

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 01 octobre 2015 à Poitiers
par Mr. Paul VANDERKAM

Efficacité et sécurité de la cigarette électronique utilisée dans une stratégie de réduction de consommation tabagique. Revue systématique et Méta-analyse

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur JAAFARI Nematollah

Membres : Monsieur le Professeur GOMES DA CUNHA José
Madame le Docteur LAFAY Claire
Monsieur le Docteur BINDER Philippe
Monsieur le Docteur UNDERNER Michel

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur JAAFARI Nematollah

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 01 octobre 2015 à Poitiers
par Mr. Paul VANDERKAM

Efficacité et sécurité de la cigarette électronique utilisée dans une stratégie de réduction de consommation tabagique. Revue systématique et Méta-analyse

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur JAAFARI Nematollah

Membres : Monsieur le Professeur GOMES DA CUNHA José
Madame le Docteur LAFAY Claire
Monsieur le Docteur BINDER Philippe
Monsieur le Docteur UNDERNER Michel

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur JAAFARI Nematollah



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jaafari,

Merci de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

Soyez assuré de toute mon estime.

A Monsieur Le Professeur Gomes,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et de porter un jugement sur mon travail.

A Madame le Docteur Lafay,

Je vous remercie des conseils avisés que vous avez pu me donner au moment de l'élaboration de mon travail. Merci pour votre disponibilité et le partage de votre savoir avec gentillesse.

A Monsieur le Docteur Underner,

Je vous remercie pour vos bons conseils au moment de l'élaboration de mon travail.

A monsieur le Docteur Binder,

Je vous remercie pour votre accompagnement au cours de mon internat. Vos conseils précieux m'ont accompagné à chaque étape de mon parcours.

Soyez assuré de tout mon respect.

A Madame le Professeur Perault-pochat,

Merci de m’ avoir accueilli au sein de votre service et permis de réaliser mon Master II dans les meilleures conditions.

A Monsieur le Docteur SOLINAS Marcello,

Un grand merci pour ton accueil au sein de ton unité ainsi qu’ à toutes les personnes de l’ équipe du LNEC pour leur disponibilité et leur gentillesse.

A Monsieur le Docteur Langbour,

Merci pour tes précieux conseils qui m’ ont permis d’ avancer dans mon travail.

Merci également au personnel de l’ URC avec lequel j’ ai travaillé dans une bonne ambiance et pu profiter de ses délicieux « Granola™® » pour des pauses sucrée appropriées.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de mon cursus,

Que ce soit dans le service du Dr Doré à La Rochelle, ou au CHU, aux urgences adultes, en psychiatrie, et pour finir en pédiatrie, la rencontre d’ esprits bienveillants tout au long de mon parcours m’ a fait progresser et découvrir toute la complexité de la pratique médicale.

Merci pour votre accueil, vos conseils, et pour les bons moments passés ensemble.

A ma famille,

Merci à mes parents pour leur éducation bienveillante et leur gentillesse quotidienne.

A ma sœur à qui je pense fort en ce jour.

A mon frère Martin, à sa femme ainsi qu'à mon futur neveu/nièce bientôt parmi nous.

A Maminou, merci pour tes attentions régulières, je te fais un gros bisou.

A mes autres grands parents que je n'oublierai pas Daddy, mamie Alice, papi Robert.

A mes amis,

Simon, Yannick, Matthieu, Tristan et François, que de chemins parcourus depuis que l'on se connaît ... « et c'est pas fini »....

A la pratique « fanfaronesque » au sein de LosTeoporos et des FP4,

Jouant parfois juste, avec un manque cruelle de ponctualité et de fiabilité mais qui m'a permis de vivre de multiples aventures, voyages et a surtout fait naître de belles amitiés : les sémillantes Lulu, Sandou, chachou, Marion, le chaleureux romano et bien d'autres...

Aux rencontres picto-charentaises,

Jerem le rochelais bronzé, **Alex, Milie, les Systchenko, David et Alice ...**

Aux Martines,

Pour les bons moments passés ensemble.

A ma Pauline,

Avec qui la vie est douce....

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Addiction au tabac	1
Généralités	1
Dépendance tabagique	1
Le sevrage tabagique	3
Réduction de consommation	6
Définition	6
Historique	6
Conséquences sur la santé	7
Apports des substituts nicotiques	7
Cigarette électronique	8
Définition	8
Prévalence	10
Législation	11
Perception des utilisateurs	12
MATERIEL ET METHODES	13
Objectifs	13
Objectif principal	13
Objectifs secondaires	13
Critères d'éligibilité	14
Types d'études	14
Population	14
Intervention	14
Critères de jugement	14
Critères d'exclusion	15
Méthode de recherche	16
Bases de données	16
Termes de recherche	16
Risque de Biais	16
Récupération des données	16
Analyse statistique	17
Analyse quantitative	17
Analyse qualitative	17
RESULTATS	18

Études incluses	20
Essais interventionnels	20
Études longitudinales	20
Risques de biais – qualité des études (score de JADAD)	23
Effet de l'intervention	23
Analyse quantitative	23
Analyse qualitative	27
<i>DISCUSSION</i>	30
Résultats principaux	30
Analyse quantitative	30
Analyse qualitative	30
Biais – limites	31
Validité interne	31
Validité externe	32
Perspectives	36
<i>CONCLUSION</i>	37
<i>ANNEXE 1 : score de JADAD</i>	38
<i>ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE RECHERCHE</i>	39
1 - Objectifs	39
2 - Critères de jugement	39
3 - Population	39
Critères d'inclusion	39
Critères de non inclusion	40
4 - Plan expérimental	40
5 -Déroulement de l'étude	41
Déroulement des visites	41
Arrêt de participation d'une personne à la recherche	42
6 -Évaluation de la sécurité	43
Description des paramètres d'évaluation de la sécurité	43
Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité	43
Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables	44
Rôle de l'investigateur	45

Rôle du promoteur _____	48
Exposition in utero _____	52
Dispositions à prendre en vue d'assurer la sécurité en cas de défaillance du dispositif médical y compris en cas de dysfonctionnement isolé du dispositif sans retentissement clinique ainsi qu'en cas de mauvaise utilisation _____	53
Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables _____	53
7 - Statistiques _____	53
8 - Droit d'accès aux données et documents source _____	54
Accès aux données _____	54
Documents source _____	55
Confidentialité des données _____	55
9 - Contrôle et assurance de la qualité _____	56
10 - Considérations éthiques _____	56
Comité de Protection des Personnes _____	56
Modifications substantielles _____	57
Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit _____	57
Définition de la période d'exclusion _____	57
Prise en charge relative à la recherche _____	58
Indemnisation des sujets _____	58
11 - Traitement des données et conservation des documents et données _____	58
Cahier d'observation _____	58
Saisie et traitement des données _____	58
CNIL _____	58
Archivage _____	59
12 - Financement et assurance _____	59
Assurance _____	59
13 - Faisabilité de l'étude _____	60
14 - Règles relatives à la publication _____	60
15 - Programmation des différentes étapes du projet. _____	61
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> _____	62
<i>SERMENT</i> _____	70
<i>RESUME</i> _____	71

ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CAGE-DETA : Diminuer, Entourage, Trop, Alcool

CAST : Cannabis Abuse Screening Test

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

COe : monoxyde de carbone expiré

CPJ : Cigarettes consommées Par Jour

CPP : Comité de Protection des Personnes

DM : Dispositif Médical

DM-DIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EI : Effets Indésirables

EIG : Effet Indésirables Graves

ENDD : Electronic Nicotine Delivery Device

ENDS : Electronic Nicotine Delivery System

EvI : Evènement Indésirable

EvIG : Evènement Indésirable Grave

FDA : U.S Food and Drug Administration

FTCQ-12 : French Version of the Tobacco Craving Questionnaire - 12 items

HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

HAS : Haute Autorité de Santé

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

mAh : Milliampère

NAchRs : Récepteurs nicotiques

Nic : E-cigarette avec Nicotine

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio (rapport des côtes ou rapport des chances)

Ppm : Partie par millions

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RR : Risk Ratio (risque relatif)

SD : Standard Deviation (Ecart type)

SN : Cigarette électronique Sans Nicotine

VAS : Voies Aériennes Supérieures

Vs : Versus

INTRODUCTION

Addiction au tabac

Généralités

La consommation de tabac est un problème majeur de santé publique. Selon les chiffres de l'OMS, elle est responsable de la mort de 5 millions de personnes par an dans le monde (1). La liste des maladies liées à son usage est longue. Elles sont principalement d'ordre vasculaire (attaques cardiaques, AVC, artériopathie), respiratoire (bronchite chronique obstructive) et néoplasique (cancer du poumon, des voies aériennes supérieures et de l'estomac) (1). Le tabac représente la première cause évitable de décès dans le monde et il est estimé qu'un fumeur sur deux décèdera de sa consommation tabagique.

En France il y a environ 30% de fumeurs réguliers (2). Le coût économique de la forte morbidité et de l'importante mortalité lié au tabac est estimé à 47 millions d'euros par année en France (3) et de plus de 10 milliards de dollars aux Etats-Unis (4).

Sa nocivité est due principalement à l'inhalation de monoxyde de carbone se transformant en carboxyhémoglobine, facteur majeur d'hypoxie et de lésions endothéliales précurseurs de l'athérosclérose. La présence d'irritants comme l'acroléine et les phénols vont être responsables des atteintes respiratoires. Un autre composant majeur de la cigarette, la nicotine, constitue la substance principale de la dépendance (5).

Dépendance tabagique

Il est estimé par les experts que 70% des consommateurs de tabac deviendront dépendants. La dépendance tabagique est le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs neurobiologiques, individuels et environnementaux (6, 7) (*figure 1*).

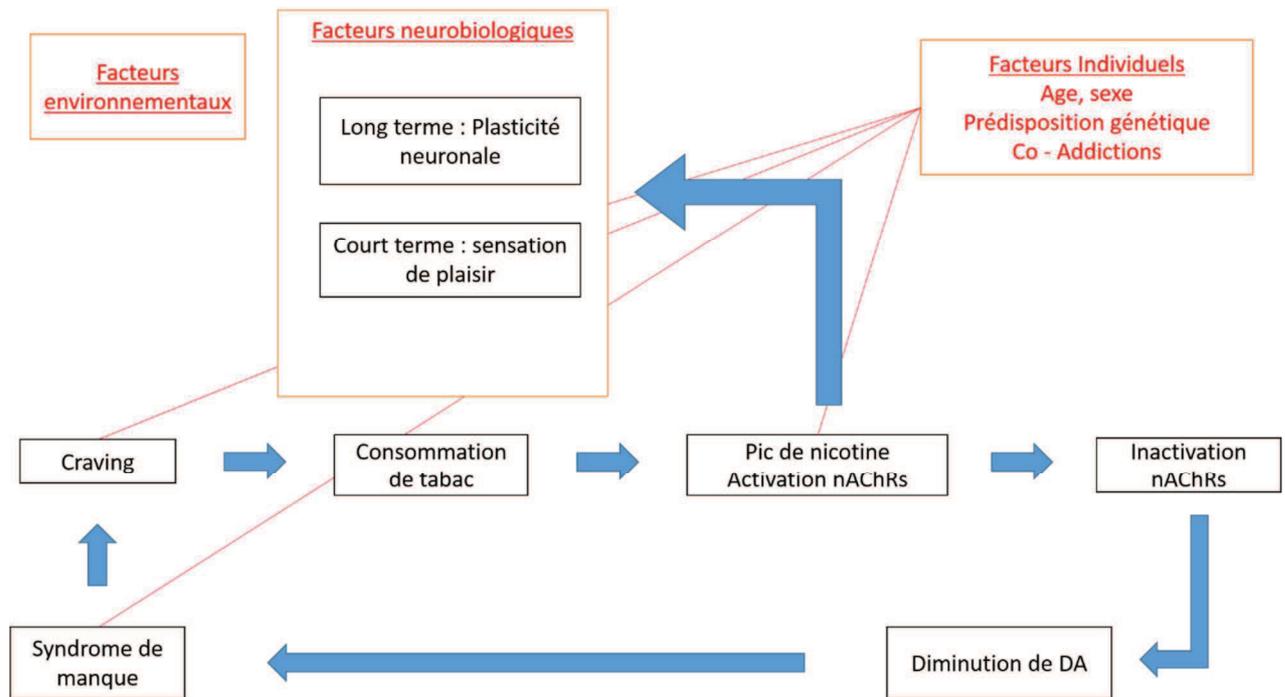


Figure 1 : Mécanismes de la dépendance tabagique (6) (7)

nAChRs : récepteurs cholinergiques à la nicotine, *DA* : Dopamine, *Craving* : désir irrésistible de consommer

D'un point de vue pharmacologique, la nicotine présente dans la cigarette est rapidement diffusée dans le système nerveux central et va contribuer à une augmentation de dopamine, via l'activation des récepteurs cholinergiques, dans le système de récompense. En conséquence, l'augmentation du taux de récepteurs est responsable d'un comportement compulsif de prise de tabac. A plus long terme des phénomènes de neuro-adaptation et de tolérance vont se mettre en place.

D'un point de vue psychologique la prise de nicotine génère une sensation de plaisir, d'anxiolyse. Aussi, l'arrêt du tabac va induire un syndrome de manque avec des symptômes comme une irritabilité, un syndrome dépressif et de l'anxiété.

D'un point de vue comportemental l'association d'une utilisation liée à des automatismes, des habitudes et des stimuli environnementaux est responsable d'une forme de conditionnement.

Au final, cette addiction présente de multiples aspects qui rendent sa prise en charge complexe. (6, 8).

Le sevrage tabagique

Les bénéfices du sevrage tabagique ont largement été prouvés en matière de santé publique avec une diminution d'incidence de cancer bronchique de 50% dans les 10 ans suivant l'arrêt du tabac (9) et une augmentation significative de l'espérance de vie (10). Sans aide il a été montré que 80% des fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer rechutent au bout d'1 mois avec un faible taux de succès à long terme de 5% (11).

La prise en charge du sevrage tabagique va, du simple conseil à la prise de médicament ayant pour objectif la réduction de la dépendance physique. Les pharmacothérapies actuellement reconnues par les standards français et internationaux (12, 13) sont les substituts nicotiques, la varénicline et le bupropion.

DISPOSITIF	MARQUE	POSOLOGIE	DUREE
<u>Substituts nicotiques</u>			
Patch 16h	Nicorette®	5, 10, 15 mg/16h	4 à 8 semaines, jusqu'à 6-12 mois
Patch 24h	Nicopatch®, Nicotinell®, Niquitin®	7, 14, 21 mg / 24h	4 à 8 semaines, jusqu'à 6-12 mois
Gomme	Nicorette®/Nicotinell®	1-2 mg à la demande	2-3 mois jusqu'à 6 mois
Comprimé à sucer	Nicotinell®	1-2 mg à la demande	2-3 mois jusqu'à 6 mois
Comprimé sub lingual	Nicorette microtabs®	2 mg à la demande	2-3 mois jusqu'à 6 mois
Inhaleur	Nicorette inhalateur®	10 mg à la demande	2-3 mois jusqu'à 6 mois
Spray buccal	Nicorette spray®	1 mg à la demande	2-3 mois jusqu'à 6 mois
<u>Varénicline</u>	Champix®	1mg x 2 / jours	2-3 mois jusqu'à 6 mois
<u>Bupropion</u>	Zyban®	150 mg x2 / jours	2-3 mois jusqu'à 6 mois

Tableau 1 : Pharmacothérapies actuelles du sevrage tabagique (12, 13)

Substituts nicotiques

Les substituts nicotiques sont présents depuis plus de vingt ans en France et constituent la première ligne de traitement de la dépendance tabagique (14). Leur but est de remplacer la

nicotine et les signes de sevrage dus à l'arrêt du tabac (15). Ils existent sous de multiples formes : les patchs qui permettent une délivrance continue sur 24 heures et les formes orales (spray, gomme, inhalateur) qui apportent des bolus à la demande (*tableau 1*).

Une méta analyse Cochrane (14) a montré une efficacité à 1 an, toutes formes confondue, des substituts nicotiques avec un taux d'abstinence doublé par rapport au placebo (**RR : 1,60 [95 CI : 1,24-4,94]**).

Leur utilisation présente peu de risques d'effets secondaires avec, pour les patchs, principalement des irritations cutanées et une perturbation du sommeil (16) et, pour les formes orales, des toux sèches et des irritations des voies respiratoires (17). Cependant aucun substitut ne délivre aussi rapidement la nicotine que le tabac (14).

Bupropion

Apparu à la fin des années 90 aux Etats Unis, le Bupropion est un anti déprimeur qui bloque la recapture de dopamine et de noradrénaline au sein du système de récompense. Son efficacité à long terme, par rapport à un placebo, a été démontré dans une méta analyse (**RR : 1,69 [95 CI : 1,53-1,85]**) (18) et son efficacité est comparable aux substituts nicotiques (19). Ses principaux effets indésirables sont principalement des insomnies, des nausées et de l'anxiété. Cependant son utilisation fait polémique : de rares cas d'hypersensibilité, d'infarctus et d'AVC ont été recensés ainsi que quelques suicides. Sa prescription doit être strictement encadrée (20, 21).

Varénicline

Le tartrate de varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques induisant une augmentation de dopamine dans le système de récompense. Son efficacité à 6 mois a été prouvée par rapport au placebo (**RR : 2,27 [95 CI : 2,02-2,55]**) ainsi que par rapport aux substituts nicotiques et au Bupropion (22). Ses effets indésirables les plus fréquents sont des nausées ainsi que des troubles du sommeil et des maux de tête. Plus rarement, une augmentation du risque suicidaire a été mis en évidence (23, 24).

Efficacité globale

Malgré la relative efficacité de ces traitements, leur utilisation réelle dans la population est limitée. En effet même si une récente méta analyse montre un taux de succès à un an de 50 à 70 % de ces méthodes par rapport au placebo, au final le taux effectif de sevrage reste faible (25). De plus, l'utilisation des pharmacothérapies est limitée et la plupart des fumeurs tentent d'arrêter le tabac par eux même avec un fort taux de rechute à long terme (26, 11). L'utilisation

de la Varénicline et du Bupropion comporte également un certain nombre de précaution d'utilisation.

Au final, les études montrent que même si 70% des fumeurs souhaitent arrêter de fumer, 20% essaieront finalement (26). Environ 80 % ne sont pas prêt à stopper leur consommation dans les 30 jours qui suivent (27).

Cet impact médiocre montre toute la complexité des mécanismes de dépendance tabagique (6) et la nécessité de développer de nouveaux produits et de nouvelles approches.

La diminution de consommation tabagique chez les fumeurs ne se sentant pas prêts à arrêter complètement leur consommation, ou dans une impasse dans leur tentative d'arrêt, peut être alors une nouvelle alternative plus réalisable (28). Cette stratégie permettrait de réduire les risques de développer des maladies liées à la consommation de tabac en prenant de la nicotine sous des formes moins toxiques (29, 30).

Réduction de consommation

Définition

La réduction de consommation ou « tobacco harm reduction » (31, 28) qui consiste en la substitution d'un produit capable de concurrencer la cigarette, tant sur le plan pharmacologique, comportemental que sensoriel, sans reproduire ses effets nocifs est considérée par beaucoup d'experts comme une voie d'avenir (30).

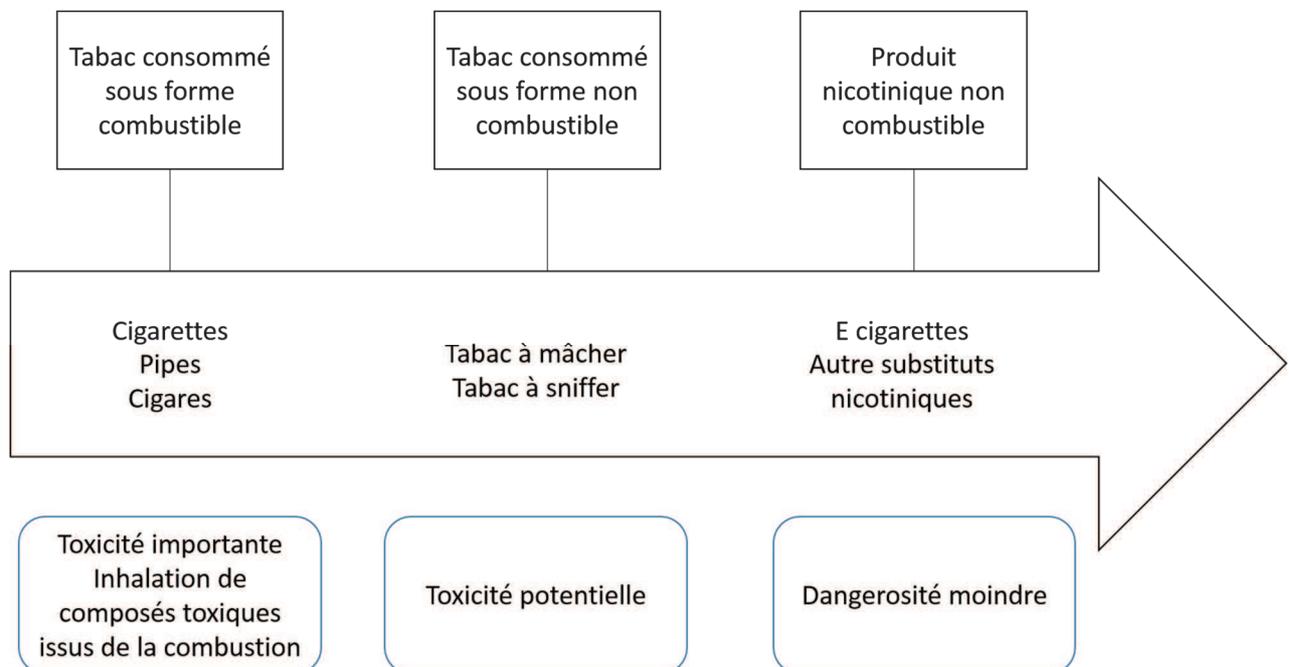


Figure 2 : Principe de la « harm reduction » (28)

Le but est d'aller vers des produits délivrant de la nicotine en réduisant les risques de maladies liées au tabac et donc leur coût en termes de santé publique.

Historique

Introduit à la fin des années 70 (32) ce concept a été adopté par les suédois autour d'un produit comme le tabac à sniffer (*snus*). Le taux de décès lié au tabac y est l'un des plus faibles de la planète (31, 33) mais des polémiques existent quant à sa potentielle toxicité (34, 35, 36). En Grande-Bretagne la « tobacco harm reduction » est maintenant recommandée (37) et de plus en plus d'experts dans le monde se font les défenseurs de cette nouvelle approche (28, 37, 38).

Conséquences sur la santé

Deux études (39, 9) se sont intéressées aux conséquences d'une diminution de 50 % de consommation tabagique sur la santé. Seule une étude ne montre pas de diminution significative de l'incidence des cancers du poumon par rapport aux fumeurs n'ayant pas diminué leur consommation (39).

Apports des substituts nicotiques

Plusieurs études ont montré l'apport des substituts nicotiques dans une stratégie de « harm reduction » (40, 41). Il a été également montré une augmentation des tentatives d'arrêt du tabac dans les groupes de personnes ayant réduit leur consommation (40).

Mais les substituts actuels présentent le principal inconvénient de ne pas délivrer la nicotine de la même façon que la cigarette. Il est donc important d'en développer de nouveaux pouvant délivrer de la nicotine de façon plus attractive pour les fumeurs en terme de geste et de sensation. Cela pourrait être le cas d'un produit récent de plus en plus prisé des consommateurs : la cigarette électronique ou e-cigarette (42).

Cigarette électronique

Définition

Depuis son apparition en Chine au début des années 2000 (43) la cigarette électronique connaît depuis 2010 un essor important. Ce dispositif permet de délivrer de la nicotine via une vapeur composée de propylène glycol ou de glycérine mélangé à de l'alcool (44, 45, 46).

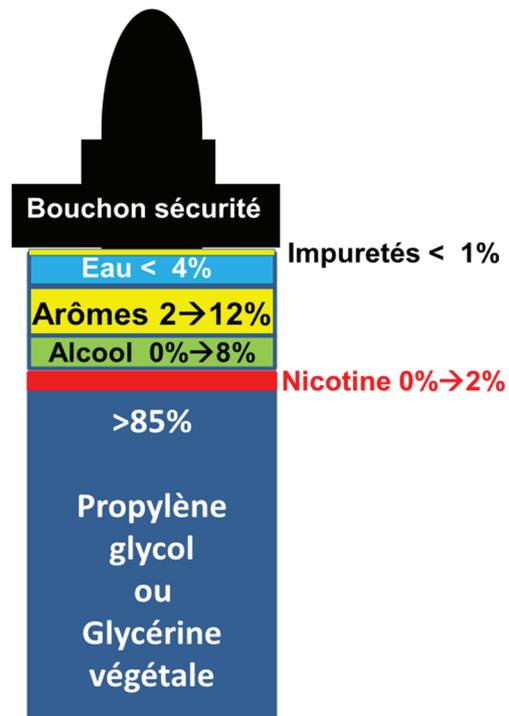
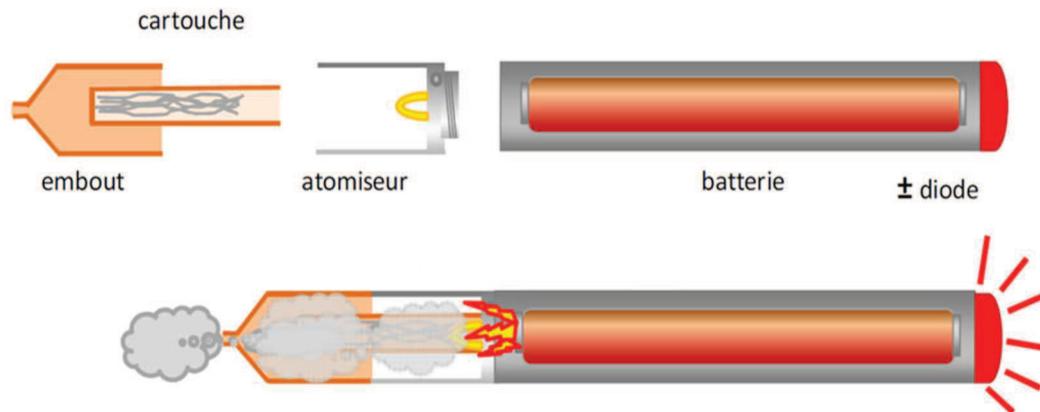


Figure 3 : Fonctionnement de la e-cigarette (47, 48)

a) Principaux composants, b) Composition d'un e-liquide

La cigarette électronique est composée principalement de trois parties (*figure 3*) :

- La batterie qui constitue l'élément le plus volumineux. Il s'agit d'un dispositif basse tension de type accumulateur. En fonction des montages il délivre une quantité d'électricité variant entre 150 mAh à 3500 mAh.
- L'atomiseur va permettre de convertir un liquide ou e-liquide en vapeur. C'est une résistance chauffante.
- Le dispositif de stockage qui va prendre la forme soit de cartouche soit de réservoir
- Afin de déclencher le processus, il y a soit une micro valve au niveau de l'embout sensible à la dépression provoquée par l'inspiration ou un contacteur à déclenchement manuel.

Les e-liquides contiennent généralement de la nicotine dont les dosages n'excèdent pas 20 mg/ml. Ils contiennent également des arômes dont la composition chimique et le goût varient beaucoup (tabac, fruits, coca, etc...).

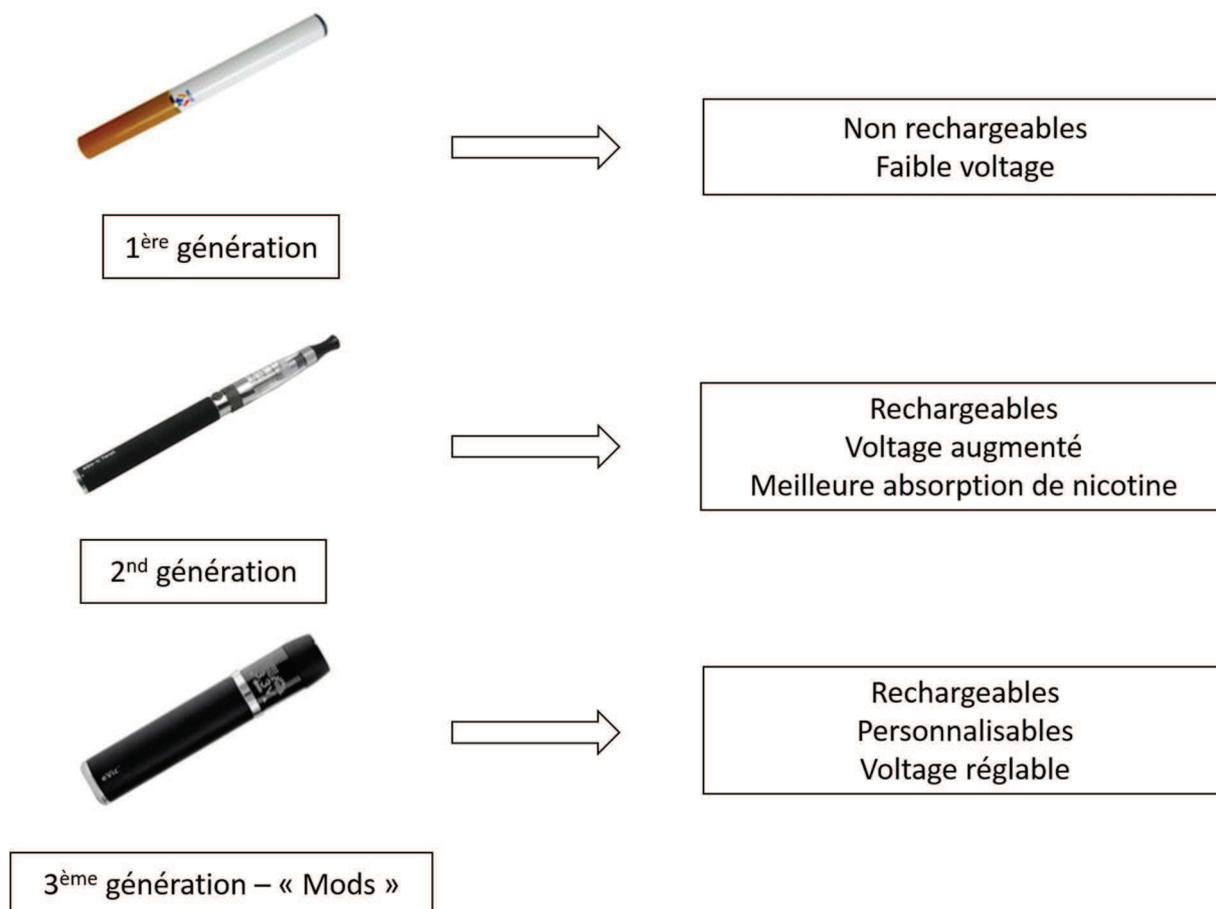


Figure 4 : Les modèles et évolution des e-cigarettes (49, 50)

Ne permettant pas initialement une très bonne absorption de nicotine (51) les e-cigarettes ont connu une évolution technologique vers des modèles rechargeables appréciés des utilisateurs et permettant de délivrer environ 50% de la nicotine présente dans la cartouche (45, 49, 50) (figure 4).

Dans plusieurs études les e-cigarettes avec nicotine, comparées aux e-cigarettes sans nicotine et aux substituts nicotiques, ont montré leur efficacité sur les symptômes de manque. Aucune publication ne vient confirmer la supériorité ressentie par les utilisateurs, des dispositifs rechargeables par rapport aux non rechargeables (49).

Prévalence

La cigarette électronique a connu son succès avec internet. En 2010 l'utilisation du mot « cigarette électronique » sur « Google » a augmenté de 500% (43). Aux Etats-Unis, jusqu'en 2013 le nombre d'expérimentateurs de e cigarette a doublé chaque année, c'est le cas également en Grande-Bretagne ou 10 % des fumeurs de cigarette « vapotent » désormais (52).

En France, ses utilisateurs, selon les enquêtes de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), sont, principalement jeunes et à ¾ des anciens fumeurs (53). La plupart ont commencé son utilisation en 2013 avec une expansion du marché importante estimée entre 7,7 et 9,2 millions d'expérimentateurs (47, 54). En France, au premier trimestre 2014 la vente de cigarette a pour la première fois diminué de façon significative (-8,9%). Parallèlement l'utilisation des substituts nicotiniques classiques a diminué de 51 % (47).

Législation

Au niveau international la législation encadrant ce produit est très variable. Certains états l'interdisent, comme Singapour, l'Argentine ou le Brésil, d'autres imposent des restrictions comme aux Etats Unis et dans certains pays européens (interdiction aux mineurs, etc...). D'autres n'ont aucun encadrement comme les pays scandinaves ou la Suisse (55).

En France, la e cigarette a la particularité de ne pas constituer un produit du tabac (n'en contient pas et n'en brûle pas) mais également de ne pas avoir passé le circuit de mise en service du médicament. Ainsi, elle n'est pas considérée comme un produit de sevrage. Elle est vendue directement au consommateur, dans des boutiques spécialisées mais également sur internet et chez certains buralistes (53).

Les pays européens ont entamé une révision de la directive sur les produits du tabac en 2013 et ont abouti à un accord pour lutter contre le tabagisme et encadrer la cigarette électronique (56). Cette directive retranscrite dans le projet de loi Santé de Marisol Touraine (57) interdit la vente du produit au moins de 18 ans avec une limite de concentration à 20 mg/ml ainsi que l'interdiction de son utilisation dans les lieux publics. La directive impose également une interdiction totale de sa publicité à partir de 2016.

La communauté scientifique et les autorités de régulation restent prudentes quant à sa réelle efficacité et à la sécurité de son utilisation à long terme (58, 59). Devant le manque de données sur ces deux aspects, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (*l'ANSM*), a déconseillé en 2011 son utilisation puis a limité le dosage maximal de nicotine présent dans les e-liquides. Quant à la Haute Autorité de la santé (*HAS*), ses dernières recommandations sur l'utilisation de la e-cigarette dans le sevrage tabagique demeurent relativement prudentes (13).

Perception des utilisateurs

Dans plusieurs études les usagers de cigarette électronique (encore appelés vapoteurs) déclarent majoritairement que celle-ci constitue une aide pour réduire voire arrêter la consommation de tabac (53, 60, 61, 62).

Ce hiatus entre son efficacité ressentie et la position prudente de la communauté scientifique pose question :

- La cigarette électronique constitue-t-elle un véritable outil dans une stratégie de réduction de consommation, voire d'arrêt ?
- Quelle est la sécurité liée à son utilisation ?

La place de plus en plus importante de la cigarette électronique corrélée aux manques de données fiables sur son efficacité et sa sécurité nous ont amenés à réaliser cette méta-analyse.

MATERIEL ET METHODES

Afin de réaliser cette méta-analyse nous avons construit un protocole se basant sur les recommandations *PRISMA*, issues de plusieurs experts, parues en 2009. Elles comportent 27 items dans le but de réaliser une revue systématique ou une méta analyse (63, 64).

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la capacité de la cigarette électronique à réduire la consommation de tabac chez les fumeurs réguliers.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la capacité de la e-cigarette à aider les fumeurs à stopper complètement leur consommation tabagique et de déterminer la sécurité liée à son utilisation.

Critères d'éligibilité

Les données récoltées correspondent au standard des autres études cliniques portant sur les pharmacothérapies dans le sevrage tabagique (14, 19).

Types d'études

Dans le cadre de l'analyse quantitative, ont été inclus les essais cliniques randomisés, contrôlés avec mesure du nombre de cigarettes consommées par jour, du taux de sevrage effectif ainsi que du nombre d'effets indésirables.

Les études de cohorte ont été également utilisées pour l'analyse qualitative.

Population

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

Intervention

Cigarette électronique versus les méthodes classiques de sevrage incluant les substituts nicotiques ou autres. Essais cliniques comparant l'efficacité de la cigarette électronique par rapport à un traitement standard (substituts nicotiques, Varénicline, Bupropion) ou à une e-cigarette sans nicotine (dispositif placebo).

Critères de jugement

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

Les critères de jugement secondaires étaient :

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

Les biomarqueurs que sont la cotinine urinaire et le CO expiré reflètent la consommation de tabac. Ils sont généralement utilisés dans les études cliniques à chaque visite afin de confirmer une diminution de consommation ou d'arrêt complet (65, 66).

Concernant le taux de CO expiré il est exprimé en ppm (partie par millions), un taux inférieur à 10 ppm est synonyme de sevrage. Le taux de cotinine urinaire s'exprime en $\mu\text{g/l}$, un taux inférieur à 50 $\mu\text{g/l}$ signifie un arrêt de consommation tabagique (65, 66).

Critères d'exclusion

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

Méthode de recherche

Bases de données

Afin de mener cette recherche les bases de données comme MEDLINE, Cochrane central register of controlled trial et les groupes Cochrane sur les addictions ont été consultées.

Pour compléter la recherche les auteurs d'essais cliniques en cours ou déjà publié ont été consultés mais aussi les écrits des autorités de régulation comme l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (*OFDT*) et la U.S Food and Drug of Administration (*FDA*).

Termes de recherche

Les données ont été recherchées de 2006, date des premières publications sur le sujet de la cigarette électronique, au 14 juin 2015.

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

- *Electronic cigarette*
- *ENDD : electronic nicotine delivery device*
- *ENDS : electronic nicotine delivery system*
- *Vaping*
- *E-cigarette*

Risque de Biais

Le score de JADAD ou score de qualité d'Oxford a été développé en 2008 (67) (*annexe 1*) et permet d'évaluer en 3 questions la qualité méthodologique d'une étude. Il se côte de 0 à 5 (bonne qualité méthodologique).

Récupération des données

Les données récupérées des études et renseignées sur les fiches de lecture étaient :

- Les auteurs
- La date et le lieu de publication
- Le type d'étude
- Les critères d'inclusion et d'exclusion
- Les paramètres de l'étude : intervalle des mesures, le type d'intervention, le contrôle
- Le nombre de participants dans chaque bras

- Le taux de répondeurs
 - o ayant diminué leur consommation d'au moins 50 %
 - o Ayant stoppé complètement leur consommation de tabac
- Les effets secondaires
- Les biais retrouvés
- Un commentaire sur la qualité de l'étude

Analyse statistique

Analyse quantitative

Les analyses quantitatives ont été réalisées avec la version 5.3 du logiciel *Revman*®.

Une fois les résultats rassemblés, nous avons calculé le risque relatif avec un intervalle de confiance de 95% du nombre de participants dans chaque groupe et pour chaque essai clinique. Nous avons utilisé le modèle de Mantel-Haenszel afin de montrer l'effet de la cigarette électronique avec nicotine versus placebo pour chacun des critères de jugement. Le seuil de significativité retenu est $p < 0,05$.

Sur le plan de l'efficacité, un risque relatif supérieur à 1 correspond à une supériorité de l'e-cigarette. Sur le plan de sa sécurité, un risque relatif inférieur à 1 est en faveur d'un effet toxique moindre de celle-ci.

Analyse qualitative

L'analyse qualitative a été réalisée sur la base des informations récupérées sur les fiches de lecture afin de juger de la qualité méthodologique des publications et de la présence de données répondant aux critères de jugement.

Les données récoltées étaient : les odds ratio (ou rapport de cote), les répondeurs (en pourcentage) ainsi que la diminution de consommation de cigarette exprimé en moyenne avec écart type (*sd* : *standard deviation*).

RESULTATS

Après recherche dans les bases de données et suppression des doublons, 1001 articles ont été retrouvés. Suite à la lecture des titres et résumés, 13 ont été inclus dans l'analyse qualitative et 2 études dans l'analyse quantitative.

51 articles ont été finalement exclus de l'analyse car ne remplissant pas les critères de sélection en terme de type d'étude (transversale, étude préclinique), de population (mineurs), ou d'objectif (étude de craving, objectifs différents).

Les articles sélectionnés comprennent 4 études interventionnelles dont 2 essais randomisés et 9 études de cohorte longitudinales (*figure 5*).

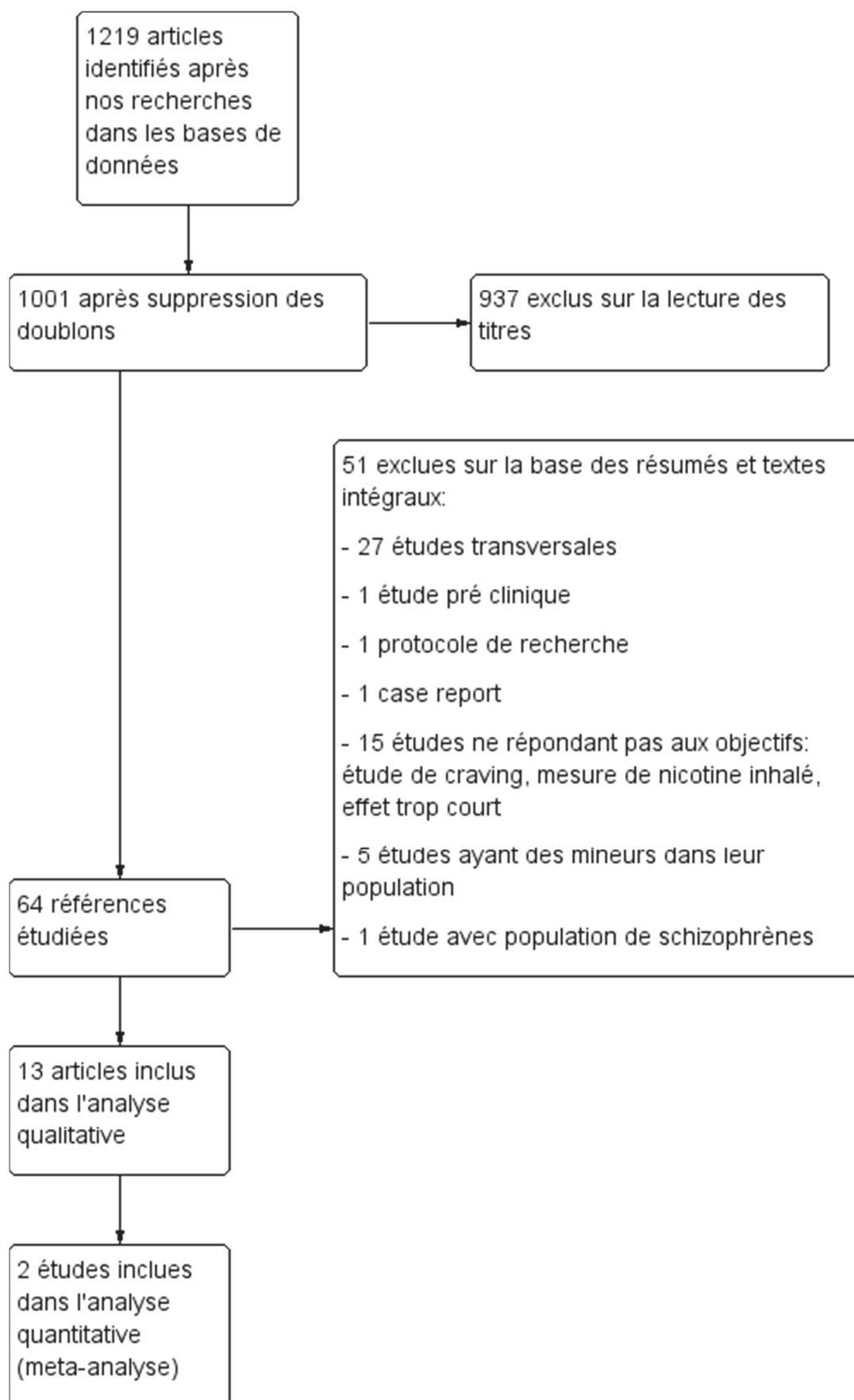


Figure 5 : Diagramme de flux des études sélectionnées

Etudes incluses

Les caractéristiques des études incluses dans l'analyse sont résumées dans le *tableau 2 et 3*.

Essais interventionnels

Deux essais randomisés et contrôlés ont été identifiés après nos recherches (68, 69, 70) ainsi que deux études de type proof of concept (71, 72, 73)

Ces essais s'adressent, soit à des fumeurs souhaitant arrêter de fumer, soit ne souhaitant pas arrêter mais désireux de réduire leur consommation.

L'intervention est une cigarette électronique composée de nicotine avec des dosages et des modèles qui varient.

Les critères de jugement retrouvés sont :

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

La durée des études est de 6 mois minimum.

L'étude *ASCEND* (69) a fait l'objet d'une seconde analyse parue en 2015 où seuls les résultats concernant les patients de la cohorte atteints de maladie mentale ont été publiés (70).

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

Etudes longitudinales

Les études incluses portent sur des cohortes de fumeurs recrutés via des panels ou via internet (74, 75, 76, 77, 78). La durée de suivi des études est généralement de 1 an. Seule deux études ont une durée de suivi inférieure à 6 mois (62, 79).

La plupart des données concernant leur consommation de tabac ainsi que leur usage de e-cigarette ont été récoltés généralement via un questionnaire en ligne. Deux des études ont utilisées des biomarqueurs afin de confirmer un arrêt de consommation (74, 62) (*tableau 3*).

Références Auteurs/Pays	Durée du traitement; suivi (en mois)	Participants	Groupes - Nombre			Intervention (contenu en nicotine) / modèle	Contrôle	Critères de jugement
			<i>ENDD</i>	<i>SN</i>	<i>NRT</i>			
<i>Etude ASCEND, Australie (69) Bullen et al. (2013)</i>	3;6	Souhaitant arrêter de fumer	<u>Nic</u> 289	<u>SN</u> 73	<u>NRT</u> 295	E-cigarette 16 mg pour 3 mois/ 1 ^{ère} génération	Patch 21 mg, Placebo (<i>SN</i>)	Abstinence (+ COe < 10 ppm) nombre de CPJ, effets indésirables
<i>O'brien et al. (2015) (70)</i>		+ Maladie mentale	<u>Nic</u> 39	<u>SN</u> 12	<u>NRT</u> 35			
<i>Etude ECLAT, Italie (68) Caponnetto et al. (2013)</i>	3;13	Ne souhaitant pas arrêter de fumer, en bonne santé	<u>N1</u> 100	<u>N2</u> 100	<u>SN</u> 100	E-cigarette : <u>7,2 mg</u> <u>3 mois (N1) ou 7,2</u> <u>mg 1,5 mois puis 5,4</u> <u>mg 1,5 mois (N2)/</u> 1 ^{ère} génération Arbi group™	Placebo (<i>SN</i>)	Réduction de consommation (50%, 80%), Abstinence (+ COe < 7 ppm), effets indésirables
<i>Polosa et al. (2011) Polosa et al. (2014) Italie (71, 72)</i>	6;24	Souhaitant arrêter de fumer, en bonne santé		40		E-cigarette ad libitum 6 mois, 7,4 mg/ 1 ^{ère} génération Arbi group™	Pas de contrôle	Arrêt du tabac (+COe <10 ppm), réduction de consommation (+ COe)
<i>Polosa et al. (2014) Italie (73)</i>	6;6	Souhaitant arrêter de fumer en bonne santé		50		E-cigarette ad. libitum 6 mois/ 2 nd génération eGO™	Pas de contrôle	Réduction de consommation, arrêt (+COe <10ppm)

Tableau 2 : Caractéristiques des études interventionnelles incluses

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

Références Auteurs/Pays	Durée (en mois)	Participants (n) Recrutement	Répondeurs (n) Groupes	Recueil	Critères de jugement
<i>Berg et al.</i> (62) (2012) USA	2	40 fumeurs s'apprêtant à débiter la e cigarette/ Magasins spécialisés	36 répondeurs	Courrier questionnaire	CPJ, arrêt, Attitude/perception e cigarette Cotinine salicaire
<i>Biener et al.</i> (2014) US (78)	36	1374 fumeurs / Panel	695 au suivi	Téléphone Questionnaire	Abstinence depuis 1 mois, motivation à l'arrêt, statuts tabagique, usage de la e- cigarette
<i>Brose et al.</i> (2015) UK (75)	12	Cohorte de 4064 fumeurs/ panel Ipsos mori.	1687 Usage fréquence d'utilisation e- cigarette	Questionnaires sur internet	Tentatives d'arrêt, Arrêt, Réduction de CPJ
<i>Etter et al.</i> (2014) Suisse (77)	12	773 fumeurs/ stop.tabac.ch	477 (à 1 mois), 367 (1 an) statut tabagique, usage e-cigarette	recontacté à 1 mois et 1 an Internet : stop.tabac.ch	CPJ, date d'arrêt, usage de la e- cigarette
<i>Grana et al.</i> (2014) Italie (80)	12	1549 Fumeurs cohorte GfK (panel internet)	949 Statut tabagique/ e-cigarette	Questionnaire	usage e cigarette, CPJ, intention d'arrêt
<i>Hitchman et al.</i> (2015) UK (81)	12	4064 web, panel Ipsos mori	1643 Usage/type d'e- cigarette	Questionnaire Internet	Type de e cigarette, Fréquence d'usage, Arrêt de tabac
<i>Manzoli et al.</i> (2015) Italie (74)	12	1355 fumeurs, Internet	959 usage e-cigarette, tabac ou les deux	Questionnaire en ligne/par téléphone	Abstinence continue à 1 an, réduction de CPJ, effets indésirables Contrôle COe sur 25 % des abstinents
<i>Pearson et al.</i> (2014) US (79)	3	4000 Fumeurs Issu d'un essai randomisé en ligne	2123 Usage cigarette électronique	Internet	Abstinence à 30 jours, CPJ
<i>Vickerman et al.</i> (2013) US (76)	7	7966 Fumeurs programme d'aide à l'arrêt du tabac	2758 fréquence d'utilisation de e- cigarette	Par téléphone Questionnaire	Arrêt, Satisfaction du produit

Tableau 3 : Caractéristiques des études longitudinales incluses dans l'analyse qualitative

CoE : monoxyde de carbone expiré, *ppm* : partie par million, *CPJ* : cigarettes consommées par jours

Risques de biais – qualité des études (score de JADAD)

Sur la totalité des études incluses, seules 2 études ont un score de JADAD supérieur ou égal à 2 (*annexe 1*). L'étude *ASCEND* ne remplit pas la totalité des critères en raison de l'utilisation d'un groupe ouvert (groupe patch nicotinique) (*tableau 4*).

Etudes	Etude randomisé ?	Méthode de randomisation appropriée	Double aveugle	Méthode appropriée	Intention de traité, sorti de vu décrit	Total
<i>ASCEND (69)</i>	Oui	Oui	Non	Non	Oui	3
<i>ECLAT (68)</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	5
<i>Polosa et al. (72)</i>	Non	Non	Non	Non	Oui	1
<i>Polosa et al. (73)</i>	Non	Non	Non	Non	Oui	1

Tableau 4 : Scores de JADAD des études interventionnelles sélectionnées

Effet de l'intervention

Analyse quantitative

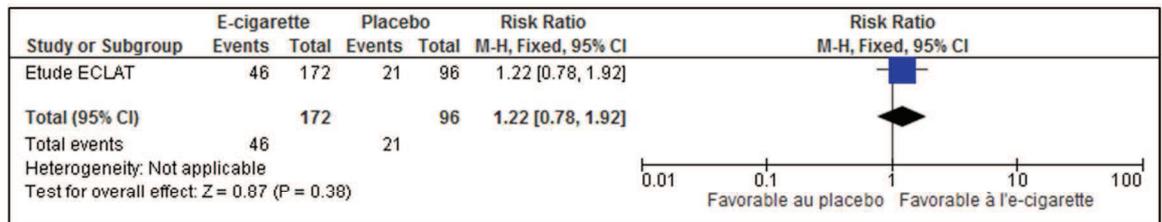
Réduction de consommation

Dans l'étude *ASCEND (69)*, le nombre de personne ayant diminué leur consommation de 50% a été extrait de la méta analyse publiée par McRobbie et al. (82) en 2014. A 6 mois, le nombre de répondeurs dans le groupe nicotine est significativement plus important que dans le groupe placebo et le groupe patch nicotinique. Le nombre de personnes ayant réduit leur consommation à la fin de l'intervention (3 mois) n'est pas connu ni les résultats pour le sous-groupe maladie mentale (*figure 6, tableau 5*).

Dans l'étude *ECLAT (68)* le nombre de personnes ayant réduit de 50 % leur consommation n'est significativement pas supérieur dans le groupe nicotine par rapport au groupe placebo à 3 mois et à 6 mois (*figure 6*).

Dans notre analyse une baisse significative de la consommation de cigarettes a été observée dans le groupe e-cigarette par rapport au groupe placebo à long terme (**RR : 1,30 [1,02-1,66]**) (*figure 6*).

a



b

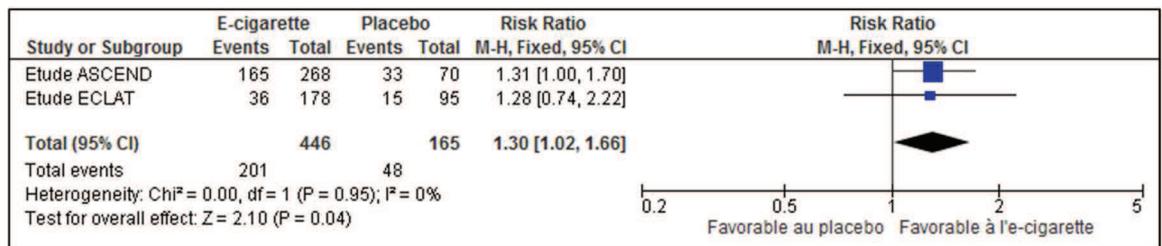


Figure 6 : Réduction de consommation de cigarettes consommées par jours

a) A 3 mois, b) à 6 mois

Résultats des études incluses exprimés en risque relatifs avec un intervalle de confiance à 95% ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes. Le résultat du test d'hétérogénéité est aussi présenté.

Arrêt du tabac

Dans l'étude *ASCEND* (69), le nombre de personnes ayant stoppé leur consommation de cigarettes à court terme (3mois) n'est significativement pas augmenté dans le groupe e-cigarette avec nicotine par rapport au patch ou au placebo. Après exclusion des personnes ayant des maladies mentales, l'abstinence à 6 mois n'est significativement pas augmentée non plus (*tableau 5*).

Dans l'étude *ECLAT*(68), elle est significativement plus importante dans le groupe nicotine à 3 mois mais pas long terme (*tableau 5*).

Dans notre analyse, à la fin de l'intervention l'arrêt de tabac a été significativement plus important dans le groupe e-cigarette nicotine que dans le groupe placebo avec les résultats pondérés sur les patients n'ayant pas de maladies mentales (**RR : 2.55 [1.31, 4.98]**). A 6 mois, cette augmentation n'est plus significative (**RR : 1.93 [0.92, 4.01]**) (*figure 7*).

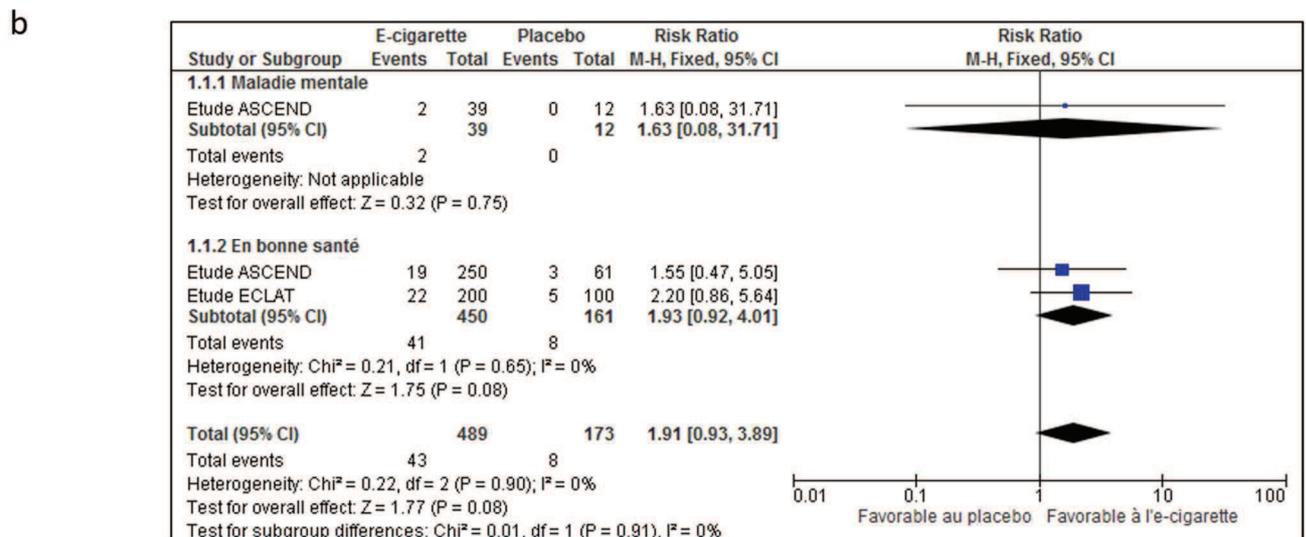
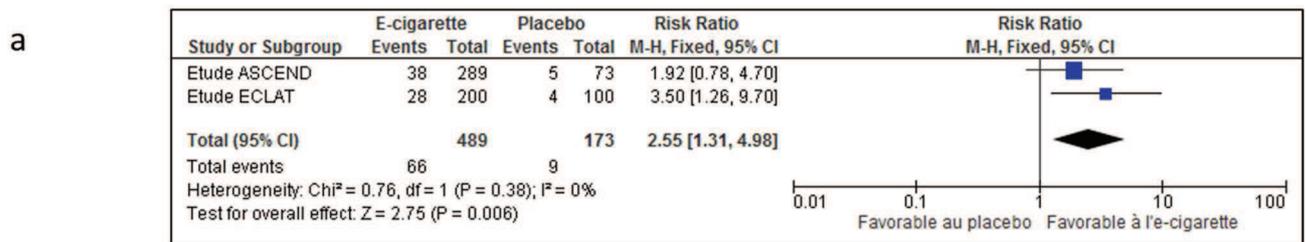


Figure 7 : Arrêt du tabac

A) 3 mois b) A 6 mois

Résultats des études incluses exprimés en risque relatifs avec un intervalle de confiance à 95% ainsi que celui issu des calculs de méta-analyse (« total »). Les colonnes numériques de gauche rapportent le nombre d'événements et les effectifs des deux groupes. Le résultat du test d'hétérogénéité est aussi présenté. **Les personnes présentant des maladies mentales ont été exclues de l'analyse (Sous-groupe « Maladie mentale »).**

Effets indésirables

Les seules données quantitatives proviennent de l'étude *ASCEND* (69). Le nombre d'événements indésirables n'est pas plus important dans le groupe nicotine que dans le groupe contrôle ni dans le groupe substituts nicotiniques classiques.

Dans les deux études aucun évènement indésirable grave en lien avec la cigarette électronique n'a été constaté (68, 69).

Les effets recueillis étaient bénins, en lien avec des symptômes habituellement présents à l'arrêt du tabac comme, des insomnies, une irritabilité ou un syndrome dépressif (*tableau 5*).

Références							
Auteurs/Pays	Réduction de consommation			Abstinence		Effets indésirables	
<i>Etude</i>	3 mois	6 mois		3 mois	6 mois	3 mois	6 mois
<i>ASCEND, Australie</i> (69) <i>Bullen et al.</i> (2013)	Pas de données	Vs Placebo <i>RR : 1.31 [1.00-1.70]</i>		Vs Placebo RR : 1.92 [0.78, 4.70],	Vs Placebo RR : 1.55 [0.47, 5.05],	Pas de données	Vs Placebo RR : 1,02 [0.70, 1.48]
		Vs NRT <i>RR : 1,41 [1,20-1,67]</i>		Vs NRT RR : 1.44 [0.90, 2.29]	Vs NRT RR : 1,65 [0,82-3,32]		Vs NRT RR : 1.20 [0.94, 1.53]
<i>O'brien et al.</i> (2015) (70)		Pas de données	Pas de données	Vs Placebo RR : 1,55 [0,47-5,05]			Vs placebo RR : 1,15 [0,47-2,82]
				Vs NRT RR : 0,36 [0,07-1,53]			Vs NRT RR : 0,84 [0,83-1,31]
<i>Etude ECLAT, Italie</i> (68) <i>Caponnetto et al.</i> (2013)	3 mois RR : 1.22 [0.78, 1.92]	6 mois RR : 1.28 [0.74, 2.22]	1 an RR : 1,30 [0,70-2,44]	3 mois <i>RR : 3.50 [1.26, 9.70]</i>	6 mois RR : 2.20 [0.86, 5.64]	1 an RR : 2,75 [0,97-7,76]	Pas de données Irritation des VAS en décroissance tout au long de l'étude. Pas d'effets en lien avec la e-cigarette
<i>Polosa et al.</i> (2011) <i>Polosa et al.</i> (2014) Italie (71), (72)	6 mois 25% (10/40)	24 mois 27,5% (11/40)		6 mois 22,5 % (9/40)	24 mois 12,5% (5/40)		6 mois Irritation VAS: 22 % Sécheresse VAS : 23%
							24 mois Irritation VAS : 17 % Sécheresse VAS : 17,6 %
<i>Polosa et al.</i> (2014) Italie (73)		6 mois 30% (15/50)		6 mois 36% (18/50)			6 mois Irritation VAS : 10,5% Sécheresse VAS : 18,4% Maux de tête : 26,7%, Nausées : 13,2%

Tableau 5 : Résumés des résultats concernant les études interventionnels

Intervention : cigarette électronique avec nicotine

RR : risque relatif avec intervalle de confiance à 95%, **NRT :** patchs nicotiniques (nicotine replacement therapy), **VAS :** voies aériennes supérieures

Le terme « pas de données » indique qu'il n'y a pas eu de données communiquées en valeur absolue permettant le calcul d'un risque relatif. Les résultats significatifs avec $p < 0,05$ sont indiqués en bleu et italique.

Analyse qualitative

Réduction de consommation

Dans les études de type proof of concept, une part significative d'utilisateurs de cigarette électronique a réduit sa consommation tabagique (71, 72). A 2 ans de suivi, ils étaient environ 30 % à avoir toujours une consommation tabagique réduite (72).

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

A un an, dans l'étude de Manzoli et al. (74), le nombre de personnes ayant diminué leur consommation est similaire entre les groupes de fumeurs exclusifs de cigarettes et ceux ayant un usage mixte (*tableau 6*). Mais paradoxalement, la réduction de consommation est plus importante parmi les fumeurs de cigarettes ayant commencé à vapoter (-6,2 +/- 9.0 cigarettes par jour) que parmi les fumeurs ayant poursuivi leur consommation (-1,5 +/- 6.1 cigarettes par jour).

Dans l'étude de Brose et al. (75), les vapoteurs réguliers ont diminué de façon significative leur consommation quotidienne de cigarettes comparé aux fumeurs de tabac exclusif (*tableau 6*). Ceci n'est pas le cas pour les personnes n'utilisant pas quotidiennement l'e-cigarette.

Un effet significatif de la e-cigarette a été également trouvé dans l'étude prospective d'Etter et al. (77) avec une réduction significative de consommation de cigarette à 1 mois mais pas 1 an. La Réduction de cigarettes consommées par jours est plus importante chez les vapoteurs que chez les fumeurs utilisant d'autres méthodes de sevrage dans l'étude de Pearson et al. (83). Dans une autre publication, plus de 90 % de néo vapoteurs déclarent une diminution d'environ neuf cigarettes par jour à 4 et 8 semaines d'utilisation (62).

Arrêt de consommation

Les deux études interventionnelles non contrôlées retrouvent un taux d'abstinent entre 20 et 30% à 6 mois mais qui a tendance à s'estomper avec le temps (72, 73).

Peu de travaux montrent un effet bénéfique de l'e-cigarette dans le sevrage tabagique. La tendance est très variable selon les études.

Une étude trouve un effet paradoxal de la e-cigarette : protecteur du tabac en cas d'usage exclusif mais n'augmentant pas les chances d'arrêt chez les fumeurs (*tableau 6*) (74).

Il apparait que l'usage des e-cigarette de seconde génération augmente les chances de sevrage (81). Un autre travail trouve un taux de sevrage de moitié chez des vapoteurs à un an (77).

Une majorité d'étude ne retrouve pas d'effet significatif de la cigarette électronique dans le sevrage (75, 80, 78). Deux publications retrouvent même une association négative avec un taux d'abstinents moins important dans les groupes de vapoteurs (83, 76).

Effets indésirables

Dans les essais interventionnels de Polosa (72, 73), la majorité des effets indésirables constatés sont des irritations de la bouche et des voies respiratoires, maux de tête et nausées (autour de 20%), symptômes présents aussi souvent lors de l'utilisation des autres substituts nicotiniques oraux comme les inhalateurs ou les gommes (17) (*tableau 6*).

Peu de données sur la sécurité sont disponibles dans les études prospectives incluses. Dans l'étude de Manzoli et al. (74) peu d'effets indésirables ont été rapportés avec une majorité d'effets déclarés liés aux pathologies sous-jacentes des patients (*tableau 6*).

Publications	Réduction de CPJ			Abstinence		Effets indésirables
<i>Berg et al.</i> (62)	% de réducteurs <i>Diminution de CPJ (moyenne/jours)</i>			<u>1 mois</u>	<u>2 mois</u>	Pas de données
	<u>1 mois</u>	<u>24 mois</u>				
	93,3%	92,3%		8,3%	16,7%	
	9,33 [SD : 7,21]	9,61 [SD: 7,79]				
<i>Biener et al.</i> (78)	Pas de données			<u>Vs fumeurs réguliers</u>		Pas de données
				<u>Usage intensif</u>	<u>Usage intermittent</u>	
				OR : 6,07 [1,11-33,18]	OR : 0,31 [0,04-2,80]	
<i>Brose et al.</i> (75)	<u>vs fumeurs réguliers</u>			<u>vs fumeurs réguliers</u>		Pas de données
	<u>Usage régulier</u>	<u>Usage non régulier</u>				
	OR: 2,49 [1,14- 5,45]	OR: 0,85 [0,43-1,71]		OR : 0,73 [0,48-1,09]		
<i>Etter et al.</i> (77)	<i>Diminution de CPJ (moyenne/jours)</i>			<u>1 mois</u>	<u>1 an</u>	Pas de données
	<u>1 mois</u>	<u>12 mois</u>		22%	46%	
	5,3 (t=2,9, p= 0,006)					
<i>Grana et al.</i> (80)	Pas de données			<u>vs fumeurs</u>		Pas de données
				OR : 0,71 [0,35-1,46]		
<i>Hitchman et al.</i> (81)	Pas de données			<u>vs fumeurs</u>		Pas de données
				<u>Non-rechargeable</u>	<u>Rechargeable</u>	
				OR : 0,74 [0,39-1,42]	OR : 2,69 [1,48-4,89]	
<i>Manzoli et al.</i> (74)	<u>Usage mixte</u>	<u>E cigarette</u>	<u>tabac exclusif</u>	<u>vs fumeurs réguliers</u>		11 graves Aucuns effets indésirables reliés à la e cigarette
	29,2%	-	29,4%	<u>E cigarette</u>	<u>Usage mixte</u>	
				OR : 5,19 [3,35-8,02]	OR : 0,83 [0,53-1,29)	
<i>Pearson et al.</i> (79)	<i>Diminution de CPJ (moyenne/jours)</i>			<u>vs fumeurs</u>		Pas de données
	<u>Vapoteurs</u>	<u>Autres méthodes</u>		OR : 0,68 (0,55-0,87)		
	7,1 (SD : 8,3)	5,1 (SD : 7,9)				
<i>Vickerman et al.</i> (76)	Pas de données			<u>E cigarette</u>	<u>Fumeurs</u>	Pas de données
				<u>>1 mois</u>	<u><1 mois</u>	
				21,7 %	16,6%	31,3%

Tableau 6 : Résultats principaux concernant les études non interventionnelles

OR : odds ratio exprimés avec intervalle de confiance à 95 %, **CPJ** : Cigarettes consommées par jour, **Usage mixte** : cigarette électronique + tabac.

Les résultats significatifs avec $p < 0,05$ sont indiqués en bleu et en italique.

DISCUSSION

Résultats principaux

Analyse quantitative

Nos résultats sont à prendre avec précaution. Notre méta-analyse est de faible puissance statistique car elle porte sur un faible nombre d'articles. Nos comparaisons concernent seulement la cigarette électronique avec nicotine versus un dispositif placebo.

Nous avons montré un taux significatif de personnes ayant diminué leur consommation de cigarettes parmi les utilisateurs de e cigarette avec nicotine comparé au placebo. Ceci suggère une efficacité du vapotage dans une stratégie de réduction de consommation tabagique. Quant au taux de sevrage effectif, nos résultats montrent un effet significatif du dispositif avec nicotine à 3 mois mais qui disparaît à 6 mois.

Nos analyses montrent une limite de l'efficacité de la e-cigarette à long terme avec la persistance d'un risque de rechute.

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

Analyse qualitative

Dans les autres études longitudinales étudiées, peu de publications montrent un réel effet de la e-cigarette (*tableaux 5 et 6*). Aucune étude publiée n'a fait part d'évènements indésirables graves rapportés (*tableaux 5 et 6*). Les principaux effets recensés sont des symptômes, liés à la consommation de tabac ou de substituts nicotiques oraux, tels que sensation d'irritation des voies aériennes supérieures ou maux de tête, qui s'estompent au fil du temps (17).

Biais – limites

Validité interne

Analyse quantitative

Les deux essais randomisés que nous avons inclus, de bonne qualité méthodologique, sont les seuls jusqu'à présent publiés.

Les tests d'hétérogénéité entre l'étude *ECLAT* et *ASCEND* sont négatifs. Mais il est important de noter les différences dans les schémas expérimentaux entre les 2 études qui limitent l'interprétation de nos résultats.

Tout d'abord les objectifs principaux divergent. L'objectif principal de l'étude *ASCEND* est le sevrage tabagique quand celui de l'étude *ECLAT* est la réduction de 50% de consommation tabagique. Le nombre de répondants ayant diminué leur consommation de 50% a été extrait a posteriori et publié dans une méta-analyse (82). Les objectifs de réduction de consommation ne font donc pas partie des critères initiaux.

Dans l'étude *ASCEND*, les personnes ayant des maladies mentales sont incluses alors qu'elles ne le sont pas dans le travail de Polosa (*tableau 2*). Une seconde publication de 2015 portant sur cette étude (70) présente les résultats concernant les personnes prenant des psychotropes ou ayant des pathologies de l'axe I et II du DSM V. Nous avons donc pu affiner les analyses en excluant les personnes présentant les maladies mentales, mais seulement pour les effets indésirables, et le nombre de personnes ayant stoppé leur consommation de cigarette à 6 mois. Il y a donc hétérogénéité entre les résultats.

Concernant les différents groupes, l'étude *ASCEND* a la particularité d'avoir utilisé un groupe ouvert prenant des patchs nicotiques dosés à 21 mg de Nicotine. Caponnetto a lui utilisé deux groupes de patchs nicotiques dosés différemment (*Cf. Résultats*).

Il est également important de noter que ces 2 études ont été réalisées avec des e-cigarettes non rechargeables, jugées moins efficaces par les utilisateurs que les modèles rechargeables dont l'absorption nicotinique est plus rapide donc plus efficace (84).

Analyse qualitative

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

Concernant l'aspect de réduction de consommation, seuls les résultats préliminaires publiés par Manzoli (*tableau 3*) renseignent la réduction de consommation de 50% comme critère de jugement. Les autres études se contentent de montrer une réduction de la consommation moyenne de cigarettes consommées par jour. De plus le nombre et le type d'effets indésirables ne sont souvent pas communiqués.

Quant au nombre très restreint d'études montrant un effet de la cigarette électronique dans l'arrêt de consommation, ceci signifie peut être que, à l'instar de l'arrêt spontané sans suivi, l'usage de la e cigarette sans un encadrement et un conseil minimal favorise les risques d'échec ou de rechute.

Validité externe

Comparaison avec la méta-analyse de Mc Robbie et al.

Une méta-analyse a été récemment publiée en décembre 2014 par Mc Robbie et al. (82). Les études incluses sont similaires à notre travail, mais, des différences sont toutefois à relever dans les analyses.

Concernant les résultats analysés, les échantillons ont été rassemblés à 6 et 12 mois. Ce qui n'a pas été le cas dans notre travail. Des données additionnelles nous ont été communiquées avec l'aide de R. Polosa (68), l'ensemble des échantillons étudiés le sont à la même durée de suivi, c'est-à-dire 3 et 6 mois.

Nous avons réalisé une analyse supplémentaire à 3 mois de traitement soit à la fin de la période d'intervention des deux études.

Quand cela a été possible nous avons extrait de l'analyse les personnes ayant des maladies mentales. Cela n'a pu être fait que pour le taux d'arrêt de consommation tabagique et le nombre d'effets indésirables à 6 mois.

Malgré ces différences, les résultats de nos travaux sont similaires sur certains points.

La cigarette électronique apparaît comme une arme efficace dans une stratégie de diminution de la consommation de tabac. Ceci a été corroboré par un certain nombre d'études longitudinales (*Cf. partie résultats*).

Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique de la cigarette électronique dans l'arrêt complet du tabac.

Même si il y a un manque de données sur les effets indésirables, aucune étude n'a relaté d'effets secondaires graves en rapport avec la cigarette électronique.

Efficacité

Concernant les effets à court terme de la e-cigarette, plusieurs travaux s'intéressent à son impact sur le craving et la réduction de consommation dans les heures qui suivent son utilisation (51, 85). Les études ne montrent pas de supériorité de la e-cigarette comparée à un inhalateur classique mais une meilleure satisfaction des utilisateurs, notamment avec des dispositifs rechargeables (49, 84)

Quant à la perception du produit par les utilisateurs, l'effet semble beaucoup plus net. La plupart des utilisateurs de e-cigarette déclare s'en servir en vue d'un arrêt ou d'une diminution de consommation en l'utilisant comme produit substitutif. Ils la perçoivent également comme moins dangereuse que la cigarette classique. Un certain nombre déclare également un effet positif de celle-ci sur le craving (60, 86, 87, 88). L'utilisation déclarée en moyenne est de 10 mois avec une préférence des utilisateurs vers les dispositifs de 2nd et de 3^{ème} génération.

A l'inverse une étude qualitative parmi la population jeune montre que la cigarette électronique peut être considérée comme une voie d'entrée vers la consommation tabagique (61).

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

Sécurité

Sur le sujet de la sécurité liée à l'utilisation, il y a peu de données disponibles à long terme. Cependant plusieurs travaux s'intéressent à la composition de la e-cigarette et ses effets sur des modèles animaux. Ceci permet une première approche sur son profil toxicologique.

Toxicité des composants de la e cigarette

Au sujet de la nicotine, aucune étude publiée sur les substituts nicotiques n'a montré d'effets nocifs pour la santé (*cf. introduction*). Les doses de nicotine délivrées par les e-cigarettes sont

proches des substituts nicotiniques classiques. Plusieurs études précliniques ont mis en évidence des effets potentiels d'inflammation systémique due à la nicotine, mais également hémodynamiques, des cas de thrombogénèse, ainsi que d'autres effets métaboliques non corroborés chez l'homme. Ces résultats, montrent un effet toxique dépendant de la dose nicotine, rendant nécessaire une limitation des doses présentes dans la cigarette électronique comme c'est le cas dans la récente directive européenne sur le sujet (56, 89)

La glycérine végétale ou glycérol et le propylène glycol (PG) sont les composants principaux des cigarettes électroniques (*cf. introduction*). Ces composants, qui permettent de produire la vapeur de la e cigarette, sont très couramment utilisés dans l'alimentation comme additifs. Ce ne sont pas des produits ayant fait preuve de toxicité hormis certains effets irritants sur la muqueuses de rongeurs (90), (91) et les voies respiratoires. Il n'y a pas encore d'étude s'intéressant aux effets à long terme d'une prise chronique de PG et glycérine chez les vapoteurs, ce qui impose une certaine prudence quant à son utilisation. Un case report de 2011 fait le lien entre la prise de glycérine via l'utilisation de e-cigarette et la survenue d'une pneumonie lipidique (92).

Plusieurs travaux ont par ailleurs montré la présence d'impuretés et substances potentiellement cancérigènes, irritantes dans certains liquides, cartouches et recharges (45).

Des études ont montré la présence de nitrosamine, composé considéré comme cancérigène. Il est également présent dans les substituts nicotiniques classiques. Son taux est cependant 800 fois moindre que dans une cigarette classique (93). Il conviendrait de privilégier une nicotine d'origine pharmaceutique dont les produits sont considérés comme présentant le moins d'impuretés.

Des composés phénoliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques ont également été retrouvés dans des liquides de cigarette électronique.

Certains contaminants liés aux arômes ont également été détectés, comme de l'antigel ou des dérivés de la nicotine, par la FDA (US Food and Drug Administration). Ces produits ont été retirés du marché par la suite (94).

Des traces de métaux ont été également retrouvées en quantité équivalente, voire supérieure, à la cigarette conventionnelle.

Un article récent du *New England Journal of Medicine*, a suggéré la formation de formaldéhyde dans les cigarettes électroniques quand le voltage de l'atomiseur dépasse 5,5V (95).

La grande diversité des composés présents dans la e cigarette nécessite une stricte régulation de leur composition et de la qualité des produits utilisés.

Effets rapportés dans la littérature, études précliniques

Plusieurs études précliniques rapportent une augmentation des marqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif et des allergènes chez les souris et des cellules épithéliales humaines (96, 97, 98).

Il y a également des travaux contradictoires supposant un effet de la cigarette électronique sur la fonction myocardique (99). A l'inverse une publication rapporte la résolution d'une neutropénie chronique idiopathique à l'arrêt de consommation de cigarette par la substitution en cigarette électronique (100).

De la même façon qu'aucune étude n'a, à l'heure actuelle, mis en évidence d'effet clairement bénéfique de la cigarette électronique, il y a actuellement un manque de données sur la sécurité liée à son utilisation à long terme. Sa composition doit par conséquent être strictement encadrée.

Perspectives

Il y a donc nécessité de réaliser de nouvelles études afin de préciser le profil de sécurité de la e-cigarette ainsi que sa capacité à entraîner une réduction de consommation chez le fumeur.

Il serait important d'uniformiser les critères méthodologiques et notamment les critères de jugement d'intérêt comme : le nombre moyen de cigarette consommées par jour, le taux de répondeurs ayant diminué leur consommation de 50% ou ayant arrêté le tabac ainsi que le nombre et le type d'effets indésirables.

Afin de montrer l'efficacité et la sécurité de la cigarette électronique utilisée dans une stratégie de réduction de consommation, nous avons développé un protocole inspiré des constatations de notre méta-analyse ainsi que des publications similaires avec les substituts nicotiques (*annexe 2*).

CONCLUSION

La consommation de cigarette représente la première cause de décès évitable en France et dans le monde avec environ un fumeur sur deux qui décèdera de sa consommation tabagique. Son coût en matière de santé publique est très élevé et les bénéfices tant individuels que collectifs d'une sortie du tabac sont importants.

La limitation actuelle de l'efficacité des pharmacothérapies impose le développement de nouveaux produits et de nouvelles approches. La réduction de consommation peut s'adresser aux fumeurs n'ayant pas envie d'arrêter de fumer ou en échec dans leur tentative de sevrage. Cette approche permettrait de développer l'attrait et l'efficacité des pharmacothérapies en développant de nouveaux produits capables de concurrencer la cigarette sans reproduire ses effets nocifs. La e-cigarette se présente comme un nouvel outil pour cette approche.

Notre méta-analyse montre un effet significatif de la e-cigarette sur la diminution de consommation de cigarette mais pas d'effet dans l'arrêt du tabac. Cependant nos résultats sont à prendre avec précaution devant le faible nombre de publication et les différences méthodologiques entre les études analysées.

D'autres travaux sont nécessaires pour prouver l'efficacité de ce nouveau produit. C'est pourquoi, grâce à l'apport de ce travail de synthèse nous avons établi un protocole expérimental original et adapté à une stratégie de réduction de consommation.

ANNEXE 1 : SCORE DE JADAD

Table A1 Jadad scale for reporting randomized controlled trials.

Item	Maximum points	Description	Examples
Randomization	2	1 point if randomization is mentioned	"The patients were randomly assigned into two groups"
		1 additional point if the method of randomization is appropriate	The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes
		Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (minimum 0)	The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week
Blinding	2	1 point if blinding is mentioned	"The trial was conducted in a double-blind fashion"
		1 additional point if the method of blinding is appropriate	Use of identical tablets or injectables, identical vials Use of tablets with similar looks but different taste
		Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)	Incomplete masking
An account of all patients	1	The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated	"There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol"

ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE RECHERCHE

1 - Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de montrer que l'utilisation de la cigarette électronique permet de réduire la consommation de tabac à 6 mois.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer la sécurité liée à l'utilisation de ce dispositif au cours des 12 mois de l'étude
- Mettre en évidence l'arrêt de consommation du tabac
- Evaluer la consommation moyenne de cigarette par jour lors des visites

2 - Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la réduction de consommation de cigarette de 50% à 6 mois corroboré par une diminution du taux de Co expiré.

Les critères de jugement secondaires sont :

- L'Arrêt de consommation tabagique depuis au moins 4 semaines confirmé par un taux de Co expiré < 10 ppm.
- Le nombre et le type d'effets indésirables.
- La consommation moyenne de cigarette par jour calculée à chaque visite.

3 - Population

Critères d'inclusion

Les sujets devront présenter tous les critères d'inclusion pour être éligible.

- Fumeurs majeurs de 18 à 65 ans
- Ne souhaitant pas arrêter de fumer mais désirant diminuer leur consommation de tabac
- Consommant au moins 10 cigarettes par jour depuis 1 an minimum
- Ne présentant pas de pathologie de l'axe I et II du DSM 5
- Ne présentant pas de co-addictions
- Ayant signé le consentement éclairé
- Ayant une couverture sociale

Critères de non inclusion

Les sujets présentant au moins un des critères suivant ne seront pas éligibles :

- Sujet souffrant d'une pathologie de l'axe I et II du DSM 5
- Femme enceinte.
- Présence d'une maladie grave : cancer, maladie cardio vasculaire, diabète
- Usage de pharmacothérapies (substituts nicotinique, Varénicline, bupropion) dans les 3 mois précédant l'inclusion
- Mineurs ou âgés de plus de 65 ans
- Sous tutelle ou curatelle

4 - Plan expérimental

Il s'agit d'un essai contrôlé, mono centrique, randomisé en double insu, comparatif en deux groupes parallèles.

Des fumeurs seront randomisés avec un rapport 1 :1 soit dans le bras cigarette électronique avec nicotine soit dans le bras placebo pendant 6 mois. (100 sujets par bras : 200 au total).

L'intervention sera une cigarette électronique de seconde génération utilisée avec des liquides dosés à 14 mg de nicotine pour le principe actif et sans nicotine pour le placebo. Les deux liquides seront emballés de manière identique.

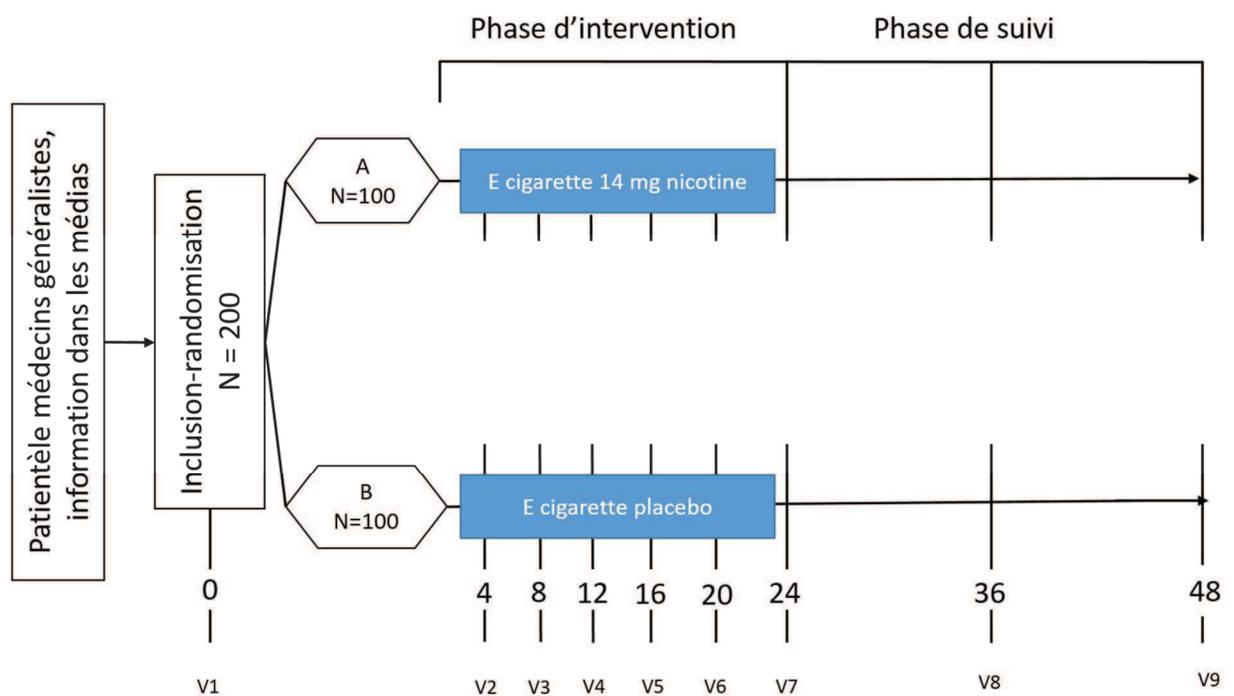


Figure 8 : Schéma expérimental

5 -Déroulement de l'étude

Visite V1 :

Le recrutement des sujets se fera via des médecins généralistes. Au cours de cette visite les patients confirmeront leur participation à l'étude en signant le formulaire de consentement puis auront: un examen clinique général et des tests.

Une fois randomisé, les sujets seront revus toutes les 4 semaines pendant 6 mois (*Figure 1*).

Visites 2 à 6 / Visites 7 à 9 :

La cigarette électronique utilisée sera un modèle de seconde génération et les recharges seront distribuée pour une utilisation « ad. Libitum » pour une durée de 4 semaines à chaque visite pendant 6 mois. Une assistance téléphonique pourra être apportée à la demande en journée en cas de problèmes techniques. Durant les 6 mois suivants les patients seront revus lors de deux consultations. (Aucune cigarette électronique dans cette période).

Déroulement des visites

A la 1^{ère} visite seront réalisés un examen clinique, une évaluation des critères de jugement avec mesure du Co expiré et il sera demandé au sujet de répondre à différentes échelles d'évaluation.

Le statut tabagique sera déterminé grâce à un carnet de suivi remis à chaque visite renseignant le nombre de cigarette consommée par jour au cours des 4 dernières semaines.

La durée de participation pour chaque sujet sera de 12 mois

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Statut tabagique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X								
CAGE-DETA	X								
CAST	X								
HAD	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FTCD	X								
FTCQ 12	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Richmond	X								
CO expiré	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tableau 7 : Déroulement des visites

Outils d'évaluation :

- monoxyde de carbone expiré (exprimé en ppm) : un taux inférieur à 10 ppm définit une abstinence (66)
- échelles de dépendance : FTCD (101)), de motivation de Richmond(102) et d'envie de fumer FTCQ-12 (103)
- échelles d'évaluation psychiatrique : hétéro questionnaire comme la MADRS (104) ou auto questionnaire comme l'HAD (105)
- échelles de co-addictions : CAGE-DETA (106) pour l'alcool et CAST (107) pour le cannabis

Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les sujets pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet en particulier en cas d'événements indésirables graves. En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne.

Traitement autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les traitements de secours

Traitements autorisés :

- à visée anti infectieuse : antibiotiques, antiviraux
- antalgiques de palier I et II

Traitements interdits :

- psychotropes, antidépresseurs, thymo-régulateurs
- à visée cardiaque : anti arythmique, diurétique,...
- utilisé dans le cadre de néoplasie : chimiothérapie, radiothérapie
- autres substituts nicotiques

Traitements autorisés en urgence :

- tout traitement permettant d'améliorer l'état de santé du sujet

6 -Evaluation de la sécurité

Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

La tolérance clinique au cours de l'essai sera objectivée par l'analyse des événements indésirables et/ou intercurrents survenant au cours de l'essai et qui devront être systématiquement reportés sur le cahier d'observation. En cas d'EvIG, ils devront être déclarés au promoteur de l'étude.

Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Les événements indésirables seront évalués à chaque visite au cours de la conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique ainsi qu'après chaque visite.

Il est demandé à chaque investigateur de noter: la gravité de l'événement, le type d'événement, l'intensité, la relation avec la recherche (improbable, probable, non évaluable), la date de survenue, la durée, le traitement.

Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

Définitions

Événement indésirable (EvI) : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) dispositif(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

Événement indésirable grave (EvIG) : la gravité est définie par l'une des constatations suivantes :

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital (menace vitale immédiate, au moment de l'évènement, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative)
- Incapacité ou handicap important ou durable
- Hospitalisation
- Prolongation d'hospitalisation
- Malformation/anomalie congénitale
- Évènement potentiellement grave (évènement clinique indésirable ou résultat de laboratoire à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur)

Effet indésirable (EI) : toute réaction nocive et non désirée liée à un dispositif expérimental ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.

Effet indésirable grave (EIG) : évènement indésirable grave imputable à un dispositif expérimental.

Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité, l'intensité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans la notice d'instruction ou la notice d'utilisation lorsqu'il fait l'objet d'un marquage CE, et dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur lorsqu'il ne fait pas l'objet d'un tel marquage.

Imputabilité : relation entre l'EvI et le dispositif de l'étude. L'EvI lié au dispositif expérimental deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité sont :

- la chronologie des évènements,
- la disparition de l'EvI lors du retrait du (des) dispositif(s) et/ou la réapparition en cas de nouvelle pose,
- la notion d'antécédent d'évènement similaire lors de l'utilisation du dispositif ou d'un dispositif de la même classe, l'existence d'une autre étiologie.

Intensité : l'intensité des EvI est évaluée par l'investigateur, soit en s'aidant d'une échelle de gradation des évènements indésirables annexée au protocole (ex : classification NCI-CTC pour les essais en cancérologie), soit selon la classification suivante :

- léger de grade 1 : EvI généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales,
- modéré de grade 2 : EvI suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales,
- sévère de grade 3 : EvI modifiant considérablement le cours normal des activités du patient, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du patient.

Remarque : le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

Rôle de l'investigateur

Notification des évènements indésirables graves

Informations à transmettre au promoteur

Chaque EvIG sera décrit sur le formulaire à cet effet (« Déclaration Initiale d'Evènement Indésirable Grave » ou « Déclaration de Suivi d'Evènement Indésirable Grave ») en essayant d'être le plus exhaustif possible. Les informations à transmettre sont les suivantes :

- identification du patient (numéro, code, date de naissance, date d'inclusion, sexe, poids, taille),
- gravité de l'EvI,
- date de début et de fin de l'EvI,

- description claire et détaillée de l'EvI (diagnostic, symptômes, intensité, chronologie, actions entreprises et résultats),
- évolution de l'EvI,
- maladies en cours ou antécédents pertinents du patient,
- traitements reçus par le patient,
- lien de causalité de l'EvI avec le(s) dispositif(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés, la recherche ou d'autres critères.

L'investigateur doit également joindre au rapport d'EvIG, à chaque fois que possible :

- une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
- éventuellement, une copie du rapport d'autopsie,
- une copie de tous les résultats d'examen complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
- tout autre document qu'il juge utile et pertinent.
- Ces documents seront anonymisés et porteront le n° d'identification du patient.

Modalités de notification au promoteur

Tout EvIG, quelle que soit sa relation de causalité avec le(s) dispositif(s) de l'essai ou la recherche (à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une déclaration immédiate), doit être déclaré par fax

Délai de notification au promoteur

Tout EvIG doit impérativement être déclaré dans les **24 heures** de sa survenue (ou dès que le médecin investigateur en a connaissance) au promoteur de l'étude.

La déclaration initiale peut être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les **8 jours** en cas d'évènement fatal ou menaçant le pronostic vital et dans les **15 jours** dans les autres cas.

Période de notification au promoteur

L'investigateur a la responsabilité de noter et de rapporter tous les EvIG survenant pendant l'ensemble de l'étude :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- et jusqu'à 4 semaines après la fin du suivi du participant.

Par ailleurs, quel que soit le délai de survenue après la fin de l'étude, tout EvIG susceptible d'être dû à la recherche doit être déclaré au promoteur dès lors qu'aucune autre cause que la recherche ne peut raisonnablement lui être attribuée (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au dispositif, tels des cancers ou des anomalies congénitales).

Spécificités du protocole

- Effets indésirables attendus
 - Effets retrouvés lors d'un sevrage tabagique : irritabilité, insomnie, syndrome dépressif
 - Effets liés à l'usage d'un dispositif nicotinique oral : sensation d'irritation des voies aériennes supérieures, de sécheresse ainsi que nausées et maux de tête
- Evènements indésirables non graves soumis à déclaration immédiate

Tous les événements indésirables non graves et/ou les résultats d'analyse anormaux définis, ci-dessous, comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai clinique, doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, conformément aux modalités de déclaration des EvIG :

- Aucuns

- Evènements indésirables graves non soumis à déclaration immédiate

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation /prolongation d'hospitalisation » et ne doivent pas être déclarées comme des EvIG :

- hospitalisation prédéfinie par le protocole,

- admission pour raison sociale ou administrative,
 - passage en hôpital de jour,
 - hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associé à une détérioration de l'état du patient
 - hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant le début de la recherche.
- Notification des évènements indésirables non graves

Tous les autres EvI seront rapportés sur le formulaire « évènement indésirable » du cahier d'observation en précisant la date de survenue, la description, l'intensité, la durée, le mode de résolution, l'étiologie, l'imputabilité et les décisions prises.

Conduite à tenir devant un évènement indésirable

Si un EvI survient, l'investigateur pourra :

- soit poursuivre la même procédure,
- soit retirer temporairement ou définitivement le dispositif.

En outre, la surveillance sera renforcée et un traitement symptomatique pourra être ajouté.

Rôle du promoteur

Analyse des évènements indésirables graves

Le promoteur doit évaluer :

- la causalité des EvIG (tous les évènements indésirables, pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le(s) dispositif(s) expérimental (aux) peut être raisonnablement envisagée, sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire),

- et leur caractère attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence en vigueur : préciser s'il s'agit de la notice d'instruction ou de la notice d'utilisation, du protocole ou de la brochure pour l'investigateur.

Cotation de l'imputabilité

Conformément aux recommandations ICH sur la gestion des événements indésirables dans les essais cliniques - ICH E2B(R3), version du 12 mai 2005 - une évaluation de l'imputabilité est réalisée pour tout EvIG déclaré. La méthode de cotation utilisée est la suivante :

- **Sans relation** : l'évènement apparaît dans un délai incompatible par rapport à l'utilisation du dispositif, et/ou il existe un nombre suffisant d'informations montrant que la réaction observée est sans rapport avec le dispositif, et/ou il existe une explication alternative vraisemblable.
- **Relation douteuse** : l'évènement a une chronologie (apparition, évolution) peu compatible avec l'utilisation du dispositif et est attribuable, selon toute vraisemblance, à d'autres facteurs que le dispositif, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments.
- **Relation possible** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après l'utilisation du dispositif médical et bien que l'on ne puisse exclure sa responsabilité, d'autres facteurs peuvent être mis en cause, tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'information sur l'évolution à l'arrêt de l'utilisation du dispositif peut être absente ou peu concluante.
- **Relation probable** : l'évènement apparaît dans un délai compatible après l'utilisation du dispositif. Il ne peut raisonnablement être dû à un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution au retrait du dispositif doit être cliniquement compatible. Une information sur la repose du dispositif n'est pas indispensable.
- **Relation hautement probable** : l'évènement apparaît dans un délai très suggestif après l'utilisation du dispositif. Il ne peut pas être expliqué par un autre facteur, tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante de médicaments. L'évolution au retrait du dispositif doit être cliniquement compatible. L'évènement est explicable sur un plan physiopathologique, ou a récidivé lors de la réutilisation du dispositif.

Les évènements indésirables ayant une relation douteuse, possible, probable ou hautement probable avec le dispositif médical expérimental sont considérés comme liés à celui-ci. S'ils sont inattendus, ils sont qualifiés comme étant des EIGI et doivent faire l'objet d'une déclaration par le promoteur (cf. Paragraphe suivant).

Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur déclare à l'ANSM et au CPP :

- tous les effets indésirables graves et inattendus susceptibles d'être dus à un DM ou DM-DIV faisant l'objet de la recherche (EIGI)
- tous les évènements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du dispositif médical.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- **7 jours** calendaires dans le cas des effets indésirables graves inattendus et d'évènements indésirables graves pouvant être lié au geste de mise en œuvre et ayant entraîné la mort ou la mise en danger. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de **8 jours**.
- **15 jours** calendaires pour tous les autres effets graves inattendus et évènements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du dispositif médical. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de **15 jours**.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et au CPP après avoir levé l'insu sur le dispositif expérimental.

Dans des cas exceptionnels, et après accord de l'ANSM sollicité par le promoteur lors de la demande d'autorisation d'essai clinique, les modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables peuvent être aménagées. Ces modalités sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche (cf. chapitre 4.8).

Les registres détaillés de tous les évènements indésirables notifiés par les investigateurs pourront être transmis à l'ANSM, à sa demande.

Transmission des rapports annuels de sécurité

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste des effets indésirables graves susceptibles d'être lié(s) au(x) dispositif(s) expérimental (aux) de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus,
- une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation. Il est envoyé aux autorités compétentes (ANSM) et au CPP dans les **60 jours** suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

Déclaration des autres données de sécurité

Il s'agit de toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un DM ou DM-DIV, ou de l'essai, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'utilisation du DM ou du DM-DIV ou la conduite de l'essai, comme par exemple :

- a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- b) des suspicions d'EIGI survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;
- c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du DM ou DM-DIV, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :
 - un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
 - un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du DM ou DM-DIV utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,

- des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude préclinique terminée pouvant remettre en question l'évaluation des risques par rapport au bénéfice attendu (telle qu'une étude de biomécanique),
 - un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même DM ou DM-DIV dans un autre pays,
 - un EIGI lié à un produit de santé non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours)
- d) les recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,
- e) tout EIGI transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même DM ou DM-DIV dans un pays tiers.

Le promoteur doit effectuer la déclaration à l'ANSM et au CPP concerné dès que possible et au plus tard dans les **15 jours** calendaires à compter du moment où le promoteur a eu connaissance. Des informations complémentaires pertinentes doivent être transmises, dans un nouveau délai de **15 jours**.

Exposition in utero

Si une femme débute une grossesse dans le cadre de la recherche, la grossesse doit être déclarée au promoteur dans les délais qu'il aura défini.

L'investigateur informe le service de vigilance du promoteur grâce à un feuillet standard de « recueil des données initiales de la grossesse ». Ce formulaire doit contenir la date prévisible d'accouchement, les coordonnées de l'obstétricien et de la maternité prévue pour l'accouchement si la grossesse se poursuit.

L'investigateur doit suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur grâce à un feuillet standard de recueil de l'issue de la grossesse.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané avec hospitalisation, mort fœtal, anomalie congénitale, ...) l'investigateur doit suivre la procédure de déclaration des EIG.

Dispositions à prendre en vue d'assurer la sécurité en cas de défaillance du dispositif médical y compris en cas de dysfonctionnement isolé du dispositif sans retentissement clinique ainsi qu'en cas de mauvaise utilisation

En cas de défaillance du dispositif « médical », celui-ci devra être remplacé et le dysfonctionnement notifié

Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables

Chaque événement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le patient est sorti d'essai.

7 - Statistiques

Une analyse finale unique sera conduite en fin d'étude une fois que l'ensemble des données auront été vérifiées et validées, et que la base de données aura été gelée. Il n'est prévu de réaliser aucune analyse intermédiaire.

Les analyses principales seront conduites selon le principe de l'analyse dite « en intention de traiter ». Les déviations au protocole seront décrites. Puis elles seront mises en œuvre « per-protocole » ou seuls les patients ayant rempli les obligations du protocole seront pris en compte.

Les données recueillies à l'inclusion seront résumées pour l'ensemble des patients. Les variables quantitatives seront résumées par les paramètres classiques de la statistique descriptive : médiane, intervalles interquartiles et valeurs extrêmes ou moyenne et écart-type. On veillera à préciser par ailleurs le nombre de données manquantes. Les variables qualitatives seront décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

Une analyse descriptive sera réalisée selon le même principe pour les données recueillies à chaque évaluation du sujet.

Les critères de sélection des sujets seront vérifiés à partir des données consignées dans le CRF. Les inclus à tort, les cas qui auraient été exclus secondairement et les perdus de vue seront décrits. Les déviations au protocole seront décrites et analysées au cas par cas.

En préalable aux différents tests statistiques, une analyse des distributions sera conduite sur l'ensemble des variables quantitatives utilisées comme critères afin d'identifier leur niveau d'adéquation à une loi normale. La distribution normale des variables sera vérifiée simultanément à l'aide d'une représentation graphique des histogrammes-Scree Plot et d'un test de Komogorov-Smirnov.

La comparabilité initiale issue de la randomisation sera vérifiée à l'aide de tests appropriés à la distribution (paramétrique ou non-paramétrique) et au type (quantitatives /qualitatives) de la variable étudiée.

Le critère de jugement principal quantitatif de l'efficacité de la cigarette électronique sera analysé par un test paramétrique (ou non paramétrique selon la distribution) de comparaison de moyennes entre les groupes actifs et placebo à 6 mois de traitement.

Les évolutions des scores des échelles évaluant la qualité de vie, etc... seront décrites et analysées de façon comparative en fonction des groupes à l'étude et des différentes visites.

Une valeur de $p < 0.05$ sera considéré comme statistiquement significative.

8 - Droit d'accès aux données et documents source

Accès aux données

Conformément aux BPC (Bonnes Pratiques Clinique) :

- Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.
- Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'essai clinique seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des dispositifs expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux dispositifs expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

9 - Contrôle et assurance de la qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein l'hôpital et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant seront revus :

- consentement éclairé
- respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc....)
- gestion des produits éventuels.

D'autre part, Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

10 - Considérations éthiques

Comité de Protection des Personnes

Le protocole, le formulaire d'information et l'attestation de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes.

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'Autorité compétente. Une demande d'autorisation sera adressée par le Promoteur à l'ANSM avant le début de l'étude.

Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire

Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, l'investigateur en conservera l'original. Une copie sera placée en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement, celle-ci sera archivée par le promoteur.

Définition de la période d'exclusion

La période d'exclusion définie dans le cadre de cette étude est de 1 mois, période pendant laquelle le patient ne peut participer à un autre protocole de recherche clinique après la fin de l'étude ou après son arrêt prématuré.

Prise en charge relative à la recherche

La prise en charge des patients inclus dans cette étude a été calquée sur la celle retrouvée dans les différentes études traitant de la réduction de consommation tabagique (41).

Indemnisation des sujets

Les patients ne recevront pas d'indemnisation dans le cadre de leur participation à cette recherche

11 - Traitement des données et conservation des documents et données

Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Saisie et traitement des données

La saisie des données sur des cahiers de recueil des données anonymisées sera réalisée par l'ARC et contrôlé par le promoteur.

CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à

l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006.

Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux du Centre d'archive jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver, sera transféré sur le site d'archivage et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du Promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

12 - Financement et assurance

Assurance

Le Promoteur, souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est

pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

13 - Faisabilité de l'étude

Concernant le recrutement, la prévalence du tabac en France se situe autour de 30% de la population active (2). Les fumeurs constituent une part non négligeable de la patientèle d'un médecin généraliste.

Ce protocole s'inspire d'études « proof of concept » publiées en 2014 et 2011(71, 73) sur une population de 40 et 50 fumeurs ne souhaitant pas arrêter de fumer et utilisant une cigarette électronique pour une durée de 6 mois *ad. Libitum*.

14 - Règles relatives à la publication

L'analyse des résultats pourra faire l'objet de communications dans les congrès et de publications. Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai. Le premier auteur sera l'investigateur coordonnateur de l'étude, l'ordre des co-auteurs sera fonction de la participation des investigateurs (nombre de sujets inclus et évaluables).

15 - Programmation des différentes étapes du projet.

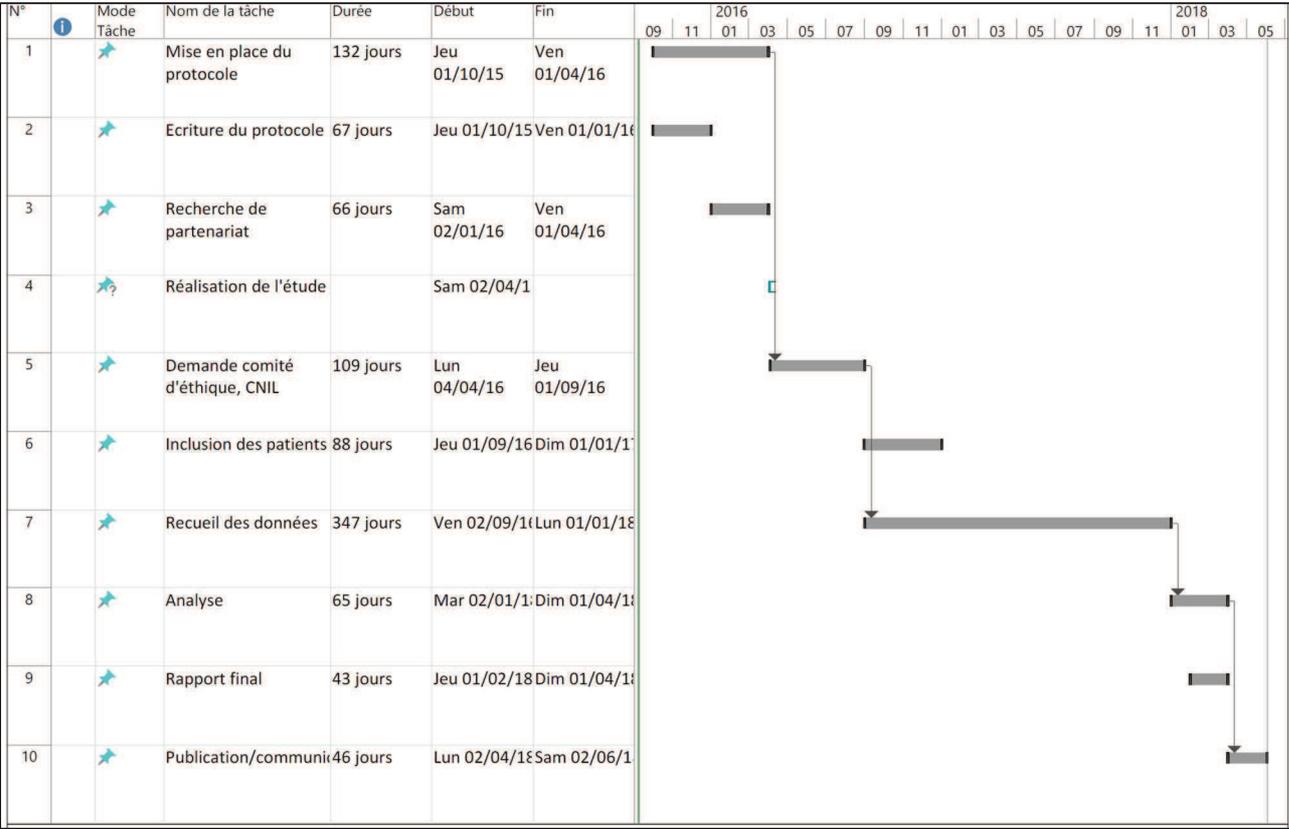


Figure 9 : diagramme de GANT

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. 2013.
2. OFDT. Le tabac en France : bilan des années 2010 - 2014. 2014 ; Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxalu5.pdf>
3. Kopp P., Fenoglio P. Le coût social des drogues, les dépenses publiques dans le cadre de la lutte contre les drogues. 2005; Disponible sur: http://www.cnct.fr/images/site/20121219_115412evaluation_du_co__t_social_des_drogues_en_france.pdf
4. Health CO on S and. Smoking and Tobacco Use; Fact Sheet; Economic Facts About U.S. Tobacco Production and Use . Smoking and Tobacco Use. Disponible sur: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/economics/econ_facts/
5. Lagrue G. Traitement de la dépendance tabagique. EMC - Cardiologie. nov 2004;1(4):443-55.
6. Benowitz NL. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. Am J Med. avr 2008;121(4, Supplement):S3-10.
7. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav. déc 2001;70(4):439-46.
8. Benowitz NL. Nicotine Addiction. N Engl J Med. 17 juin 2010;362(24):2295-303.
9. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. JAMA. 28 sept 2005;294(12):1505-10.
10. Taylor DH, Hasselblad V, Henley SJ, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of Smoking Cessation for Longevity. Am J Public Health. 1 juin 2002;92(6):990-6.
11. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. Addiction. 2004;99(1):29-38.
12. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update US Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. Respir Care. 2008;53(9):1217-22.
13. HAS. recommandations - arrêt de la consommation de tabac octobre 2014]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac_octobre_2014_2014-11-17_14-13-23_985.pdf
14. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Libr; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub4/full>

15. West RJ, Jarvis MJ, Russell M a. H, Carruthers ME, Feyerabend C. Effect of Nicotine Replacement on the Cigarette Withdrawal Syndrome. *Br J Addict.* 1 déc 1984;79(4):215-9.
16. Staner L, Luthringer R, Dupont C, Aubin HJ, Lagrue G. Sleep effects of a 24-h versus a 16-h nicotine patch: A polysomnographic study during smoking cessation. *Sleep Med.* mars 2006;7(2):147-54.
17. Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J.* 9 janv 2012;40(3):548-54.
18. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000031.
19. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD009329.
20. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltzberger JT, Singh S. Suicidal Behavior and Depression in Smoking Cessation Treatments. *PLoS ONE.* 2 nov 2011;6(11):e27016.
21. Aubin HJ, Lebargy F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali-Hudry J, Lagrue G. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 1 sept 2004;99(9):1206-18.
22. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006103.
23. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf.* 2009;32(2):119-35.
24. Ebbert J. Varenicline for smoking cessation: efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient Prefer Adherence.* sept 2010;355.
25. Etter J-F. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control.* 1 août 2006;15(4):280-5.
26. Etter JF, Perneger TV, Ronchi A. Distributions of smokers by stage: international comparison and association with smoking prevalence. *Prev Med.* août 1997;26(4):580-5.
27. Wewers ME, Stillman FA, Hartman AM, Shopland DR. Distribution of daily smokers by stage of change: Current population survey results. *Prev Med.* juin 2003;36(6):710-20.
28. McNeill A, Munafò MR. Reducing harm from tobacco use. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2013;27(1):13-8.
29. Polosa R, Rodu B, Caponnetto P, Maglia M, Raciti C. A fresh look at tobacco harm reduction: the case for the electronic cigarette. *Harm Reduct J.* 4 oct 2013;10:19-19.
30. Fagerström KO, Bridgman K. Tobacco harm reduction: the need for new products that can compete with cigarettes. *Addict Behav.* mars 2014;39(3):507-11.

31. Rodu B, Godshall WT. Tobacco harm reduction: an alternative cessation strategy for inveterate smokers. *Harm Reduct J.* 2006;3(1):37.
32. Russell MA. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *Br Med J.* 12 juin 1976;1(6023):1430-3.
33. Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control.* 12 janv 2003;12(4):349-59.
34. Macara AW. Should doctors advocate snus and other nicotine replacements? No. *BMJ.* 14 févr 2008;336(7640):359-359.
35. Britton J, McNeill A. Nicotine regulation and tobacco harm reduction in the UK. *The Lancet.* 1 juin 2013;381(9881):1879-80.
36. Should doctors advocate snus and other nicotine replacements? Yes | The BMJ .
Disponible sur: <http://www.bmj.com/gate2.inist.fr/content/336/7640/358.long>
37. Tobacco: harm-reduction approaches to smoking . Nice guidance (UK), 2013. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45/resources/guidance-tobacco-harmreduction-approaches-to-smoking-pdf>
38. Maki J. The incentives created by a harm reduction approach to smoking cessation: Snus and smoking in Sweden and Finland. *Int J Drug Policy.* Disponible sur: <http://www.ijdp.org/article/S0955395914002175/abstract>
39. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control.* 12 janv 2006;15(6):472-80.
40. Etter J-F, Laszlo E, Zellweger J-P, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2002;22(5):487-95.
41. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2 avr 2009;338:b1024.
42. Nitzkin JL. The case in favor of E-cigarettes for tobacco harm reduction. *Int J Environ Res Public Health.* juin 2014;11(6):6459-71.
43. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing Internet phenomenon. *Ann Intern Med.* 2 nov 2010;153(9):607-9.
44. Goniewicz ML, Gupta R, Lee YH, Reinhardt S, Kim S, Kim B, et al. Nicotine levels in electronic cigarette refill solutions: A comparative analysis of products from the US, Korea, and Poland. *Int J Drug Policy.* Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395915000237>
45. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, et al. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 15 août 2011;34(14):1442-58.

46. Famele M, Ferranti C, Abenavoli C, Palleschi L, Mancinelli R, Draisci R. The chemical components of electronic cigarette cartridges and refill fluids: review of analytical methods. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 25 sept 2015;17(3):271-9.
47. DAUTZENBERG Bertrand. Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette . 2013 . Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000328.pdf>
48. Dautzenberg B, Dautzenberg M-D. [Electronic cigarette: Reliable and efficient?]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 7 août 2014;43(7-8):858-64.
49. Lechner WV, Meier E, Wiener JL, Grant DM, Gilmore J, Judah MR, et al. The comparative efficacy of first- versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal. *Addict Abingdon Engl.* 5 mars 2015;110(5):862-7.
50. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep.* 26 févr 2014;4:4133-4133.
51. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic « cigarettes »: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* août 2010;19(8):1945-53.
52. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control.* 1 janv 2013;22(1):19-23.
53. Lermenier A, Palle C. Résultats de l'enquête ETINCEL-OFDT sur la cigarette électronique. Note OFDT . 2014 ; Disponible sur: http://www.absolut-vapor.com/addiction-tabac/wp-content/uploads/enquete_etincel.pdf
54. Eurobarometer S. Attitudes of Europeans towards tobacco. TNS Opin Soc . 2007 ; Disponible sur: http://www.klartext24.eu/ctg_mediaarchiv/eurobarometer_tobacco/eurobarometer_tobacco_2012.pdf
55. Caponnetto P, Saitta D, Sweanor D, Polosa R. What to consider when regulating electronic cigarettes: Pros, cons and unintended consequences. *Int J Drug Policy.* juin 2015;26(6):554-9.
56. Commission européenne. directive 2014/40/UE sur les produits du tabac. 2014. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_fr.pdf
57. Dossiers législatifs - Projet de loi de modernisation de notre système de santé (AFSX1418355L) | Legifrance. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPreparation.do?idDocument=JORFDOLE000029589477&type=contenu&id=2&typeLoi=proj&legislature=14>
58. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy.* 9 déc 2011;32(1):16-31.

59. Schluger NW. The electronic cigarette: a knight in shining armour or a Trojan horse? *Psychiatr Bull* 2014. oct 2014;38(5):201-3.
60. Etter J-F, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addict Abingdon Engl*. nov 2011;106(11):2017-28.
61. Choi K, Fabian L, Mottey N, Corbett A, Forster J. Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health*. 19 juill 2012;102(11):2088-93.
62. Berg CJ, Barr DB, Stratton E, Escoffery C, Kegler M. Attitudes toward E-Cigarettes, Reasons for Initiating E-Cigarette Use, and Changes in Smoking Behavior after Initiation: A Pilot Longitudinal Study of Regular Cigarette Smokers. *Open J Prev Med*. oct 2014;4(10):789-800.
63. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78.
64. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000100.
65. Gourlain H, Galliot-Guilley M. Quels sont les marqueurs du tabagisme ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2005;34, Supplement 1:154-70.
66. Underner M, Peiffer G. Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Respir*. avr 2010;27(4):293-300.
67. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):1-12.
68. 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*. 24 juin 2013;8(6):e66317-e66317.
69. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 16 nov 2013;382(9905):1629-37.
70. 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* . déc 2015 ;13(1). Disponible sur: <http://www.tobaccoinduceddiseases.com/content/13/1/5>
71. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health*. 2011;11:786.

72. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med.* août 2014;9(5):537-46.
73. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC Public Health.* 2014;14(1):1159.
74. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, La Vecchia C, Marzuillo C, Gualano MR, et al. Electronic Cigarettes Efficacy and Safety at 12 Months: Cohort Study. *PloS One.* 2015;10(6):e0129443.
75. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addict Abingdon Engl.* 21 avr 2015;
76. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* oct 2013;15(10):1787-91.
77. Etter J-F, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav.* févr 2014;39(2):491-4.
78. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* févr 2015;17(2):127-33.
79. Pearson JL, Stanton CA, Cha S, Niaura RS, Luta G, Graham AL. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Insights and Cautions From a Secondary Analysis of Data From a Study of Online Treatment-Seeking Smokers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 26 déc 2014;
80. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med.* mai 2014;174(5):812-3.
81. Hitchman SC, Brose LS, Brown J, Robson D, McNeill A. Associations Between E-Cigarette Type, Frequency of Use, and Quitting Smoking: Findings From a Longitudinal Online Panel Survey in Great Britain. *Nicotine Tob Res.* 20 avr 2015 ; Disponible sur: <http://ntr.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ntr/ntv078>
82. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 déc 2014;12:CD010216.
83. Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. e-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health.* sept 2012;102(9):1758-66.
84. Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasa Y, Soar K. First- versus second-generation electronic cigarettes: predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addict Abingdon Engl.* avr 2015;110(4):669-77.

85. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*. avr 2010;19(2):98-103.
86. Choi K, Forster J. Characteristics associated with awareness, perceptions, and use of electronic nicotine delivery systems among young US Midwestern adults. *Am J Public Health*. mars 2013;103(3):556-61.
87. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An Internet survey. *Drug Alcohol Rev*. 1 mars 2013;32(2):133-40.
88. Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. 1 juin 2013;108(6):1115-25.
89. Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al. Impact of Smokeless Tobacco Products on Cardiovascular Disease: Implications for Policy, Prevention, and Treatment A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 10 déc 2010;122(15):1520-44.
90. Werley MS, McDonald P, Lilly P, Kirkpatrick D, Wallery J, Byron P, et al. Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicology*. 5 sept 2011;287(1-3):76-90.
91. Kienhuis AS, Soeteman-Hernandez LG, Bos PM, Cremers HW, Klerx WN, Talhout R. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. *Tob Induc Dis*. 2015;13(1):15.
92. McCauley L, Markin C, Hosmer D. AN unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*. 1 avr 2012;141(4):1110-3.
93. Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, Pillsbury ME, Chen M, Ransom BWS, et al. Evaluation of Toxicant and Carcinogen Metabolites in the Urine of E-Cigarette Users Versus Cigarette Smokers. *Nicotine Tob Res*. 6 janv 2015;17(6):704-9.
94. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS ONE*. 20 mars 2013; 8(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603976/>
95. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):392-4.
96. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic Cigarette Liquid Increases Inflammation and Virus Infection in Primary Human Airway Epithelial Cells. *PLoS ONE*. 22 sept 2014 ;9(9). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171526/>
97. Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-Cigarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyper-responsiveness in Mice. *Toxicol Res*. mars 2014;30(1):13-8.

98. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLoS ONE* [Internet]. 6 févr 2015 [cité 7 août 2015];10(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319729/>
99. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord*. 23 juin 2014;14:78.
100. Farsalinos KE, Romagna G. Chronic Idiopathic Neutrophilia in A Smoker, Relieved after Smoking Cessation with the Use of Electronic Cigarette: a Case Report. *Clin Med Insights Case Rep*. 24 janv 2013;6:15-21.
101. Fagerström K. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res*. 1 janv 2012;14(1):75-8.
102. Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction*. 1 août 1993;88(8):1127-35.
103. Berlin I, Vorspan F, Singleton EG, Warot D, Notides C, Heishman SJ. Reliability and Validity of the French Version of the Tobacco Craving Questionnaire. *Eur Addict Res*. 2005;11(2):62-8.
104. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1 avr 1979;134(4):382-9.
105. el-Rufaie OE, Absood G. Validity study of the Hospital Anxiety and Depression Scale among a group of Saudi patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 1987;151:687-8.
106. Bisson J, Nadeau L, Demers A. The validity of the CAGE scale to screen for heavy drinking and drinking problems in a general population survey. *Addict Abingdon Engl*. mai 1999;94(5):715-22.
107. Legleye S, Karila L, Beck F, Reynaud M. Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *J Subst Use*. 1 janv 2007;12(4):233-42.



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : La consommation de cigarette représente la première cause de décès évitable en France et dans le monde avec environ un fumeur sur deux qui décèdera de sa consommation tabagique. Son coût en matière de santé publique est très élevé et les bénéfices tant individuels que collectifs d'une sortie du tabac sont importants. La limitation actuelle de l'efficacité des pharmacothérapies impose le développement de nouveaux produits et de nouvelles approches. La réduction de consommation peut s'adresser aux fumeurs n'ayant pas envie d'arrêter de fumer ou en échec dans leur tentative de sevrage. Cette approche permettrait de développer l'attrait et l'efficacité des pharmacothérapies en développant de nouveaux produits capables de concurrencer la cigarette sans reproduire ses effets nocifs. La e-cigarette se présente comme un nouvel outil pour cette approche.

Objectif : l'objectif de notre méta-analyse est d'évaluer la capacité de la cigarette électronique à réduire voir stopper la consommation de tabac chez les fumeurs réguliers.

Matériel et méthodes : Nous avons recherché les articles sur les bases de données *MEDLINE* et *COCHRANE*. Pour l'analyse quantitative nous avons inclus des essais randomisés s'intéressant à l'apport de la cigarette électronique versus des dispositifs placebo ou des méthodes classiques de sevrage.

Résultats principaux : Au final deux essais randomisés et contrôlés ont été inclus dans l'analyse quantitative. Nous avons montré un taux significatif de personnes ayant diminué leur consommation de cigarette parmi les utilisateurs de e-cigarette comparé au placebo (**RR : 1,30 IC [1,02-1,66]**). Quant au taux de sevrage effectif, nos résultats montrent un effet significatif du dispositif avec nicotine à 3 mois (**RR : 2,55 IC [1,31-4,98]**) mais qui disparaît à plus long terme.

Conclusion : Nos résultats sont à prendre avec précaution devant le faible nombre de publication et les différences méthodologiques entre les études analysées. D'autres travaux sont nécessaires pour prouver l'efficacité de ce nouveau produit. C'est pourquoi, grâce à l'apport de ce travail de synthèse nous avons établi un protocole expérimental original et adapté à une stratégie de réduction de consommation.

Mots clés : *Cigarette électronique – Effets indésirables - Efficacité - Réduction de consommation – Sécurité - Sevrage – Tabac.*