronic bronchitis, emphysema, or asthma	Sociodemographics Weight status High blood pressure High cholesterol Diabetes mellitus	Separate smoking and vaping variables	0.58 (0.37–0.93)
<i>Cardiovascular</i>						
Alzahrani et al (2018) [36]	NHIS (Pooled 2014 and 2016) Cross-sectional	Age range: ≥ 18 years Total sample: <i>n</i> = 69,905 All everyday vapers: <i>n</i> = 776 (5.3%) [§] All someday vapers: <i>n</i> = 1483 (9.2%) [§]	History of MI	Sociodemographics Weight status High blood pressure High cholesterol Diabetes mellitus	Separate smoking and vaping variables	1.12 (0.72–1.76) 0.83 (0.53–1.31) [¶]
Farsalinos et al. [37]	NHIS (Pooled 2016 and 2017) Cross-sectional	Age range: ≥ 18 years Total sample: <i>n</i> = 59,770 All everyday vapers: <i>n</i> = 714 (9.1%) [§] All someday vapers: <i>n</i> = 1009 (17.9%) [§]	[A] History of MI [B] History of CHD	Sociodemographics Weight status High blood pressure High cholesterol Diabetes mellitus	Separate smoking and vaping variables	[A] 1.22 (0.70–2.10) [A] 1.39 (0.76–2.54) [¶] [B] 1.48 (0.83–2.64) [B] 1.26 (0.70–2.30) [¶]
Parekh et al. [38]	BRFSS (Pooled 2016 and 2017) Cross-sectional	Age range: 18–44 years Total sample: <i>n</i> = 161,529 Exclusive vapers who were former smokers: <i>n</i> = 13,318	History of stroke	Sociodemographics Weight status Physical activity Binge drinking Diabetes mellitus	Composite smoking and vaping variable	1.60 (0.69–3.71) [‡]

aOR adjusted odds ratio, CI confidence interval, COPD chronic obstructive pulmonary disease, CHD coronary heart disease, MI myocardial infarction, BRFSS Behavioral Risk Factor Surveillance System, NHIS National Health Interview Survey, OLIN Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study, WSAS West Sweden Asthma Study, PATH Population Assessment of Tobacco and Health Study, W1 Wave 1, W2 Wave 2, W3 Wave 3

* For composite smoking and vaping variable, exclusive vapers only include former smokers

† Exclusive smokers only include never vapers

‡ Exclusive smokers may include never or former vapers

§ Weighted percent of current vapers who are never smokers

|| Everyday vapers vs. everyday smokers

¶ Someday vapers vs. someday smokers

4) Efficacité du passage de la cigarette au SEDEN dans la réduction du nombre d'exacerbations respiratoires chez des personnes atteintes de BPCO

Les fumeurs qui remplacent le tabac fumé par un SEDEN déclarent moins d'épisodes infectieux respiratoires incidents dans une enquête en ligne [143]. Une étude portant sur le suivi à long terme des manifestations cliniques dans une cohorte de patients atteints de BPCO, menée par l'équipe de Polosa et al, a porté sur un effectif de 48 fumeurs dont 44 ont pu être suivis jusqu'à la fin de l'étude (36 mois) et dont les dossiers médicaux ont été consultés a posteriori. On observait une réduction du nombre d'exacerbations annuelles de BPCO, 1, 2 et trois années après avoir remplacé le tabac fumé par un SEDEN [144].

cigarette.

Disclosure

In relation to RP's work in the area of tobacco control and respiratory diseases, he has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for Treatment of Tobacco Dependence, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Boehringer Ingelheim, Duska Therapeutics, Forest Laboratories, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), and Health

Diplomat (consulting company that delivers solutions to global health problems with special emphasis on harm minimization). Lecture fees from a number of European EC industry and trade associations (including FIVAPE in France and FIESEL in Italy) were directly donated to vapor advocacy no-profit organizations on the behalf of RP. RP is also currently a scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for Italian Anti-Smoking League) and Head of the European Technical Committee for Standardization on "Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes" (CEN/TC 437; WG4). JBM has received honoraria for speaking and financial support to attend meetings/advisory boards from Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell and Novartis. The authors report no other conflicts of interest in this work.

5) Patients ayant présenté un cancer utilisant un SEDEN

Deux études ont mis en évidence une augmentation de l'utilisation d'un SEDEN chez des personnes ayant été atteintes d'un cancer, avec toutefois une prévalence plus faible que chez des adultes en bonne santé. Pour ces études observationnelles mais originales car il existe peu de données dans la littérature, l'utilisation de SEDEN ne favorisait pas l'arrêt du tabac [145,146].

Annexe 13 - Etudes chez des patients atteints de maladies psychiatriques

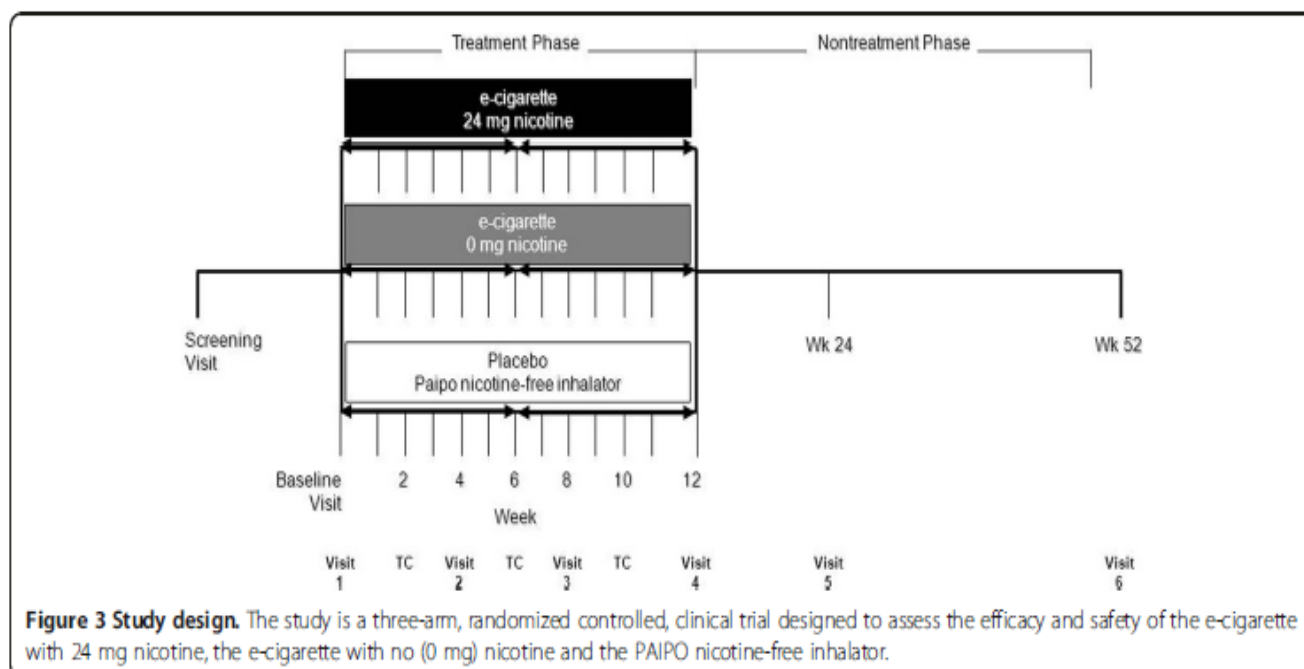
1) Deux protocoles d'essai randomisé contrôlé publiés

1.1) Etude SCARIS [147]

Il s'agit d'une étude prospective randomisée d'une année évaluant la réduction de la consommation de tabac, l'abstinence tabagique et la surveillance des effets indésirables chez des patients atteints de schizophrénie et n'ayant pas l'intention d'arrêter de fumer.

L'étude prévoit d'inclure 153 patients fumeurs réguliers et atteints de schizophrénie au sein de trois centres (centre d'aide au sevrage tabagique de l'hôpital universitaire de Catane, Unité de psychiatrie de l'hôpital universitaire de Catane et clinique psychiatrique Villa Chiara) grâce à des annonces dans les journaux locaux, à la radio et télévision et invitant les participants à essayer un SEDEN ou SEDESN pour réduire les risques liés à leur consommation de tabac. Trois groupes seront tirés au sort : un groupe recevant un SEDEN avec liquide dosé à 24 mg de nicotine, un groupe recevant un SEDESN, et un groupe recevant un inhalateur sans nicotine commercialisé sous le nom de PAIPO (dispositif en plastique ressemblant à une cigarette, proposé dans l'objectif de remplacer certains des rituels associés à la gestuelle du fumeur). Ce matériel plastique contient un filtre spongieux, trempé dans de l'huile naturelle enrichie avec des extraits de différents arômes. Chaque groupe doit inclure 51 fumeurs éligibles dans l'étude.

Le critère de jugement sera mesuré à chaque visite : réduction de la consommation de cigarettes supérieure ou égale à 50% par rapport à la consommation initiale. L'abstinence tabagique sera mesurée lors de chaque visite. Les fumeurs quittant l'étude avant la fin du protocole ou complétant la visite d'arrêt prématuré de l'étude – ou les fumeurs qui ne satisfont pas les critères de réduction ou d'arrêt du tabac seront considérés comme non-répondeurs. Le design de l'étude est présenté ci-dessous.



Liens d'intérêt : "Competing interests RP has received lecture fees and research funding from Pfizer and GlaxoSmithKline, manufacturers of stop smoking medications. He has served as a consultant for Pfizer and Arbi Group Srl, the distributor of the Categoria™ e-cigarette. RP currently serves as Chief Scientific Advisor for the Italian Anti-Smoking League (LIAF). The authors have no other competing interests to declare. »

1.2) Protocole d'essai randomisé pragmatique en ouvert, testant l'efficacité et la sécurité d'un traitement par varénicline associé à un SEDEN chez des patients présentant des maladies mentales ou des addictions versus un traitement par varénicline seule (ESSAI STRATUS) [148].

L'essai STRATUS [148] est un essai pragmatique randomisé avec deux bras, en ouvert chez des fumeurs quotidiens ayant recours à des services de santé mentale et/ou des services d'addictologie à Auckland (Nouvelle-Zélande), d'âge supérieur ou égal à 18 ans, motivés à arrêter le tabac et éligibles à l'obtention de la varenicline via la procédure nationale.

Dans le protocole de l'essai STRATUS, les fumeurs atteints de maladies psychiatriques ou souffrant d'addictions, et inclus dans l'essai recevront un traitement par varénicline de 12 semaines.

Deux semaines après le début du traitement, les participants seront interrogés sur leur consommation de tabac.

- Ceux qui ont arrêté de fumer ou réduit leur consommation quotidienne de 50% et plus par rapport à leur consommation initiale, poursuivront la prise de la varénicline pendant dix semaines avec un accompagnement par la ligne d'aide à l'arrêt nationale ou par un professionnel de santé.
- Ceux qui n'ont pas arrêté ni réduit leur consommation de 50% et plus, seront randomisés en deux bras :
 - Les patients continuent leur traitement par varénicline pendant 10 semaines ;
 - Les patients continuent leur traitement par varénicline pendant 10 semaines et reçoivent un SEDEN de type Tank avec suffisamment de liquide fourni dans l'étude (liquide dosé à 18 mg/ml). Le choix du SEDEN de l'étude a été fait après une consultation des professionnels de l'aide au sevrage tabagique, recevant des patients atteints de maladies mentales et souffrant d'addictions en raison de sa solidité, de la longue durée de vie de la batterie et de la popularité de ce produit chez les vapoteurs. Le liquide choisi a un arôme correspondant à celui d'une marque de cigarettes manufacturées très répandue en Nouvelle-Zélande.

En ce qui concerne la tolérance, le dosage de nicotine du liquide fourni sera mesuré de façon indépendante de façon à vérifier sa conformité avec ce qui est proposé et afin de rechercher l'existence éventuelle de produits contaminants. L'aérosol sera aussi contrôlé pour rechercher des produits contaminants générés par le chauffage du liquide.

Table 1 Schedule of enrolment, interventions, and assessments

	Screening	Baseline	Randomization	Post-randomization		Close-out
TIMEPOINT**	-3 weeks	-2 weeks	0 weeks	6 weeks	12 weeks	24 weeks
ENROLMENT:						
Eligibility screen	X	X	X			
Informed consent		X	X			
Allocation			X			
Contact details		X	X	X	X	X
INTERVENTIONS:						
<i>All participants</i>		←→				
12 weeks varenicline						
<i>Non-responders</i>						
10 weeks varenicline			←→			
10 weeks varenicline plus EC			←→			
ASSESSMENTS:						
Age, gender, ethnicity, education		X				
Health status (asthma, COPD, MH)		X	X	X	X	X
Concomitant medication		X	X	X	X	X
Pregnancy		X	X	X	X	X
Smoking history/previous quit attempts		X				
Smoking satisfaction		X				
Level of nicotine dependence		X				
Type of tobacco smoked		X				
Cigarettes smoked per day		X	X	X	X	X
Withdrawal urge/cravings		X	X	X		
Confidence in ability to quit/stay quit		X	X			
Household smoking/EC use		X				
Any smoking in last seven days			X	X	X	X
Any smoking since randomization				X	X	X
Time to first (re)lapse				X	X	X
Type of cessation products used			X	X	X	X
CO measurement						X
Perception of the product					X	
Recommendations					X	
Medication compliance			X	X	X	
Serious adverse events			X	X	X	X
Crossover				X	X	
Additional EC support ¹				X	X	
Dual use				X	X	
Cost			X	X	X	X
Continuation of allocated treatment						X
Alcohol and drug use and severity		X			X	X
Mental Health		X	X	X	X	X
Health outcomes			X			X

COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, MH Mental Health, EC E-cigarette

¹Only in those allocated to the varenicline + EC group

Funding: This trial is funded by a 3 year project grant from the Health Research Council of NZ (16/066). The study protocol has undergone peer-review by the funding body. Top-up funding has been provided by the Oakley Mental Health Research Foundation of NZ, primarily for two carbon monoxide analysers.

Both funders will not be involved in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data.

Conflits d'intérêt

Competing interests

No authors have received financial support from any companies for the submitted work. NW, CB, VP, and MV have received smoking cessation medication and matching placebo from Pfizer, for the conduct of a relapse prevention trial in COPD patients who smoke. CB has previously undertaken research funded by NicoNovum prior to its sale to RJ Reynolds. CB received benefits in kind (accommodation expenses) from a manufacturer of smoking cessation medications. NW has provided consultancy to the manufacturers of smoking cessation medications, received honoraria for speaking at a research meeting and received benefits in kind and travel support from a manufacturer of smoking cessation medications. MV has previously undertaken research supported by an unrestricted grant from Pfizer. All authors, CB, NW, VP and GL were involved in a previous trial investigating the effect of ECs on smoking cessation. All authors' spouses, partners, or children have no financial relationships that may be relevant to the submitted work. All authors have no non-financial interests that may be relevant to the submitted work.

Ce protocole propose une combinaison de traitement pharmacologique à un SEDEN dans un bras comparé à l'utilisation d'un traitement pharmacologique seul et ne teste pas l'utilisation d'un SEDEN pour l'arrêt du tabac par rapport à un traitement validé.

2) Etudes interventionnelles sans groupes de comparaison

2.1) Adhésion à l'utilisation d'un SEDEN [149]

Il s'agit d'une étude chez 21 fumeurs présentant une maladie psychiatrique sévère ayant échoué à une tentative de sevrage et non engagés dans une prise en charge du traitement de l'arrêt du tabac. L'équipe ayant mené cette étude a fourni des SEDEN avec les instructions permettant de les utiliser et ont enregistré chaque semaine pendant quatre semaines la consommation quotidienne de tabac déclarée, mesuré le monoxyde de carbone expiré, surveillé la survenue d'effets indésirables et ont recueilli des informations qualitatives : plaisir à utiliser un SEDEN, satisfaction par rapport à la consommation de cigarettes, et souhait d'acheter un SEDEN (appréciés par une échelle visuelle analogique de 0 à 5).

Le taux de rétention dans l'étude a été de 19/21 avec une réduction significative du nombre de cigarettes fumées quotidiennement ($p=0,005$) (« figure 1 ») avec une réduction du CO expiré ($p=0,004$) (« figure 2 ») et une adhésion à l'utilisation du SEDEN pour les critères choisis, notamment le souhait d'acheter un SEDEN (« figure 3 »). Des effets indésirables peu graves ont été enregistrés chez 58% des participants (gorge sèche, nausée, malaise et toux), qui ont été temporaires.

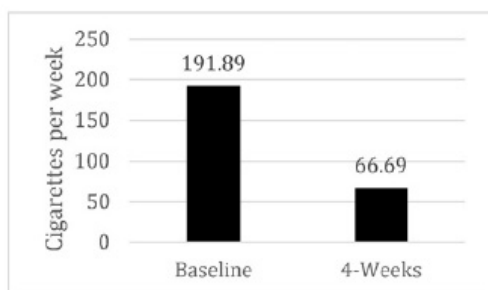


Fig. 1. Change in cigarettes/week.

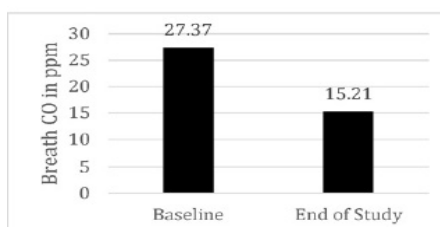


Fig. 2. Change in CO level.

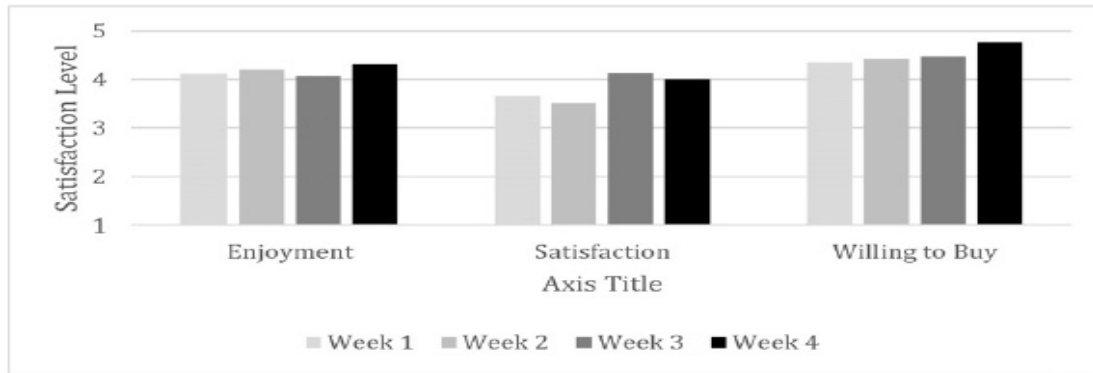


Fig. 3. Mean satisfaction ratings.

Pas de lien d'intérêt déclaré

Une seconde étude plus ancienne portant sur la réduction de consommation de cigarettes a été publiée par l'équipe sicilienne montrant une réduction significative du nombre de cigarettes fumées quotidiennement par des fumeurs atteints de schizophrénie [150].

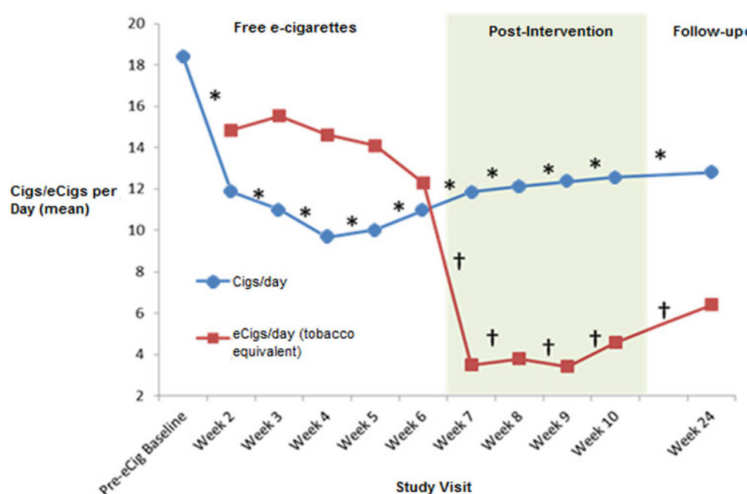
Conflict of Interest

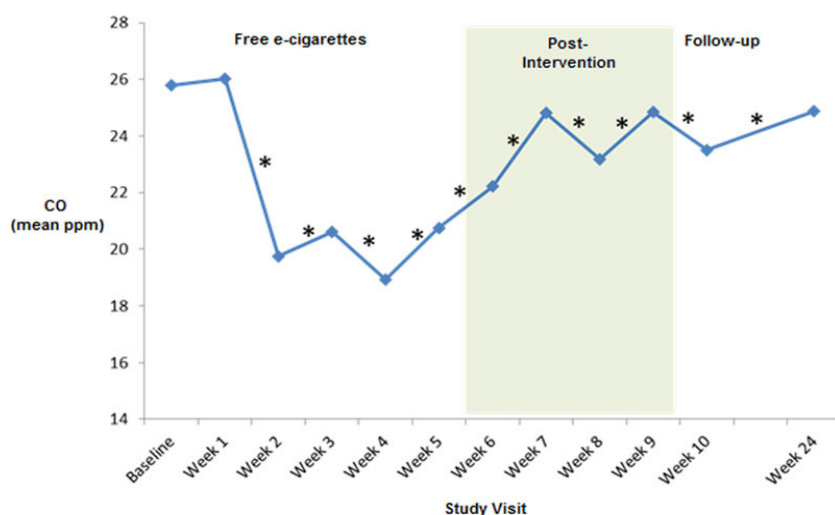
Pasquale Caponnetto, Roberta Auditore, Cristina Russo and Giorgio Carlo Cappello declare no conflict of interest. Riccardo Polosa has received lecture fees and research funding from Pfizer and GlaxoSmithKline, manufacturers of stop smoking medications. He has served as a consultant for Pfizer and Arbi Group Srl (Milano, Italy), the distributor of the Categoria™ e-cigarette.

2.2) Etude pre-post de l'utilisation d'un SEDEN pour réduire la consommation de tabac de patients atteints de maladie mentale sévère [151]

L'étude a porté sur 50 fumeurs atteints de maladie psychotique et inclus dans une étude pilote dont l'objectif était la mesure de l'efficacité de la fourniture d'un SEDEN gratuit pendant six semaines pour réduire la consommation de tabac.

On observait une réduction significative ($\geq 50\%$) de la consommation quotidienne de cigarettes entre le début de l'étude et la semaine 6 [$F(2.596,116.800) = 25.878$, $p < 0.001$] avec une réduction significative du monoxyde de carbone expiré entre ces deux dates [$F(3.335,126.633) = 5.063$, $p = 0.002$]. L'utilisation de la cigarette électronique était stable durant cette période [$F(2.932,46.504) = 2.023$, $p = 0.115$].





3) Etudes nichées dans un essai randomisé et portant sur des fumeurs atteints de pathologie psychiatrique

Analyse secondaire des données d'un essai randomisé (ASCEND) chez des fumeurs utilisant un SEDEN versus un timbre transdermique nicotinique et un SEDESN (sous-groupe des patients présentant une maladie mentale) [152]

L'étude consistait en l'analyse secondaire d'un sous-groupe de fumeurs déclarant prendre au moins un traitement psychotrope, soit pas de critère diagnostique. Il s'agissait d'un échantillon de 86/657 participants motivés à l'arrêt du tabac.

L'analyse a montré que les différences entre les taux d'arrêt entre les trois groupes n'étaient pas significatives (16 mg SEDEN 5% (2/39); timbre nicotinique 14% (5/35), 0 mg SEDENS 0% (0/12) $p=0,245$). On observait une réduction significative du nombre de cigarettes fumées par jour à six mois significativement plus importante chez les utilisateurs de SEDEN (9,9 (7)) versus les utilisateurs de patches (5,7 (6,3)). Les utilisateurs de SEDEN et SEDESN recommandaient significativement plus souvent à leurs amis d'utiliser le produit (80% et plus versus 37% pour les utilisateurs de timbre nicotinique ($p<0,001$)).

Table 3 Comparison of outcomes for mental illness participants who used 16 mg nicotine e-cigarettes, 0 mg e-cigarettes and 21 mg nicotine patches

Outcome	21 mg nicotine patch (n = 35, 40%)	16 mg nicotine e-cigarette (n = 39, 45%)	0 mg nicotine e-cigarette (n = 12, 14%)	Difference (p-value)
Biochemically verified continuous abstinence at six months % (n)	14% (5)	5% (2)	0	0.245 (patch vs. 16 mg e-cig) ^a - (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.115 (patch vs. combined e-cig) ^a
Relapse rate at six months % (n)	71% (25)	85% (33)	83% (10)	0.169 (patch vs. 16 mg e-cig) 1.000 (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.149 (patch vs. combined e-cig)
Mean reduction in CPD from baseline to six months in those that did not quit Mean (SD)	5.7 (6.3)	9.9 (7)	4.7 (3.5)	0.035 (patch vs. 16 mg e-cig) 0.068 (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.083 (patch vs. combined e-cig)
Percentage reduction in CPD from baseline to six months in those that did not quit Mean (SD)	29% (30%)	49% (30%)	31% (30%)	0.025 (patch vs. 16 mg e-cig) 0.153 (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.049 (patch vs. combined e-cig)
Treatment compliance at three months % (n)	20% (6)	53% (19)	46% (5)	0.006 (patch vs. 16 mg e-cig) 0.670 (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.006 (patch vs. combined e-cig)
Adverse events	17 (in 16 people)	22 (in 15 people)	5 (in 4 people)	-
Acceptability of intervention at six months				
Would recommend to a friend ^d % (n)	37% (11)	83% (30)	80% (8)	<0.001 (patch vs. 16 mg e-cig) 1.000a (16 mg vs. 0 mg e-cig) <0.001 (patch vs. combined e-cig)
Stopped as didn't like it ^e % (n)	41% (12/29)	29% (7/24)	22% (2/9)	0.356 (patch vs. 16 mg e-cig) 1.000a (16 mg vs. 0 mg e-cig) 0.242 (patch vs. combined e-cig)

CPD = cigarettes per day smoked, SD = standard deviation, ^aFishers Exact test.

4) Etudes nichées dans un essai randomisé sur l'aide au sevrage tabagique et portant sur l'utilisation spontanée d'une cigarette électronique chez des patients psychiatriques

4.1) Electronic Cigarette Use During a Randomized Trial of Interventions for Smoking Cessation Among Medicaid Beneficiaries with Mental Illness [153]

Les données dont on dispose concernent l'utilisation spontanée d'une cigarette électronique au cours d'un essai randomisé chez des patients psychiatriques couverts par Medicaid et randomisés selon une stratification équi-poise dans l'un des six groupes de traitement suivants :

Visite auprès d'un prescripteur (PV) et association ou non d'une incitation financière ;

Pharmacothérapie d'aide au sevrage tabagique et association ou non d'une incitation financière ;

Interventions comportementales (CBT) pour arrêter de fumer et association ou non d'une incitation financière.

Les variables recueillies étaient : l'utilisation d'un SEDEN, la consommation de tabac et l'existence d'une tentative d'arrêt au cours de l'essai. Le critère de jugement principal était l'abstinence mesurée à 3, 6, 9 et 12 mois avec vérification biochimique.

N= 456 ont complété l'évaluation à six mois. Ces patients ont été analysés dans les régressions logistiques après ajustement aux caractéristiques des participants, au groupe de traitement et les associations entre l'utilisation d'un SEDEN et trois résultats à six mois :

- abstinence validée à six mois,
- tentatives d'arrêt du tabac au cours de la période de traitement et
- tabagisme ≥20 cigarettes/jour à six mois.

Une utilisation de SEDEN a été rapportée par 192 des participants (42,1%) pendant la période de traitement, sans différence d'utilisation des médicaments d'aide au sevrage tabagique entre ceux qui avaient utilisé la cigarette électronique et ceux qui ne l'avaient pas utilisée.

Un total de 13,5% des participants (n=61) étaient abstinentes confirmés lors de l'évaluation à six mois. Dans les modèles longitudinaux utilisés dans cette étude, les fumeurs assignés à une incitation financière parvenaient plus souvent à une abstinence au terme d'un an, validée biochimiquement.

L'utilisation spontanée d'un SEDEN n'était pas associée à l'abstinence validée, ni à l'utilisation d'un traitement de sevrage, ni au nombre de tentatives d'arrêt déclarées, ni à une consommation tabagique supérieure ou égale à 20 cigarettes par jour à six mois.

Table 4. Summary of Logistic Regression Analysis Predicting Heavy Smoking at 6-Month Assessment.

Variable	OR	95% Confidence Interval
Male	Referent	Referent
Female	1.10	[0.68, 1.79]
Age	0.99	[0.97, 1.01]
Randomization year	0.96	[0.75, 1.24]
PV only	Referent	Referent
PV + Q	1.34	[0.74, 2.43]
PV + CBT	0.70	[0.37, 1.35]
No incentives	Referent	Referent
Incentives	1.12	[0.71, 1.75]
Schizophrenia	Referent	Referent
Bipolar	0.58	[0.29, 1.13]
Major depression	0.62	[0.32, 1.21]
Other diagnosis	0.64	[0.36, 1.16]
Baseline Fagerström Score	1.36***	[1.18, 1.55]
Baseline cigarettes/day	1.02*	[1.00, 1.04]
No pharmacotherapy	Referent	Referent
Pharmacotherapy	0.49**	[0.29, 0.84]
No e-cigarette use	Referent	Referent
E-cigarette use	0.26	[0.77, 0.49]

Note. OR = odds ratio; PV = prescriber visit; PV + Q = prescriber and quit-line; PV + CBT = prescriber visit and cognitive-behavioral therapy; NRT = nicotine replacement therapy; e-cigarette = electronic cigarette.

***p < .001; **p < .01; *p < .05.

Toutefois, l'utilisation d'une cigarette électronique a été fréquente pendant la période de traitement de cet essai chez des fumeurs atteints de maladies psychiatriques et n'a pas été associée à un résultat de sevrage positif ni négatif. L'utilisation d'un SEDEN n'a pas été associée à une utilisation moindre des traitements pharmacologiques de l'arrêt du tabac. Il semble que les participants aient recherché à obtenir un apport supplémentaire en nicotine en utilisant un SEDEN.

Point important, l'utilisation d'un SEDEN n'était pas associée à moins de tentatives d'arrêt, ni à une augmentation de la dépendance nicotinique au cours de l'étude.

Liens d'intérêt

Dr. Brunette received research funding from Alkermes during the study period. All other authors report no financial relationships with commercial interests and no conflicts of interest to disclose.

4.2) L'utilisation d'un SEDEN au cours d'un essai randomisé d'aide au sevrage tabagique [154]

Une seconde étude a montré une utilisation importante du SEDEN dans le groupe intervention ainsi que dans le groupe contrôle (de l'ordre de 40%), indiquant là aussi l'intérêt des patients présentant une maladie mentale pour cet outil.

	Intervention group (n=265)			Control group (n=261)		
	Used medication	Did not use medication	Missing data	Used medication	Did not use medication	Missing data
Patch	90 (34%)	128 (48%)	47 (18%)	52 (20%)	171 (66%)	38 (15%)
Gum	28 (11%)	190 (72%)	47 (18%)	16 (6%)	207 (79%)	38 (15%)
Lorence	29 (11%)	190 (72%)	46 (17%)	15 (6%)	209 (80%)	37 (14%)
Microtab	2 (1%)	215 (81%)	48 (18%)	0	223 (85%)	38 (15%)
Inhalator	34 (13%)	183 (69%)	48 (18%)	13 (5%)	211 (81%)	37 (14%)
Nasal spray	11 (4%)	206 (78%)	48 (18%)	2 (1%)	221 (85%)	38 (15%)
Mouth spray	37 (14%)	180 (68%)	48 (18%)	18 (7%)	205 (79%)	38 (15%)
Varenicline*	7 (3%)	149 (56%)	109 (41%)	7 (3%)	153 (59%)	101 (39%)
E-cigarette	95 (36%)	116 (44%)	54 (20%)	102 (39%)	101 (39%)	58 (22%)

Data are n (%). The proportions do not add up to 100% because some participants used multiple aids. Use of smoking cessation aids is a combination of self-report and prescription data. *Higher rates of missing data for varenicline, because this medication was not recorded by self-report and medical records were the only source for this information.

Table 4: Proportion of participants who used quit smoking aids during 12 months of follow-up

4.3) Une troisième étude plus ancienne et portant sur les patients psychiatriques montre l'augmentation progressive de l'utilisation d'un SEDEN au cours du temps de l'essai [155]

Dans un troisième article plus ancien, examinant l'utilisation d'un SEDEN au cours d'un essai randomisé dont le recrutement avait débuté en 2009 et s'était terminé en 2013, l'utilisation d'un SEDEN avait augmenté de 0% en 2009 à 25% en 2013. Dans le modèle de régression logistique multivariée, l'on notait une association d'un SEDEN significativement plus importante avec chaque année supplémentaire de recrutement, chez les jeunes de 18-25 ans et chez les fumeurs dans le stade de préparation à l'arrêt vs de précontemplation. L'utilisation d'un SEDEN n'était pas associée au sexe, ni au diagnostic psychiatrique, ni aux mesures de la dépendance tabagique lors de l'inclusion.

Au cours des 18 mois de l'essai, l'utilisation d'un SEDEN n'a pas été associée à des modifications de statut tabagique, ou à une réduction de consommation de tabac chez les fumeurs.

Table 1. Descriptive Characteristics and Multiple Logistic Regression Model Testing Study-level, Demographic, Psychiatric, and Tobacco-Related Variables Associated with E-Cigarette Use.

	n	% Reporting Recent E-cigarette Use	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
Year enrolled in study					
2009–2010 (ref)	383	1%	-	-	-
2011	225	9%	7.78*	2.84	21.92
2012	202	19%	19.43*	7.33	51.49
2013	146	25%	29.15*	10.53	80.72
Condition					
Control group (ref)	134	10%	-	-	-
Brief treatment	414	9%	1.01	.49	2.07
Extended treatment	408	11%	1.40	.68	2.85
Hospital site					
Hospital 1 (ref)	192	9%	-	-	-
Hospital 2	724	10%	1.33	.70	2.51
Hospital 3/\	40	23%	1.33	.46	3.81
Gender					
Men	482	11%	1.26	.78	2.03
Women (ref)	474	9%	-	-	-
Employment status					
Employed	204	11%	1.15	.65	2.01
Unemployed (ref)	752	10%	-	-	-
Age group					
18–25	225	17%	2.61*	1.19	5.72
26–35	189	11%	1.07	.47	2.44
36–45	207	4%	.41	.16	1.05
46–55	214	8%	.93	.40	2.15
56+ (ref)	121	9%	-	-	-
Ethnicity					
Hispanic (ref)	141	6%	-	-	-
Non-Hispanic	814	11%	4.00*	1.81	8.86
Race					
Caucasian (ref)	454	11%	-	-	-
African American	218	6%	.57	.29	1.10
Asian/Pacific Islander	44	10%	.87	.30	2.50
Multiracial/other	145	11%	1.00	.50	1.98
Diagnosis					
Psychosis (ref)	255	9%	-	-	-
Unipolar	258	11%	1.12	.57	2.17
Bipolar	304	11%	1.16	.62	2.16
Other	139	8%	.80	.35	1.85
Alcohol/drug use disorder					
Yes	645	11.2%	1.30	.76	2.21
No (ref)	311	9.3%	-	-	-
Mental health functioning ^v					

Table 1. Cont.

	n	% Reporting Recent E-cigarette Use	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
>2 SD below norms (ref)	474	10.8%	-	-	-
≤2 SD below norms	461	10.6%	.89	.55	1.44
Stage of change					
Precontemplation (ref)	282	8%	-	-	-
Contemplation	448	10%	1.56	.86	2.83
Preparation	226	13%	2.68*	1.38	5.20
First cigarette in AM					
Within 30 min	204	10%	1.40	.76	2.57
>30 min (ref)	746	9%	-	-	-
Baseline cigarettes/day					
1–19 per day (ref)	544	10%	-	-	-
20+ per day	403	10%	1.39	.84	2.29

OR = odds ratio, CI = confidence interval.

* p<.05 for group comparison.

^Hospital added as a recruitment site in 2013.

^SF-12 Mental health component score categorized as functioning below the normative value of 50 by more than 2 standard deviations (i.e., scores below 30).

doi:10.1371/journal.pone.0113013.t001

Annexe 14 – Fumeurs avec co-addiction

1) Une intervention en ouvert chez des fumeurs sous traitement par Méthadone utilisant un SEDEN pour arrêter de fumer [156]

Il s'agit d'un essai en ouvert chez des fumeurs sous méthadone recevant un SEDEN avec liquide pour six semaines avec l'instruction de n'utiliser que le SEDEN sans comparaison avec un autre groupe. Les mesures portaient sur l'abstinence validée par la mesure du monoxyde de carbone expiré au cours de la dernière semaine de l'essai (7ème semaine) et sur la modification du nombre de cigarettes fumées par jour, déclaré lors des évaluations menées toutes les deux semaines.

L'étude a concerné **12 fumeurs âgés** en moyenne de 46 ans (50%) d'hommes. En moyenne, ils fumaient 17,8 ($\pm$ 5,3) cigarettes par jour. Une personne a arrêté de fumer en semaine 7. Les participants ont réduit leur consommation quotidienne moyenne de cigarettes entre le jour prévu pour l'arrêt en semaine 1 et l'évaluation menée en semaine 3 par rapport à leur consommation initiale. Les réductions moyennes étaient de -12,4 (IC 95% : -15,0, -9,9 ; $p < 0,001$), -14,8 (IC 95% : -17,4, -12,2 ; $p < 0,001$), -13,9 (IC 95% : -16,6, -11,2) et -10,8 (IC 95% : -13,4, -8,2 ; $p < 0,01$) aux semaines 3-, 5-, 7-, et 9 respectivement. L'adhésion au SEDEN était de 89,1% pendant les six semaines de traitement.

Le taux de sevrage était faible et la réduction de consommation, même significative n'est pas un arrêt du tabac. Cependant, le SEDEN a été largement utilisé par les participants.

2) Un protocole d'essai randomisé contrôlé chez des fumeurs présentant une co-addiction (alcool ou substances illicites) et utilisant un SEDEN dans l'arrêt du tabac.

Ce protocole, publié en 2018, concerne des fumeurs avec dépendance à l'alcool – et dépendance aux substances illicites) [157]. Il s'agit d'un essai randomisé pragmatique en ouvert et uni-centrique en deux bras comparant : un groupe recevant un SEDEN avec la fourniture de 12 semaines de liquide contenant de la nicotine, comparé à un groupe recevant un traitement de référence : une association de timbre nicotinique transcutané et d'un traitement nicotinique à absorption buccale pour une durée de 12 semaines (fourniture de produits pour une durée de 4 semaines). Les deux groupes reçoivent un support motivationnel fourni par une ligne téléphonique d'aide à l'arrêt du tabac.

100 participants recrutés à l'admission dans un service hospitalier d'addictologie «sans tabac » dans lequel ils reçoivent un traitement de substitution nicotinique pour lutter contre les signes de manque durant leur hospitalisation. Les participants sont randomisés après questionnaire dans l'un des deux groupes à la sortie de l'hospitalisation.

Mesures à 6 Semaines et 12 semaines après la sortie

Critère de jugement principal : abstinence continue 12 S après la sortie

Critères secondaires : abstinence tabagique au cours des 7 derniers jours, abstinence de tous les produits (TSN, SEDEN), craving, signes de manque, temps écoulé jusqu'à la rechute, adhésion au traitement.

Annexe 15 - Fumeurs en situation de précarité

On retrouve un essai de faisabilité en cluster étudiant la faisabilité de la fourniture d'un kit SEDEN gratuitement à des fumeurs hébergés dans des centres pour sans abris [64].

Essai de faisabilité : 4 centres britanniques sélectionnés **sans randomisation** et fumeurs recrutés par le personnel

Bras soins usuels : conseil d'arrêt et orientation vers le Stop Smoking Service local (n= 32)

Bras SEDEN : kit comprenant un SEDEN avec un liquide contenant de la nicotine fourni pour 4 semaines

Critères de jugement : taux de recrutement et de rétention dans l'étude, utilisation des SEDEN, arrêt du tabac, réduction de consommation tabagique

Critères secondaires : abstinence tabagique au cours des 7 derniers jours, abstinence de tous les produits (TSN, SEDEN), craving, signes de manque, temps écoulé jusqu'à la rechute, adhésion au traitement, évaluation économique

N= 80 ; 43 ans ; 65% hommes sur 153 éligibles (soit 52%) et 47 (59%) suivis au terme de 24 semaines

Abstinence maintenue 3/49 (6,25%) SEDEN et 0/32 (0%) Soins usuels.

Table 5. Frequencies and percentages for smoking related outcome variables at baseline and each follow up time point for the e-cigarette (EC) and usual care (UC) arms.

	EC Arm	UC Arm
Sustained abstinence		
4 weeks: N (%)	8/39 (21%)	0/21 (0%)
12 weeks: N (%)	2/34 (6%)	0/18 (0%)
24 weeks: N (%)	3/35 (11%)	0/12 (0%)
7 day point prevalence		
4 weeks	7/39 (18%)	0/21 (0%)
12 weeks	5/34 (15%)	0/18 (0%)
24 weeks	3/35 (9%)	0/12 (0%)
50% reduction in CPD		
4 weeks	21/39 (54%)	4/21 (19%)
12 weeks	20/34 (59%)	4/18 (22%)
24 weeks	15/35 (43%)	3/12 (25%)
50% reduction in expired CO		
4 weeks	10/39 (26%)	2/21 (10%)
12 weeks	7/34 (21%)	1/18 (6%)
24 weeks	7/35 (20%)	3/12 (25%)

N = number meeting criteria / number attending the session

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240968.t005>

Competing interests: PH received research funding from and provided consultancy to manufacturers of stop-smoking medications. LD has provided consultancy for the pharmaceutical industry relating to the development of smoking cessation products. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. SC, LB, AF, DR, SP, CB, AT, JL, IU, SP have no competing interests.

Annexe 16 – Etudes traitant de l'incidence de symptômes et maladies chez des utilisateurs de SEDEN

La littérature est riche d'études contradictoires sur la survenue d'effets de santé liés à l'utilisation de SEDEN. Cependant, ces publications peuvent contribuer à fournir des informations tant aux professionnels de santé qu'à la population générale sur les précautions dans l'utilisation des SEDEN.

1) Maladies respiratoires

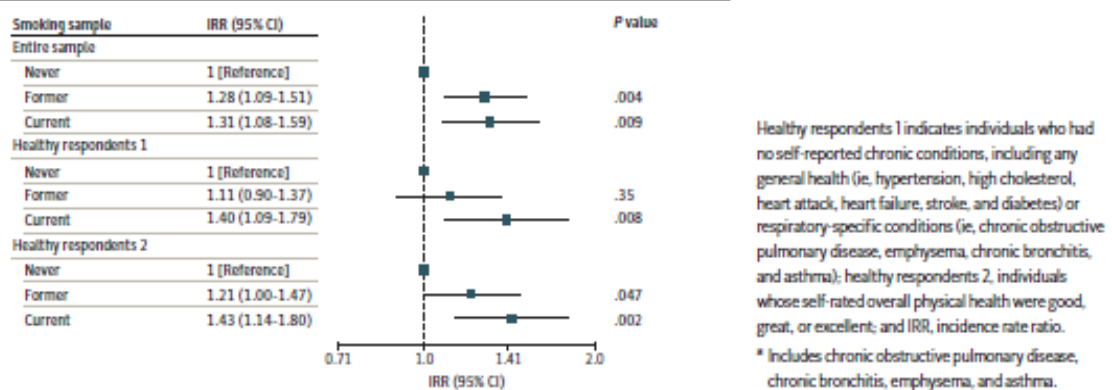
La littérature est controversée sur les effets respiratoires chez l'homme de l'utilisation de SEDEN.

De nombreuses études transversales publiées

Elles ont montré une relation positive entre l'utilisation d'un SEDEN et la survenue d'une BPCO, notamment chez les utilisateurs de SEDEN et de tabac fumé [158–161].

Par exemple, l'étude de Xie et al[161], portant sur l'association de l'utilisation de la cigarette électronique avec des événements respiratoires incidents, incluant la BPCO, l'emphysème, la bronchite chronique et l'asthme est une étude prospective de cohorte utilisant la cohorte nationale représentative de la population adulte des Etats-Unis, issue de PATH, incluant la vague 1 de 2013 à 2014, la vague 2 de 2014 à 2015, la vague 3 de 2015 à 2016 et la vague 4 de 2016 à 2018. **Les adultes de 18 ans et plus à l'inclusion et sans maladie respiratoire identifiée ont été inclus dans les analyses** (menées entre février et juillet 2020). Pour ce qui est de l'exposition à la cigarette électronique, l'utilisation de SEDEN était évaluée par une déclaration de l'utilisation, jamais, passée ou actuelle à l'inclusion dans l'étude.

Le critère retenu était l'incidence des maladies respiratoires définies ainsi qu'un indicateur composite de maladie respiratoire prenant en considération les quatre pathologies. L'effectif était de 21 618 répondants dont 49,1% d'hommes : 14 213 n'avaient jamais utilisé de SEDEN, 11,6% étaient d'anciens utilisateurs de SEDEN (5 076) et 2 329 répondants (5,2%) étaient des utilisateurs actuels de SEDEN. Dans le modèle, ajusté sur l'utilisation de cigarettes et autres produits du tabac, sur les caractéristiques démographiques et sur les maladies chroniques déclarées, les données montraient un risque de maladies respiratoires augmenté chez les anciens utilisateurs de SEDEN (IRR =1,28 (IC95% 1,09-1,50)) ainsi que chez les utilisateurs actuels de SEDEN (IRR=1,31 IC 95% 1,08-1,59).

Figure. Associations of e-Cigarette Use With the Risk of Respiratory Disease^a

JAMA Network Open. 2020;3(11):e2020816. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20816

November 12, 2020 7/13

Conflict of Interest Disclosures: Dr Kathuria reported serving as the section editor for the tobacco dependence treatment section in UpToDate. Dr Blaha reported receiving grants from the Food and Drug Administration (FDA) during the conduct of the study; personal fees from Regeneron, Novartis, Novo Nordisk, Bayer, Akcea, 89Bio, Zogenix, Tricida, Gilead, and Amgen outside the submitted work. Dr Robertson reported receiving grants from the FDA and National Institutes of Health (NIH) during the conduct of the study. Dr Benjamin reported receiving grants from the NIH and American Heart Association during the conduct of the study. Dr Stokes reported receiving grants from Ethicon, a subsidiary of Johnson and Johnson, outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Un article complémentaire portant sur l'étude longitudinale nationale représentative de la population américaine (Population Assessment of tobacco and Health, PATH study) de 2015-2016 (Vague 3) à 2016-2018 (vague 4) étudiant l'incidence des symptômes respiratoires chez les personnes utilisant un SEDEN, du tabac fumé ou les deux, est rapporté de façon détaillée car il rapporte des cas incidents de symptômes respiratoires déclarés par les répondants [162].

Participants âgés de 12 ans et plus en 2015-2016, ne rapportant pas de symptômes respiratoires au cours des 12 mois écoulés. Dans l'enquête PATH, les symptômes respiratoires qui pouvaient être déclarés étaient : une respiration sifflante ou un sifflement dans la poitrine ou une toux sèche nocturne non associée à un rhume ou encore, une infection respiratoire.

Les participants étaient classés en vague 3 selon leur déclaration d'utilisation d'un SEDEN et de tabac fumé avec quatre catégories : non-utilisateurs actuels (incluant les anciens utilisateurs), utilisateurs exclusifs de SEDEN, utilisateurs exclusifs de tabac fumé ou utilisateurs de SEDEN et de tabac fumé.

L'utilisation actuelle de SEDEN ou de tabac fumé était classée en occasionnelle ou quotidienne de tout SEDEN ou produit du tabac fumé pour les adultes. Pour les 12-17 ans, l'utilisation portait sur les 30 jours écoulés.

La variable étudiée était les symptômes respiratoires incidents rapportés au cours des 12 mois écoulés et rapportés par les participants en vague 4 (2016-2018), soit au an après la vague trois). Une régression logistique multivariée a été conduite au cours de la vague 4 (2016-2018), avec ajustement sur les facteurs démographiques et prenant en compte les contraintes d'échantillon de PATH. Trois analyses de sensibilité ont :

1) incorporé les pathologies respiratoires chroniques déclarées au cours de la vague 3 (asthme, la BPCO, la bronchite chronique et l'emphysème) en tant que facteur prédictif ;

2) limité l'analyse aux répondants catégorisés de façon identique pour le type de consommation au cours des vagues 3 et 4,

3) limité l'analyse aux adultes en ajoutant la consommation occasionnelle versus quotidienne de SEDEN et /ou Tabac dans le modèle.

L'utilisation conjointe de SEDEN et de tabac fumé est associée à une incidence de symptômes respiratoires significativement plus élevée que l'utilisation exclusive de l'un ou l'autre de ces produits ou de l'absence d'utilisation au début de l'étude avec un risque de survenue de symptômes respiratoires de 1,31 (IC 95% 1,09-1,56) chez les utilisateurs de cigarette conventionnelle seule et de 1,75 (IC 95% 1,33-2,29) chez les utilisateurs de cigarettes conventionnelles et de SEDEN, à fréquence et intensité de consommation égales.

Une hypothèse serait que l'utilisation d'un SEDEN, associé à la consommation de tabac fumé, aurait un effet pathologique qui s'additionnerait ou qui aurait un pouvoir synergique. La limite de cette hypothèse réside dans le fait que l'étude PATH soit une étude transversale.

Table 2. Past 12-Month Respiratory Symptoms at PATH Wave 4: Multivariable Logistic Regression Analysis

	Primary Analysis		Limited to Those with Consistent Exposure Categorization in Wave 3 and Wave 4*		Limited to Adults (Age ≥18 yr) and Adjusting for Frequency of ENDS Use and Tobacco Smoking†	
	Proportion Reporting Past 12-mo Respiratory Symptoms at Wave 4 (95% CI)	Multivariable-adjusted Odds Ratio (95% CI)	Proportion Reporting Past 12-mo Respiratory Symptoms at Wave 4 (95% CI)	Multivariable-adjusted Odds Ratio (95% CI)	Proportion Reporting Past 12-mo Respiratory Symptoms at Wave 4 (95% CI)	Multivariable-adjusted Odds Ratio (95% CI)
ENDS use and tobacco smoking						
Noncurrent users	10.7 (9.8–11.6)	—	10.6 (9.7–11.5)	—	10.3 (9.4–11.3)	—
Exclusive ENDS users	11.8 (8.4–16.4)	1.17 (0.79–1.74)	10.4 (4.5–22.0)	1.03 (0.42–2.55)	10.2 (6.4–16.0)	1.19 (0.62–2.26)
Exclusive tobacco smokers	17.1 (15.9–18.4)	1.78 (1.56–2.03)	17.5 (16.1–19.1)	1.86 (1.59–2.17)	17.0 (15.8–18.3)	1.31 (1.09–1.56)
Dual users	19.7 (16.7–23.0)	2.22 (1.79–2.75)	23.2 (18.8–28.3)	2.83 (2.11–3.79)	19.3 (16.3–22.7)	1.75 (1.33–2.29)
Dual users vs. exclusive ENDS users	—	1.90 (1.23–2.93)	—	2.74 (1.07–7.03)	—	1.47 (0.79–2.76)
Dual users vs. exclusive tobacco smokers	—	1.24 (1.00–1.55)	—	1.53 (1.09–2.12)	—	1.34 (1.03–1.74)
ENDS use frequency‡						
Some day	—	—	—	—	11.6 (10.8–12.5)	—
Every day	—	—	—	—	12.4 (8.9–17.1)	0.88 (0.52–1.50)
Tobacco smoking frequency§						
Some day	—	—	—	—	10.5 (9.7–11.5)	—
Every day	—	—	—	—	21.6 (19.8–23.5)	1.81 (1.46–2.26)
Age, yr						
12–24	12.1 (11.5–12.8)	—	11.6 (10.9–12.4)	—	10.6 (9.6–11.6)	—
25–54	11.0 (10.0–12.1)	0.92 (0.81–1.03)	10.7 (9.6–11.9)	0.90 (0.78–1.05)	11.0 (10.0–12.1)	1.09 (0.94–1.25)
≥55	12.9 (11.4–14.6)	1.16 (0.98–1.37)	12.6 (11.0–14.3)	1.13 (0.94–1.36)	12.9 (11.4–14.6)	1.37 (1.13–1.67)
Sex						
F	11.9 (11.0–13.0)	—	11.6 (10.6–12.7)	—	11.6 (10.6–12.8)	—
M	11.7 (10.7–12.8)	0.95 (0.83–1.08)	11.3 (10.3–12.5)	0.94 (0.82–1.09)	11.5 (10.5–12.7)	0.97 (0.84–1.12)
Race						
White	11.4 (10.5–12.3)	—	11.0 (10.1–12.0)	—	11.2 (10.3–12.1)	—
Black	14.6 (12.6–16.9)	1.26 (1.03–1.55)	14.2 (12.3–16.4)	1.26 (1.02–1.57)	14.4 (12.2–16.9)	1.25 (1.00–1.56)
Other	12.2 (9.9–15.0)	1.12 (0.88–1.42)	12.2 (9.9–15.0)	1.15 (0.90–1.47)	11.7 (9.2–14.8)	1.11 (0.85–1.45)
Ethnicity						
Hispanic	11.2 (10.0–12.6)	—	10.7 (9.4–12.2)	—	11.0 (9.6–12.6)	—
Not Hispanic	12.0 (11.1–12.9)	0.91 (0.76–1.09)	11.6 (10.7–12.6)	0.93 (0.76–1.13)	11.7 (10.8–12.7)	0.88 (0.72–1.08)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; ENDS = electronic nicotine delivery systems; PATH = Population Assessment of Tobacco and Health.

*Consistent exposure categorization signifies that an individual gave the same response at waves 3 and 4 for current use of ENDS (or nonuse) and gave the same response at waves 3 and 4 for current tobacco smoking (or nonuse).

†Only adults were asked about some-day versus every-day ENDS use and tobacco smoking; youth were asked if they had used in the past 30 days.

‡ENDS use frequency was reported by adult exclusive ENDS users and by adult dual users.

§Tobacco smoking frequency was reported by adult exclusive tobacco smokers and by adult dual users.

Liens d'intérêt des auteurs : <https://thoracic-prod-cdn.literatumonline.com/journals/content/ajrccm/2021/ajrccm.2021.204.issue-2/rccm.202012-4441le/20210716/suppl/disclosures.pdf?b92b4ad1b4f274c70877518615abb28bd5727a454385bbe593f5af1acc3ea3feb48b02c75a41be55f4f732779045502b599c3a70ddcc6c7ae6ab0d410ef359ee5687a2f94d512736de469ddb47096be2115a05e88c4fb86ddf22717e86ff4452ccc974e44bc4ba529eb410f39960d9ebe80e3801fcc81322060d135d9284e473d59fe2e66c68da8432424e23a79a4dd42e8f888f77ff82>

2) Patients atteints de maladies cardiovasculaires

En ce qui concerne les études épidémiologiques, la littérature est peu importante et controversée, à la fois parce que les effets cardiovasculaires à long-terme des SEDEN ne peuvent être identifiés en raison de l'apparition récente des SEDEN, de l'évolution technologique des SEDEN et en raison de la difficulté d'identifier des risques propres à l'utilisation de SEDEN chez des anciens fumeurs en particulier.

Des résultats d'études transversales comportant des problèmes méthodologiques n'ont pas permis d'apporter des éléments de réponse.

Dans une étude américaine, les données étaient issues des National Health Interview Surveys de 2014 et 2016 et visaient à examiner l'association entre l'utilisation d'un SEDEN (jamais, parfois et quotidiennement) et l'utilisation de cigarettes selon les mêmes modalités d'utilisation, avec la survenue d'un infarctus du myocarde dans un modèle de régression logistique univariée incluant aussi des données démographiques (âge, sexe, IMC) et des caractéristiques médicales (HTA, diabète et hypercholestérolémie) [163].

L'utilisation quotidienne de SEDEN était associée de façon indépendante à un risque augmenté d'avoir souffert d'un infarctus du myocarde (OR 1,79 IC 95% 1,20-2,66) ainsi que l'utilisation quotidienne de cigarettes (OR 2,72 IC 95% 2,29-3,24 $p < 0,001$). On ne retrouvait pas d'association entre la survenue d'un IDM chez les anciens utilisateurs de SEDEN et les utilisateurs occasionnels de SEDEN ($p = 0,608$ et $p = 0,392$) alors que ce risque était augmenté et significatif chez les anciens consommateurs de cigarettes (OR 1,70 $p < 0,001$) ainsi que chez les utilisateurs occasionnels de cigarettes (OR 2,36 $p < 0,001$).

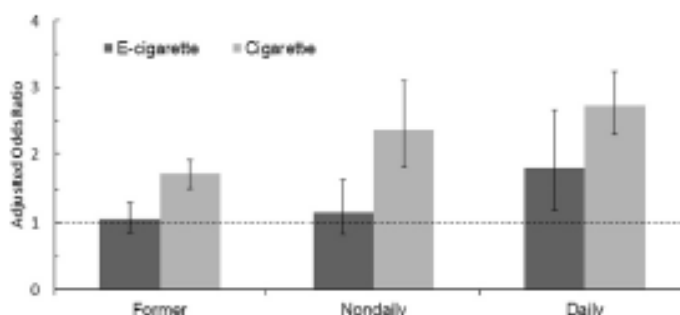


Figure 1. AORs of e-cigarette and cigarette users.

Notes: Daily e-cigarette use was associated with a statistically significant increase in the odds of having had a myocardial infarction (OR=1.79, 95% CI=1.20, 2.66; $p=0.004$) controlling for cigarette smoking behavior and demographic and clinical risk factors for myocardial infarction compared to never e-cigarette users who never smoked. By comparison, the odds of having had a myocardial infarction were OR=2.72 (95% CI=2.29, 3.24) for daily cigarette smoking, controlling for e-cigarette use, and the other risk factors.

ACKNOWLEDGMENTS

Dr. Glantz's work was supported by grants R01DA043950 from the National Institute of Drug Abuse and P50CA180890 from the National Cancer Institute and the Food and Drug Administration Center for Tobacco Products. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of NIH or the Food and Drug Administration. The funding agencies played no role in study design, collection, analysis, and interpretation of data, writing the report, or the decision to submit for publication. No financial disclosures were reported by the authors of this paper.

AT had the idea for the study and completed the analysis and drafted the paper. IP and NT assisted with the literature review and helped prepare the first draft of the manuscript. SAG guided the analysis and helped revise and prepare the final manuscript.

Une étude de l'équipe sicilienne portant sur les données de la NHIS ne retrouvait pas de sur risque [164].

Cette étude a analysé les données de la National Health Interview Surveys (NHIS) 2016 ($n = 33\,028$) et 2017 ($n = 26\,742$) afin d'examiner si l'utilisation d'un SEDEN était associée de façon régulière à la survenue d'un infarctus du myocarde et à une maladie coronarienne.

Results: For MI, an association was observed with some days e-cigarette (but not daily) use in the 2017 survey (OR: 2.11, 95% CI: 1.14–3.88, $p=0.017$). No statistically significant association was observed in the pooled analysis (daily e-cigarette use: OR: 1.35, 95% CI: 0.80–2.27, $p=0.267$). For CHD, an association was observed with daily e-cigarette use in the 2016 survey (OR: 1.89, 95% CI: 1.01–3.53, $p=0.047$). From the pooled analysis, no association was found between any pattern of e-cigarette use and CHD. In single-year and pooled analysis, both MI and CHD were strongly associated with all patterns of smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and age.

Enfin, il semble que comme pour les études observationnelles menées sur la survenue d'effets pulmonaires, les utilisateurs de SEDEN et de cigarettes conventionnelles aient un sur-risque de survenue d'effets cardiovasculaires par rapport aux utilisateurs exclusifs de cigarettes [165].

ABSTRACT

BACKGROUND: The prevalence of e-cigarette use in the United States has increased rapidly. However, the association between e-cigarette use and cardiovascular disease remains virtually unknown. Therefore, we aimed to examine the association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers.

METHODS: We pooled 2016 and 2017 data from the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), a large, nationally representative, cross-sectional telephone survey. We included 449,092 participants with complete self-reported information on all key variables. The main exposure, e-cigarette use, was further divided into daily or occasional use, and stratified by combustible-cigarette use (never and current). Cardiovascular disease, the main outcome, was defined as a composite of self-reported coronary heart disease, myocardial infarction, or stroke.

RESULTS: Of 449,092 participants, there were 15,863 (3.5%) current e-cigarette users, 12,908 (2.9%) dual users of e-cigarettes + combustible cigarettes, and 44,852 (10.0%) with cardiovascular disease. We found no significant association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never combustible-cigarette smokers. Compared with current combustible-cigarette smokers who never used e-cigarettes, dual use of e-cigarettes + combustible cigarettes was associated with 36% higher odds of cardiovascular disease (odds ratio 1.36; 95% confidence interval, 1.18-1.56); with consistent results in subgroup analyses of premature cardiovascular disease in women <65 years and men <55 years old.

CONCLUSION: Our results suggest significantly higher odds of cardiovascular disease among dual users of e-cigarettes + combustible cigarettes compared with smoking alone. These data, although preliminary, support the critical need to conduct longitudinal studies exploring cardiovascular disease risk associated with e-cigarette use, particularly among dual users.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved. • *The American Journal of Medicine* (2019) 132:949-954

KEYWORDS: Cardiovascular disease; Combustible cigarettes; Dual use; E-cigarettes

Table 2 Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease According to Combustible-Cigarette Smoking Among US Adults

E-Cigarette Use Status	Cardiovascular Disease (Pooled BRFSS 2016 & 2017)* OR (95% CI)		Premature Cardiovascular Disease (Females <65 Y Males <55 Y) (Pooled BRFSS 2016 & 2017)* OR (95% CI)	
	Combustible-Cigarette Smoking Status		Combustible-Cigarette Smoking Status	
	Never Smoker (n = 390,303)	Current Smoker (n = 58,789)	Never Smoker (n = 218,820)	Current Smoker (n = 35,296)
Never e-cigarette users	Ref	Ref	Ref	Ref
Current e-cigarette users	1.04 (0.63-1.72)	1.36 (1.18-1.56)	1.01 (0.56-1.83)	1.45 (1.20-1.74)
Occasional use	0.95 (0.50-1.82)	1.30 (1.12-1.52)	0.97 (0.47-2.02)	1.36 (1.11-1.66)
Daily use	1.35 (0.74-2.46)	1.59 (1.20-2.08)	1.16 (0.56-2.41)	1.84 (1.32-2.56)

BRFSS = Behavioral Risk Factor Surveillance System; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

* Adjusted for age, sex, race, educational status, income, physical activity, body mass index, diabetes and heavy drinking.

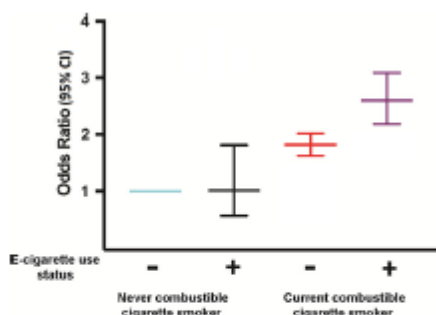


Figure Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers using never combustible-cigarette smokers who never use e-cigarettes as reference group. – Never e-cigarette use. + Current e-cigarette use.

En outre, une étude transversale recherchant une association entre l'utilisation du SEDEN et un antécédent d'Infarctus du myocarde PATH vagues 1 et 2 retrouvait un risque indépendant d'avoir été victime d'un infarctus du myocarde (IDM) chez les utilisateurs quotidiens de SEDEN (OR ajusté 2,25 IC 95% 1,23-4,11) et les utilisateurs occasionnels de SEDEN (OR ajusté 1,99 IC 95% 1,11-3,58) avec un effet-dose réponse significatif ($p < 0,0005$) [166].

L'étude comportait un biais d'identification de la date de survenue d'un premier IDM par rapport à la date de début d'utilisation d'un SEDEN. Après publication, cette information a été demandée aux auteurs qui n'ont pu la fournir, n'ayant pas pu avoir accès aux données de l'enquête PATH 1 dans les délais fixés par l'éditeur, conduisant à la rétractation de l'article⁸⁰.

Lien d'intérêt « No financial disclosures were reported by the authors of this paper ».

Les données de la vague 1 de Path ont été analysées dans une seconde étude avec les mêmes données reclassant les utilisateurs de SEDEN dont l'IDM était survenu avant la première utilisation d'un SEDEN comme « jamais utilisateurs de SEDEN ». Les OR ajustés pour la survenue d'un IDM pour des utilisateurs quotidiens et non quotidiens de SEDEN étaient respectivement égaux à 0,69 (IC 95% 0,22-2,12) et 0,18 (IC 95% 0,05-0,66) [167].

80 Retraction of Publication. J Am Heart Assoc. 2020 Feb 18;9(4):e014519.

doi: 10.1161/JAHA.119.014519. Epub 2020 Feb 18. Retraction to: Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066313/>

Declaration of interests

Since 2005 B.R. has been supported by the Kentucky Research Challenge Trust Fund and by unrestricted grants to the University of Louisville from tobacco manufacturers (Swedish Match AB, US Smokeless Tobacco Company, Reynolds American, Inc. Services, Altria Client Services and British American Tobacco). N.P. has been supported by these grants since 2013.

GLOSSAIRE

AEM	Agence européenne du médicament (EMA European Medicines Agency)
AMA	Australian medical association
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CDC	Centers for disease control and prevention
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
Cpj	cigarettes par jour
COe	Monoxyde de carbone dans l'air expiré
CSP	Code de la santé publique
CUNEA	Collège national universitaire des enseignants d'addictologie
DGS	Direction générale de la santé
DROM	Départements et régions d'Outre-Mer
EIG	Effets indésirables graves
ENDS	Electronic nicotine delivery systems
ESCAPAD	Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense
ESPAD	European School Project on Alcohol and other Drugs
FDA	Food and drug administration
FIVAPE	Fédération interprofessionnelle de la vape
GT	Groupe de travail
HBSC	Health Behaviour in School-aged children

HCSP	Haut conseil de la santé publique
LIAF	Lega Italiana Anti Fumo (Ligue italienne contre le tabagisme)
MILDECA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
NAS/NASEM	National academies of sciences, engineering, and medicine
NHIS	National health interview survey
NHS	National Health Service
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds-ratios
PHA	Public Health Association of New Zealand
PNRT	Programme national de réduction du tabagisme
PNLT	Programme national de lutte contre le tabac
RACGP	Royal australian college of general practitioners
RANZCP	Royal australian and New Zealand college of psychiatrists
RDR	Réduction des risques
REACH	Registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals
Respadd	Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions
SCHEER	Scientific committee on health, environmental and emerging risks
SEDEN	Systèmes électroniques de délivrance de la nicotine
SEDESN	Systèmes électroniques de délivrance sans nicotine

SFEA	Smoke-free Environments Act
SFT	Société française francophone de tabacologie
THC	Tétrahydrocannabinol
TRPR	Tobacco and related products regulations
TSN	Traitement de substitution nicotinique
UE	Union européenne
USPSTF	US preventive services task force recommendation statement

Le 26 novembre 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr