

2018-2019

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE

Place de la cigarette électronique pour la réduction des risques liés au tabac. Intérêt en médecine générale

Revue narrative de la littérature et
protocole de recherche clinique

PEUROIS Matthieu

Né le 20/11/1991 à CHATEAU-GONTIER (53)

Sous la direction du Pr GARNIER François
et du Dr RAMOND-ROQUIN Aline

Membres du jury	
Monsieur le Professeur URBAN Thierry	Président
Monsieur le Professeur GARNIER François	Directeur
Madame le Docteur RAMOND-ROQUIN Aline	Co-directrice
Monsieur le Professeur LEROLLE Nicolas	Membre
Madame le Docteur GENTIL Alexandra	Membre

Soutenue publiquement le :
14 Mars 2019

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné PEUROIS Matthieu
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 18/01/2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine

JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie

SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, Mr le Professeur Thierry URBAN, Mr le Professeur Nicolas LEROLLE et Mme le Dr Alexandra GENTIL, pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

A Mr le Professeur François GARNIER et Mme le Dr Aline RAMOND-ROQUIN, pour avoir su m'accompagner et me conseiller au mieux lors de l'élaboration de ce travail, fruit d'un cheminement enrichissant et formateur.

A mes parents et mes frères et sœurs, Marie, Vincent, Benoît sans qui je ne serai pas celui que je suis, pour leur soutien sans faille depuis mon enfance et leur présence aimante.

A mes grands-parents et ma famille, qui ont su m'apprendre la valeur et la richesse du travail, de la persévérance et du partage.

A Arnaud, parti trop tôt, qui a su me donner le goût de la médecine, de la musique, de l'écoute des patients et qui a su me faire partager l'importance de mettre des mots sur les maux pour être médecin du corps et de l'esprit.

A mes amis d'enfance et particulièrement mes compères musiciens, Baptiste, Clotilde, Emmanuel, Gervais, Lise-Marie, Lionel... qui ont enchanté mes journées et soirées de leur si précieuse amitié, avec leur pétillant humour et leur grands talents de troubadours.

A Anne-Lise, Antoine, Arthur, Benjamin, Florian, Jean, Jean-Pierre, Leslie, Pierre, Romuald avec qui nous avons partagé de si bons moments d'amitié pendant ces longues années de Médecine ! Pour votre aide et présence si précieuse au quotidien, votre soutien constant et vos rires éclatants,

A tous les enseignants qui m'ont accompagné, depuis mes plus jeunes années jusqu'à ce jour, au dévouement pédagogique exemplaire et à la passion intense et sincère, pour avoir su croire en moi et pour avoir eu l'art d'allumer des étincelles dans mes yeux d'enfant.

A tous les enseignants de la faculté de Médecine d'Angers, pour la grande qualité de leurs enseignements et leur passion de la transmission. Un grand merci à eux d'avoir eu à cœur de former des soignants passionnés pour l'art du soin et fascinés par l'être humain.

A tous les médecins et soignants que j'ai pu rencontrer et qui ont, à leur insu, servi de modèle à ma vocation de soignant et accompagnant.

Au Dr Frédéric MAURIER, qui m'a montré la richesse de la médecine générale rurale et de l'accompagnement global des patients durant mon externat.

A tous les médecins maîtres de stage et équipes soignantes du CHU d'ANGERS et de l'hôpital de LAVAL, pour leur accompagnement pédagogique de grande qualité, la richesse médicale de leurs enseignements et la place toujours prépondérante de l'humain au sein de leur métier au quotidien.

Au Dr Marie ZINGER, l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la clinique Victor Hugo du Mans, pour leur travail exemplaire de soutien au quotidien auprès des plus fragiles. Merci à vous pour avoir su si bien mettre en lumière avec talent comment « redonner de la vie aux années » et me permettre de cheminer à vos côtés.

Aux Drs Jean-Yves BACHELOT, Fabien CESARO et Josselin DELAHAYE, qui ont su me faire partager leur enthousiasme de la médecine générale à tous les âges de la vie et du travail collaboratif pluri-disciplinaire autour du patient et de leurs familles. Un grand merci pour leur confiance et leur bienveillance pédagogique.

Et enfin, à celle qui colore mes journées, qui m'accompagne depuis le début de mon aventure dans la Médecine, dans les joies et les difficultés, et sans qui je ne serai pas tel que je suis. Pour tous ces moments jusqu'à ce jour et ceux à venir à partir d'aujourd'hui, un grand merci Sophie.

A tout ceux qui ont fait le déplacement pour ma soutenance,

je dédie cette thèse.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARC	Attaché de recherche clinique
ATV	Aire tegmentale ventrale
BITS	Brimade, Insomnie, Tabac, Stress
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAARUD	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue
CAST	Cannabis abuse screening test
CE	Communauté européenne
CISMEF	Catalogue et index des sites médicaux de langue française
CIM	Classification internationale des maladies
CMU	Couverture maladie universelle
CNIL	Commission nationale informatique et libertés
CO	Monoxyde de carbone
CPIRE	Cumulé, Précoce, Intense, Répété, Excluant
CPP	Comité de protection des personnes
CSAPA	Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CXCL	Chémokine ligand
DETA	Diminuer, Entourage, Trop, Alcool
DSM	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
EPO	Erythropoïétine
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
GABA	Gamma amino-butyric acid
HAS	Haute autorité de santé
HDL	High density lipoprotein
IC	Intervalle de confiance
IL	Interleuleukine
INCA	Institut national du cancer
LDL	Low density lipoprotein
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbon
PES	Programme d'échange de seringues
ppm	Particules par millions
ROS	Reactive oxygen species
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RR	Risque relatif
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SUDOC	Système universitaire de documentation
TCC	Thérapies cognitivo-comportementales
TNS	Traitements nicotiniques substitutifs
TSO	Traitements substitutifs aux opiacés
UE	Union européenne

US	United states
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
WHO	World health organization

Sommaire

PARTIE 1	8
L'ADDICTION AU TABAC	8
1 Épidémiologie	9
1.1. Tabagisme	9
1.1.1. Historique de l'industrie du tabac et économie	9
1.1.2. Situation mondiale et nationale	12
1.1.3. Situation ligérienne	15
1.1.4. Caractéristiques sociologiques des fumeurs	15
1.2. Pathologies liées au tabac	16
1.2.1. Mortalité	16
1.2.2. Cancers	16
1.2.3. Maladies cardiovasculaires	17
1.2.4. Maladies respiratoires	17
1.2.5. Autres pathologies	18
2 Toxicologie du tabac	19
2.1. Composition du tabac et de la fumée de tabac	19
2.2. Substances inorganiques	21
2.2.1. Monoxyde de carbone	21
2.2.2. Espèces réactives de l'oxygène	21
2.3. Substances organiques	22
2.3.1. Nicotine	22
2.3.2. Hydrocarbures polycycliques (Goudrons)	26
2.3.3. Aldéhydes (Irritants)	26
2.4. Métaux	26
2.5. Cigarettes « lights » et tabac non fumé	27
3 Addictions - Dépendance	28
3.1. Définitions et classifications médicales	28
3.2. Modèle bio-psycho-social	29
3.2.1. Aspects psychologiques de l'addiction	29
3.2.2. Données neurophysiologiques	36
3.2.3. Vulnérabilités génétiques, épigénétiques et environnement	39
3.3. Réduction des risques	40
3.3.1. Concept de réduction des risques	40
3.3.2. Perception du concept de réduction des risques par les médecins généralistes à travers l'addiction aux opiacés	40
3.3.3. Réduction des risques en tabacologie	41

3.4. Accompagnement thérapeutique	44
3.4.1. Caractéristiques et pratiques des médecins généralistes vis-à-vis du tabagisme	44
3.4.2. Traitements pharmacologiques dans l'addiction au tabac	45
3.4.3. Traitements non pharmacologiques dans l'addiction au tabac	47
3.4.4. Cigarette électronique	49
PARTIE 2	54
CIGARETTE ÉLECTRONIQUE : ÉPIDÉMIOLOGIE, SÉCURITÉ, EFFICACITÉ POUR LE SEVRAGE ET LA RÉDUCTION TABAGIQUE, REPRÉSENTATIONS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET DES PATIENTS	54
INTRODUCTION	55
MATÉRIEL ET MÉTHODE	56
1 Design	56
2 Sources de données	56
3 Critères d'inclusion	56
4 Analyse des données et présentation des résultats	57
5 Dispositions réglementaires	57
RÉSULTATS	57
1 Identification et sélection des articles	57
2 Épidémiologie	59
3 Sécurité	62
3.1. Effets pour le vapoteur par produit	62
3.1.1. Nicotine	62
3.1.2. Glycérol et propylène glycol	63
3.1.3. Arômes	64
3.1.4. Métaux	65
3.2. Effet global pour le vapoteur	66
3.2.1. In vitro	66
3.2.2. In vivo	66
3.3. Entrée dans la dépendance des adolescents	68
3.4. Avis des autorités de santé	69
4 Efficacité	69
4.1. Études identifiées	69
4.2. Résultats pour le sevrage tabagique et la réduction de consommation	70
4.2.1. Données internationales	70
4.2.2. Données nationales	74
4.2.3. Données régionales	74
4.3. Facteurs pronostics	75
5 Place de la cigarette électronique aux yeux des patients et des professionnels de santé	75

5.1. Point de vue des patients	75
5.1.1. Représentations sur l'efficacité et la toxicité	75
5.1.2. Publicité	77
5.1.3. Modèle	77
5.2. Point de vue des médecins	78
5.2.1. Représentations sur l'efficacité et la toxicité	78
5.2.2. Place de la cigarette électronique dans les pratiques des professionnels de santé	78
DISCUSSION	79
1 Principaux résultats	79
2 Forces et limites	79
3 Perspectives	81
CONCLUSION	82
PARTIE 3	83
PROCOLE DE L'ÉTUDE CLINIQUE EPICER	83
EVALUER LA PRESCRIPTION MÉDICALE DE LA CIGARETTE ELECTRONIQUE POUR LA RÉDUCTION DE CONSOMMATION DE TABAC	83
1 Contexte et justification scientifique de la recherche	84
1.1. État actuel des connaissances	84
1.2. Hypothèses de la recherche	86
1.3. Justification des choix méthodologiques	86
2 Objectifs de la recherche et critères d'évaluation	87
2.1. Objectif et critère d'évaluation principal	87
2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	87
3 Conception de la recherche	88
3.1. Schéma de la recherche	88
3.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche	88
3.3. Randomisation	88
4 Sélection des personnes de la recherche	89
4.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	89
4.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	89
5 Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche	90
5.1. Traitement/Stratégie/Procédure à l'étude	90
5.2. Prise en charge et traitements associés	90
5.2.1. Groupe A (Repérage précoce - Prescription écrite de cigarette électronique)	90
5.2.2. Groupe B (Repérage précoce - Intervention brève)	91
6 Déroulement de la recherche	91
6.1. Pré-sélection / Recrutement	91

6.2. Procédure d'inclusion	92
6.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche	92
6.3.1. Visite d'inclusion – T0	93
6.3.2. Visites T1, T3, T6 et T12	93
6.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche	94
6.5. Durée de la recherche	94
7 Rapport Bénéfices / Risques	94
7.1. Bénéfices	94
7.1.1. Bénéfice individuel	94
7.1.2. Bénéfice collectif	95
7.2. Risques	95
8 Évaluation de la sécurité	95
9 Statistiques	96
10 Gestion des données	96
10.1. Modalités de recueil des données	96
10.2. Circuit des données et confidentialité	96
10.3. Droit d'accès aux données et documents sources	97
11 Considérations éthiques et réglementaires	97
11.1. Comité d'éthique et Autorité compétente	97
11.2. Traitement des données à caractère personnel - CNIL	97
11.3. Spécificités du protocole	97
11.3.1. Indemnisation des personnes participant à la recherche	97
11.3.2. Assurance	98
12 Règles relatives à la publication	98
13 Budget prévisionnel	98
14 Perspectives	99
14.1. Étude qualitative	99
14.2. Étude de cohorte	100
BIBLIOGRAPHIE	101
LISTE DES FIGURES	112
LISTE DES TABLEAUX	113
ANNEXE 1 – CLASSIFICATIONS CIM-10 ET DSM V	I
1. Classification CIM 10	I
2. Classification DSM V	I
ANNEXE 2 – CARNET DE RECUEIL DES DONNÉES	III
ANNEXE 3 – RECOMMANDATION HAS POUR LE REPÉRAGE PRÉCOCE ET L'INTERVENTION BRÈVE	VI

ANNEXE 4 - RECHERCHES PRÉLIMINAIRES À L'ÉTABLISSEMENT DU PROTOCOLE DE L'ÉTUDE	VIII
1 Outils d'évaluation de la réduction de consommation	VIII
1.1. Mesure du CO expiré	VIII
1.2. Nicotine	IX
1.3. Cotinine	IX
1.4. Autres marqueurs biologiques	IX
1.5. Cigarettes par jour	X
2 Outils d'évaluation de la motivation	XI
ANNEXE 5 - ARTICLE PUBLIE DANS LA REVUE EXERCER	XII
SERMENT D'HIPPOCRATE	XXV
RESUME	XXVII

Partie 1

L'addiction au tabac

1 Épidémiologie

1.1. Tabagisme

1.1.1. Historique de l'industrie du tabac et économie

a) Historique

Le tabac pour la consommation est constitué à partir des feuilles séchées de la plante *Nicotiana tabacum*, appartenant à la famille des Solanaceae.

Cette plante a été découverte en 1492 par l'expédition de Christophe Colomb en Amérique après la constatation de l'utilisation de la plante par les Indiens pour ses vertus chamaniques (transe et guérison). La plante est ensuite importée en Europe lors des retours d'expéditions vers 1520. Elle est initialement utilisée comme plante d'ornement à la cour d'Espagne et du Portugal. Le médecin du roi Philippe II d'Espagne commence à utiliser la plante comme panacée universelle au milieu du XVIème siècle. L'ambassadeur de France au Portugal à cette époque, Jean Nicot, enverra alors de la poudre de tabac à la reine de France, Catherine de Médicis, pour soigner les migraines de son fils François II. Devant le franc succès de ce nouveau médicament, l'herbe sera rapidement commercialisée chez les apothicaires, sous le nom de nicotiane ou herbe à la reine. Les premières taxes sur la vente de tabac sont instaurées par le Cardinal de Richelieu en 1629. (1)

La production agricole se développe au niveau national dans l'est et le sud-ouest ainsi que dans les Antilles. Pendant plus de 2 siècles les pays européens et les états-unis se livreront une guerre économique sans merci autour du commerce du tabac, dont la contrebande sera particulièrement marquée. L'état de Virginie devient le principal producteur de tabac au XIXème siècle. La nicotine est identifiée en 1809 par le français Louis Nicolas Vauquelin, puis les premières cigarettes industrielles arrivent en France en 1825. (1)

Les premiers travaux scientifiques relatant la toxicité cardiovasculaire et oncologique du tabac sont publiés fin XIXème siècle mais sont encore épars et purement descriptifs. Il faudra attendre les années 1950 pour la publication des premiers travaux épidémiologiques de Doll et Hill décrivant la toxicité du tabac(2,3)

b) Industrie du tabac

Actuellement, le premier producteur mondial de tabac est l'entreprise chinoise China National Tobacco Corporation (32 % du marché mondial), suivie par l'entreprise américaine Philip Morris International (18,7%), les entreprises britanniques British American Tobacco (17,1%) et Imperial Tobacco (5,6%) et l'entreprise japonaise Japan Tobacco (10,8%) pour les plus importantes.(2)

La production du tabac est estimée à plus de 7 milliards de tonnes par an, principalement en Chine, Inde, Brésil, Etats-Unis et Indonésie. (cf figure 1 ci-dessous)((4))



Figure 1 : Carte des principaux pays producteurs de tabac en 2014 (issue de planetoscope.com)

La manufacture du tabac est majoritairement effectuée en Chine, Russie, Etats-Unis, Allemagne et Indonésie.

En 2014 en France, il a été produit 9 000 tonnes de tabac sur une superficie de 4 000 hectares avec 1170 agriculteurs exploitants.(4)

c) Économie

En 2016 en France il a été vendu 55 728 tonnes de tabac sous toutes ses formes (cigarettes manufacturées, à rouler, cigares, cigarillos, pipe) pour un chiffre d'affaire de 18 milliards d'euros. Il est observé depuis les années 2000 une diminution des ventes de cigarettes manufacturées de près de 50 % (cf figure 2).(5)

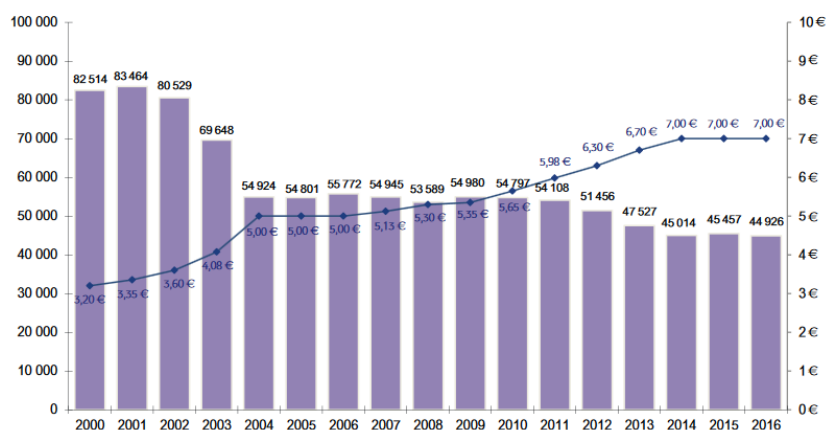


Figure 2 : Vente de cigarettes (en millions d'unités) et prix annuel moyen du paquet de cigarette de la marque la plus vendue(5)

Le coût net pour la collectivité de la consommation de tabac pour la population est difficile à évaluer.

Si l'on s'intéresse au coût social lié au tabac, une étude de 2006 reprenant les chiffres de l'année 2000 rapporte un coût social de 47 milliards d'euros, soit 3 % du produit intérieur brut (PIB) de la France avec :

- Dépenses publiques de santé : -18,25 milliards d'euros
- Coûts directs de la prévention et la recherche : -2,82 millions d'euros
- Coûts directs de perte de prélèvements obligatoires : -3,74 milliards d'euros
- Autres coûts directs imputables : -1,78 milliards d'euros
- Coûts indirects de perte de revenu et de production : - 25,74 milliards d'euros

Soit un coût total à la collectivité de 47,74 milliards d'euros.(6,7)

Si l'on s'intéresse au coût social du tabac pondéré par les recettes qu'il engendre, une étude économique de 2011 a rapporté le chiffre de près de 4 milliards d'euros. Dans le détail, les recettes et dépenses rapportées sont :

- Dépenses publiques de santé : -18,25 milliards d'euros
- Dépenses de santé non effectuées du fait de décès prématurés : +771,74 millions d'euros
- Taxes encaissées sur les produits : +9,82 milliards d'euros
- Impôts non encaissés du fait de décès prématurés : -3,74 milliards d'euros

- Retraites non versées du fait de décès prématurés : +7,52 milliards d'euros

- Dépenses de répression, prévention et recherche : -62,54 millions d'euros

Soit un coût total à la collectivité de 3,94 milliards d'euros.(6,8)

En 2012, l'état a perçu 14 milliards d'euros de taxes sur la vente du tabac.(2)

En terme de consommation, 83 % des fumeurs déclarent fumer la cigarette, 34 % du tabac à rouler, 17 % la chicha ou le narguilé, 10 % des cigares, 6 % des cigarillos et moins de 5 % la pipe. Quatre-vingt dix pour cent des achats ont lieu dans les bureaux de tabac français, 6 % dans les bureaux de tabac étrangers dont 4 % dans les pays frontaliers, 1 % en duty-free et moins de 1 % dans la rue.(9)

1.1.2. Situation mondiale et nationale

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 6 millions le nombre de décès annuels attribuables au tabac de par le monde, et 600 000 décès par tabagisme passif.(10)

Selon l'Eurobaromètre 2012, la France se situe dans la moyenne européenne de consommation de tabac (28%) mais parmi les plus gros consommateurs d'Europe de l'Ouest. L'Angleterre est depuis 2014 sous le seuil de 20 %, de même que le Canada (17%), la Nouvelle-Zélande (18%) ou l'Australie (12,8%) depuis plusieurs années.(11)

En 2017, le nombre de fumeurs en France est estimé à 14,4 millions d'habitants, soit 31,9 % des 18-75 ans (35,2 % des hommes et 28,7 % des femmes) dont 26,9 % fumeurs quotidiens (29,8 % des hommes et 24,2 % des femmes). Après une stagnation des chiffres du tabac entre 2010 et 2016 (figure 3,4 et 5), le nombre de fumeurs chez les hommes et chez les femmes dans toutes les classes d'âge a diminué depuis 2016 de 3,2 %, soit près de 1,4 millions de personnes. La consommation moyenne de tabac est également très légèrement en diminution (passage de 13,8 cigarettes par jour en 2010 à 13,3 cigarettes par jour pour les 2 sexes en 2017), le nombre d'ex-fumeurs est stable (31,1%), le nombre de tentatives d'arrêt en augmentation (24 % en 2016 et 26,3 % en 2017). (12,13)

Les régions françaises où la prévalence du tabagisme était la plus importante étaient les régions Grand-Est, Occitanie, Hauts-de-France et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Les régions où elle était la plus faible étaient les Pays de Loire et l'Île de France.(12)

Les différences de prévalence liées aux inégalités sociales de santé se réduisent progressivement, notamment dans la classe des personnes avec un diplôme inférieur au baccalauréat (prévalence du tabagisme quotidien de 31,7 % en 2016 à 29,3 % en 2017), les personnes avec des revenus dans la tranche la plus basse (38,8 % en 2016 à 34 % en 2017) ainsi que parmi les personnes au chômage (49,7 % à 43,5%) et les étudiants (28,3 % à 23,8%).(12)

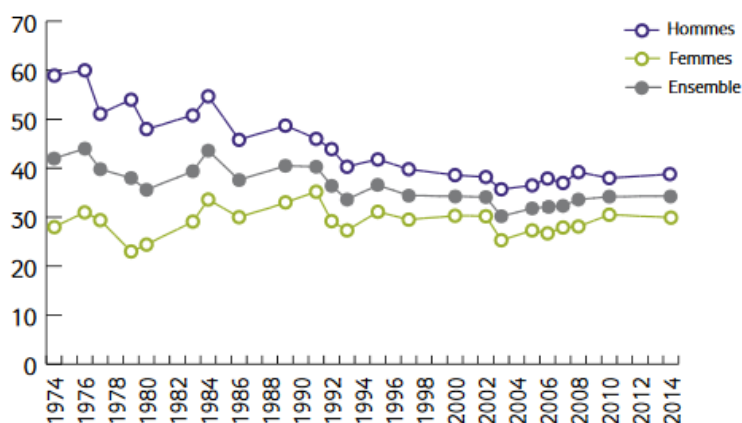
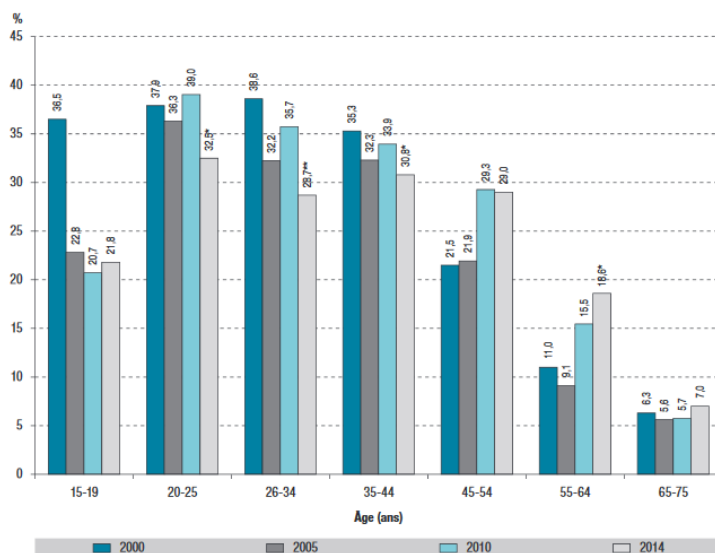


Figure 3 : Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les adultes (18-75 ans) selon le sexe entre 1974 et 2014 (14)

Chez les jeunes de 17 ans le nombre total de fumeurs augmente de 31,5 % à 32,4 %, principalement du fait de l'augmentation de consommation chez les adolescentes (30,2 % en 2010 et 31,9 % en 2014, chiffre stable à 33 % chez les garçons).(13,15)

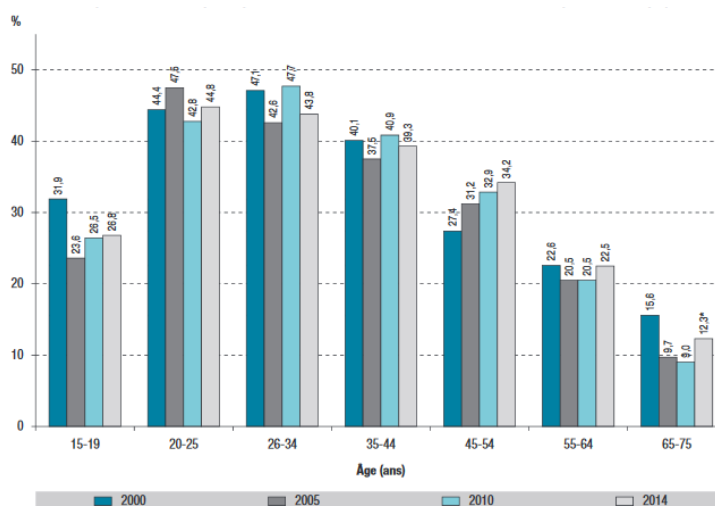
L'initiation au tabac se déroule principalement pendant le collège et varie selon le niveau de scolarité, avec 10,3 % d'initiation chez les élèves de 6èmes et 50 % des élèves à la fin de la 3ème, parmi lesquels 16 % de fumeurs quotidiens chez les garçons et 15,2 % chez les filles.(15)



Source : Baromètres santé 2000, 2005, 2010 et 2014, Inpes.
 Note : Les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (* : p<0,05 ; ** : p<0,01).

Figure 4 : Evolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les hommes en France entre 2000 et 2014 par tranche d'âge (15-75 ans)(16)

Concernant les femmes enceintes, une enquête de 2012 auprès de 3600 patientes a retrouvé une prévalence de 16,1 % de consommation quotidienne de tabac pendant la grossesse, et 10,2 % des femmes étaient exposées à la fumée de tabac sur leur lieu de travail.(17)



Source : Baromètres santé 2000, 2005, 2010 et 2014, Inpes.
 Note : Les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (p<0,05).

Figure 5 : Evolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les femmes en France entre 2000 et 2014 par tranche d'âge (15-75 ans)(16)

1.1.3. Situation ligérienne

En pays de Loire, 25 % des 15-75 ans fument, avec 29 % des hommes et 20 % des femmes, ce qui est inférieur à la moyenne nationale. Parmi la population des 15-34 ans la proportion de fumeurs est de 33 %. Soixante pour cent des fumeurs actuels déclarent vouloir arrêter le tabac, dont 29 % dans les 6 mois. Le taux d'arrêt du tabagisme en cas de volonté de sevrage est évaluée à 45 %. Le tabagisme passif est évalué à 11 % de la population.(9)

En terme de quantité fumée, 44 % des fumeurs Ligériens déclarent consommer plus de 10 cigarettes par jour dont 11 % de 11 à 15 cigarettes, 17 % de 16 à 20 cigarettes et 11 % plus de 20 cigarettes par jour. La moyenne nationale de fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour en 2014 est plus élevée, avec 51 % de cette population concernée par ce seuil. Parmi les fumeurs ayant une grosse consommation de tabac, on retrouve davantage d'hommes (54%) ayant de faibles revenus (54% également). De 2010 à 2014, 39 % des fumeurs déclarent avoir diminué leur consommation de tabac, 20 % déclarent l'avoir augmenté et 41 % l'avoir stabilisée.(9)

En terme d'exposition au tabac, 7 % des Ligériens déclarent être exposés au tabac de façon quotidienne au travail et 9 % de temps en temps. A l'école, 57 % des collégiens et lycéens déclarent être exposés de façon régulière et 20 % de temps en temps. Dans les autres lieux enfin, 4 % des ligériens rapportent être exposés au tabac au restaurant (chiffre inférieur aux chiffres nationaux), 24 % dans les cafés, bars et pub et 34 % en discothèque.(9)

1.1.4. Caractéristiques sociologiques des fumeurs

On retrouve certaines inégalités sociales de santé chez le patient fumeur : le revenu (parmi les revenus modestes 34 % sont fumeurs contre 22 % des revenus intermédiaires ou élevés), le niveau d'étude (parmi les personnes sans diplômes 38 % sont fumeurs), la catégorie socio-économique (38 % des ouvriers et 50 % des chômeurs fument) et le statut marital (34 % des célibataires sont fumeurs).(9)

1.2. Pathologies liées au tabac

1.2.1. Mortalité

En France, le tabac est responsable de nombreuses pathologies et décès prématurés avec, en 2010, 78 000 fumeurs estimés morts prématurément du fait du tabac. Dans la population des 35-69 ans le tabac serait responsable d'un tiers des décès masculins et d'un décès féminin sur sept.(9) La mortalité liée au tabac est proportionnelle à l'intensité mais également à la durée de consommation. On estime qu'un arrêt du tabac avant 40 ans permet de gagner en moyenne 7 années de vie en bonne santé, et qu'un sevrage à 50 ans permet un gain de 4 années de vie en bonne santé.(9) On observe une réduction entre 30 à 50 % des cancers du poumon après 10 ans d'abstinence et une réduction de 50 % des cancers des voies aéro-digestives supérieures après 5 ans d'abstinence.(9) Le sevrage tabagique permettrait une diminution de 15 % de la mortalité globale (par réduction du nombre de cancers, infarctus du myocarde, autres maladies cardiovasculaires et BPCO).(18)

1.2.2. Cancers

L'institut national du cancer (InCA) estimait en 2015 à 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes) le nombre de nouveaux cancers liés au tabac par an en France. Le tabac serait responsable de 47 000 décès par cancer par an, dont 1000 décès par tabagisme passif.(9)

Chez l'homme le cancer du poumon est le 2^{ème} en terme d'incidence (39 495 nouveaux cas avec 28 211 hommes, figure 6), et le 1^{er} en terme de mortalité (21 326 décès).

Chez la femme le cancer du poumon est le 3^{ème} cancer en terme d'incidence avec 11 284 nouveaux cas en 2014 et 8 623 décès.(19-21)

Le tabagisme actif serait responsable de 90 % des cancers broncho-pulmonaires et le tabagisme passif responsable de 25 % des cancers bronchopulmonaires chez les non-fumeurs.(9) Le tabac est également responsable de 50 % des cancers des voies aéro-digestives supérieures (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, oesophage..) en synergie avec la consommation d'alcool (risque relatif multiplié par 45), 40 % des cancers de la vessie, 30 % des cancers du pancréas, ainsi qu'un facteur de risque

important des cancers du rein, de l'estomac, du colon et du rectum, de certaines leucémies, de cancers du sein, de l'ovaire et du col de l'utérus.(22)

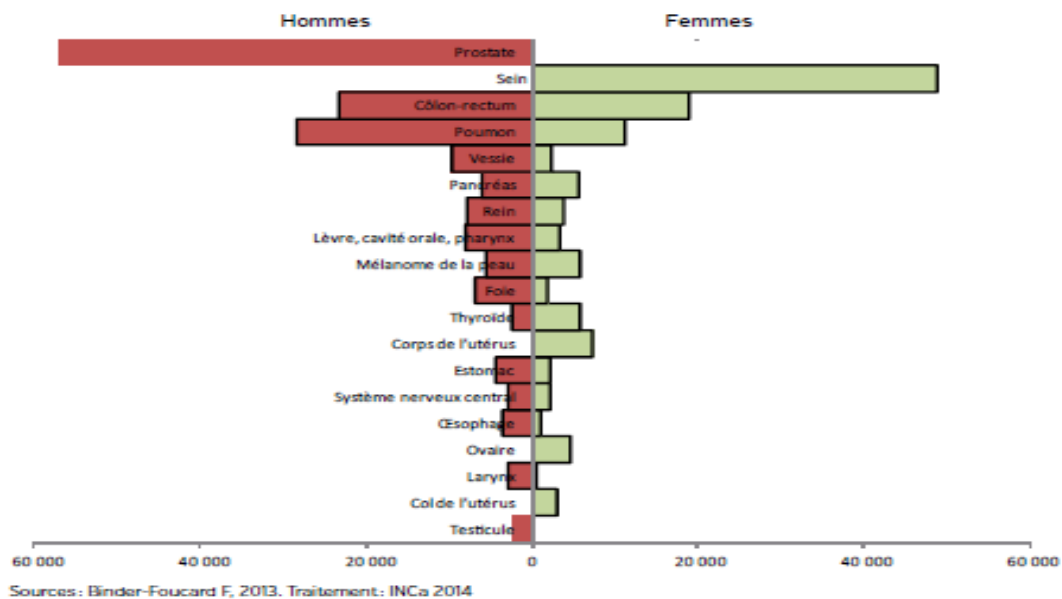


Figure 6: Répartition en nombre de cas par an de l'incidence des nouveaux cancers en France en 2014, issu de l'Institut National du Cancer.(19)

1.2.3. Maladies cardiovasculaires

Le tabac est également responsable de pathologies cardiovasculaires avec 20 000 décès par an : infarctus du myocarde (risque relatif multiplié par 3), hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral (risque relatif multiplié par 2), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (90 % des patients sont fumeurs), anévrisme de l'aorte abdominale (risque relatif variant de 2 à 9 en fonction de la durée et l'intensité du tabagisme), ischémie mésentérique, troubles du rythme, sténose des artères rénales, maladie thrombo-embolique...).(9,10,21,22)

1.2.4. Maladies respiratoires

Parmi les pathologies respiratoires, le tabac participe de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec 13,5 millions de personnes touchées et 17 000 décès rapportés par an. On estime que 42% des fumeurs souffrent de bronchite chronique et 32 % seront atteints de BPCO au cours de leur vie. Ces chiffres sont respectivement de 26 % et 14 % chez les ex-fumeurs et de 22 % et 12 % chez les non-fumeurs.(23)

Le tabac serait ainsi responsable de 11 000 décès par maladie respiratoire par an.(9)

Le tabagisme actif et passif accroît le nombre d'exacerbations asthmatiques et d'infections respiratoires hautes (otites, rhinopharyngite) et basses (bronchites, bronchiolites, pneumopathies infectieuses).(21)

Parmi les mécanismes physiopathologiques évoqués, le tabac est responsable d'une diminution de l'activité mucociliaire des voies respiratoires et de la production de peroxydase, enzyme intervenant lors de la bactéricidie leucocytaire. Cette enzyme peroxydase est présente pour 80 % dans la salive et 20 % au niveau leucocytaire (activité myéloperoxydase) et intervient dans les mécanismes de défense immunitaire innés de l'individu face aux pathogènes extérieurs.(24)

1.2.5. Autres pathologies

Le tabac participe également de multiples autres pathologies dont :

- digestives : ulcères gastro-duodénaux, oesophagite, gastrite, d'autant plus majorés avec la consommation d'alcool. On estime que 71 à 97 % des alcoolodépendants sont fumeurs.(22)
- ophtalmologiques : dégénérescence maculaire liée à l'âge, kératite, cataracte nucléaire(22)
- cutanées : acné juvénile, troubles de la cicatrisation, de l'élasticité et de la coloration cutanée (22)
- rhumatologique : retard à la consolidation osseuse et risque de pseudarthrose, ostéoporose(22)
- gynéco-obstétricales : infertilité (risque relatif multiplié par 2), grossesse extra-utérine (risque relatif multiplié par 1,7), avortement spontané précoce, hématome rétro-placentaire (risque relatif multiplié par 2), rupture prématurée des membranes (risque relatif multiplié par 1,8), mort foetale in-utero (22,25)
- pédiatrique : mort subite du nourrisson avec un risque relatif de 4 en cas de consommation de tabac pendant la grossesse et un risque relatif de 1,5 à 2,5 en cas de consommation de tabac en post-partum, retard de croissance intra-utérin avec un risque relatif de 2 à 3, prématurité, hypotrophie (22,25)
- endocrinien : diabète de type 2 (risque relatif variant de 1,3 à 1,6 en fonction de l'intensité de la consommation), dyslipidémie, aggravation des dysthyroïdies(22,25)
- urologique : impuissance, infertilité (22,25)
- odontologique : parodontite, déchaussement dentaire, pigmentation dentaire (22)
- hématologique : polyglobulie, polynucléose(22)
- inflammatoire : maladie de Crohn (risque relatif multiplié par 2), polyarthrite rhumatoïde(22,25)

2 Toxicologie du tabac

2.1. Composition du tabac et de la fumée de tabac

Le tabac en tant que plante contient environ 2 500 substances et sa combustion libère plus de 4 000 molécules, dont 70 sont reconnues comme potentiellement cancérigènes et 11 cancérogènes primaires.

(26) La combustion des feuilles de plante de tabac aux alentours des 500-700°C libère ces substances avec notamment des espèces réactives d'oxygène, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures polycycliques (« goudrons »), des irritants représentés par les aldéhydes (acroléine, acétaldéhyde, formaldéhyde), des particules carbonées solides, de la nicotine et des métaux lourds (Cadmium, Arsenic, Plomb). Ces divers toxiques sont responsables de la physiopathologie de l'athérosclérose, thrombogénèse, dysfonction endothéliale, anomalies du métabolisme lipidique, inflammation chronique et catécholergie à la base des lésions tissulaires chroniques observées lors de la consommation prolongée de tabac (figure 7).(25)

La fumée de cigarette est un aérosol de particules solides carbonnées dans une phase gazeuse. Ces particules sont divisées en particules fines (diamètre < 2,5 µm) et ultra-fines (diamètre < 0,1 µm). Ces dernières se déposent dans les alvéoles pulmonaires et passent ensuite dans la circulation sanguine systémique via les artères pulmonaires. Elles sont ensuite responsables de phénomènes de lésions oxydatives, inflammation chronique, activation plaquettaire, augmentation de la viscosité sanguine. Ces mécanismes sont similaires à ceux retrouvés lors de l'exposition à la pollution atmosphérique chronique. (25)

On retrouve dans la fumée de tabac une phase vapeur et une phase particulaire, lesquelles sont composées de molécules inorganiques, organiques et métaux.(27) Le tableau I ci-contre synthétise les principales substances chimiques retrouvées dans ces 2 phases de la fumée du tabac.

Tableau I – Principales substances chimiques composant la fumée de tabac

	Phase vapeur	Phase particulaire
Substances inorganiques	Azote (62 %) Dioxygène (13%) Dioxyde de carbone (4%) Monoxyde de carbone (4%) Eau (1%) Monoxyde d'azote (traces) Argon (traces) Hydrogène (traces) Nitrates (traces) Ammoniac (traces) Sulfure d'hydrogène (traces)	Eau (15%)
Substances organiques	Hydrocarbures - Aliphatiques insaturés (alcènes volatils, isoprène, butadiène, acétylène)	Hydrocarbures (15%) - Aliphatiques saturés (méthane, alcanes volatils) - Aliphatiques insaturés (limonène et terpènes) - Aromatiques monocycliques (benzène, toluène, styrène) - Aromatiques polycycliques (naphtalènes, phénanthrène, anthracènes, fluorènes, pyrènes dont benzopyrènes, fluoranthrènes) Hydrocarbures oxygénés - Alcools (méthanol) - Esters - Stéroïdes - Phénols (eugénol, hydroquinone) - Aldéhydes et cétones (formaldéhyde, acétaldéhyde, propionaldéhyde, butyraldéhyde, crotonaldéhyde, acroléine, acétone) - Acides (acides formique, acétique, propionique, palmitique, oléique, linoléique, linoléinique, lactique) - Glucides Hétérocycles oxygénés - furanes - dioxines Hydrocarbures azotés - Amines aliphatiques et aromatiques - Nitriles (acide cyanhydrique, acrylonitrile) - Nitrosamines, aza-arènes, hétérocycles azotés avec pyrroles, indoles, pyridine et pyrazine (dont nicotine, nor nicotine, anatabine, anabasine, cotinine) Alcaloïdes (6 %) Humectants (glycérol, propylène glycol, sorbitol, 9 %) Pigments (3 %) Goudron (traces) Résidus agricoles (traces) Autres substances (16 %)
Métaux	Mercurie	Plomb, Cadmium, Polonium 210, Strontium, Mercurie

Le Polonium 210 est un radio-isotope tellurique naturel extrait du sol par la plante de tabac.(27)

2.2. Substances inorganiques

2.2.1. Monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) est une petite molécule produite lors de la combustion d'un composé carboné en présence de peu d'oxygène, qui a la faculté de pouvoir se lier à l'hème de l'hémoglobine au sein des globules rouges. La molécule d'hémoglobine ainsi formée se nomme carboxyhémoglobine (HbCO), et le taux de cette molécule est dosable lors de prélèvements de gaz du sang. L'affinité de l'hémoglobine pour le CO est 200 à 250 fois plus importante que celle pour le dioxygène (O₂). L'hémoglobine ainsi fixée au CO ne peut plus remplir son rôle de délivrance d'O₂ aux tissus périphériques et les organes de l'organisme se retrouvent alors en situation d'hypoxie relative.(28)

Lors de la combustion de la cigarette (cette dernière se réalisant en milieu pauvre en dioxygène), du CO est libéré puis secondairement inhalé par le fumeur et son entourage. Le seuil d'HbCO chez les fumeurs peut se trouver ainsi entre 6 et 10 % hors situation pathologique (par exemple intoxication massive au monoxyde de carbone), alors qu'il est de 3 à 6 % chez les non-fumeurs.(28)

Lors des intoxications chroniques au CO l'organisme s'adapte en augmentant la masse sanguine en globules rouges par stimulation endocrine des reins (synthèse mésangiale d'EPO) et créé ainsi une situation de polyglobulie secondaire. Cette augmentation de la viscosité sanguine induit un risque de thrombose artérielle et veineuse chez le fumeur.(25)

De plus, une fois les seuils d'adaptabilité de l'organisme dépassés ou lors d'une situation pathologique (notamment athéromatose ou insuffisance respiratoire chronique), cette hypoxie chronique entraîne une souffrance viscérale par diminution du métabolisme énergétique aérobie, majoré par le phénomène de dysfonction endothéliale. Tous les organes peuvent être touchés : coeur (angor fonctionnel et insuffisance cardiaque), poumons (dyspnée), système nerveux central (céphalées, troubles mnésiques), vaisseaux (angor méésentérique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec claudication intermittente d'effort, douleurs de décubitus et troubles trophiques cutanés)(25)

2.2.2. Espèces réactives de l'oxygène

La combustion du tabac est responsable de la création d'espèces réactives d'oxygène (ROS en anglais, pour Reactive Oxygen Species), à hauteur d'environ 10¹⁷ par bouffée. Ces espèces réactives d'oxygène

(anion superoxyde O_2^- , peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ozone O_3) interagissent par phénomène d'oxydoréduction avec les membranes cellulaires, les lipides, les glucides, les protéines et les acides nucléiques. Elles interviendraient par ce mécanisme dans les processus d'athérogenèse, thrombogenèse, dysfonction endothéliale, inflammation et dyslipidémie.(25,27)

2.3. Substances organiques

2.3.1. Nicotine

a) Pharmacodynamie

La nicotine est une molécule qui agit comme agoniste des récepteurs de type nicotinique à l'acétylcholine du système nerveux autonome sympathique. Elle appartient à la famille des alcaloïdes et est extraite de la plante de tabac (*Nicotiana tabacum*, de la famille des solanacées). Son récepteur est un pentamère qui exerce la fonction de canal ionotrope (entrée de Na^+ et sortie de K^+) présent dans le cerveau (récepteur cholinergique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accubens), le système nerveux autonome (ganglions sympathiques para-vertébraux, glandes surrénales), les muscles et dont les sous-unités sont différentes suivant les tissus. Les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ neuronaux sont responsables du phénomène d'addiction, les récepteurs $\alpha 3\beta 4$ sont présents sur les ganglions paravertébraux et les glandes surrénales, le récepteur $\alpha 7$ monomérique est situé au niveau du cerveau, des cellules endothéliales, des cellules épithéliales respiratoires, des lymphocytes et macrophages ainsi que des kératinocytes. (25)

b) Pharmacocinétique

Absorption - Distribution

La nicotine est absorbée lors de la première inhalation et atteint le cerveau entre 15 à 20 secondes, avec un passage artériel au niveau des capillaires pulmonaires. Une bouffée délivre de 100 à 150 μg de nicotine, et la consommation d'une cigarette apporte environ 1 à 3 mg de nicotine (variable selon la méthode d'extraction de la fumée et donc fumeur-dépendant).(25,27)

Métabolisation – Elimination

Elle a une demi-vie de 2h et une concentration moyenne de 10 à 40 ng/mL, cette concentration étant 2 à 3 fois supérieure dans le cerveau et le coeur.(25) L'élimination est urinaire pour 5 à 10 % et hépatique pour 90 à 95 % via le cytochrome P450 2A6. Elle est dégradée en cotinine et N' oxyde de nicotine, qui sont excrétés principalement dans les urines.(27)

Il existe un phénomène de tolérance biochimique (encore appelé tachyphylaxie) avec latence de réactivation du récepteur nicotinique associé à la décroissance physiologique de la nicotémie, du fait de sa demi-vie biologique sur le nyctémère (chute nocturne de sa concentration plasmatique), expliquant l'effet « shoot » de la première cigarette matinale.(25)

c) Physiopathologie

Cardiovasculaire

De part son action sur le système nerveux autonome sympathique elle est responsable d'une sécrétion d'adrénaline et noradrénaline surrénalienne (augmentation de 150 % de la synthèse endogène basale) et vasoconstriction par contraction des cellules musculaires lisses vasculaires. Il est observé en moyenne une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif) de 10 à 15 battements par minute à court terme et environ 7 battements par minute sur l'ensemble de la journée, une augmentation de la contractilité myocardique (effet inotrope positif), une augmentation de la pression artérielle systolique de 5 à 10 mmHg à court terme (pas d'augmentation significative sur l'ensemble du nyctémère).(25)

Athéromatose

Sur le plan coronarien, l'effet de la nicotine dépend de l'état des artères coronaires des patients. Par activation des récepteurs α_1 des cellules musculaires lisses elle est responsable d'une diminution de perfusion myocardique mais son action sur l'amélioration de la fraction d'ejection systolique du ventricule gauche (FEVG) augmente le débit de perfusion coronaire. Il en suit un phénomène de dilatation médiée par le flux stimulant les récepteurs β_2 coronariens et induisant ainsi une myorelaxation des cellules musculaires coronaires et leur vasodilatation. Il en résulte que, chez un sujet aux coronaires saines, la

nicotine augmente de 40 % la perfusion coronaire alors que chez les patients athéromateux il est observé une augmentation des résistances coronaires liée à la dysfonction endothéliale qu'induit l'athéromatose. Il est observé chez ces patients athéromateux une augmentation du risque ischémique et de spasme coronaire en aigu à l'administration de nicotine.(25)

Insuffisance cardiaque

Sur le plan de l'insuffisance cardiaque, les catécholamines augmentent le remodelage cardiaque par hypertrophie des cellules myocardiques et phénomène de fibrose.(25)

Troubles du rythme

Il existe également un risque de troubles du rythme par diminution du seuil de déclenchement des fibrillations atriales et ventriculaires, liés à l'hyper-catécholergie et les phénomènes de remodelage cardiaque et fibrose.(25)

Thrombogénèse

Il n'a pas été observé de phénomène d'activation plaquettaire lié à la nicotine.(25)

Dysfonction endothéliale

Définition : Le phénomène de dysfonction endothéliale correspond à une diminution de la capacité de synthèse du NO par les cellules endothéliales, et participe des phénomènes d'ischémie vasculaire et spasme coronaire. Cette dysfonction endothéliale est induite par les lésions de stress oxydatif et l'inflammation chronique .

Il n'a pas été observé de sur-risque de dysfonction endothéliale par action de la nicotine.(25)

Inflammation

Il est observé in vitro une action pro-inflammatoire de la nicotine par activation du récepteur $\alpha 7$ macrophagique et lymphocytaire (chimiotactisme d'attraction et extravasation de polynucléaires neutrophiles dans le sous endothélium) et par stimulation du récepteur $\beta 3$ (stimulation de la production de monocytes par action sur les cellules souches hématopoïétiques médullaires). Cette action pro-

inflammatoire apparaît cependant bien minime par rapport à celle des autres toxiques du tabac, notamment pour la physiopathologie de l'inflammation chronique.(25)

Angiogenèse

La stimulation du récepteur $\alpha 7$ augmenterait la migration, prolifération et survie des cellules endothéliales.(25,26)

Risque cardiovasculaire global

Chez les patients sous traitement nicotinique de substitution (TNS) il a été observé très peu d'évènements cardiovasculaires, classés comme mineurs par les auteurs (tachycardie et arythmie), notamment lorsque le patient était porteur d'athéromatose ou présentait plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Il n'a pas été observé de sur-risque cardiovasculaire chez les sujets sans antécédents cardio-vasculaires.(25)

Endocriniennes

Dyslipidémie

Il est observé chez les fumeurs un taux de HDL cholestérol diminué de 10 à 15 %, une augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides. En revanche, les patients sous traitement nicotinique substitutif seul ont une normalisation de ces paramètres biologiques. Il semblerait que la nicotine n'agisse pas sur la dyslipidémie.(25)

Diabète

Il existe un phénomène d'insulinorésistance par stimulation des récepteurs $\alpha 7$ adipocytaires à la nicotine, dose-dépendant, chez les patients sous TNS. Il semblerait que la nicotine agisse ainsi sur la physiopathologie du diabète de type 2 au vu des résultats des études animales et humaines, rendant compte des augmentations de glycémie observées chez le fumeur à chaque consommation, et les hypoglycémies observées à l'arrêt du tabac.(25)

Dermatologique, néphrologique, gynécologique et ophtalmologique

Il est observé une baisse du débit capillaire cutané et viscéral pouvant expliquer une partie des phénomènes de retard à la cicatrisation, insuffisance placentaire, baisse du débit de filtration glomérulaire ou dégénérescence maculaire liée à l'âge.(25)

2.3.2. Hydrocarbures polycycliques (Goudrons)

Des hydrocarbures polycycliques (PAH, polycyclic aromatic hydrocarbon en anglais) sont libérés lors de la combustion de la plante de tabac. Ces derniers forment une grande famille de molécules organiques à squelette carboné, classée par simplification dans la famille des « goudrons ». Ils interviennent dans de nombreux processus physiopathologiques biochimiques et biomoléculaires au niveau des organismes vivants, notamment en augmentant les processus d'athérogenèse, stress oxydatif et oncogénèse.(25,27)

2.3.3. Aldéhydes (Irritants)

Parmi les autres composés organiques libérés par la combustion du tabac est décrite la famille des irritants avec les aldéhydes, et notamment l'acroléine, le formaldéhyde et l'acétaldéhyde. Ces derniers agissent comme des espèces réactives d'oxygène en oxydant les protéines, glucides, lipides et acides nucléiques des cellules.(27)

L'acroléine aurait une activité chimiotactique dans l'attraction des macrophages sur le lieu des plaques d'athérome et dans les transformations en cellules spumeuses. Elle modifierait l'apolipoprotéine A1, intervenant dans les processus de dysfonction endothéliale, thrombogénèse (par activation plaquettaire et inhibition de l'antithrombine 3) ainsi que dans le vasospasme coronaire. (27)

Les aldéhydes sont reconnus comme étant irritants primaires pour les voies aériennes supérieures et inférieures.(25,29,30)

2.4. Métaux

Il est également retrouvé lors de la combustion de la cigarette des métaux lourds tels que le Cadmium, l'Arsenic ou le Plomb, qui sont responsables de lésions oxydatives et de dysfonction endothéliale.(25)

Le Cadmium est un métal lourd dont la forme ionisée divalente agit comme substituant du calcium notamment au niveau des os. Il est éliminé par voie hépatique puis urinaire où il reste fixé à vie, sa demi-vie étant d'environ 70 ans.(21) Il se fixe au niveau tissulaire à la métallothionéine, protéine de remodelage de la matrice extracellulaire (peau, muqueuse) où il entre en compétition avec l'ion Zinc, cofacteur enzymatique de ces mêmes protéines. (31)

Le schéma ci-contre résume de manière synthétique l'ensemble des mécanismes physiopathologiques liés à la consommation de cigarette (figure 7).

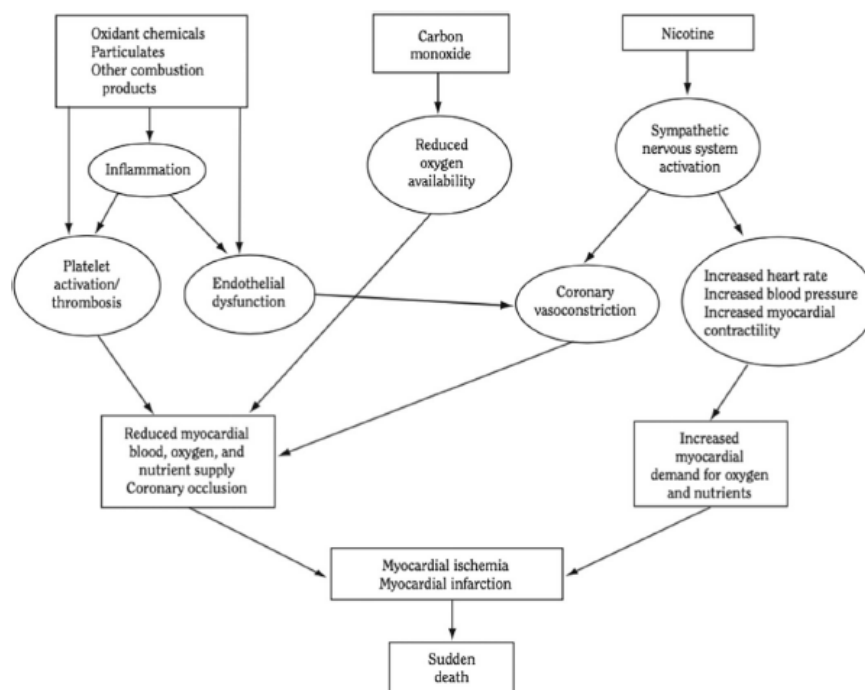


Figure 7 : Physiopathologie de la toxicité cardiovasculaire de la cigarette, tiré de **Benowitz N and Burbank A**, *Cardiovascular toxicity of nicotine : Implications for electronic cigarette use*, *Trends in Cardiovascular Medicine* 26 (2016)(25)

2.5. Cigarettes « lights » et tabac non fumé

Étant donné le caractère toxique prépondérant lié à la combustion des feuilles de tabac, l'industrie du tabac a développé de nouveaux produits tels que les cigarettes dites « lights », le tabac à chiquer ou le snus (feuilles de tabac à glisser sous la lèvre supérieure).

Les cigarettes « lights » sont in fine plus toxiques que les cigarettes normales car le consommateur adapte son extraction de nicotine en fonction de ses besoins (phénomène d'auto-titration). Une cigarette normale contient environ 12 à 14 mg de nicotine par cigarette, et environ 1 à 3 mg sont extraits par cigarette par combustion. Ce taux varie en fonction de la méthode d'extraction (plus grande inspiration, fumée retenue dans les poumons...) qui augmente également le taux de toxiques inhalés. Ainsi, en extrayant plus de nicotine par modification de la méthode d'inhalation du tabac, le fumeur s'expose à plus de toxiques que dans une cigarette normale.(26)

La Suède est le seul pays européen où la consommation de snus est autorisée, et les études suédoises ont montré que depuis l'augmentation de consommation de tabac non fumé au dépend de celui fumé le nombre de cancers bronchopulmonaires et de maladies cardiovasculaires diminuait, avec toutefois une persistance des cancers des voies aéro-digestives supérieures, et notamment buccaux. (26)

L'industrie du tabac a également développé un dispositif de tabac chauffé par une machine, mais cette méthode rencontre très peu de succès en France.(26)

3 Addictions - Dépendance

3.1. Définitions et classifications médicales

L'addiction, dans sa définition de 1990, consiste en « un processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois une production de plaisir et d'écarter ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives».(10)

L'addiction peut porter sur une substance psycho-active (alcool, tabac, opioïdes...) mais également être comportementale (jeu, sexe, écrans, activité physique, alimentaire).(10)

Deux classifications très utilisées dans les milieux médicaux existent pour décrire les addictions, la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) et le Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM V), cf annexe 1. (10)

3.2. Modèle bio-psycho-social

L'addiction, ou phénomène de dépendance, est une situation médicale complexe dont les théories récentes tendent à montrer qu'elle repose sur un modèle bio-psycho-social, avec comme pilier la rencontre entre une **substance**, un **individu** et un **contexte environnemental** donné (figure 8). Ce triptyque se rencontre dans l'addiction au tabac, ainsi que dans les autres formes d'addictions précédemment citées, et permet de comprendre et accompagner le patient dans sa globalité (10,32-35).

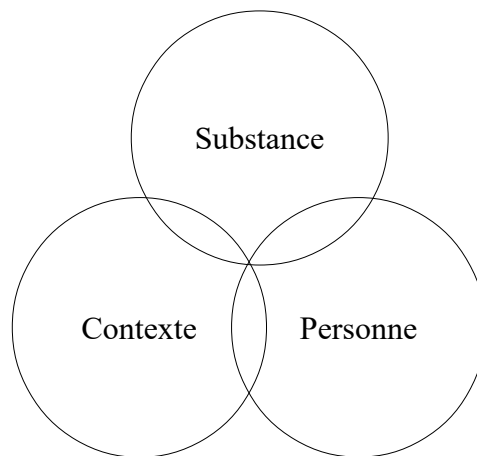


Figure 8 : Schéma du modèle bio-psycho-social des addictions

3.2.1. Aspects psychologiques de l'addiction

a) Théorie de l'attachement

John Bowlby (1907-1990) est un pédopsychiatre et psychanalyste britannique qui a développé la thèse dans ses travaux de la **théorie de l'attachement** (parution initiale en 1958, puis révision en 1969), qui sera reprise et enrichie au fur et à mesure des années par de nombreux autres auteurs et sert de base actuelle à la compréhension de nombreux phénomènes pathologiques (addictions, violences, psychoses, troubles anxieux, troubles de l'humeur...).(36)

Selon cette théorie, les nourrissons développent entre 6 mois et 5 ans des **figures d'attachements** dans leur environnement à partir desquelles ils intègrent des schèmes d'attachement (encore appelés modèles opérationnels environnementaux). Ces derniers seront intégrés lors du développement cognitif et deviendront alors des modèles internes opérants. (37,38)

Bowlby, à la suite des travaux d'éthologie de Lorenz et Harlow, décrit chez les enfants des **compétences innées** telles que :

- Sensorielles : vision, audition, olfaction, gustation, toucher
- Motrices réflexes : la capacité de succion, le grasping
- Sociales : les pleurs, les sourires et la poursuite du regard, permettant la capacité d'attachement dans la relation mère-enfant.(38)

Ces compétences évoluent et mûrissent lors des premiers mois de vie au fur et à mesure de la myélinisation et la synaptogenèse du système nerveux de l'enfant afin de lui permettre un développement psychomoteur harmonieux et d'établir des interactions sociales dynamiques.

Un point primordial de son œuvre consiste en la description des **caregivers** (fournisseurs de soin), personnes qui répondent aux besoins physiologiques des nourrissons.(38) Le plus souvent il s'agit de la mère, mais toute personne répondant à ces objectifs peut devenir caregiver. Il existe le plus souvent un caregiver principal et plusieurs caregivers secondaires. Le caregiver principal assure la survie et la sécurité du nourrisson, lui permettant de devenir une « figure d'attachement », servant de point de référence vers qui se tourner à chaque difficulté rencontrée dans l'environnement (externe comme interne, les sensations internes telles que la faim ou la douleur n'étant pas encore considérée comme venant de soi par le nourrisson mais comme des signaux d'agressions extérieures).

La figure d'attachement principale devient une **base de sécurité** permettant le phénomène de **danse de l'attachement** entre le désir d'exploration de l'environnement et le besoin de sécurité simultanément.(36)

Bowlby décrit 4 phases du développement de la dynamique d'attachement :

- 1) Entre 8 à 12 semaines, discrimination limitée des figures d'attachement du fait de la mise en place progressive des fonctions sensorielles. Le nouveau-né devient peu à peu capable de sourire avec une préférence pour les visages humains et interagit avec ses compétences innées (grasping, succion, pleurs)
- 2) Entre 12 et 24 semaines, apparition d'une figure d'attachement principale
- 3) Entre 6 et 36 mois, développement sensoriel et moteur permettant l'exploration de l'environnement (préhension, retournement sur le dos, marche à 4 pattes, position assise, marche) et la nécessité d'une base de sécurité pour lutter contre l'angoisse de séparation

4) > 36 mois, développement du langage, permettant la distanciation relative entre le « moi » et la figure d'attachement principale (négociation des interactions).(36)

Les stratégies de réponse du caregiver aux signaux d'agression internes et externes permettent au nourrisson de s'approprier des stratégies de défense psychique et physique par mécanisme de « **coping** » (théorie évolutionniste de l'adaptation à l'environnement par mise en fonctionnement de neurones miroirs des circuits neuronaux d'apprentissage).(38)

Les théories du Behaviorisme (évolution par modification du comportement pour survivre dans un environnement changeant) décrivent le phénomène aléatoire de modification du comportement renforcé par l'expérience de mise en situation avec un danger et les processus de connexion entre la « **mentalisation** » des événements et les **modèles internes opérants**.(38) Ces modifications de comportement seraient d'origine multiple et complexe : il a été décrit des anomalies génétiques dans l'apparition de certains schèmes (mutation du gène DRD2 codant pour les récepteurs Dopaminergiques dans le schème d'attachement anxieux, mutation du gène codant pour le récepteur 5HT2A à la Sérotonine dans le schème d'attachement évitant), de probables modifications épigénétiques du système nerveux autonome (modification de la réponse au stress modulée par la réponse du caregiver) et de la plasticité neuronale d'autres systèmes physiologiques.(39,40)

Mary Ainsworth (1913-1999), psychologue du développement, décrira à la suite de Bowlby 4 principaux **schèmes d'attachements** à partir d'expériences psychologiques dites « étranges », mettant l'enfant en situations sociales complexes (en présence d'un étranger, sans le caregiver principal, sans réaction du caregiver face à un danger, réaction excessive du caregiver, etc.) Les 4 schèmes décrits sont : l'attachement **sécore** (modèle principal, retrouvé chez environ 65 % des enfants), **anxieux-ambivalent** (environ 14 % des enfants) et **anxieux-évitant** (environ 21 % des enfants) décrits en 1978, puis ajout d'une 4ème catégorie dite schème **désorganisé-désorienté** en 1990.(38) (tableau II) Ces 3 derniers schèmes sont dit insécores par opposition au schème sécore permettant la meilleure réponse aux situations sociales étranges.(36,37)

Tableau II : tableau récapitulatif des 4 types de schème du comportement chez le nourrisson

Schème d'attachement	Enfant	Caregiver
Séure	Utilisation du caregiver comme base de sécurité pour l'exploration. Réactions de protestation en l'absence du caregiver, recherche active de sa proximité, réaction de réassurance lors du retour du caregiver. Réassurance possible par un étranger mais préférence pour le caregiver.	Réponse appropriée et cohérente aux besoins de l'enfant
Évitant	Peu d'échanges affectifs pendant le jeu. Peu ou pas de signes de protestation et réassurance en l'absence ou présence du caregiver. Réactions identiques avec les étrangers.	Peu ou pas de réponse à la détresse de l'enfant. Pleurs découragés et indépendance encouragée.
Ambivalent/ Résistant	Pas d'utilisation du caregiver comme base de sécurité, recherche continue de sécurité. Réactions ambivalentes en l'absence du caregiver avec recherche de contact mais colère, absence de signes de sympathie et jeu autonome lors du retour du caregiver.	Réponses ambivalentes et incohérentes, certaines appropriées et d'autres négligentes
Désorganisé	Réponses stéréotypées, stratégie d'attachement incohérente avec comportements contradictoires et désorientés	Erreurs de communication affective, comportement figé, intrusif, négatif, maltraitance

Ces schèmes d'attachement ont été retrouvés dans de très nombreuses cultures sur les 5 continents, avec une répartition similaire.(36)

Le développement du schème séure semble être lié à 4 points essentiels :

- un contact physique fréquent et soutenu entre la mère et son enfant
- une sensibilité maternelle aux signaux du bébé
- une ambiance contrôlée et prévisible
- un plaisir mutuel ressenti par la mère et son enfant (36)

Les schèmes d'attachement insécures semblent être liés aux comportements inappropriés de la figure d'attachement principale (carences de soin, absence d'affects exprimés, violence, peur) et au nomadisme de figure d'attachement (crèche précoce et à temps plein, placements à répétition, hospitalisation, adoption...).(36)

Les différents psychologues et pédopsychiatres qui développeront les idées de Bowlby et Ainsworth mettront en évidence les relations entre le schème d'adaptation du nourrisson et le risque de **troubles psychopathologiques** ultérieurs. Les troubles de l'attachement (c'est à dire la présence d'un schème insécure) ne sont pas synonymes de psychopathologie ultérieure mais sont une base de fragilité et de vulnérabilité comparativement aux enfants dits « sécurés » qui sont mieux armés pour affronter les situations psychologiques stressantes. (36)

Il a été décrit un continuum chez certains enfants entre un schème insécure, un comportement violent et/ou antisocial dans l'enfance et l'adolescence puis l'apparition de psychopathologies à l'âge adulte. A titre d'exemple, pour la maltraitance infantile, des études observationnelles retrouvent un schème désorganisé chez 80 % des enfants/adolescents maltraités et seulement 15 % de schème sécure. Le schème sécure permet en effet la réponse fuite-combat lors de l'exposition à un danger, qui n'est pas intégrée dans le schème désorganisé.(41)

D'autres psychopathologies telles que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles addictifs, les troubles dissociatifs (schizophrénie), les troubles envahissants du développement ou troubles du spectre autistique semble être en lien avec des schèmes insécures chez les enfants.(36)

Pendant la maturation cérébrale durant l'enfance puis l'adolescence ces co-morbidités psychiatriques évolueront au contact des différentes substances addictives rencontrées. Elles pourront alors occuper plusieurs fonctions (anxiolytique, récréative, lien social...) et renforcer l'attachement à ces substances. (34,35)

Chez l'adulte, on décrit depuis quelques années des associations entre troubles psychiatriques et troubles addictifs. Cette co-occurrence d'un trouble psychiatrique avec une pathologie addictive est appelée **pathologie duelle** : selon les études épidémiologiques récentes près d'un tiers des personnes ayant un trouble mental présente une pathologie duelle, et près de la moitié des personnes ayant une pathologie addictive présente une pathologie duelle.(35)

Cette évolution est très variable et fluctuante d'un enfant à un autre, les figures d'attachement évoluant à partir de l'âge de 5 ans vers les **pairs** (enfants, adolescents) et les **figures d'autorité** (professeur, éducateur, famille...). La plupart des enfants trouvent dans leur environnement social des figures d'attachement sécurisées leur permettant d'évoluer de façon favorable.(36)

Il est décrit chez l'adulte 4 schèmes adaptatifs : sécurisée (56%), anxieux-soucieux (17%), distant-évitant (27%) et, comme pour l'enfant, un 4ème schème pouvant être présent de façon concomitante aux autres, le schème désorganisé (21%).(42)

En complément de cette approche théorique pédopsychiatrique du développement psychique de l'enfant permettant d'appréhender la genèse des troubles addictologiques sera développé par Donald Winnicott le concept « d'objet transitionnel », réceptacle psychique de l'enfant pour faire face aux angoisses du monde et permettre son exploration en état de sécurité psychique.

b) Objet transitionnel et concept de « Mère suffisamment bonne »

Donald Winnicott (1896-1971) est un pédopsychiatre britannique qui appartenait au groupe des indépendants, dont faisait partie le médecin et psychanalyste **Mickael Balint**. Il a théorisé les notions d'aire et d'objet transitionnel qui se jouent dans la relation mère-enfant.

L'**aire transitionnelle** peut être synthétisée comme étant l'aire de jeu et de créativité nécessaire aux expériences fondamentales et à la maturation psychique du nourrisson.(43)

L'**objet transitionnel** est un objet représentant la présence rassurante qui s'occupe de l'enfant (son caregiver principal). Il est présent dès le 4ème mois de vie et peut être de nature et forme très variée (doudou, vêtement, jouet...). Cet objet transitionnel joue plusieurs rôles dans la maturation psychique de l'enfant : d'un statut d'omnipotence des premiers mois sans distinction du moi par rapport aux autres (arrivée du sein dès les premiers pleurs, caresses lors des cris...), il permet l'apprentissage progressif de la frustration (attente de la nourriture, du changement de couche, de la réassurance auprès de l'objet transitionnel dans le landau).(43)

Le **phénomène transitionnel** opère entre 4 et 12 mois, il consiste en une zone d'expérience intermédiaire entre l'érotisme oral (la satisfaction des désirs) et l'objet transitionnel. Il permet au niveau de la maturation psychique la désillusion du réel sur l'imaginaire avec le passage du subjectif vers l'objectif (désir d'une tétée chaude et douce mais réalité d'un ours en peluche froid et rêche) tout en conservant son statut protecteur contre l'angoisse dépressive de perdre le caregiver principal (la mère). Cet objet transitionnel est également appelé objet précurseur, ou encore primaire, dans le sens où il permet une transformation de l'individuel au culturel et la distinction du soi et du non-soi. Il permet par la validation de l'expérience l'émergence de l'identification propre de l'enfant (son identité) et par la non-validation de l'expérience l'émergence de l'existence de l'autre (l'altérité). Ce clivage permet la socialisation (travaux d'**Hélène Stork**) en établissant une valeur entre les relations proximales et les relations distales (moi, l'objet transitionnel, les autres).(43)

Le concept de « **mère suffisamment bonne** » (good enough mother) découle de ce principe : la validation d'une expérience par la mère sera intégrée comme élément positif par l'enfant et contribue au développement du moi (**self**), la non-validation d'une expérience (le non) sera intégré comme du non-moi (**faux-self**) et contribue à l'adaptabilité à l'environnement et la reconnaissance de l'altérité. Cette maturation psychique est essentielle à la lutte contre les angoisses liées à l'immersion dans le monde réel et la perte de l'omnipotence primitive. Ce développement du faux-self aurait une haute importance dans le développement du potentiel intellectuel en ayant comme fonction de lutter contre le chaos du réel, et le risque d'auto-destruction qu'induit l'angoisse du réel. Diverses pathologies psychiatriques (psychoses infantiles, schizophrénie...) partagent comme spécificités la faiblesse d'utilisation des symboles, l'angoisse que génère le chaos du réel sans ce partage de symboles et le flou dans la distinction du moi et du non-moi.(44)

c) Intérêt pour la pratique clinique

En **pratique clinique**, il convient pour le praticien de s'intéresser aux **interactions** de la dyade parent-enfant dès la naissance pour pouvoir encourager au mieux les parents à favoriser l'attachement avec leur enfant. Cet attachement passe par une réponse appropriée aux besoins de l'enfant (le changer lorsqu'il est sale, le nourrir lorsqu'il a faim, le coucher lorsqu'il a sommeil) ainsi qu'une réassurance des craintes

de l'enfant (caresses, chansons, etc. lors des pleurs). Le praticien peut rassurer les parents sur la normalité de ces phases de « cageolage » auprès de leur enfant (un enfant cageolé ne sera pas un enfant plus intolérant à la frustration en grandissant, bien au contraire) et peut également rassurer les parents sur les compétences de leur enfant pour les guider au mieux lors de cette phase d'attachement. (36)

L'observation du couple parent-enfant, puis parent-adolescent doit se faire sur le long-terme et il est important de s'intéresser à l'histoire de couple et de la famille de l'enfant, les schèmes d'attachement ayant également une part de transmission sociale dans un habitus donné.(36)

Enfin, la notion d'objet transitionnel permet de mieux comprendre la place qu'occupent certaines addictions dans la vie du patient, en réponse à une angoisse ou une difficulté du réel (rôle de la « cigarette doudou » rapporté par les patients fumeurs).

3.2.2. Données neurophysiologiques

a) Développement neurologique

Embryologiquement, le développement synaptique commence à partir du 4ème mois de vie in utero.(34)

Le **premier cerveau**, dénommé reptilien, est mature à la naissance. Il comprend le tronc cérébral et le cervelet et traite principalement les fonctions sensorielles instinctives.(34)

Le **second cerveau**, appelé mammifère, se développe de la naissance à l'âge de 7 ans. Il comprend les aires associatives, corticales et le système limbique. Il est chargé du contrôle analogique des sensations perçues par le cerveau reptilien, intégrées via l'hypothalamus puis confrontées à la mémoire émotionnelle (amygdale) et procédurale (hippocampe). Ce contrôle analogique est modulé par l'environnement éducatif et culturel des caregivers (parents, famille) puis caregivers de substitution (école). (34)

Le **troisième cerveau**, nommé humain, se développe de l'âge de 7 ans à l'âge de 25 ans. Il comprend les aires pré-frontales et sus-orbitaires. Il est chargé du contrôle cognitif des informations du cerveau mammifère et leur donne une valeur mentale particulière appelée « **saillance** » permettant la planification et l'organisation des désirs en projets. Il existe une différence de maturation de ces 3 cerveaux à l'adolescence avec une amygdale fonctionnelle mais un cortex pré-frontal en développement,

rendant compte de la plus grande sensibilité des adolescents aux récompenses et désirs par rapport au sens attribué à ses sensations. (34)

Le phénomène de **synaptogenèse**, décrit initialement en 1949 par Hebb, rend compte des phénomènes de plasticité neuronale et d'apprentissage en partant du postulat qu'une coïncidence de fonctionnement entre 2 neurones renforce leur activité et favorise la croissance métabolique de l'un vers l'autre. De nombreuses observations et études par la suite ont validé ce postulat et montré l'existence d'une synaptogenèse à court et long terme. Cette dernière est actuellement considérée comme le substratum morphologique des capacités d'apprentissage et de mémoire, sous la dépendance des neurotransmetteurs GABAergiques, Glutamatergiques et du circuit de la récompense.(35)

b) Circuit de la récompense

Le circuit neurologique de la récompense est un système synaptique et de réseau neuronal ayant pour fonction de maintenir la survie et développer l'adaptation à l'environnement. Il régule notamment les fonctions exécutives (contrôle inhibiteur, prise de décision, saillance), la mémoire (conditionnement, habitude), le conditionnement, la motivation, l'humeur (réaction au stress, sensation de plaisir) et l'interoception (perception des perturbations internes de l'organisme). (35)

Il part de l'hypothalamus au niveau de l'**aire tegmentale ventrale** (ATV) du circuit mesocorticolimbique et se poursuit dans le cortex frontal, les aires associatives et limbiques, l'amygdale, l'hippocampe, le système moteur pyramidal et extra-pyramidal (figure 9). Son principal carrefour est le **noyau accumbens** où se situent les terminaisons synaptiques **Dopaminergiques** des neurones de l'ATV, sous la dépendance d'interneurones GABAergiques, opioïdiques et des endocannabinoïdes. Le neuromédiateur responsable de la sensation de plaisir est la Dopamine, physiologiquement libérée lors de stimuli naturels tels que l'alimentation ou la reproduction.(35)

Il existe un renforcement positif de type Pavlovien avec indices contextuels, encore appelé **conditionnement**, avec renforcement de la sécrétion de Dopamine lors de l'exposition aux signaux associés (exemple du chien de Pavlov qui salive en entendant la cloche sonner) et la création de boucles synaptiques dans le cerveau en dehors du contrôle frontal. De façon physiologique cette plasticité neurologique est à l'origine des phénomènes d'**apprentissage**. De même, l'exposition à des sensations

négatives telles que le **manque** (sensation douloureuse de sevrage avec dépression anxieuse centrale) ou encore le **craving** (besoin irrésistible de consommer) renforce ce mécanisme d'hyperstimulation Dopaminergique. Cette dernière se produit via l'action de certains neuromédiateurs tels que la Cholecystokinine, la Dynorphine, la Nociceptine, la Noradrénaline, le neuropeptide Y, les endocannabinoides, la vasopressine ou encore le Corticotropin releasing factor entraînant une hypervigilance (aires frontales, amygdale et hypothalamus). Cette hypervigilance avec augmentation de la sensation de stress et d'interoception diminue les mécanismes d'apprentissage à long terme et favorise les phénomènes de **compulsion** (consommation effrénée de substances hédoniques, où seul compte le plaisir en dépit des conséquences).(35)

Il existe donc, à terme, un hypofonctionnement cortical et frontal en association avec un hyperfonctionnement amygdalien. C'est cette même configuration qui se retrouve à l'adolescence (hyperfonctionnement amygdalien en regard du contrôle frontal au vu de leurs maturations respectives), conduisant à une recherche de prise de risque et de récompense, les rendant également plus vulnérables aux effets des drogues. A cela s'ajoute également l'effet propre des drogues sur la synaptogenèse. En effet, à l'adolescence se produisent des phénomènes de **myélinisation** (augmentation de la masse et du volume de substance blanche), **production** intensive de synapses puis **élagage** progressive des synapses sérotoninergiques et dopaminergiques en fin d'adolescence rendant le cerveau particulièrement sensible à toute modification de sa plasticité. De plus, les substances addictives sont responsables d'une « mémoire pathologique » avec persistance de souvenirs biochimiques cérébraux, encore appelée **engrammes**, qui produisent des liens synaptiques erronés entre les différentes structures cérébrales. Ces engrammes rendent compte des phénomènes de rechute lors de reconsommation ou ré-exposition contextuelles (lieux, personnes) au produit.(34,35)

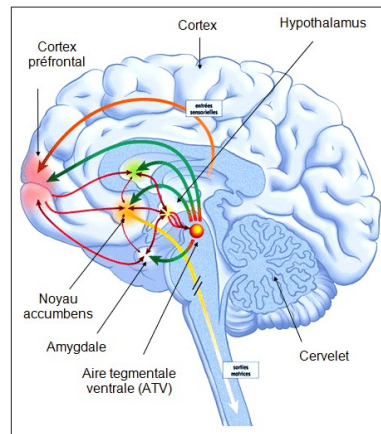


Figure 9 : Schéma du circuit neurologique de la récompense (issu de <https://www.bio-top.net/La%20douleur/Douleur.htm>)

3.2.3. Vulnérabilités génétiques, épigénétiques et environnement

Il existe dans les phénomènes de dépendance une interaction des facteurs génétiques, épigénétiques et de l'environnement. Ces interactions sont complexes à analyser, du fait des intrications les unes dans les autres, les habitudes familiales étant à la fois génétiques et environnementales.

Néanmoins, les différentes études sur l'addiction à la nicotine, à l'alcool ou aux autres drogues a retrouvé une hérédité **génétique** à hauteur d'environ 50 % dans la variance du risque à développer une addiction. De nombreuses mutations ont été décrites, impliquant notamment les molécules régulant l'activité des neurotransmetteurs (synthèse, récepteurs, transporteurs). (35)

Au niveau **épigénétique**, d'autres études animales ont montré des phénomènes de méthylation de l'ADN ou de modification des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation) sous l'effet des différentes drogues. Ces phénomènes seraient d'autant plus important lors de l'exposition in utero ou lors de l'adolescence aux substances addictives.(35)

Au niveau **environnemental**, des études animales ont montré une proportionnalité entre la carence de soins maternels reçus pendant l'enfance et le développement d'addictions. De plus, un enrichissement sensoriel et affectif chez l'animal prévient le développement d'addictions, même en présence de gènes de vulnérabilité.(34)

Ainsi donc les phénomènes d'addictions sont des mécanismes complexes dépendants d'une interaction entre un individu et son histoire personnelle, un contexte de vie donnée et l'expérimentation d'une

substance psychoactive, s'inscrivant dans une chronicité et ayant des répercussions sur la vie quotidienne de l'individu. Devant la complexité d'un tel accompagnement de nombreux soignants se désintéressent de l'addictologie, alors que ce domaine représente un enjeu majeur de santé publique.

3.3. Réduction des risques

3.3.1. Concept de réduction des risques

La notion de réduction des risques par réduction de consommation a émergé dans le champ de l'accompagnement addictologique dans les années 1980. Elle a été introduite par Mickael Russel en 1974 dans le cadre de l'accompagnement tabacologique et peut être résumée par « *safer smoking, with realistic goals* », un tabagisme plus sûr avec des buts réalistes. Cette notion de réduction des risques a été développée pour les patients utilisateurs de drogues de synthèse initialement (auteurs britanniques principalement) et s'est progressivement intégrée dans les pratiques françaises avec l'obtention d'un statut légal en 2004. (26) Elle s'est ensuite étendue à d'autres domaines, comme la consommation d'alcool, de tabac, les addictions comportementales, ainsi que dans d'autres domaines de la santé (réduction pondérale, augmentation de l'activité physique quotidienne...).

3.3.2. Perception du concept de réduction des risques par les médecins généralistes à travers l'addiction aux opiacés

De part sa place centrale dans le réseau de soin, son rôle prépondérant en matière de prévention primaire et secondaire et l'importance de la relation thérapeutique au long cours, le médecin généraliste est un acteur essentiel de la santé publique et individuelle.

Une étude épidémiologique de 2007 estimait que moins de 1 % de la population française vivait à plus de quinze minutes d'un généraliste.(45) Une étude plus récente de 2016 rapportait qu'il y avait 132 généralistes pour 100 000 habitants, quand il y avait 118 autres spécialistes médicaux/100 000 habitants.(46)

Concernant l'addiction aux opiacés et les traitements de substitution aux opiacés (TSO), 49.2% de médecins généralistes s'occupent de patients avec une addiction à l'héroïne avec 87.2% de prescription

de TSO dont 76.9% de buprénorphine et 23% de Methadone. Les médecins généralistes s'occupant de ces patients reçoivent en moyenne 1,8 patients usagers de drogues intra-veineuse par mois.(47)

Depuis 1994 existe en France le programme d'échange des seringues stériles (PES) qui consiste à l'échange en pharmacie d'officine de seringues destinées à l'injection intra-veineuse usagées pour des seringues stériles (STERIBOX®), dans une optique de réduction des risques infectieux. Grâce à ce programme et aux TSO les médecins généralistes se sentent plus impliqués dans le parcours de soin des patients addicts. Ils craignent cependant le mésusage des TSO, la banalisation de cette addiction, ils sont demandeurs d'une proximité aux lieux de sevrage (CAARUD, Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues, et CSAPA, Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), d'un accès facilité à la Méthadone et l'édition de recommandation en cas de mésusage aux TSO.(48,49)

Ces deux dispositifs renforcent également le lien avec les pharmaciens d'officine : la plupart trouvent cette démarche positive, malgré un manque de temps, de rémunération, de formation et aimeraient plus de communication avec les autres professionnels de santé. De plus, ils craignent cette nouvelle patientèle peu commune du fait d'un manque d'expérience, même si le dispositif d'échange de seringues stériles et de délivrance de TSO permet un contact médical pour une population qui, d'ordinaire, consulte peu et donc un vecteur potentiel d'accès aux soins et au système de santé. Les études retrouvent en moyenne que 85 % des pharmaciens d'officine reçoivent au moins 1 patient usager de drogues intra-veineuses par mois et 75 à 80 % de délivrance de Buprénorphine pour les TSO.(47,50)

3.3.3. Réduction des risques en tabacologie

L'arrêt de l'exposition au tabac est bénéfique, quelque soit l'âge. Une cohorte américaine de 160 113 patients a montré que les plus de 70 ans fumeurs avaient trois fois plus de risque de décès non spécifique (cancérologique, cardiovasculaire, infections...) que les non-fumeurs (Hazard Ratio = 3,18 ; IC95 = 3,04-3,31). Dans cette étude, l'arrêt de tabac entre 30 et 39 ans réduisait le risque de mortalité de 60 %, l'arrêt entre 40 et 49 ans réduisait ce risque de 50 %, entre 50 et 59 ans de 30 % et entre 60 et 69 ans de 23 % (Hazard Ratio = 0,77 ; IC95 = 0,73-0,81).(51)

Le sevrage total en tabac, bien qu'étant le principal objectif à obtenir en terme d'impact sur la morbi-mortalité à court et long-terme, reste difficile à obtenir puisque seulement 1 à 3 % des fumeurs ayant entamé un processus de sevrage ont réellement arrêté de fumer à 1 an .(52)

a) Effet dose-dépendant et effet durée-dépendant

Les récentes études ont confirmé l'effet dose-mortalité et dose-morbidité cardiovasculaire et carcinologique de la consommation tabagique, et ce à partir de 1 cigarette par jour. Il existe une augmentation exponentielle de ce risque de 1 à 5 cigarettes par jour, puis une augmentation linéaire en fonction du nombre de cigarettes (courbe en J, figure 10). Les données retrouvent un risque relatif d'évènements cardiovasculaires de 1.5 dès le seuil de 1 cigarette par jour.(53)

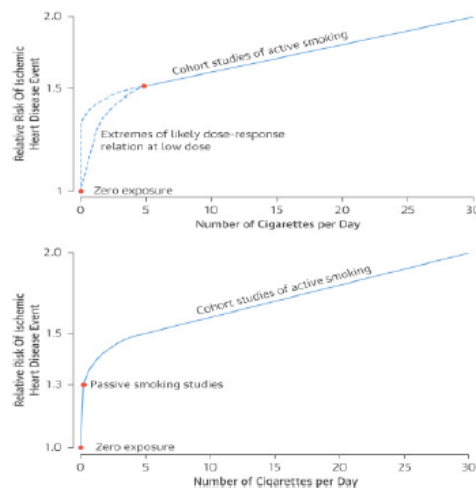


Figure 10 : Courbes en J représentant l'augmentation exponentielle puis linéaire du risque chez les patients coronariens en fonction de la consommation de tabac. (26)

Une cohorte norvégienne a suivi pendant 32 ans la mortalité coronarienne et carcinologique de 42 700 fumeurs. Elle retrouve les résultats des autres études avec une augmentation linéaire de la morbi-mortalité cardiovasculaire et carcinologique en fonction de l'intensité de consommation tabagique, avec notamment un risque accru de cancer broncho-pulmonaire chez la femme (OR de 5,03) pour une consommation de 1 à 4 cigarettes par jour, et de cancers broncho-pulmonaires chez l'homme et la femme (OR de 11,3 et 11,85 respectivement) pour une consommation de plus de 5 cigarettes par jour (figure 11).(54)

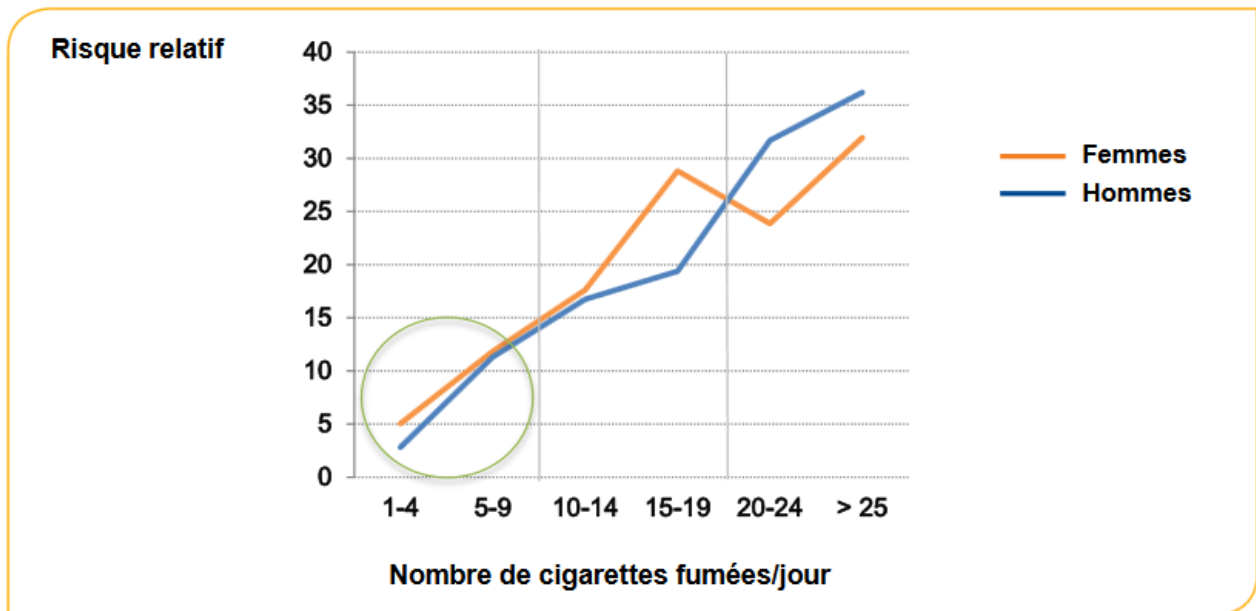


Figure 11 : Risque relatif de mortalité globale chez les sujets fumeurs par comparaison aux sujets non-fumeurs en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour(22)

b) Réduction de consommation

Concernant l'efficacité de la réduction de consommation de tabac, les résultats sont plus difficiles à interpréter : en effet la toxicité du tabac durée-dépendante semble plus importante que l'effet dose-dépendant au vu des résultats d'études de ces dernières années. (55-57)

L'étude de Godtfredsen et al (2005) a retrouvé une diminution de 27 % du nombre de cancer du poumon pour une diminution de consommation de tabac moyenne de 62 %.(58)

Une autre étude plus récente a retrouvé une réduction de 13 % de cancer du poumon pour une réduction de >50 % de consommation, avec un OR de 0,81 (Ic 0,74-0,88).(59) Il existe en effet dans le phénomène de consommation de tabac un hiatus entre la durée et la dose de tabac consommé, notamment pour le développement des adénocarcinomes bronchiques. Le risque statistique est multiplié par 2 quand la consommation de tabac est multipliée par 2, mais ce même risque est multiplié par 20 quand la durée de consommation est multipliée par 2.(60) Les auteurs avancent l'hypothèse d'un effet durée-dépendant avec des processus inflammatoires chroniques plus important encore que l'effet dose-dépendant dans la genèse des processus pathologiques carcinologiques et cardiovasculaires.

Le bénéfice de la réduction de consommation n'est pas simple à évaluer car, même avec un accompagnement d'aide au sevrage, les fumeurs peuvent adapter leur méthode d'extraction de nicotine en modifiant leur façon de fumer (phénomène d'autotitration) et s'exposer ainsi, pour certains, à une plus forte concentration de toxiques liés à la combustion in fine. Les taux de cotinine plasmatique ont été mesurés comme identiques entre les fumeurs et les patients en cours de sevrage par traitements nicotiques substitutifs.(26)

3.4. Accompagnement thérapeutique

3.4.1. Caractéristiques et pratiques des médecins généralistes vis-à-vis du tabagisme

On estimait lors du Baromètre santé de 2009 que 94,5% des médecins généralistes s'intéressent au sevrage tabagique de leurs patients, seuls ou au sein d'un réseau. Parmi ces médecins généralistes, 34 % se servaient d'un questionnaire standardisé pour le repérage de l'addiction tabagique. (47)

Les médecins généralistes s'intéressant au sevrage tabagique de leurs patients au cours de la consultation médicale sont le plus souvent des femmes (OR 1,5, IC 95 % 1,2-1,8) de moins de 40 ans (pour la tranche d'âge 40-50 ans : OR 0,7, IC 95 % 0,5-1 et pour la tranche d'âge > 50 ans : OR 0,6, IC 95 % 0,4-0,7), appartenant à un réseau d'addictologie (OR 1,8, IC 95 % 1,2-2,6), ayant des facilités à aborder la question de l'addiction avec les patients (OR 1,4, IC 95 % 1,1-1,9) et persuadés du rôle primordial du médecin généraliste dans la prise en charge des addictions (OR 1,6, IC 95 % 1,3-2,1). (47) Parmi les médecins généralistes prenant en charge les patients pour un problème d'addiction au tabac, 78,1 % les prenaient en charge seuls, 16,4 % en lien avec des structures d'addictologie pré-existantes et 5,5 % adressent exclusivement leurs patients à des structures. Parmi les médecins généralistes ayant vu plus de 3 patients dans les 7 derniers jours pour une problématique de sevrage tabagique, il était retrouvé les caractéristiques suivantes : avoir plus de 40 ans (OR 1,9, IC 95 % 1,2-2,9), exercer en agglomération parisienne (OR 1,9, IC 95 % 1,3-2,7), effectuer plus de 20 actes par jour (OR 1,6, IC 95 % 1,2-2,1), n'exerçant pas en cabinet de groupe (OR 0,8, IC 95 % 0,6-1,0), prenant plus de 10 % de patients bénéficiaires de la CMU (OR 1,4, IC 95 % 1,1-1,8) et abordant facilement la question du tabac (OR 1,8, IC 95 % 1,4-2,4).(47)

Dans une étude de 2015 aux Etats-Unis portant sur 1253 médecins généralistes ayant été informés du Guideline des 5 A pour la réduction de consommation de tabac (Ask, Advise, Assist by Any means, Arrange follow-up), 97,1 % déclaraient poser la question du tabac en consultation (Ask), 98,6 % conseillent leurs patients sur l'importance d'un sevrage ou d'une réduction de consommation (Advise), 98,3 % les aident à réduire leur consommation par différents moyens (Assist by Any means, médicamenteux ou non) mais seulement 48 % leur proposent des consultations de suivi (Arrange follow-up).(61)

Dans une étude observationnelle de 2003 il a été retrouvé comme répartition de prescription : 53% de prescription de patch nicotinique, 19.2% de prescription de varénicline ou bupropion, 7.7% d'arrêt sans traitement substitutif nicotinique, 2.9% de prescription de réduction de consommation progressive, 2.4% de psychothérapie, 0.9% de gommes nicotiniques et 0.5% d'homéothérapie.(62)

3.4.2. Traitements pharmacologiques dans l'addiction au tabac

Afin d'aider à ce sevrage, depuis une trentaine d'années sont disponibles sur le marché pharmaceutique des traitements nicotiniques substitutifs (TNS) sous forme de patchs, gomme à mâcher, comprimés ou sprays buccaux qui ont montré une efficacité sur l'abstinence tabagique d'au moins 6 mois (RR 1,58, IC 95 % 1,5-1,66).(18,26)

Une méta-analyse de 2015 portant sur 3081 patients a retrouvé un OR de 1,75 (1,44-2,13) pour l'efficacité des TNS contre placebo à la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % par rapport à la consommation initiale et de 1,87 (1,43-2,44) pour le sevrage tabagique.(63)

Dans le détail, cette même méta-analyse donne comme résultats :

- Gomme nicotinique VS placebo (1404 patients) : réduction de consommation de plus de 50 % OR 2,5 (1,57-4,00) et sevrage OR 2,38 (1,46-3,89)
- Spray nicotinique VS placebo (829 patients) : réduction de consommation de plus de 50 % OR 3,39 (1,70-6,77) et sevrage OR 1,90 (1,13-3,20)
- TNS au choix VS placebo (848 patients) : réduction de consommation de plus de 50 % OR 1,40 (1,11-1,75) et sevrage OR 1,56 (1,04-2,33)

Une récente étude clinique de grande ampleur randomisée, contrôlée, en double aveugle de 2016 portant sur 8 144 patients dans 16 pays différents a retrouvé comme Odds Ratio pour le sevrage tabagique :

- Varénicline VS placebo : OR 3,61 (3,07-4,24)
- Bupropion VS placebo : OR 2,07 (1,75-2,45)
- TNS sous forme de patch de nicotine VS placebo : OR 2,15 (1,82-2,54)(64)

De façon combinée (traitements nicotinés et varénicline ou bupropion par exemple) ces traitements sont plus efficaces qu'utilisés seuls (OR 1,43, IC 95 % 1,08-1,91).(18)

Le bupropion, antidépresseur inhibiteur de la recapture de NorAdrénaline, Sérotonine et Dopamine, est plus efficace que le placebo (OR 1,94, IC 95 % 1,72-2,19) mais moins efficace que la varénicline, agoniste $\alpha 4\beta 2$ aux récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (OR 1,75, IC 95 % 1,52-2,01).(18)

La cytisine, peu utilisée en Europe et non commercialisée en France, est supérieure au placebo (RR 3,29, IC 95 % 1,84-5,90) et aux autres traitements nicotiques substitutifs mais présente plus d'effets indésirables.(18)

De nombreux fumeurs n'adhèrent cependant pas longtemps à ces dispositifs, et seulement 1 à 3 % des fumeurs à 1 an ont réellement arrêté de fumer.(52)

Il a été observé une chute des ventes de ces produits en 2014 avec l'arrivée massive sur le marché de la cigarette électronique (figure 12). On observe cependant une nouvelle augmentation des ventes de ces produits, probablement par l'action combinée des projets de santé publique (mois sans tabac, augmentation du prix de vente du tabac), de l'élargissement des prescripteurs possibles de TNS (sage-femme, kinésithérapeute, dentiste, infirmiers) et de l'augmentation du remboursement de ces produits sur prescription (forfait de 150 euros par an depuis 2016, puis remboursement à 65 % par la sécurité sociale à partir de Janvier 2019).(4)

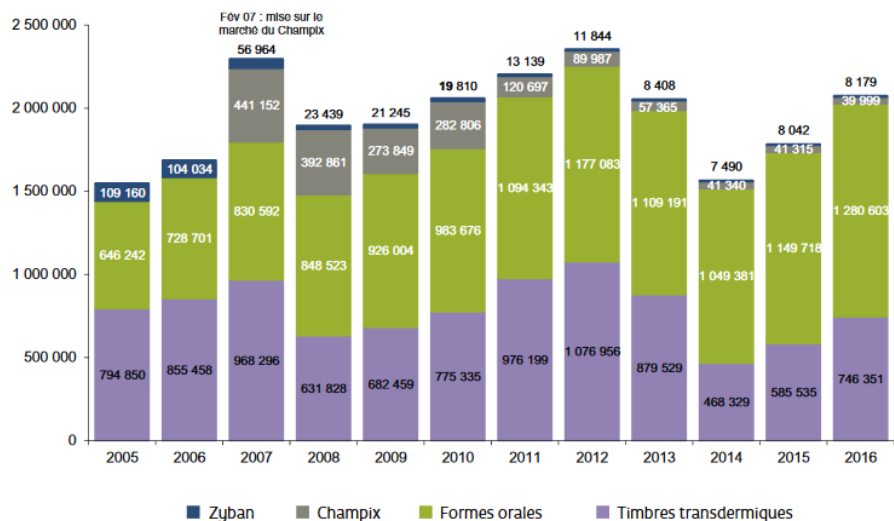


Figure 12 : Vente de traitements pour l'arrêt du tabac, en équivalent « nombre de patients traités », issu de OFDT, Tabagisme et arrêt du tabac en 2016(4)

3.4.3. Traitements non pharmacologiques dans l'addiction au tabac

a) Psychothérapies

Diverses psychothérapies, dont les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et entretiens motivationnels permettent au fumeur de comprendre la genèse de cette triple association (substance, individu et contexte) et, progressivement, de pouvoir devenir acteur de sa prise en charge en opérant une révolution interne de son rapport à la substance. Le but de telles psychothérapies est d'aider le patient à retrouver une estime de soi, un sentiment de sécurité et de remplacer son attachement à la substance par d'autres attachements moins délétères pour sa santé.(65)

Le conseil minimal par repérage précoce-intervention brève augmente le taux de sevrage de 1 à 3 % supplémentaires. L'intervention brève a été défini par Slama en 1995 et consiste à demander au fumeur : « Souhaitez-vous arrêter ? » et, si oui, à aider le fumeur dans sa démarche de sevrage (prescription de TNS, remise de brochure...)(66)

Un récent article de la revue Exercer de Médecine Générale propose l'accompagnement suivant pour le suivi des pathologies addictives en soins primaires (cf encadré ci-dessous).(34)

1) Prévention primaire

- **Repérer précocement les vulnérabilités** : troubles des interactions mère-enfant, place du père, environnement familial ou scolaire (caregivers de substitution), drames familiaux (séparation, recomposition, décès, violences), discordances éducatives durables, déménagement, mésestime, harcèlement scolaire, ruptures sentimentales et amicales.

→ Intervention minimale du médecin généraliste : permettre à chacun de nommer la situation, exprimer son ressenti et aider l'enfant à se repérer dans ses situations. Utilisation possible du questionnaire BITS (Brimade, Insomnie, Tabac, Stress) chez l'adolescent et de l'acronyme CPIRE (cumulé, précoce, intense, répété, excluant) pour évaluer la gravité de la situation.

- **Valoriser les facteurs de protection** : estime de soi (favorisée par la valorisation précoce de toute réussite), sentiment d'auto-efficacité, bonne image corporelle, capacités d'adaptation, savoir refuser, bien communiquer, gérer son stress et ses humeurs (contrôle de la frustration et de l'impulsivité, enrichissement de l'environnement émotionnel et des représentations mentales des émotions).

→ Souligner ces différents points positifs, guider la gestion parentale des caprices et le soutien à l'imaginaire et aux capacités créatrices.

- **Retarder l'exposition** aux produits, de la vie fœtale à l'adolescence, pour limiter le risque de sensibilisation à un produit et l'entrée dans le phénomène de dépendance ultérieur

→ Explorer les fonctions de la substance (rencontrer des gens ? Dépassement de soi ? Apaisement ? Fuite de la réalité?) et modifier les représentations (perturbations neurologiques liées à l'addiction, l'altération de la conscience, perte de liberté liée au conditionnement ou perte de lucidité, modification du corps)

2) Prévention secondaire

- **Repérer et évaluer** : conséquences pathologiques de la consommation et comportement du patient face à cette addiction (questionnaires DETA pour l'alcool, Fagerstrom pour le tabac et CAST pour le cannabis) avec comme repères les 5 principaux items : usage le matin, quantité consommée, remarques des proches, impossibilité à cesser, troubles de mémoire, puis évaluation du niveau de l'addiction (score du DSM V) et la position du patient dans le processus de sevrage (cycle de Prochaska et Di Clemente cf figure 13 ci dessous)

- **Expliquer** : la douleur du **manque** (sevrage en milieu spécialisé et l'utilisation éventuelle de médicaments non spécifiques type benzodiazépines)

- le **stress** et la **souffrance psychique** : liés au retrait de la substance et au dérèglement des neurotransmetteurs (psychothérapies, associations de patients, anxiolytiques voire antidépresseurs, apprentissage des stratégies de réponse au stress type thérapies cognitivo-comportementales)

- le **conditionnement** : changer ses relations, éviter les signaux environnementaux liés à la consommation du produit, construire de nouvelles sources de satisfactions et de plaisirs (endogènes de préférence)

- **Choisir le médicament adapté** : initier la prescription ou poursuivre une prise en charge initiée en milieu spécialisé (ré-évaluer régulièrement)

- **Susciter et accompagner le changement** : association des psychothérapies aux traitements substitutifs, intervention brève répétée avec délivrance d'un conseil minimal et réalisation d'un entretien motivationnel

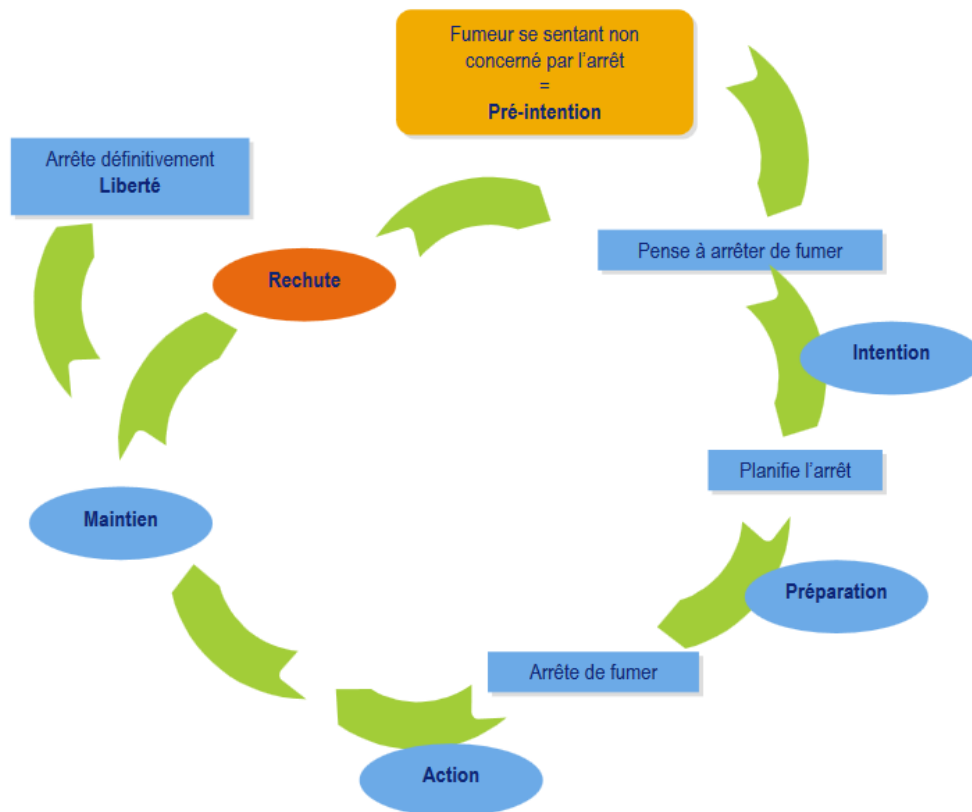


Figure 13 : Cycle de Prochaska et Diclemente pour évaluer la position du patient dans le processus de sevrage (67)

b) Médecines complémentaires

Les autres méthodes non médicamenteuses issues des médecines complémentaires (hypnose, acupuncture, homéopathie, relaxation...) ont été peu évaluées et leur efficacité pour le sevrage tabagique a été considérée comme équivalente à un effet placebo (environ 20 à 30%) par les différentes sociétés savantes scientifiques. Leur approche basée sur l'empathie et leur innocuité permet toutefois de les recommander aux patients qui le souhaite et participe de l'accompagnement global holistique recherché par ces derniers.(22,68)

3.4.4. Cigarette électronique

En 2003, un pharmacien chinois nommé Hon Lik conçoit la première cigarette électronique ultrasonique. (69) Le modèle de cigarette électronique avec vaporisation par résistance chauffante est breveté en 2009. Depuis 2006 sont commercialisées par de multiples entreprises privées des dispositifs de cigarettes électroniques. L'OMS répertorie environ 466 marques différentes de par le monde pour un marché

représentant approximativement 10 milliards de dollars US en 2015. Les Etats-Unis représentent 56 % du marché, le Royaume-Uni 12 % et l'Allemagne, la Chine, la France, l'Italie et la Pologne 21 % ensemble (soit 3-5 % chacun).(70,71)

Statut légal

Les cigarettes électroniques et l'ensemble de ses composants sont considérés en France comme des produits de consommation courante qui répondent aux obligations de la directive européenne 2014/40/UE. Ils ne peuvent être délivrés en pharmacie car ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne sont pas inscrits sur la liste des marchandises autorisées en officine. Leur vente ou promotion est interdite aux mineurs, et leur publicité est restreinte aux établissements de vente. Enfin, depuis le 1^{er} octobre 2017, son utilisation est interdite dans les établissements destinés à l'accueil, à la formation et à l'hébergement des mineurs, dans les moyens de transport collectif fermés et dans les lieux de travail fermés et couverts à usage collectif, avec une peine d'amende encourue de 150€. Il n'est pas interdit de vapoter dans les bureaux individuels et dans les espaces accueillant du public, à moins que le règlement intérieur de l'établissement ne l'interdise.(72)

Composition

Les cigarettes électroniques sont composées d'une batterie avec une puissance pouvant aller de 7 à 15 Watts, d'un atomiseur, d'un réservoir (cartouche) pour le liquide, aussi appelé E-liquide, et d'un embout d'inhalation (figure 14).(73)

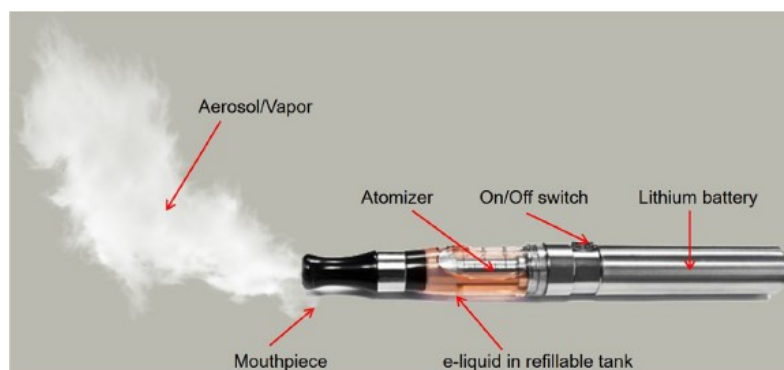


Figure 14 : Schéma de l'anatomie d'une cigarette électronique, Image issue de **Kaisara M. A. et al**, A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns, *Toxicology* 365 (2016)(73)

Batterie

Il existe 4 types de batteries : celles sans réglages (tension fixe à 3,7 V, le vapoteur modifie alors uniquement la résistance), celles avec réglage de tension, celles avec réglage de puissance et celles avec réglage de température. Modifier la puissance (selon la loi de Watt : $P = U^2/R$) permet de chauffer le liquide plus fort et libérer plus de vapeur, le vapoteur s'exposant alors à une concentration plus élevée de nicotine.(73)

Atomiseur

L'atomiseur est un composé électronique qui permet, en chauffant le liquide la cigarette électronique au alentour de 70°C, une aérosolisation du produit (figure 15). Un aérosol est défini comme un ensemble de particules fines, solides ou liquides, en suspension dans une phase gazeuse (le plus souvent : l'air). L'atomiseur (ou clearomiser) est composé d'un fil en Nichrome (alliage de Nickel et Chrome très souvent utilisé dans les systèmes de chauffage par résistance), Kanthal (alliage de Fer, Chrome et Aluminium) ou Inox (alliage de Fer, Carbone, Chrome et Nickel, plus ou moins Molybdène ou Titane suivant les propriétés mécaniques voulues) servant de résistance électrique, enroulé autour d'une mèche qui peut être, suivant les modèles, soit en fibres de Silice, de coton ou de grille de tamis (Mesh, en anglais). Cette mèche (aussi appelée bourre) a pour fonction d'amener le liquide de la cigarette électronique par capillarité auprès du fil de résistance pour qu'il soit chauffé et ainsi puisse être micronisé puis aérosolisé. Lorsque l'atomiseur et la cartouche forment un seul composé indissociable, il est alors appelé cartomiser. (73)

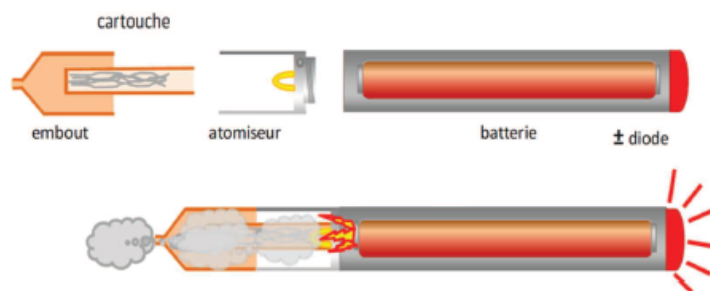


Figure 15 : Schéma du fonctionnement d'une cigarette électronique(75)

Cartouches

Le réservoir se présente sous la forme d'un cylindre en plastique, verre ou métal, et est soit à usage unique, soit à remplir par le haut ou par le bas selon les modèles. Ces réservoirs sont soit avec mèche, soit sans mèches (les Tank'), soit dits atomiseurs secs (dripping atomizer) lorsque le liquide n'est stocké que dans la mèche. Il existe une entrée d'air et une sortie pour la vapeur.(73)

E-liquide

Les cartouches de recharge de nicotine contiennent soit : 0 mg/mL, 5-6 mg/mL, 9-12 mg/mL ou 15-16 mg/mL. On distingue 3 différentes cigarettes électroniques suivant leur ordre d'apparition chronologique : 1) les cigalike, ressemblant à de vraies cigarettes, 2) les cigarettes-stylo et 3) les « mods », personnalisables avec des formes et couleurs variées, et à la puissance modulable (figure 16).(73)



Figure 16 : Schéma des 3 générations de cigarettes électroniques et de leurs caractéristiques respectives

Le liquide de recharge contient de la nicotine (<2%), du glycérol végétal et du propylène glycol en proportions respectives variables (> 85 % de l'E-liquid). Ces derniers sont des solvants se transformant en aérosol de gouttelettes lorsqu'ils sont chauffés au alentour de 70°C. Ces aérosols sont similaires aux nuages des machines fumigènes de l'industrie du divertissement.(74) Selon les liquides et les marques, on peut également retrouver par chromatographie et spectrométrie de masse des arômes naturels ou artificiels (2-12%) et quelques traces (<1%) d'éthanol, acétone, acroléine, 1,3-butadiène, cyclohexane,

diéthylène glycol, éthylène glycol, formaldéhyde, nor nicotine, myosmine, anabasine ou d'eau (<4%, figure 17). (75)

Le temps de persistance de l'aérosol de la cigarette électronique est de 11 secondes en moyenne dans l'environnement, contre 20 minutes en moyenne pour la fumée de cigarette.(76)

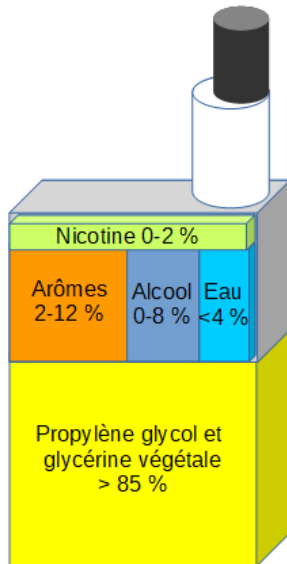


Figure 17 : Schéma de la composition de l'E-liquid, exprimée en pourcentages

Les particules aérosolisées mesurent environ 250 à 450 nm de diamètre, avec une concentration de 10^9 particules/cm³, ce qui est similaire aux propriétés des particules émises par le tabac.(77) Il a été retrouvé des particules de 1,03 µm de diamètre au niveau alvéolaire .(74)

Sur l'inhalation primaire sont retenus par le vapoteur exclusivement 94 % de la nicotine, 89 % du glycérol et 92 % du propylène glycol. De plus, il n'existe pas d'effet de vapeur secondaire avec la cigarette électronique, à la différence de la cigarette classique (85%). (78)

On peut retrouver dans les aérosols produits du glycérol, propylène glycol, nicotine et des traces d'acétaldéhyde, acétone, acroléine, formaldéhyde, N'-nitrosonornicotine (NNN), 4-(Méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), toluène et de métaux lourds (cadmium, cuivre, nickel, étain, plomb).(75)

La composition de l'air ambiant après utilisation de la cigarette électronique retrouve des traces négligeables de composés organiques (PAH, nicotine, glycols) comparativement à l'air ambiant après utilisation de la cigarette classique.(79)

Partie 2

Cigarette électronique : épidémiologie, sécurité, efficacité pour le sevrage et la réduction tabagique, représentations des professionnels de santé et des patients

Revue narrative de la littérature

Introduction

Le tabac est un problème majeur de santé publique avec près de 78 000 décès par an en France et de nombreuses pathologies associées, notamment cardiovasculaires, pulmonaires et cancérologiques.(13)

Depuis plusieurs années divers dispositifs d'aide au sevrage tabagique se sont développés : traitements nicotiques substitutifs, Varénicline, Bupropion, psychothérapies ou encore médecines alternatives, mais leur efficacité reste limitée. Ainsi, une méta-analyse de 2015 a retrouvé un OR de 1,75 (1,44-2,13) pour l'efficacité des traitements nicotiques substitutifs à la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % et de 1,87 (1,43-2,44) pour le sevrage tabagique VS placebo. (63)

Depuis 2006 ont été développés des dispositifs électroniques d'inhalation nicotinique sans combustion de tabac nommés « cigarettes électroniques », composées d'une batterie, d'un atomiseur, d'une cartouche contenant l'E-liquid et d'un embout buccal. L'E-liquid est composé de nicotine, propylène glycol et glycérol nécessaires à la création de l'aérosol (« vapeur de fumée »).(13)

La fédération française d'addictologie recommande une stratégie de réduction des risques lorsque le sevrage addictologique est difficile à atteindre.(26)

Dans une optique de réduction des risques en médecine générale face à l'addiction au tabac, ce potentiel nouveau vecteur thérapeutique qu'est la cigarette électronique paraît intéressant à plusieurs égards : moindre exposition théorique aux substances toxiques du tabac libérées lors de sa combustion, phénomène d'objet transitionnel appropriable et personnalisable par le fumeur, technologie évolutive plébiscitée par les fumeurs, s'étant développée en dehors du circuit du médicament habituel.

Les données relatives à son utilisation, en terme de sécurité et d'efficacité pour la réduction de consommation de tabac et les effets sur la santé commencent à émerger dans la littérature internationale et nationale.

Quelles sont les données actuelles de la littérature concernant la cigarette électronique et sa possible utilisation dans l'accompagnement addictologique de réduction des risques en Médecine Générale ?

Les objectifs de cette revue narrative de la littérature sont d'explorer :

- les données épidémiologiques sur l'utilisation de la cigarette électronique au sein de la population de fumeurs, souhaitant ou ne souhaitant pas réduire leur consommation ou arrêter le tabac
- l'efficacité de la cigarette électronique pour la réduction de consommation de tabac et pour le sevrage tabagique
- la sécurité de l'utilisation de la cigarette électronique
- les représentations des professionnels de santé et des patients sur la cigarette électronique

Matériel et Méthode

1 Design

Il s'agit d'une revue narrative de la littérature conduite par un investigateur unique, dont les résultats seront présentés selon les recommandations PRISMA 2009.

2 Sources de données

Les bases de données suivantes ont été interrogées entre Octobre 2016 et Avril 2018 : CISMef, PubMed, SUDOC, Cochrane, ScienceDirect, PsycINFO, Cairn avec les mots-clés et l'équation de recherche suivante : electronic cigarettes and (efficiency or harm reduction or toxicity).

Différents forums de vapoteurs ont également été explorés.

3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des documents dans cette revue narrative de la littérature sont :

- Contenu des documents : données épidémiologiques, études interventionnelles et observationnelles, données issues d'entretiens individuels ou focus-group, méta-analyses, avis d'experts, études expérimentales in vitro ou in vivo animales relatives à la cigarette électronique et portant sur l'un des sujets de la revue : sécurité, efficacité, représentations.
- Date de rédaction des documents : articles publiés entre 2000 et Avril 2018
- Pays : documents de tous pays d'origine

- Langue : anglophone ou francophone
- Types de documents : articles de revues d'études quantitatives et qualitatives, case-report, méta-analyses

4 Analyse des données et présentation des résultats

Les données seront analysées de façon thématique, puis synthétisées de façon qualitative (pas de méta-analyse), et les résultats sont présentés selon le plan suivant : épidémiologie, sécurité, efficacité et représentations.

5 Dispositions réglementaires

Aucune autorisation auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) ni du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'est prévue pour cette revue de la littérature, conformément à la loi Jardé du 5 Mars 2012 et de ses décrets d'application du 16 Novembre 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

Résultats

1 Identification et sélection des articles

Sur 288 articles identifiés, 253 étaient publiés dans les bases de données et 35 étaient publiés dans la littérature grise (thèses et rapports de congrès).

Sur ces articles identifiés, 117 ont été rejetés après lecture des titres car étant des doublons (n=14) ou non pertinents (n=103), puis 58 ont été rejetés après lecture du texte intégral, pour un résultat final de 113 articles inclus à cette revue narrative de la littérature.

Sur ces 113 articles inclus il a pu être identifié :

- au niveau épidémiologique : 8 études quantitatives,

- au niveau des questions d'efficacité et d'effets sur la santé : 3 méta-analyses, 22 études pré-cliniques biomédicales, 6 revues de la littérature et 44 études cliniques,
- au niveau sociologique : 30 études cliniques qualitatives (figure 18)

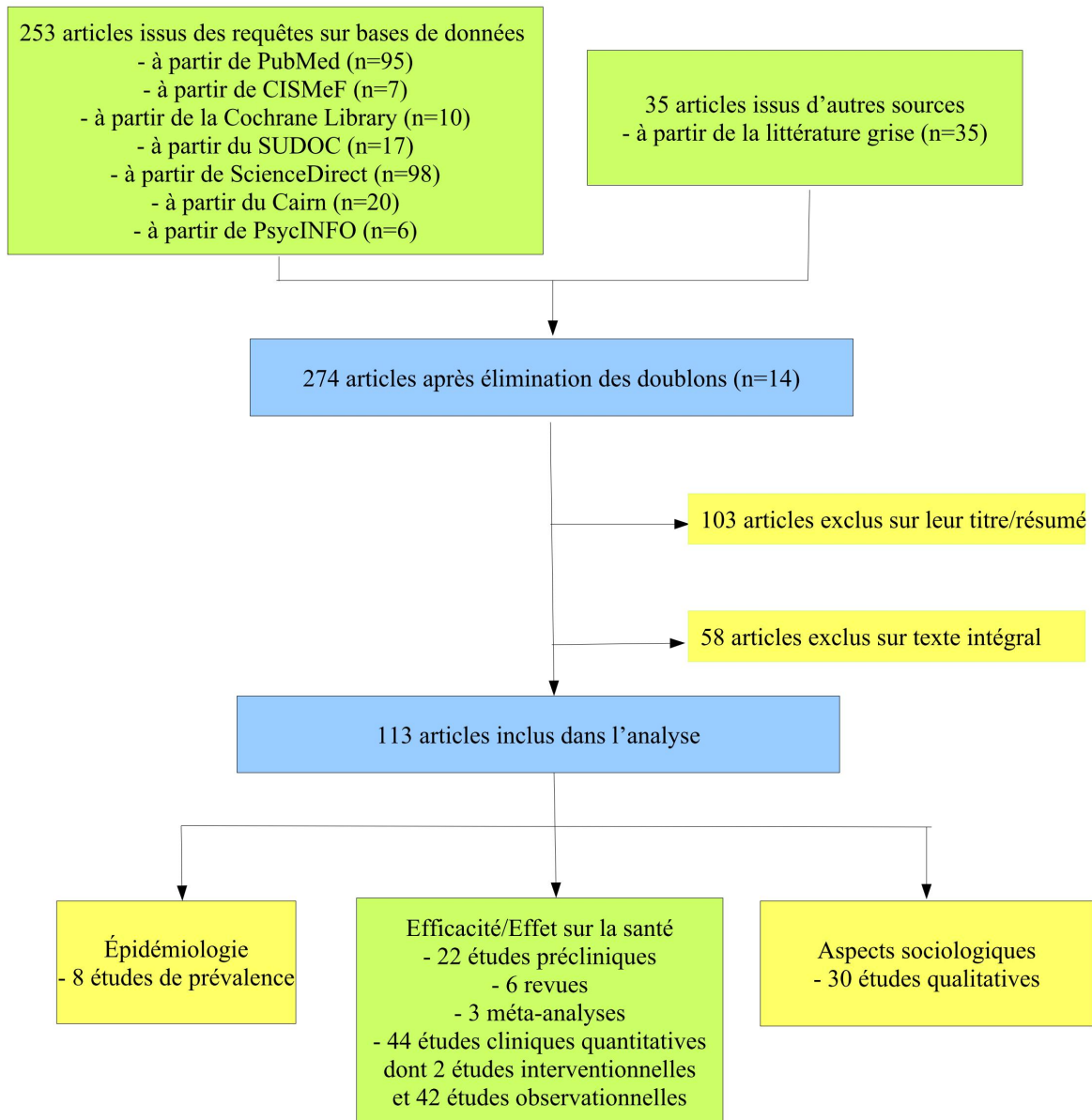


Figure 18 : Diagramme de flux des résultats de la revue de littérature

2 Épidémiologie

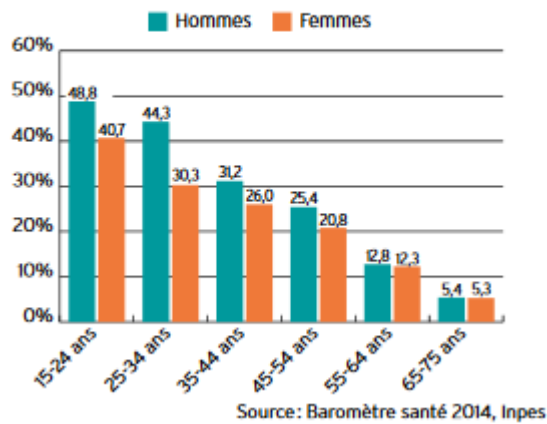


Figure 19 : Proportion d'expérimentateurs d'e-cigarette selon l'âge et le sexe

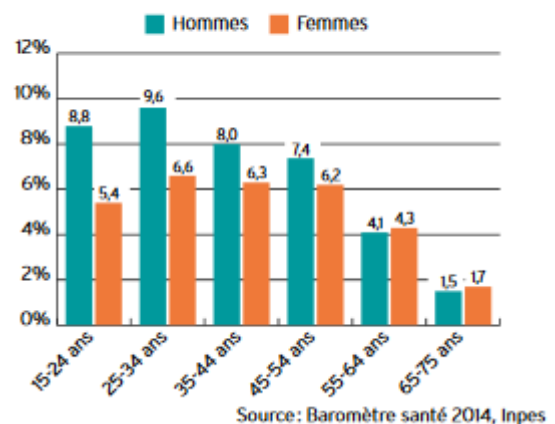


Figure 20 : Proportion d'utilisateurs d'e-cigarette selon l'âge et le sexe

Au niveau national, en 2017, 41,7 % des 15-75 ans ont déclaré avoir utilisé au moins une fois la cigarette électronique, 3,7 % continuent de l'utiliser dont 2,8 % quotidiennement.(12) Parmi les vapoteurs, 83,1 % sont fumeurs actuels et 15 % anciens fumeurs. Près de 80 % des vapoteurs déclarent avoir diminué leur consommation de tabac grâce à la cigarette électronique.(Figures 19,20 et 21)(80)

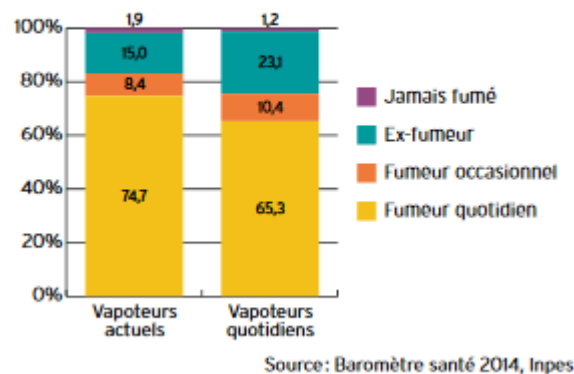


Figure 21 : Statut tabagique des vapoteurs

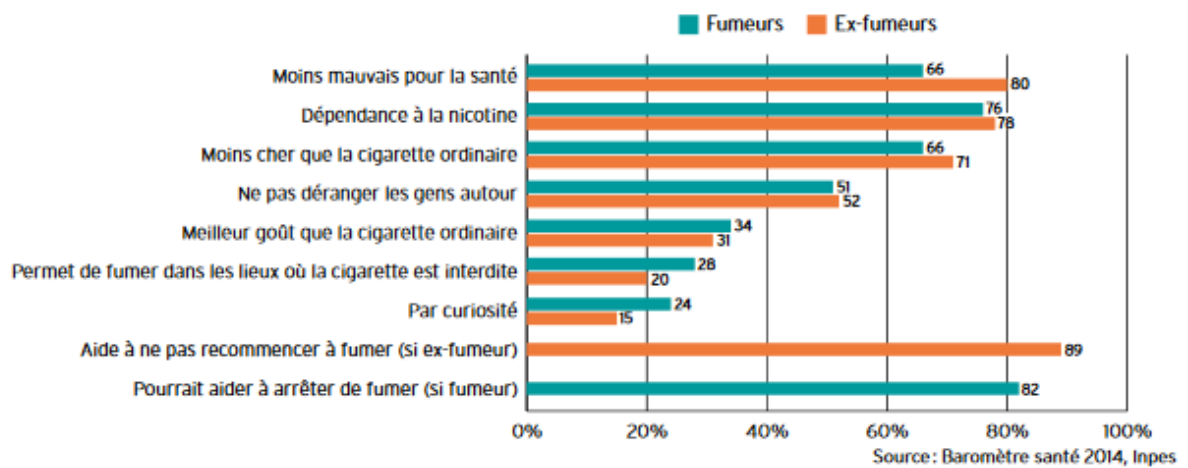


Figure 22 : Motifs d'utilisation de l'e-cigarette

Les principales motivations à l'initiation de la cigarette électronique sont sa moindre nocivité pour la santé comparativement à la cigarette classique et son intérêt pour le sevrage tabagique. L'argument économique et le fait de ne pas déranger l'entourage sont également des moteurs à son initiation (figures 22 et 23).(80)

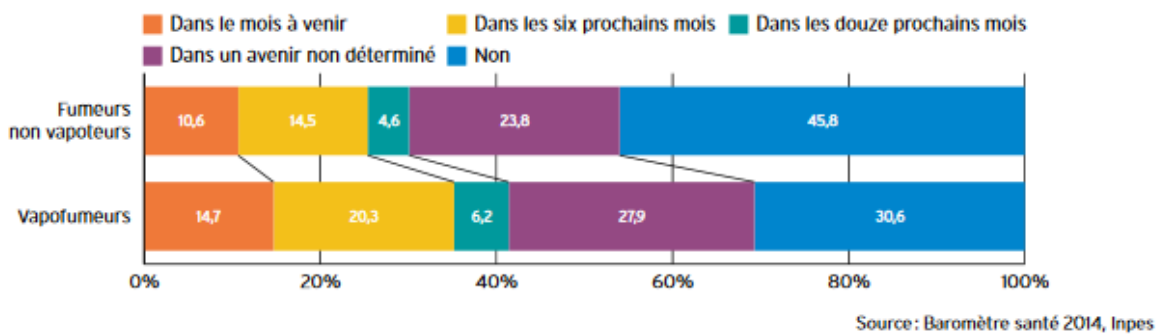
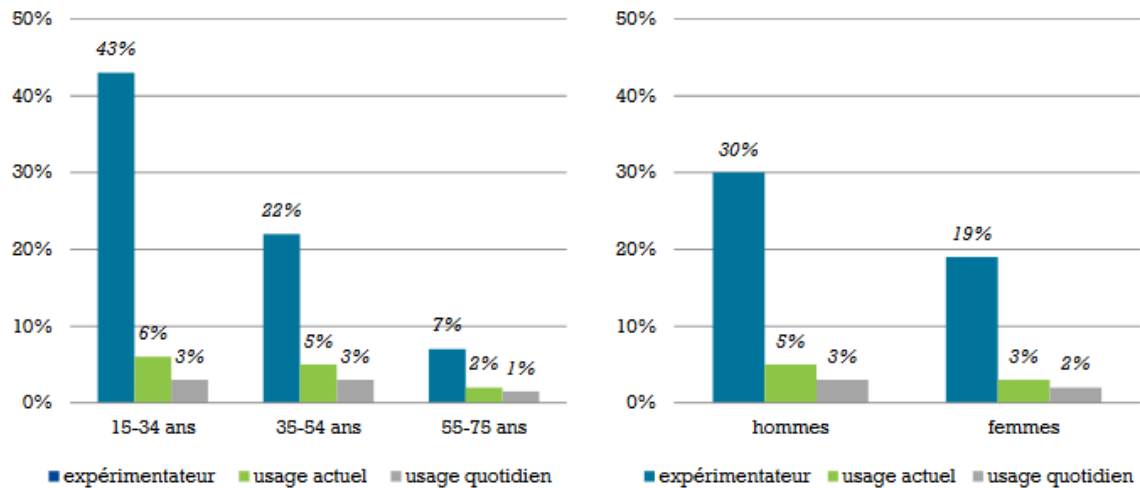


Figure 23 : Envie et projet d'arrêter de fumer selon l'usage d'e-cigarette, parmi les fumeurs de 15-75 ans

En Pays de Loire, 4 % de la population déclare utiliser la cigarette électronique dont 3 % de façon quotidienne. Plus de 95 % de cette population est fumeuse ou ex-fumeuse. Vingt-quatre pour cent de la population Ligérienne 15-75 ans a déjà essayé la cigarette électronique (30 % d'hommes et 19 % de femmes) dont 43 % des 15-34 ans, 22 % des 35-54 ans et 7 % des 55-75 ans. (Figure 24)(9)



Source : Baromètre santé 2014 (Inpes), exploitation ORS Pays de la Loire

Lecture : 43 % des Ligériens de 15-34 ans déclarent avoir déjà expérimenté la cigarette électronique au cours de leur vie.

Figure 24 : Proportion d'expérimentateurs et d'usagers d'e-cigarette en Pays de Loire selon la classe d'âge et le sexe en 2014

Il n'a pas été retrouvé d'association spécifique avec la catégorie socio-professionnelle, les diplômes, le revenu financier ou la taille de l'agglomération d'habitation en Pays de Loire, à la différence des chiffres nationaux où le niveau de diplôme influait en faveur de l'utilisation de la cigarette électronique. Sur la population ayant essayé la cigarette électronique au moins une fois, 57 % sont des fumeurs quotidiens, 47 % des fumeurs occasionnels, 13 % des ex-fumeurs, 14 % des personnes ayant déjà essayé au moins 1 fois le tabac et 1 % n'ayant jamais essayé le tabac. Parmi la population Ligérienne, 47 % considèrent la cigarette électronique moins nocive que la cigarette, 48 % la trouvent aussi nocive et 5 % plus nocive. Soixante-dix à 80 % de la population est favorable à son interdiction d'utilisation dans les lieux publics et son interdiction de vente aux mineurs.(9)

3 Sécurité

3.1. Effets pour le vapoteur par produit

3.1.1. Nicotine

a) Cardiovasculaire

Pour un E-liquid concentré à 16 mg/mL de Nicotine, il faut 13 bouffées de cigarette électronique pour atteindre un pic plasmatique de 0,5 mg de Nicotine, équivalent à environ 1 cigarette classique.(75) Comme précédemment rapporté, la toxicité de la nicotine isolée à court terme a été évaluée in vitro et in vivo lors d'exposition de l'organisme à des pics plasmatiques aigus itératifs mimant l'effet shoot de la cigarette (à la différence des TNS et du snus où la délivrance est lente et continue). Il est retrouvé une hyper-catécholergie et une vasoconstriction des cellules musculaires lisses artérielles responsables d'une élévation de la pression artérielle sur la journée mais pas la nuit, une élévation de la fréquence cardiaque de 7 battements par minute en moyenne sur la journée également et un léger sur-risque d'évènements cardiovasculaires mineurs (arythmie et tachycardie) chez les patients athéromateux ou avec des facteurs de risque cardio-vasculaire.(25) Il n'est pas retrouvé de modification échocardiographique après utilisation de la cigarette électronique comparativement à l'utilisation du tabac.(81)

b) Effets non cardiovasculaires

La nicotine est également responsable d'autres effets secondaires dans le cadre du syndrome nicotinique en cas de surdosage (cf partie 2.1) : digestifs (nausées, diarrhées), cardiovasculaires (palpitations), neurologiques (céphalées, tremblements), psychiatriques (addiction, troubles de l'attention) ou encore obstétricaux (hématome rétro-placentaire).(75)

c) Inhalation passive

En inhalation passive, il est retrouvé chez les partenaires des vapoteurs des concentrations de cotinine 1000 fois inférieures à celle des partenaires de fumeurs.(82) La cotinine est un métabolite de la nicotine, permettant d'approximer la concentration de cette dernière après sa dégradation dans l'organisme.(83) Ce taux de cotinine est équivalent à celui d'un sujet qui consommerait de façon normale des tomates ou des aubergines, qui sont d'une famille végétale voisine.(84)

d) Intoxications

Un autre risque potentiel est celui du syndrome nicotinique en cas d'ingestion massive du produit par des enfants ou lors de tentatives de suicide. Aux Etats-Unis, les centres antipoisons ont répertorié 1700 expositions entre 2010 et 2013, avec 42,2 % d'enfants de moins de 5 ans et 27,4 % d'adultes entre 20 et 39 ans. La majorité des effets rapportés étaient liés au syndrome cholinergique nicotinique (nausées, vomissements, diarrhées, palpitations, crampes, convulsions), 2 décès d'enfants de moins de 3 ans par ingestion accidentelle et un décès d'adulte lors d'une tentative de suicide par injection intra-veineuse massive de produit ont été rapportés.(85,86)

La dose toxique théorique est fixée à 1 mg/Kg, mais les récentes études in vitro et in vivo suggèrent une dose toxique plus élevée de l'ordre de 500 à 1000 mg, dose qui est rarement atteinte à cause des effets digestifs majeurs (nausées, vomissements, diarrhées) déclarés dès le début de l'intoxication. De plus, la biodisponibilité orale de la nicotine est faible, de l'ordre de 20 %, avec un premier passage hépatique de métabolisation.(26)

3.1.2. Glycérol et propylène glycol

Le glycérol végétal et le propylène glycol sont des solvants utilisés pour la création de vapeur lorsqu'ils sont chauffés à 70°C. Ce sont les mêmes substances utilisées dans les machines fumigènes de l'industrie du divertissement (parcs d'attraction, salles de spectacle...), mais dans des espaces de distribution plus volumineux et plus aérés que la cavité buccale et les voies respiratoires. Le glycérol est présent dans de nombreuses préparations industrielles sous l'appellation d'additif E422 et est autorisé pour l'ingestion dans l'industrie agro-alimentaire.(75)

a) In vitro

Sur des modèles expérimentaux animaux de toxicologie le propylène glycol est responsable d'une activation de l'activité mucociliaire de l'épithélium respiratoire ainsi que d'acidoses métaboliques peu profondes et non pathologiques.(87,88)

Le glycérol chauffé à haute température (>350°C) peut former de l'acroléine qui est cytotoxique et histotoxique, irritante pour la peau et les muqueuses, et aurait un rôle dans la physiopathologie de la BPCO à forte concentration. L'acroléine reste cependant libérée à des concentrations très faibles (<1% des normes toxiques industrielles).(87,89)

Le propylène glycol chauffé à haute température (>280°C) peut former du formaldéhyde, acétaldéhyde et méthylglyoxal par oxydation, qui sont alors produits à des concentrations 10 à 100 fois moins importantes que lors de la combustion de tabac.(26,74) Les aldéhydes ont une action irritative pulmonaire in vitro sur les pneumocytes lorsqu'ils sont inhalés en quantité importante et prolongée.(30) La concentration de formaldéhyde moyenne libérée par l'aérosol de cigarette électronique a été évaluée à 400 µg par m³.(75)

Ces élévations de températures extrêmes peuvent se produire en cas d'augmentation du voltage de la batterie > 4V (donc avec les cigarettes électroniques de 3ème génération, ou mods) ou lorsque l'E-liquide est présent en trop faible quantité dans le réservoir.(89)

b) In vivo

Les effets toxiques rapportés en cas d'exposition prolongée et rapprochée à ces aérosols sont l'apparition d'une irritation conjonctivale, respiratoire ou cutanée. (88)

3.1.3. Arômes

Les arômes, d'origine naturelle ou artificielle, ont permis d'augmenter l'attractivité de la cigarette électronique ces dernières années. Il existe environ 7 764 arômes alimentaires synthétisables chimiquement répertoriés.(71) Ces derniers sont le résultat de synthèse de chimie organique avec comme principales fonctions représentées les aldéhydes, cétones, terpènes, thiols, lactones et pyridines. On retrouve les exhausteurs de goût (éthyl maltol, acétine, éthylvaniline, acide malique, glutamate monosodique...), les acidifiants (acide citrique, acide lactique...) et les conservateurs (sorbate de potassium...). La quasi-majorité de ces molécules a l'autorisation européenne d'utilisation alimentaire en

ingestion, mais les effets pulmonaires et systémiques en inhalation (lorsque chauffés et non dégradés par les enzymes digestives) ne sont pas connus.

Le diacétyle, utilisé dans de nombreuses préparations lactées, le beurre ou les boissons alcoolisées, est connu pour être irritant pulmonaire lorsqu'inhalé et pour favoriser les bronchites et bronchiolites (notamment la bronchiolite fibrosante dite « pop-corn »).(70,89) D'autres substances comme le glyoxal, méthylglyoxal, 2,3 pentanedione, acétoïne et acétol sont susceptibles d'être libérées lors de la vaporisation du liquide de la cigarette électronique et seraient également des substances irritantes pour les voies respiratoires.(70,90) Il existerait un sur-risque d'infection virale des voies aériennes supérieures après exposition à ces substances.(91)

In vitro, l'exposition prolongée et importante à ces arômes artificiels diminuerait l'activité métabolique et la viabilité cellulaire par altération de l'ADN, et augmenterait la synthèse de molécules pro-inflammatoires comme l'IL1, IL6, IL10, CXCL1, CXCL2, CXCL10.(92,93)

Le benzaldéhyde, présent dans de très nombreux produits, est connu pour être irritant des voies aériennes, comme les autres aldéhydes. Ce phénomène semble survenir en cas d'exposition prolongée et importante à ces molécules, tout en sachant que tous les produits commercialisés ne contiennent pas ces molécules à la même concentration.(29,30)

3.1.4. Métaux

Certaines études ont pu retrouver dans l'aérosol complexe des nanoparticules de métaux lourds (Cadmium, Plomb, Nickel, Argent, Zinc, Chrome) et de Silice qui sont des composants du revêtement de surface servant à résister à la chaleur.(25)

3.2. Effet global pour le vapoteur

Les effets toxiques au long cours sont jugés par les auteurs très difficiles à évaluer du fait de plusieurs paramètres : les cigarettes électroniques sont commercialisées au niveau mondial depuis 2006 seulement ; il n'existe pas de standardisation de production des composants et consommables ; les utilisateurs sont principalement des anciens (ou actuels) fumeurs, ce qui est un facteur de confusion majeur. Toutes ces raisons font que le suivi de toxicité au long cours s'avère très ardu, sinon impossible à réaliser. (94)

3.2.1. In vitro

L'exposition au court terme des modèles murins aux aérosols de cigarette électronique a montré des signes d'inflammation pulmonaire (augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires) avec stress cellulaire de l'épithélium respiratoire (diminution du taux de glutathione), diminution de la clairance ciliaire et de l'activité macrophagique alvéolaire, majoration du risque d'infection pulmonaire à *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, virus *Influenzae A* et altération de la barrière alvéolaire (fuite d'albumine plasmatique).(75)

Les études in vitro retrouvent une augmentation de la viabilité cellulaire de >70 % comparativement à l'utilisation de la cigarette classique pour les cigarettes électroniques sans arômes (études antérieures à l'introduction des « mods », cigarettes électroniques de 3ème génération).(95) Il n'a pas été retrouvé d'activité mutagénique des aérosols de cigarette électronique lors de ces courtes expositions.(75)

Enfin, il a également été retrouvé une normalisation du taux de leucocytes (granulocytes et lymphocytes) lors du passage de la cigarette classique à la cigarette électronique.(75)

3.2.2. In vivo

Les principaux effets secondaires rapportés dans les différentes études observationnelles et interventionnelles sont la toux, la xérostomie (phénomène de « dry cough », goût âcre de brûlé lors de l'inhalation d'une bouffée de fin de cartouche, avec très peu de liquide chauffé à haute température), les

irritations pharyngées, des céphalées, des syndromes nicotiques (palpitations, sueurs, nausées), quelques cas de pneumopathies non explicités et de douleurs thoraciques à type d'oesophagite.(74,97)

Il a été retrouvé lors d'études non contrôlées de faible effectif une amélioration de la fonction respiratoire chez les patients asthmatiques lors du passage de la cigarette classique à la cigarette électronique.(75)
L'utilisation de la cigarette électronique est cependant associée à une plus forte prévalence de la maladie asthmatique chez les jeunes comparée à ceux qui n'utilisent ni cigarette électronique ni tabac.(96)

Il n'a pas été retrouvé d'altération de la fonction pulmonaire (VEMS) en aigu.(98) Certaines études expérimentales suggèrent cependant une légère augmentation de la résistance dynamique respiratoire et une diminution du NO expiré.(89)

Dans une étude rétrospective de 2013 portant sur 19 441 vapoteurs, plus de 50 % déclaraient certains de ces effets secondaires à l'initiation de la cigarette électronique, notamment la xérostomie et la sensation d'irritation buccale, qui disparaissaient pour plus de 90 % des vapoteurs en quelques semaines.
(99)

Dans l'étude interventionnelle de 2013 de Caponnetto et al. des effets secondaires ont été observés chez 25 % des patients, avec :

- Toux (26%), bouche sèche (22%), sensation de souffle court (20%), irritation pharyngée (17%), céphalées (17%)(100)

Dans l'étude interventionnelle de 2013 de Bullen et al. des effets secondaires ont été observés chez 47 % des patients.(101)

Quelques cas d'explosion de batterie ont été rapportés dans la littérature, avec des brûlures et lésions tendineuses pour séquelles.(97)

3.3. Entrée dans la dépendance des adolescents

Avec l'arrivée sur le marché d'un appareil peu voire non réglementé, délivrant de la nicotine à volonté, de nombreux auteurs et autorités scientifiques ont exposé leur crainte d'un « nicotine gateway » favorisant l'entrée des adolescents dans le phénomène addictif. Malgré l'arrivée de la cigarette électronique, il n'a pas été rapporté d'augmentation de prévalence de consommation de tabac chez les adolescents ces dernières années, et ce quelque soit le pays.(26,102,103) Il est même observé une diminution de la consommation de tabac chez les adolescents en France :

- pour les collégiens (12-15 ans) il a été observé une diminution de consommation de tabac de 20,2 % en 2011 à 16,2 % en 2014(104)
- pour les lycéens (16-19 ans) on retrouve 42,9 % de fumeurs non vapoteurs en 2011 contre 22,3 % de fumeurs non vapoteurs, 11,2 % de fumeurs vapoteurs et 2,9 % de non fumeurs vapoteurs en 2014.(26)

Aux Etats-Unis, une enquête portant sur 263 000 adolescents lycéens a retrouvé une prévalence d'utilisation de la cigarette électronique de 16 % sur l'année 2015. Il a été noté dans ce même pays une forte augmentation de plus de 250 % de l'exposition des adolescents à la publicité pour la cigarette électronique dans les différents médias (télévision, internet, radio, revues, célébrités).(105)

Plusieurs études épidémiologiques et sociologiques ont montré que l'utilisation de la cigarette électronique chez les adolescents était moins liée à une problématique addictive qu'à une problématique de reconnaissance par les pairs.

En effet, les adolescents vapoteurs exclusifs ont un profil addictologique particulier, différent de celui des fumeurs et vapofumeurs (consommateurs mixtes de tabac et cigarette électronique). Une étude de 2014 auprès de 3154 collégiens âgés de 12 à 15 ans, dont 557 vapoteurs et 528 fumeurs parmi lesquels 329 vapofumeurs rapporte les données suivantes :

- moins d'expérimentation de la chicha (47,5 % vapoteurs VS 72,9 % vapofumeurs)
- moins d'expérimentation du cannabis (16,9 % vapoteurs VS 53 % vapofumeurs et 33 % fumeurs)
- moins d'expérimentation de l'alcool (41 % vapoteurs VS 72,6 % vapofumeurs et 55,4 % fumeurs) et de la « cuite » (excès d'alcool)

- moins souvent de domicile « fumeur » (30,4 % vapoteurs VS 42,1 % vapofumeurs et 36,2 % fumeurs) et plus souvent de parents qui interdisent le tabac
- pensent plus souvent que le tabac est cher et nuit à la santé
- pensent moins que le tabac est un plaisir (29 % des vapoteurs VS 75 % vapofumeurs et 65 % des fumeurs)
- pensent plus que l'on fume par addiction (74 % des vapoteurs VS 65 % des vapofumeurs et 64 % des fumeurs)(106)

Chez les garçons, l'utilisation de la cigarette électronique semble être liée au besoin de maintenir une position centrale et stratégique au sein d'un groupe de pairs alors que chez les filles son utilisation paraît être liée au besoin d'approbation par le groupe de pairs. Ainsi, l'utilisation de la cigarette électronique chez les adolescents semble dépendre plus de caractéristiques sociologiques (telles que de la pression des pairs, le leadership d'opinion, l'isolement social et les stratégies de coping de l'individu) que d'une problématique addictologique médiée par une substance.

3.4. Avis des autorités de santé

Le Haut Conseil de Santé Publique, au vu des résultats d'études expérimentales, a estimé le risque toxique global de la cigarette électronique inférieur à 5 % (par rapport aux normes industrielles). (13,26,102)

Une standardisation de la production et des normes de fabrication (marquage CE...) semble primordiale pour limiter au mieux ces aléas toxiques.(26)

4 Efficacité

4.1. Études identifiées

Les études identifiées dans la littérature scientifique jusqu'en Avril 2018 comportent :

- 2 méta-analyses de 2014 et 2016
- 2 essais cliniques randomisés italien et néo-zélandais de 2013
- des suivis de cohorte ou études de prévalence.

4.2. Résultats pour le sevrage tabagique et la réduction de consommation

4.2.1. Données internationales

a) Méta-analyse

Concernant le sevrage tabagique, une méta-analyse de 2016 portant sur 662 patients et s'étant intéressé au taux de sevrage total à l'aide de la cigarette électronique retrouve un OR de 2,29 (IC 95 % 1,05-4,96) pour l'utilisation de la cigarette électronique contre placebo avec un sevrage d'au moins 6 mois (les études n'ont pas suivi les patients plus longtemps), et un OR de 1,26 pour l'utilisation de la cigarette électronique contre patch nicotinique.(107)

Concernant la réduction de consommation de tabac une méta-analyse de 2014 a retrouvé un taux de réduction de plus de 50 % de la consommation tabagique initiale pour 30 % de la population suivie, avec une persistance des résultats à 18 mois.(74)

b) Essais cliniques contrôlés randomisés

Deux essais cliniques contrôlés randomisés (italien et néo-zélandais) ont été réalisés en 2013.

L'étude de Caponnetto comprenait 300 fumeurs ne souhaitant pas arrêter de fumer et consommant plus de 10 cigarettes par jour, répartis en 3 groupes de 100 individus avec :

- Groupe A : concentration d'E-liquid de 7,2 mg pendant 3 mois
- Groupe B : concentration d'E-liquid de 7,2 mg pendant 6 semaines puis concentration de 5,4 mg pendant 6 semaines
- Groupe C : cigarette électronique placebo (E-liquid sans nicotine) pendant 3 mois

Une randomisation par bloc était réalisée à l'inclusion et l'aveugle était assuré par un modèle unique de cigarette électronique et des cartouches d'E-liquid identiques.

Neuf visites de suivi avec mesure du CO expiré et de la quantité déclarée de cigarettes par jour étaient réalisées. Le sevrage tabagique était évalué par une mesure du CO expiré inférieure à 7 ppm et la réduction de consommation de tabac était évaluée par la quantité de tabac consommé déclarée avec pour seuil une réduction de plus de 50 % par rapport à la consommation initiale à l'inclusion.

Il a été retrouvé un taux de sevrage de 10,7 % à 3 mois et de 8,7 % à 1 an, ainsi qu'un taux de réduction de consommation de tabac de 22,3 % à 3 mois et de 10,3 % à 1 an, avec une différence statistique significative par rapport à l'inclusion, mais sans différence statistique significative entre les 3 groupes.(100)

L'étude de Bullen portait sur 657 fumeurs également répartis en 3 groupes (cigarette électrique nicotinée dosée à 16 mg, patch nicotiné dosé à 21 mg, cigarette électronique placebo), avec randomisation par blocs et stratification par le sexe, l'origine ethnique et le niveau de dépendance nicotinique (évaluée par le test de Fagerström). Le taux de sevrage était évalué à 6 mois par mesure du CO expiré (seuil de détection inférieur à 10 ppm) et le taux de réduction de tabac de plus de 50 % par rapport à la consommation initiale à l'inclusion était rapporté par mesure déclarative.

Il a été observé un taux de sevrage respectif de 7,3 %, 5,8 % et 4,1 % à 6 mois, sans différence statistique significative démontrée. Les taux de réduction de tabac de plus de 50 % étaient de 57 %, 41 % et 45 % respectivement, avec une différence significative par rapport à la consommation initiale et une différence statistique significative entre le groupe cigarette électronique nicotinée et le groupe patch nicotiné ($p < 0,0002$). (101)

c) Suivi de cohortes

Diverses études observationnelles prospectives de 2011 à 2017 ont rapporté des chiffres variables d'efficacité de la cigarette électronique pour le sevrage tabagique et la réduction de consommation de tabac de plus de 50 %, avec des durées de suivi de 1 mois à 24 mois. Les différents résultats sont rapportés dans le tableau III ci-contre.

A titre d'exemple, l'étude de 2014 de Brown et al portant sur 5 863 fumeurs ayant essayé d'arrêter de fumer sans l'aide d'un professionnel de santé, a rapporté des odds ratio de succès de sevrage (OR) de :

- 1,63 (IC 95%: 1,17-2,27, $p < 0,01$) pour les sujets ayant utilisé la cigarette électronique par rapport à ceux ayant utilisé uniquement les TNS

- 1,61 (IC 95 % : 1,19-2,18 ; $p < 0,01$) pour ceux ayant utilisé la cigarette électronique par rapport à ceux n'ayant utilisé aucun dispositif d'aide au sevrage.(108)

Une autre étude longitudinale de 2014 d'Etter et al. a retrouvé un taux de sevrage de 22 % à 1 mois et de 46 % à 1 an, avec une diminution d'environ 5,3 cigarettes à 1 mois. (109)

Certaines petites études de faible effectif ont retrouvé des taux de sevrage de 42,2 % à 6 mois et 40,8 % à 1 an pour l'une (110) et 66 % à 6 mois pour l'autre (111). Cette dernière retrouvait un meilleur taux d'arrêt pour les vapoteurs ayant utilisé la cigarette électronique plus longtemps (OR=4,9 ; IC 95%: 2,11-11,16 ; p<0,001), avec des cigarettes électroniques de 3ème génération (OR=3,1 ; 1,10-8,70 ; p=0,032) et des arômes fruités (OR=2,4 ; 1,07-5,53 ; p=0,035).

Des études de plus grande ampleur comme celle de Zhu et al en 2017 a retrouvé des chiffres de 8,2% de sevrage tabagique à 12 mois VS 4,8 % pour les non-utilisateurs de cigarette électronique.(112)

Concernant la supériorité de l'utilisation de la cigarette électronique par rapport aux traitements nicotiniques substitutifs, les données sont complexes à analyser.

L'étude de Ryad et al en 2015 (113) montre une supériorité de la cigarette électronique nicotinée par rapport au placebo pour la réduction de consommation, alors que l'étude de Rahman et al (2015 également,(114)) montre le contraire.

Le tableau III ci-contre synthétise une partie des résultats d'étude sur l'efficacité de la cigarette électronique pour le sevrage tabagique et la réduction de consommation de tabac entre le début et la fin de chaque étude.(100,101,107-112,115-124)

Tableau III : Principaux résultats d'études internationales

Étude Design	Nombre de patients	Taux de sevrage	Taux de réduction de consommation
Polosa et al, 2011	40	22,5 % à 6 mois	45 % à 6 mois
Caponnetto et al, 2013 Essai contrôlé randomisé de supériorité (3 bras parallèles)	300	10,7 % à 3 mois 8,7 % à 1 an	22,3 % à 3 mois 10,3 % à 1 an

Bullen et al, 2013 Essai contrôlé randomisé de supériorité (3 bras parallèles)	657	7,3 % à 6 mois (vs 5,8 % patch)	57 % à 6 mois (vs 41 % patch)
Vickerman et al, 2013 Étude transversale	2758	31,3 % à 7 mois (pas d'utilisation de l'EC) 16,6 % à 7 mois (utilisation EC < 1 mois) 21,7 % à 7 mois (utilisation EC > 1 mois)	
Brown et al, 2014	5 863	OR 1,63 (1,17-2,27) vs TNS OR 1,61 (1,19-2,18) vs placebo	
Etter et al, 2014 Etude prospective	367	22 % à 1 mois 46 % à 12 mois	5,3 cigarettes par jour à 1 mois
Grana et al, 2014 Etude prospective	949	Non significatif à 1 an	Non significatif à 1 an
Biener et al, 2015 Etude prospective	695	OR 6,07 (IC 1,11-33,2) à 36 mois (utilisation EC > 1 mois)	
Brose et al, 2015 Etude prospective	1759	Non significatif à 1 an	OR 2,49 (IC 1,14-5,45) à 1 an (utilisation EC quotidienne)
Hitchman et al, 2015 Etude prospective	1643	27,5 % à 1 an (utilisation EC quotidienne)	
Manzoli et al, 2015 Etude prospective	959	61,9 % à 12 mois OR 5,19 (IC 3,35-8,02)	
Pearson et al, 2015 Etude prospective	2123	Non significatif à 3 mois	Non significatif à 3 mois
Polosa et al, 2015	71	42,2 % à 6 mois 40,8 % à 12 mois	25,4 % à 1 an
Tackett et al, 2015 Etude prospective	181	66 % à 6 mois	12,6 cigarettes par jour à 6 mois
Farsalinos et al, 2016 Etude transversale	27 460	35,1 %	32,2%
Hartmann-Boyce et al, 2016	662	RR 2,29 (1,05-4,96) vs placebo	

Manzoli et al, 2017 Etude prospective	932	61,1 % à 24 mois	Non significatif
Pasquereau et al, 2017 Étude prospective	2057	Non significatif OR 1,2 (IC 0,8-1,9) à 6 mois	OR 2,6 (IC 1,8-3,8) vapofumeurs VS fumeurs exclusifs à 6 mois
Zhu et al, 2017 Données combinées d'études prospectives	23 270	8,2 % à 12 mois	

4.2.2. Données nationales

Une étude européenne de grande ampleur de 2016 a retrouvé qu'en France 15 % des fumeurs ont utilisé une cigarette électronique lors de leur dernière tentative de sevrage, 39 % ont réussi à arrêter et 36 % ont réussi à diminuer leur consommation tabagique.(122)

Lors de l'enquête nationale Baromètre Santé 2014, 82 % des vapoteurs ont déclaré avoir réduit en moyenne leur consommation de 8,9 cigarettes par jour.(13,80)

4.2.3. Données régionales

Enfin, plus récemment, des études nationales (développées dans le cadre de projet de thèse) ont permis d'évaluer l'efficacité de la cigarette électronique région par région. A titre d'exemple, près de la région Pays de Loire, une étude bretonne de 2015 sur un effectif de 105 fumeurs a retrouvé à 6 mois d'utilisation de la cigarette électronique un taux de sevrage de 30 % et un taux de diminution de 19 % pour la réduction de > 50 % de la consommation initiale de tabac. La concentration moyenne de nicotine quotidienne utilisée est passée de 14,7 mg/mL à 11 mg/mL dans le même intervalle.(125)

Le tableau IV ci-contre synthétise une partie des résultats d'étude sur l'efficacité de la cigarette électronique pour le sevrage tabagique et la réduction de consommation de tabac entre le début et la fin de chaque étude.(96,97,125-130)

Tableau IV : Principaux résultats d'études régionales

Étude	Nombre de patients	Taux de sevrage	Taux de réduction de consommation
Balois, 2014	144		13,5 cigarettes en moyenne
Douville de Franssu, 2014	649	74,3 %	18,8 %
Tocques, 2014	313	43,1 %	10 cigarettes (médiane)
Cornec, 2015	105	30 % à 6 mois	19 % à 6 mois
Meynard, 2015	59	10,2 % à 1 an	7,4 cigarettes en moyenne
Waeselynck, 2015	48	60,9 %	34,8 % (16 cigarettes en moyenne)
Mokdad, 2016	100	60 % à 3 mois	20,2 cigarettes à 3 mois
Prang, 2016	310	67 %	

4.3. Facteurs pronostics

Les facteurs pronostics retrouvés influençant positivement la probabilité de sevrage tabagique à l'aide de la cigarette électronique sont : un antécédent de tentative de sevrage, des connaissances d'utilisation, une utilisation fréquente, un lien de suivi avec le médecin généraliste, une motivation importante(123,126,131,132)

5 Place de la cigarette électronique aux yeux des patients et des professionnels de santé

5.1. Point de vue des patients

5.1.1. Représentations sur l'efficacité et la toxicité

Des études qualitatives se sont intéressées au point de vue des vapoteurs concernant la cigarette électronique.

Les principaux points rapportés sont :

- **Points positifs** : plus saine que le tabac, maintien de la gestuelle, flexibilité d'utilisation, design, dispositif démedicalisé, ne gêne pas l'entourage, caractère ludique, choix des arômes, « communauté » des vapoteurs, moins stigmatisés par la société, moins chère.

La cigarette électronique coûte en moyenne à l'achat entre 50 et 100 euros, avec un prix moyen unitaire de recharge de 5,90 euros (un flacon de 10 mL de nicotine, soit environ 125 cigarettes) et un prix moyen mensuel de recharge de 28,2 euros.(87)

A titre de comparaison pour la cigarette classique, le prix moyen unitaire du paquet est de 7,80 euros pour 20 cigarettes et le prix moyen mensuel estimé à 234 euros.(87,88)

Les fumeurs estiment que l'utilisation de la cigarette électronique à long terme coûte en moyenne 5 fois moins cher que la cigarette classique. Dans une étude en ligne de 2010 auprès de vapoteurs souhaitant arrêter le tabac l'usage de la cigarette électronique coûtait environ 27 euros par mois (avec achat initial de matériel inclus), alors que l'usage de la cigarette classique à la quantité d'un paquet par jour leur aurait coûté en moyenne 165 euros.(122)

- **Points négatifs** : manipulation du dispositif parfois complexe, manque de recul sur le risque de dépendance et la toxicité, peu de réglementation, durée longue du sevrage, pas la phase d'approche à caractère social (« vous n'avez pas du feu ? »), nécessité de recharge, moins de ritualisation qu'avec la cigarette classique, manque de virilité de l'objet, moins hygiénique que les cigarettes classiques (embout buccal servant de nombreuses fois), disparition de la barrière symbolique fumeurs-non fumeurs (permet de « fumer sans fumer »), banalisation du fait d'être fumeur.

- **Facteurs influençant son utilisation** : volonté des fumeurs de réduction de consommation ou de sevrage, avis favorable de l'entourage (amis, famille), point de vente à proximité, durée moyenne d'utilisation de 4 à 18 mois, curiosité, suivi (par le magasin notamment : variation des arômes, problèmes techniques pour le matériel).

Une étude suisse s'est intéressée particulièrement aux adolescents et leur point de vue sur la cigarette électronique :

- **Points positifs** : effet mode, accessoire « cool » et high-tech, attrait esthétique et technologique, permet de fumer à l'intérieur, dans les lieux publics et de ne pas être démasqué par les parents (pas d'odeur), aspect ludique, arômes fruités rendant le dispositif similaire à un bonbon, économique, pas

d'étiquette « addiction », moins nocif pour la santé personnelle et de l'entourage, permet de s'occuper les mains, fait adulte et mature, permet de rester dans la « communauté » des fumeurs

- **Points négatifs** : identiques aux adultes(105)

A la différence des adultes plus âgés, chez les adolescents et adultes jeunes, elle n'est pas perçue comme un outil de sevrage ou de réduction de consommation.(133,134)

5.1.2. Publicité

Il a été montré que la publicité pour la cigarette électronique (Internet, vitrines, bouche-à-oreille...) augmenterait le risque de re-consommation de nicotine chez les ex-fumeurs, par attractivité de l'objet et des perspectives sociales qu'elle offre. (135)

5.1.3. Modèle

Le choix du modèle de cigarette électronique semble être important dans la démarche d'appropriation de l'objet d'accompagnement de réduction de tabac (qu'on pourrait rapprocher de « l'objet transitionnel »). A la lecture des différents forums de consommateurs sur le sujet, il ressort les conclusions suivantes : les cigalike (1ère génération) ressemblent plus aux vraies cigarettes et prennent peu de place mais délivrent moins de nicotine et l'effet « hit throat » est moins marqué, les eGo et mods (2ème et 3ème génération respectivement) sont recommandés car ils sont reconstructibles, ont une meilleure autonomie de batterie et un effet « hit » plus marqué, les mods étant les plus plébiscités du fait d'une grande autonomie de batterie et d'une possibilité de réglage de puissance.

Le choix du liquide est également un élément important car, suivant les goûts, certaines saveurs apparaissent plutôt âcres ou plutôt sucrées, le menthol permet de moins tousser, etc. Les forums conseillent aux consommateurs d'essayer les différentes substances, il n'y a pas de règles pré-établies.

Le choix du pourcentage de répartition glycérine/propylène glycol semble également être un élément décisionnel, en fonction de l'importance du « hit » ou de la quantité de vapeur expirée voulue. L'augmentation de la proportion de glycérine rend l'aérosol produit plus doux et l'augmentation de la proportion de propylène glycol accentue la sensation de « hit ».

Les forums estiment que, pour un consommateur de 2 paquets de cigarettes par jour, le coût à l'achat de la cigarette électronique et de ses composants est amorti en 1 mois d'utilisation.

5.2. Point de vue des médecins

5.2.1. Représentations sur l'efficacité et la toxicité

Des études qualitatives se sont intéressées au point de vue des médecins généralistes concernant la cigarette électronique.(136-148)

Les principaux points rapportés sont :

- **Points positifs** : rôle de réduction des risques, moins nocive que le tabac, efficace pour la réduction de consommation du tabac ou le sevrage tabagique, démedicalisation, autonomie, maintien de la gestuelle
- **Points négatifs** : manque de recul sur l'efficacité et la toxicité, image de produit commercial, risque d'initiation au tabagisme chez les jeunes, apparition d'une nouvelle addiction, risques à long terme, renormalisation du tabac, problème de la réglementation des composants
- **Facteurs influençant la recommandation** d'utilisation de cigarette électronique : demande du patient, opinion personnelle, fonction de l'objet pour le patient, utilisation pendant 3 à 12 mois, dose de nicotine soit calculée soit laissée à voir en magasin, gestion de l'incertitude (compétence de médecine générale), conseillée comme traitement nicotinique substitutif

5.2.2. Place de la cigarette électronique dans les pratiques des professionnels de santé

Quelques études quantitatives réalisées dans le cadre de thèse ont évalué le taux de recommandation de la cigarette électronique par les médecins généralistes auprès de leurs patients.

- Dans une étude portant sur 78 médecins généralistes, 82,1 % recommandent en première intention le patch nicotinique, 60,3 % recommandent en 2ème intention la cigarette électronique, non associée à un TNS (78,8%)(136)
- Dans 3 autres études portant sur une centaine de médecins généralistes chacune, 20 % conseillent la cigarette électronique en 1ère intention (137), et 60 % la conseille en 2ème intention(138,139)

Concernant la perception du concept de réduction des risques par les médecins généralistes relative à la cigarette électronique, peu de données existent pour le moment. Une étude belge de 2016 a questionné les médecins généralistes sur le sujet de la cigarette électronique et sa potentielle utilisation pour la réduction des risques : 70 % des médecins pensent que la cigarette électronique est toxique, 80 à 90 % pensent qu'elle est tout de même plus saine que le tabac et plus de 50 % pensent qu'elle n'est pas une aide au sevrage tabagique.(140)

Discussion

1 Principaux résultats

Les différentes études suggèrent une possible efficacité relative de la cigarette électronique pour l'aide à la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % à 6 mois, mais les résultats sont très hétérogènes.

L'intérêt principal de la cigarette électronique réside dans sa moindre toxicité par rapport à l'utilisation de la cigarette classique, et de sa possible intégration dans une politique de réduction des risques dans l'accompagnement addictologique. De part sa forme et son utilisation elle renvoie à un objet transitionnel personnalisable chez le fumeur, améliorant l'adhérence à un tel dispositif.

2 Forces et limites

Cette étude narrative de la littérature permet de rendre compte d'aspects toxicologiques, sociologiques et d'efficacité clinique afin d'offrir un large panorama des connaissances scientifiques actuelles sur ce sujet.

La grande variabilité des résultats limite toutefois leur interprétation et on peut s'interroger sur l'origine de cette grande variabilité. Les temps de suivi des patients n'étaient pas identiques entre les études (de 1 mois à 12 mois), de même que le taux de nicotine de l'E-liquid alors que ce sont des facteurs majeurs pour la poursuite d'utilisation de la cigarette électronique. En effet, un faible dosage dès le début de consommation diminue les chances de poursuite du dispositif, et après 6 mois est observé une ré-augmentation du tabagisme. De plus, les dispositifs ne sont pas comparables : certains étant achetés en boutique, sur Internet ; produits en France ou à l'étranger... Ce manque de norme industrielle à l'échelle

nationale ou internationale peut également amener une variabilité dans les résultats. Il serait intéressant de standardiser le suivi des patients sur une période donnée, de même que la provenance des produits et le suivi de la consommation d'E-liquid nicotinique.

La toxicité à court terme est désormais bien connue, tant par les modèles animaux que par les études cliniques. A l'inverse, les effets secondaires à long terme ne sont pas connus pour le moment, malgré un recul de 12 ans depuis le début de commercialisation de la cigarette électronique. De plus, les 3 générations d'E-cigarette se sont rapidement succédées, et il semblerait que les cigarettes de 3ème génération (Mods) soient plus pourvoyeurs d'effets indésirables à court terme, du fait d'une modulation personnelle du voltage possible. Enfin, les utilisateurs de cigarette électronique étant d'anciens ou actuels fumeurs, il est difficile de distinguer l'attribution respective des effets observés sur la morbi-mortalité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en Novembre 2016 des recommandations concernant l'usage de la cigarette électronique. Compte tenu de l'éventuelle toxicité in vitro, du peu de recul sur les risques toxiques in vivo et de la non-démonstration formelle de son efficacité en terme de sevrage tabagique ou de risque d'entrée des adolescents dans la dépendance tabagique, l'OMS ne recommande pas l'usage de la cigarette électronique. Elle préconise la non-commercialisation aux mineurs, la mise en place de normes de fabrication et de protection des cartouches contre l'ingestion accidentelle par les enfants, l'interdiction de la publicité, la réalisation d'études indépendantes de l'industrie du tabac, la non-utilisation d'arômes attractifs (tels que les arômes fruités), la non-promotion comme aide au sevrage par les professionnels de santé, la non-utilisation en lieux publics et la non-utilisation en présence de non-fumeurs, femme enceinte, enfants ou patient à risque sur le plan respiratoire.(70)

Des experts britanniques ont réagi suite à ce rapport de l'OMS en 2016 en rappelant l'important impact de la cigarette électronique pour la réduction de consommation tabagique, la moindre exposition aux toxiques inhalés pour le fumeur et son entourage et l'intérêt majeur de santé publique de ce dispositif. Ils nuancent également la toxicité de certaines molécules produites par l'aérosol de cigarette électronique, qui sont présentes en quantité très négligeable, sinon indétectable. Ils rappellent le principe de Paracelse : « c'est la dose qui fait le poison ». De même, l'OMS cite dans son rapport la crainte d'une

augmentation du lobbying de l'industrie du tabac, les experts britanniques rappellent quant à eux que c'est la cigarette électronique qui est la plus à même de déstabiliser ladite industrie et ainsi diminuer les ventes de tabac. L'analyse de l'OMS, enfin, comporterait des biais méthodologiques majeurs ne permettant pas de tirer de conclusion de ce rapport récent.(94)

Comme toute revue de la littérature, d'éventuels biais sont possibles. En premier lieu, le choix des mots-clés de recherche peut avoir contribué à écarter à tort certaines études potentiellement intéressantes. Cette revue était narrative donc non exhaustive. De même, l'interprétation des titres et résumés par un investigateur unique peut avoir induit un biais d'interprétation. Enfin, un biais de publication des études est toujours possible de la part des auteurs, les études « négatives » ayant souvent tendance à être moins publiées que les études « positives ».

3 Perspectives

De nombreuses publications sont en cours ou à venir sur le thème de la cigarette électronique, tant au point de vue de son efficacité que de la surveillance toxicologique individuelle et collective au long terme (74 études interventionnelles en cours sur clinicaltrials début Août 2018, dont une étude française nationale randomisée contrôlée multicentrique en 3 bras parallèles nommée ECSSMOKE débutant fin 2018). D'autres études seront nécessaires sur le sujet afin d'appréhender ces problématiques. Cette revue narrative de la littérature peut servir de travail préparatoire à l'établissement d'un protocole de recherche clinique en soins primaires, visant à évaluer l'efficacité de la prescription médicale de cigarette électronique sur la réduction de consommation de tabac, dont le protocole est situé en 3ème partie de ce travail de thèse. Un article didactique à destination des médecins généralistes a également été publié dans la revue française *Exercer* en décembre 2017, en partenariat avec les facultés de Bordeaux et Poitiers (annexe 5).

Conclusion

Le tabac est un problème majeur de santé publique qui reste difficile à maîtriser malgré de nombreuses mesures de santé publique et traitements substitutifs d'aide au sevrage. Le sevrage est de même une difficulté médicale thérapeutique que rencontrent de nombreux médecins, tant généralistes que spécialistes.

A la lumière de cette revue de la littérature, il apparaît que la cigarette électronique peut être considérée comme un vecteur thérapeutique d'aide à la réduction de consommation de tabac possiblement utilisable en médecine générale ambulatoire.

C'est un dispositif qui possède, comme tout produit de santé, des effets indésirables possibles tout en ayant une efficacité relative variable selon les études. Les possibles effets toxiques à long terme ne sont pas encore connus, en dépit d'un recul de 12 ans sur les débuts d'utilisation du dispositif. Le sevrage tabagique reste l'idéal thérapeutique préconisé par les différentes sociétés savantes, avec un objectif réaliste concret de réduction des risques en pratique clinique.

D'autres études cliniques et épidémiologiques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la toxicité de l'utilisation de la cigarette électronique au long terme dans une optique de réduction de la consommation de tabac et d'impact sur la santé individuelle et la santé publique.

L'étude EPICER, Evaluer la Prescription médicale de la Cigarette Électronique pour la Réduction de consommation du tabac, propose d'évaluer cet outil thérapeutique en pratique clinique auprès des médecins généralistes au cours d'une étude interventionnelle randomisée multicentrique.

Partie 3

Protocole de l'étude clinique

EPICER

Evaluer la PrescRiption médicale de la Cigarette
Electronique pour la Réduction de consommation de tabac

1 Contexte et justification scientifique de la recherche

1.1. État actuel des connaissances

Le tabac est un problème majeur de santé publique avec près de 78 000 décès par an et de nombreuses pathologies associées (cardiovasculaires, pulmonaires, ORL, digestives...). La combustion du tabac libère environ 6 000 substances dont 300 cancérigènes. En France, en 2017, 26,9 % des 15-75 ans (soit environ 12,1 millions de personnes) fument de façon quotidienne.(13)

Depuis plusieurs années divers dispositifs d'aide au sevrage tabagique se sont développés : traitements nicotiques substitutifs, Varénicline, Bupropion, psychothérapies ou encore médecines alternatives. Concernant l'efficacité de ces dispositifs, une méta-analyse de 2015 portant sur 3 081 patients a retrouvé un OR de 1,75 (1,44-2,13) contre placebo pour l'efficacité des traitements nicotiques substitutifs à la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % et de 1,87 (1,43-2,44) pour le sevrage tabagique. (63)

Depuis 2006 ont été développés des dispositifs électroniques d'inhalation nicotinique sans combustion de tabac nommés « cigarettes électroniques ». Ces cigarettes électroniques sont composées d'une batterie, d'un atomiseur, d'une cartouche contenant l'E-liquid et d'un embout buccal. L'E-liquid est composé de nicotine, propylène glycol et glycérol nécessaires à la création de l'aérosol (« vapeur de fumée »).(13)

Diverses études internationales et nationales sur la cigarette électronique aux résultats très variables (suivis de cohorte principalement) ont montré une certaine efficacité pour le sevrage tabagique (7,3 à 66 % à 6 mois ; 5 à 53 % à 1 an) et la réduction de consommation de tabac (36 à 57 % à 6 mois). Une méta-analyse de 2016 portant sur 662 patients de 2 essais cliniques randomisés contrôlés et s'étant intéressé au taux de sevrage total à l'aide de la cigarette électronique retrouve un OR de 2,29 (IC 95 % 1,05-4,96) pour l'utilisation de la cigarette électronique contre placebo avec un sevrage d'au moins 6 mois, et un OR de 1,26 pour l'utilisation de la cigarette électronique contre patch nicotinique.(107)

Les différentes études de toxicité ont rapporté des effets indésirables possibles à court terme à type d'irritation des muqueuses (conjonctivite, xérostomie, toux, dermite) et syndrome nicotinique (céphalées,

palpitations, nausées).(13) Dans une étude rétrospective de 2013 portant sur 19 441 vapoteurs, >50 % déclaraient certains de ces effets secondaires à l'initiation de la cigarette électronique, qui disparaissaient pour >90 % des vapoteurs en quelques semaines.(122) Dans l'étude interventionnelle de 2013 de Caponnetto et al. des effets secondaires ont été observés chez 25 % des patients, avec : toux (26%), bouche sèche (22%), sensation de souffle court (20%), irritation pharyngée (17%), céphalées (17%) (100) Les études de toxicité sur le long cours, avec plus de 12 ans de recul, n'ont pour l'instant pas montré de sur-risque pathologique. Les quelques molécules potentiellement pathogènes libérées par la cigarette électronique à haute température (acroléine, formaldéhyde, acétaldéhyde) sont libérées à des taux plus de 100 fois inférieurs aux taux libérés lors de la combustion de tabac.(13) Il n'existe pas d'effet de consommation passive de tabac (persistance de l'aérosol de cigarette électronique dans l'air pendant 11 secondes VS 20 minutes pour la fumée de tabac). (76)

En France en 2017, 41,7 % des français déclaraient avoir déjà utilisé la cigarette électronique et 2,8 % continuent de l'utiliser quotidiennement.(80) En Pays de Loire en 2014, ces mêmes chiffres étaient de 24 % et 4 % respectivement.(9) Il n'a pas été montré de recrudescence d'initiation au tabac chez les jeunes ces dernières années avec l'apparition de la cigarette électronique.(13)

La fédération française d'addictologie recommande dans son congrès de 2016 une stratégie de réduction des risques lorsque le sevrage addictologique est difficile à atteindre.(26)

Peu de données quantitatives existent sur l'impact d'une prescription écrite comparativement à une prescription orale en médecine. La haute autorité de santé (HAS) dans son rapport de 2011 recommande toutefois la prescription écrite des thérapeutiques non médicamenteuses validées (activité physique, diététique, sevrage tabagique...) afin d'améliorer la prise en charge des patients.(149)

De nombreuses études qualitatives ont exploré l'intérêt d'une prescription écrite lors de l'accompagnement thérapeutique du patient. On peut citer parmi les effets les plus fréquents : reconnaissance du statut de malade et du parcours de vie, organisation d'un rythme de vie, ritualisation du quotidien, reconnaissance d'un mal et validation par la société (médecin, pharmacien, sécurité sociale,

infirmiers...), personnalisation, adaptation et négociation du traitement, sa galénique, sa posologie, de la durée de délivrance avec le médecin, aide à l'éducation thérapeutique, amélioration de l'observance (150)

Quelques études interventionnelles de prescription d'activité physique en soins primaires ont montré une amélioration de l'observance thérapeutique lorsque la prescription était écrite, comparativement à une prescription orale (multiplication par un facteur 2 pour l'observance à la marche et la course).(151,152)

Divers organismes internationaux et nationaux encouragent la recherche en soins primaires sur le sevrage et/ou la réduction de consommation de tabac : Plan Cancer, Haut Conseil de Santé Publique, Institut National du Cancer...(153)

Une expertise de l'INSERM de 2003 a estimé que 70 % des fumeurs consultaient leur médecin généraliste au moins une fois par an.(154) De par la place importante qu'il occupe dans le suivi addictologique des patients et les compétences de prévention qui lui sont propres, le médecin généraliste est un acteur privilégié de cette problématique.(155)

1.2. Hypothèses de la recherche

L'hypothèse de cette étude est que l'intervention Évaluer la Prescription de la Cigarette Electronique pour la Réduction de consommation de tabac (EPICER) est efficace pour la réduction de consommation tabagique de plus de 50 % par rapport à la consommation initiale à 6 mois pour les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas arrêter de fumer.

1.3. Justification des choix méthodologiques

Il s'agit d'un essai clinique interventionnel, comparatif, prospectif, randomisé en grappes (clusters), ouvert, multicentrique de niveau national, en 2 bras parallèles :

- Bras A (interventionnel) : Repérage précoce - Prescription écrite de cigarette électronique
- Bras B (contrôle) : Repérage Précoce – Intervention brève (Soins usuels).

Ce schéma de protocole comparatif, prospectif, randomisé, multicentrique avec analyse des données en intention de traiter permet d'obtenir des données avec un bon niveau de preuve scientifique.

La randomisation en grappe permet d'assurer une comparabilité des cabinets (ou maison de santé) les uns avec les autres.

Le caractère ouvert de l'étude s'explique par la volonté d'observation de l'impact global (et non pas juste pharmacologique) d'une thérapeutique nouvelle prescrite par écrit.

Le schéma de comparaison des bras en parallèle et par clusters se justifie par la volonté d'absence de contamination d'une méthode thérapeutique par une autre, avec comparaison par rapport à la prise en charge thérapeutique de référence.

2 Objectifs de la recherche et critères d'évaluation

2.1. Objectif et critère d'évaluation principal

L'étude EPICER a pour objectif principal d'estimer l'impact de la prescription écrite de la cigarette électronique sur la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % à 6 mois par rapport à la consommation initiale chez les adultes fumeurs consultant en médecine générale, en comparaison de l'absence de prescription.

Le critère de jugement principal est l'hypothèse de la réduction de la mesure de CO expiré de plus de 50 % entre T0 et T6 du bras A par rapport au bras B.

2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude EPICER sont d'estimer la réduction de consommation de tabac à 12 mois, le taux de sevrage tabagique à 12 mois et la description des effets indésirables ou difficultés rencontrées lors du suivi.

Les critères de jugement secondaires sont :

- La réduction de la mesure de CO expiré de plus de 50 % entre T0 et T12
- La réduction de la consommation de tabac déclaré de plus de 50 % entre T0 et T12

- Le sevrage selon la mesure de CO expiré à T12
- Le sevrage selon la consommation de tabac déclarée à T12
- Le pourcentage de patients avec suivi complet, suivi incomplet ou perdus de vue
- Les effets indésirables et difficultés rencontrées lors du suivi (analyse descriptive)

3 Conception de la recherche

3.1. Schéma de la recherche

Cette étude clinique randomisée comprend un temps initial de formation des investigateurs, une visite d'inclusion (T0), puis des visites de suivi à 1 mois (T1), 3 mois (T3), 6 mois (T6) et 12 mois (T12).

3.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

Le recrutement des participants sera assuré par 64 médecins généralistes en France. Il est prévu un équilibre du sex-ratio des investigateurs et une randomisation par cabinet (randomisation par cluster avec des grappes de 2 à 5 médecins généralistes). Sous l'hypothèse d'un risque α bilatéral de 5 %, un risque β de 10 % (soit une puissance de 90 %), une différence moyenne entre les 2 groupes de 30 % et une corrélation intra-classe initiale de 0.013, il est prévu une inclusion de 12 patients par médecins généralistes avec 32 clusters pour un objectif de 754 patients au total.(156) Le nombre de sujets nécessaire initial (580 patients) a été multiplié par le facteur d'inflation de la variance, du fait du design d'étude interventionnelle en cluster.

3.3. Randomisation

Il est prévu une randomisation en cluster par cabinet médical de 2 à 5 médecins généralistes, répartis en 2 bras :

- Bras A (interventionnel) : Repérage précoce - Prescription écrite de cigarette électronique
- Bras B (contrôle) : Repérage précoce – Intervention brève (Soins usuels)

Le recueil des données sera effectué par le médecin généraliste lors d'une consultation dans les 2 groupes à l'inclusion (T0) puis à 1 mois (T1), 3 mois (T3), 6 mois (T6) et 12 mois (T12).

4 Sélection des personnes de la recherche

4.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Tous les participants à l'étude doivent signer un consentement éclairé après avoir reçu une information orale et écrite sur l'étude, avant que toute disposition spécifique à la recherche soit mise en place.

Les participants sont des adultes âgés de plus de 18 ans, consultant leur médecin traitant habituel pour un motif non-urgent, avec une espérance de vie de plus d'un an, fumeurs à hauteur de 5 cigarettes ou plus par jour pendant 5 ans ou plus, quelque soit leur désir de réduire ou stopper leur consommation de tabac et prêts à utiliser la cigarette électronique, n'ayant jamais utilisé la cigarette électronique ou pas depuis 1 mois, ayant ou n'ayant pas de co-addictions et capables de donner leur consentement.

Les patients peuvent retirer leur consentement ou demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un patient à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du patient en particulier en cas d'événement indésirable grave ou de fait nouveau vis-à-vis de la recherche.

L'exclusion du patient est obligatoire en cas de :

- Retrait du consentement de participation ;
- Événement grave ayant des conséquences sur la capacité du patient à suivre le protocole de l'étude

4.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Femme enceinte
- Mauvaise compréhension de la langue française,
- Personnes protégées au sens de la loi.

5 Prise en charge et traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche

5.1. Traitement/Stratégie/Procédure à l'étude

Les médecins généralistes seront randomisés par cabinet en 2 groupes :

- Bras A (interventionnel) : Repérage précoce - Prescription écrite de cigarette électronique
- Bras B (contrôle) : Repérage précoce – Intervention brève (Soins usuels)

La cigarette électronique sera à acheter en boutique par le patient inclus dans le bras A. Il devra également acheter l'E-liquid qui devra obligatoirement contenir de la nicotine, au dosage jugé adéquat par rapport à son ancienne consommation de tabac. Cette concentration de nicotine sera ré-évaluée à chaque consultation.

Dans le bras B (bras contrôle), les prescriptions seront laissées libres à l'appréciation du médecin investigateur : substitut nicotinique en patch, gomme ou spray, Varénicline, psychothérapie...

5.2. Prise en charge et traitements associés

5.2.1. Groupe A (Repérage précoce - Prescription écrite de cigarette électronique)

Les patients randomisés dans le groupe A reçoivent une prescription écrite (semi-standardisée) d'utilisation de cigarette électronique pour la réduction de consommation tabagique. Le support de prescription est celui utilisé habituellement par le médecin généraliste, avec obligatoirement 4 notions :

- Mention « RECOMMANDATION »
- Cigarette électronique de bonne qualité à acheter en boutique
- Avec x mg de Nicotine (dose à évaluer par le médecin)
- Modèle et arôme au choix du patient (norme française)

Chaque patient a un carnet de suivi à l'inclusion (conservation par le médecin) et les informations sur le déroulement de l'étude. Des consultations de suivi sont programmées à 1 mois, 3 mois, 6 mois, et 12 mois. A chaque consultation est évaluée l'adéquation entre les doses de cigarette électronique et les

besoins du patient. Le renouvellement est prescrit par écrit, et une adaptation écrite des doses est prescrite si nécessaire.

Chaque médecin généraliste co-investigateur se voit fournir des carnets de suivi ainsi qu'un doseur de CO avec les embout buccaux adaptés. Du fait du caractère pragmatique de cette étude, en cas d'utilisation d'autres thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique pendant le suivi (substitut nicotinique en patch, gomme ou spray, Varénicline, psychothérapie...), les données du patient seront analysées en intention de traiter dans son bras initial de randomisation (bras interventionnel). Le recueil de ces thérapeutiques sera effectué à l'aide du carnet de suivi.

5.2.2. Groupe B (Repérage précoce - Intervention brève)

Les patients randomisés dans le groupe B reçoivent une recommandation minimale de réduction de consommation de tabac selon l'algorithme proposé par la HAS : 1)Fumez-vous ? 2)Si oui à la question 1 proposition de réduction de consommation (annexe 3).

Du fait du caractère pragmatique de cette étude (en soins usuels), les prescriptions proposées seront laissées libres à l'appréciation du médecin investigateur : substitut nicotinique en patch, gomme ou spray, Varénicline, psychothérapie... Le recueil de ces prescriptions sera effectué à l'aide du carnet de suivi.

Chaque patient a un carnet de suivi à l'inclusion (conservé par le médecin généraliste) et reçoit les informations sur le déroulement de l'étude. Des consultations de suivi sont programmées à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois. A chaque consultation est évaluée l'adéquation entre les moyens d'aide proposés et les besoins du patient.

6 Déroulement de la recherche

6.1. Pré-sélection / Recrutement

Une formation des médecins généralistes participants sera réalisée avant le lancement de l'étude. Elle consistera en une journée entière comprenant :

- Les représentations des médecins et patients sur l'addiction, le tabac et la nicotine
- Le concept de réduction des risques en addictologie
- Les données actuelles connues sur la cigarette électronique et son utilisation pratique
- Les objectifs, modalités de l'étude et l'utilisation de l'appareil de mesure du CO

La formation aura lieu avant l'étude pour le groupe A, et après l'étude pour le groupe B, afin de ne pas induire de biais de contamination entre les 2 groupes. Une contamination est possible, mais du fait du caractère multicentrique de l'étude avec éloignement géographique et de la constitution de clusters par cabinets médicaux, elle est estimée comme peu importante.

6.2. Procédure d'inclusion

Il est proposé aux patients de participer à l'étude dans le cadre de leur addiction au tabac et de leur suivi de médecine générale habituel.

Lors de la visite d'inclusion, si le patient remplit les critères de sélection de l'étude, son consentement est recueilli par l'investigateur après un entretien et la délivrance de la lettre d'information écrite dans un langage compréhensible par le patient. Le formulaire de consentement éclairé est signé en 2 exemplaires par les différentes parties.

La date de l'information, le délai de réflexion, la date de la signature du consentement par les 2 parties seront stipulés dans le dossier source du patient.

6.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche

Le recueil des données sera effectué lors d'une consultation avec le médecin généraliste dans les 2 groupes à l'inclusion (T0) puis à 1 mois (T1), 3 mois (T3), 6 mois (T6) et 12 mois (T12).

Ces données sont retranscrites sur le carnet du suivi ou, à défaut, par interrogatoire téléphonique.

Un courrier de rappel sera envoyé au domicile du patient avant la date du rendez-vous de consultation de suivi. Un mail de rappel sera envoyé au médecin généraliste avant la date du rendez-vous de consultation de suivi.

En cas de non-venue aux consultations de suivi, un appel téléphonique auprès du patient est effectué par la secrétaire du médecin généraliste incitant à la prise de rendez-vous. En cas de non-réponse de la part du patient, un appel téléphonique auprès du patient est effectué par l'Assistant de Recherche Clinique et en dernier recours par le médecin généraliste. En cas de non-venue, un recueil téléphonique des données est effectué. Le carnet de recueil des données est présenté en annexe 2.

6.3.1. Visite d'inclusion – T0

Le recueil de données à l'inclusion comprend :

- L'information sur le déroulement de l'étude
- Caractéristiques du médecin : sexe, âge
- Caractéristiques du patient : sexe, âge, profession, présence de co-morbidités cardiovasculaires ou pulmonaires, niveau de motivation pour diminuer ou stopper la consommation de tabac (évaluée selon l'échelle numérique de motivation), consommation tabagique déclarée (mesurée en nombre de cigarettes par jour, paquets années, durée de l'exposition et type de tabac utilisé), mesure de CO expiré (en ppm)

6.3.2. Visites T1, T3, T6 et T12

Le recueil de données à 1, 3, 6 et 12 mois comprend :

- La consommation tabagique déclarée (mesurée en nombre de cigarettes par jour) et le type de tabac utilisé
- La mesure de CO expiré (en ppm)
- Les caractéristiques sur les produits utilisés :
 - caractéristiques du dispositif avec puissance de la batterie exprimée en Watts, autonomie de la batterie en heures, présence d'une entrée d'air ou non
 - caractéristiques de l'E-liquid avec concentration en nicotine exprimée en mg/L, volume de liquide utilisé par semaine en mL, arômes,
 - traitements nicotiques substitutifs ou autres moyens d'aide (patch, gomme, spray, comprimé, psychothérapie, Varénicline ou autre)
- Le ressenti et les difficultés rencontrées par le patient et le médecin généraliste

6.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les participants peuvent demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'une personne pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de la personne en particulier en cas d'effet indésirable grave ou de fait nouveau vis-à-vis de la recherche.

En cas de perdu de vue, l'investigateur met tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne et assurer le suivi prévu dans l'étude.

Les personnes perdues de vue ou sorties prématurément de l'étude ne sont pas remplacées, et les données recueillies pour ces personnes seront analysées à la fin de l'étude.

6.5. Durée de la recherche

Durée de la période d'inclusion : 1 an

Durée de participation à l'étude pour un participant : 12 mois

Durée totale de l'étude (durée d'inclusion + durée de participation) : 2 ans

7 Rapport Bénéfices / Risques

Les risques et les contraintes prévisibles pour les participants à l'étude, décrits dans les paragraphes ci-dessous ont été évalués comme acceptables au regard des bénéfices attendus.

7.1. Bénéfices

7.1.1. Bénéfice individuel

Le tabac est responsable d'une morbi-mortalité dose-dépendante et durée-dépendante. Le bénéfice individuel attendu est la réduction de prévalence et d'incidence des différentes pathologies liées au tabac (maladies cardio-vasculaires, respiratoires, oncologiques, bucco-dentaires, obstétriques, métaboliques...).

7.1.2. Bénéfice collectif

Le tabac est responsable d'une morbi-mortalité dose-dépendante et durée-dépendante. Le bénéfice collectif attendu est la réduction de prévalence et d'incidence des différentes pathologies liées au tabac (maladies cardio-vasculaires, respiratoires, oncologiques, bucco-dentaires, obstétriques, métaboliques...), de même que la possibilité d'utilisation ultérieure d'un tel outil thérapeutique pour l'aide à la réduction de consommation de tabac.

La réduction de consommation de tabac chez les fumeurs permet également de limiter le phénomène de tabagisme passif et ainsi améliorer la morbi-mortalité liée au tabac de l'entourage des fumeurs.

Il existe de plus un bénéfice pour les patients du groupe contrôle qui auront un meilleur suivi médical du fait des consultations de suivi prévues dans le cadre de cette étude.

Enfin cette étude permet l'acquisition par les médecins généralistes participants du concept de réduction des risques préconisé par la fédération française d'addictologie.

7.2. Risques

Les principaux effets secondaires possibles de la cigarette électronique à court et moyen terme sont rapportés dans le paragraphe 1.1 « Contexte et justification scientifique ». Le Haut Conseil de Santé Publique considère les éventuels effets secondaires de la cigarette électronique comme négligeables par rapport à la toxicité du tabac, et encourage son utilisation pour la réduction de consommation de tabac. Du fait du caractère pragmatique de l'étude EPICER et de l'utilisation répandue de la cigarette électronique par la population française, les risques éventuels ont été considérés comme tout à fait acceptables par rapport aux bénéfices attendus.

8 Évaluation de la sécurité

Tous les événements indésirables graves ou non graves survenant au cours de l'étude seront traités conformément aux recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques, avec déclaration au promoteur de l'étude des événements indésirables survenant au cours de l'essai et reportés sur le carnet de suivi. Ce

dernier prendra les mesures nécessaires d'interruption de l'étude et de signalement aux autorités sanitaires en cas d'évènement indésirable grave.

9 Statistiques

Les caractéristiques des 2 groupes à l'inclusion seront décrites de manière descriptive pour les 2 niveaux (clusters et patients) avec calcul des moyennes et écart-types pour les variables continues et des proportions relatives pour les variables catégorielles.

L'analyse portant sur le critère de jugement principal (la réduction de consommation de plus de 50 % à 6 mois par rapport à l'inclusion) sera réalisée à l'aide d'un test de Chi2 apparié de McNemar (données non indépendantes du fait des clusters) puis modélisée par régression logistique mixte. L'analyse des critères de jugement secondaires sera réalisée à l'aide de tests de Student apparié pour les variables continues et de test du Chi2 apparié de McNemar pour les variables catégorielles, puis modélisé par régression logistique mixte pour les critères binaires et régression linéaire mixte pour les variables continues. Ces analyses seront réalisées sous forme de modèles multivariés pour ajuster sur les éventuels critères de confusion et modélisés par des modèles multiniveaux mixtes à effet aléatoires du fait de la hiérarchisation des données (essai en cluster).

10 Gestion des données

10.1. Modalités de recueil des données

Les modalités de recueil des données sont détaillées dans le paragraphe 6.3 « Suivi des personnes se prêtant à la recherche ».

10.2. Circuit des données et confidentialité

Les personnes ayant un accès direct aux données sont soumises au secret professionnel et prendront donc toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Les identifiants seront codés avec la première lettre du nom et du prénom, ainsi qu'avec une clé d'identification propre à chaque centre investigateur.

10.3. Droit d'accès aux données et documents sources

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, le promoteur de la recherche est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la présente étude, et les investigateurs mettent à disposition l'ensemble des documents nécessaires aux autorités et aux personnes chargées du contrôle qualité de la recherche, afin de garantir la meilleure transparence et sécurité pour les participants de l'étude.

11 Considérations éthiques et réglementaires

11.1. Comité d'éthique et Autorité compétente

Le dossier de l'étude, comprenant le protocole, la liste des investigateurs et la lettre d'information aux patients, sera soumis au Comité de Protection des Personnes avant tout recueil de données.

11.2. Traitement des données à caractère personnel - CNIL

Une autorisation auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) sera demandée avant tout recueil de données.

11.3. Spécificités du protocole

11.3.1. Indemnisation des personnes participant à la recherche

Aucune indemnité en compensation des contraintes subies n'est prévue pour les participants de cette étude.

11.3.2. Assurance

Le Promoteur souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude. Cette assurance assurera également l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit en cas de dommage imputable à la recherche.

12 Règles relatives à la publication

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude en collaboration avec les co-investigateurs principaux et les scientifiques associés.

L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (Clinical trial) avant l'inclusion du 1er patient dans cette étude.

13 Budget prévisionnel

Le budget prévisionnel de l'étude EPICER est de 440 000 euros, comprenant par poste de dépense :

1) Matériel : 30 000 euros

- Testeurs de CO : 1 appareil par médecin investigateur soient 60 appareils à 400 euros pièce = 24 000 euros

- Impression des carnets de suivi, posters, location des salles : 6 000 euros

2) Financement d'un assistant de recherche clinique (ARC) : 300 000 euros

- 3 équivalents temps plein d'ARC pendant 3 ans

3) Indemnisation des médecins généralistes participant à l'étude : 100 000 euros

- 5 consultations à 25 euros soient 125 euros par patient avec 600 patients à inclure, soient $125 \times 600 = 75\,000$ euros

- Indemnisation du temps de formation : $375 \text{ euros} \times 58 = 21\,750$ euros

4) Frais de valorisation : 10 000 euros

- publication de 2 articles : 4 000 euros

- présentation en congrès : 6 000 euros

14 Perspectives

14.1. Étude qualitative

Une étude qualitative est prévue pour les médecins généralistes et les patients ayant participé à l'essai clinique randomisé pendant les 12 mois de l'étude (figure 25). Il est prévu des focus-groups dans les 2 populations.

Les thématiques explorées seront : l'expérience de l'essai clinique randomisé, les stratégies utilisées, les ressources et difficultés rencontrées, l'adhésion au concept de réduction des risques.

Un guide d'entretien sera pré-établi basé sur la littérature et enrichi avec les données recueillies aux cours des consultations de suivi. Il y aura un guide d'entretien pour les patients et un guide d'entretien pour les médecins généralistes.

L'étude se fera jusqu'à saturation des données avec un échantillon en variation maximale et triangulation de l'analyse.

La source des données sera les informations recueillies lors des consultations de suivi (carnet de suivi) et les focus-groups auprès des patients et médecins généralistes.

14.2. Étude de cohorte

Une étude de cohorte sur la population de patients ayant participé à l'étude est prévue sur une durée de 12 à 60 mois (soit 5 ans à compter du début de l'étude). Le recueil de données comprendra la consommation de tabac et l'utilisation de la cigarette électronique, la consommation de soins et les différents évènements de santé. Les données seront collectées à partir des bases de données nationales telles que PMSI ou SNIIRAM.

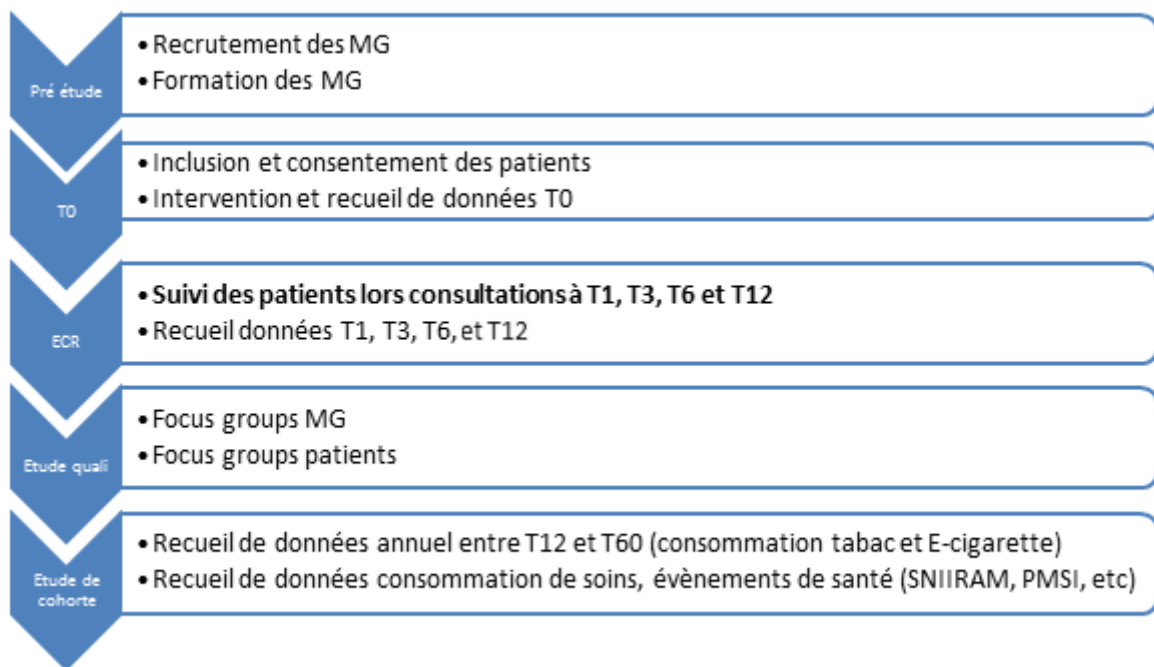


Figure 25 : Schéma du déroulement de l'étude EPICER

Bibliographie

1. Jean-François Lemaire. Le tabagisme [Internet]. Presses Universitaires de France; 1997 [cité 23 nov 2017]. (Que sais-je?). Disponible sur: https://www.puf.com/content/Le_tabagisme
2. INPES. L'industrie du tabac [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1524.pdf>
3. Doll R, Hill AB., The mortality of doctors in relation to their smoking habits , *BMJ*, vol. 328, n° 7455, 1954, p. 1529
4. Dautzenberg B. Les chiffres clés du tabagisme en France et dans le monde. La Lettre du Gynécologue [Internet]. mars 2009 [cité 23 nov 2017];(340). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/lettre-gynecologue/2009-chiffres-cles-tabagisme-france-monde>
5. Lermenier-Jeannet A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2016. OFDT. févr 2017;
6. Berlin I, Maman K, Thomas D. Livre blanc - Sevrage tabagique - Rôle du pharmacien d'officine dans l'initiation, le conseil et l'accompagnement du fumeur dans son parcours de sevrage tabagique. 2012.
7. Fénoglio P, Parel V, Kopp P. Le coût social de l'alcool, du tabac et des drogues illicites en 2000. *ADSP*. juin 2006;(55).
8. Kopp P, Fénéglie P. Les drogues sont-elles bénéfiques pour la France. *Revue Economique*. Fev 2011;62.
9. ORS Pays de la Loire. Baromètre santé 2014. Résultats Pays de la Loire. 2016 [cité 23 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.santepaysdelaloire.com/ors/articles/barometre-sante-2014-resultats-pays-de-la-loire>
10. Collège National des Universitaires en Psychiatrie. Référentiel de psychiatrie et addictologie [Internet]. 2ème édition. Presses universitaires François-Rabelais; 2014 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/enseignement/1er-et-2e-cycle/referentiel-ecn/>
11. Ministère des affaires sociales, de la santé et du droit des femmes. Programme national de réduction du tabagisme 2014-2019. 2014. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/250914_-_Dossier_de_Presse_-_PNRT_2_.pdf
12. Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard JB, Arwidson P, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France: premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, Mai 2018;
13. HCSP. Bénéfices-risques de la cigarette électronique pour la population générale [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=541>
14. Beck F, Richard JB, Guignard R, Le Nezet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. *Tendances*. mars 2015;(99):1-8.
15. Spilka S, Ehlinger V, Le Nezet O, Pacoriconna D, Ngantcha M, Godeau E. Alcool, tabac et cannabis en 2014, durant les « années collège » - Tendances 106 - décembre 2015 - OFDT. *Tendances* [Internet]. déc 2015 [cité 23 nov 2017];(106). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/alcool-tabac-et-cannabis-en-2014-durant-les-annees-college-tendances-106-decembre-2015/>

16. Guignard R, Beck F, Wilquin JL, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, et al. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du baromètre santé 2014. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015; (17-18):281-8.
17. Dumas A. Tabac, grossesse et allaitement : exposition, connaissances et perceptions des risques. *BEH.* 29 mai 2015;(17-18).
18. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66008/>
19. INCA. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
20. Institut National du Cancer, La ligue contre le cancer. Appel à projets 2017 - Priorité tabac - Programme de recherche et d'interventions pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/en/professionnels-de-sante/appels-projets/inca-programme-de-recherche-et-dintervention-pour-reduire-le-tabagisme-et-inflechir-la-pr>
21. Collège des Enseignants de Pneumologie. Référentiel National de Pneumologie – CEP [Internet]. 5ème édition. S Edition; 2017 [cité 23 nov 2017]. 400 p. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/enseignement-du-deuxieme-cycle-dcem/referentiel-national-de-pneumologie/>
22. HAS. Haute Autorité de Santé - Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac [Internet]. 2015 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635050/fr/depistage-du-tabagisme-et-prevention-des-maladies-liees-au-tabac
23. Lejoyeux M. Addictologie [Internet]. 3ème édition. Elsevier Masson; 2017 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/addictologie-9782294736063.html>
24. Gourolain H, Galliot-Guilley M. Comment prendre en charge les femmes fumeuses? - Quels sont les marqueurs du tabagisme? /data/revues/03682315/00340HS1/154/ [Internet]. 10 avr 2008 [cité 23 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/138482>
25. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* août 2016;26(6):515-23.
26. Fédération française d'Addictologie. La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives - 1ère audition publique [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.addictologie.org/spip.php?id_rubrique=4&page=avectitre
27. INSERM. Tabac : comprendre la dépendance pour agir [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/58>
28. Silbernagl S, Lang F. Atlas de poche de physiopathologie. 3ème. Lavoisier MSP; 2015. 448 p. (Atlas de poche).
29. Kosmider L, Sobczak A, Prokopowicz A, Kurek J, Zaciara M, Knysak J, et al. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax.* avr 2016;71(4):376-7.
30. Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, Luo W, Pankow JF. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob Control.* avr 2016;25(e1):e10-15.

31. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Cancer et environnement [Internet]. Les éditions Inserm; 2008 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/102>
32. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 8 avr 1977;196(4286):129-36.
33. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. mai 1980;137(5):535-44.
34. Binder P, Vanderkam P. Taking care of addictions in general medicine. *Exercer*. févr 2017;
35. Benyamina A, CPNLF. Addictions et comorbidités. Paris: Dunod; 2014. 448 p.
36. Tereno S, Soares I, Martins E, Sampaio D, Carlson E. La théorie de l'attachement : son importance dans un contexte pédiatrique, Summary. *Devenir*. 1 juin 2007;19(2):151-88.
37. Salomon-Haquette C. Les apports de la théorie de l'attachement dans la clinique et l'accompagnement des enfants pris en charge en hôpital de jour à l'EMPE de Poitiers [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2015.
38. Pettersson C. Apports de la théorie de l'attachement dans le soin de l'anorexie mentale chez l'adulte. *Lille 2*; 2016.
39. A. Fox N, Hane A. Fox, N.A., & Hane, A. A. (2008). Studying the Biology of Human Attachment. In P. Shaver & J. Cassidy (Eds.), *Handbook of Attachment*, 2nd edition. New York: Guilford. In 2008. p. 218-40.
40. Gillath O, Shaver PR, Baek J-M, Chun DS. Genetic correlates of adult attachment style. *Pers Soc Psychol Bull*. oct 2008;34(10):1396-405.
41. Schaffer R. *Introducing child psychology*. Blackwell Publishing; 2004.
42. Guedeney N, Guedeney A. *L'attachement : approche théorique*. 4th éd. Elsevier Masson; 2016. 376 p. (Les âges de la vie).
43. Winnicott DW. *Les Objets transitionnels*. Paris: Payot; 2010. 109 p.
44. Winnicott D, Harrus-Révidi G, Kalmanovitch J, Michelin M, Rosaz L. *La mère suffisamment bonne*. Paris: Payot; 2006. 122 p.
45. Coldefy M, Com-Ruelle L, Lucas-Gabirelli V. Distances et temps d'accès aux soins en France métropolitaine - DREES [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er764.pdf>
46. Bouet P, Rault JF, Le Breton-Lerouillois G. *Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1er Janvier 2016*. Paris: Conseil national de l'ordre des médecins [Internet]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf
47. Baromètre santé médecins généralistes 2009 - Prise en charge des addictions par les médecins généralistes [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/Barometre-sante-medecins-generalistes-2009/prise-en-charge-addictions.asp>

48. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie [Internet]. 2017 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/aide-memoire-reduction-risques-en-addictologie-en-22-fiches>
49. Demarquet-Bouton A. Réduction des risques chez les patients dépendants aux opiacés. Approche en médecine générale [Internet]. Lorraine; 2012 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://petale.univ-lorraine.fr/notice/view/univ-lorraine-ori-18977>
50. INSERM. Réduction des risques chez les usagers de drogues [Internet]. 2010 [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/86>
51. Nash SH, Liao LM, Harris TB, Freedman ND. Cigarette Smoking and Mortality in Adults Aged 70 Years and Older: Results From the NIH-AARP Cohort. *Am J Prev Med.* mars 2017;52(3):276-83.
52. Hughes JR. Motivating and helping smokers to stop smoking. *J Gen Intern Med.* déc 2003;18(12):1053-7.
53. Chokshi DA, El-Sayed AM, Stine NW. J-Shaped Curves and Public Health. *JAMA.* 6 oct 2015;314(13):1339-40.
54. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob Control.* oct 2005;14(5):315-20.
55. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2002;156(11):994-1001.
56. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control.* déc 2006;15(6):472-80.
57. Hart C, Gruer L, Bauld L. Does smoking reduction in midlife reduce mortality risk? Results of 2 long-term prospective cohort studies of men and women in Scotland. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2013;178(5):770-9.
58. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA.* 28 sept 2005;294(12):1505-10.
59. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV1 – A review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 déc 2013;67(3):372-81.
60. Peiffer G, Underner M, Perriot J. Dangers du tabac. *Rev Prat.* sept 2017;(985).
61. Kruger J, O'Halloran A, Rosenthal A. Assessment of compliance with US Public Health Service Clinical Practice Guideline for tobacco by primary care physicians. *Harm Reduct J* [Internet]. 7 mars 2015;12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367818/>
62. INPES - Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003 [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BaroMP2003/integral/pour-nous-citer.asp>
63. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005231.pub3/abstract>
64. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin LS, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without

- psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 18 juin 2016;387(10037):2507-20.
65. Osman M. Cigarette et attachement. 9ème congrès de la Société Française de Tabacologie, 2015. Disponible sur : http://societe-francaise-de-tabacologie.com/dl/csft2015-PA9d_Osman.pdf
 66. Gasperini F, Chapron A, Boulet P, Darmon D. Smoking cessation : from minimal counseling to brief help. *Exercer*. janv 2017;28(129).
 67. HAS. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [Internet]. 2014. Disponible sur: https://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
 68. Becchio J. L'hypnose. 9ème congrès de la Société Française de Tabacologie, 2015. Disponible sur : http://societe-francaise-de-tabacologie.com/dl/csft2015-PA17a_Becchio.pdf
 69. Kinouani S, Lajzerowicz N, Peurois M, Castéra P, Vanderkam P, Auriacombe M. La cigarette électronique : répondre aux questions des patients et aux doutes des médecins. *Exercer*. déc 2017;28(138):457-69.
 70. WHO. Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS). In Delhi, India; 2016.
 71. Zhu S-H, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*. juill 2014;23 Suppl 3:iii3-9.
 72. Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information>
 73. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*. 15 juill 2016;365:67-75.
 74. Harrell PT, Simmons VN, Correa JB, Padhya TA, Brandon TH. Electronic nicotine delivery systems (« e-cigarettes »): review of safety and smoking cessation efficacy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. sept 2014;151(3):381-93.
 75. Vanderkam P. Efficacité et sécurité de la cigarette électronique utilisée dans une stratégie de réduction de consommation tabagique: Revue systématique et Méta-analyse [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2015.
 76. Bertholon J-F, Becquemin MH, Roy M, Roy F, Ledur D, Annesi Maesano I, et al. [Comparison of the aerosol produced by electronic cigarettes with conventional cigarettes and the shisha]. *Rev Mal Respir*. nov 2013;30(9):752-7.
 77. Ingebretsen BJ, Cole SK, Alderman SL. Electronic cigarette aerosol particle size distribution measurements. *Inhal Toxicol*. déc 2012;24(14):976-84.
 78. St Helen G, Havel C, Dempsey DA, Jacob P, Benowitz NL. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addict Abingdon Engl*. mars 2016;111(3):535-44.
 79. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol*. oct 2012;24(12):850-7.

80. Andler R, Guignard R, Wilquin JL, Beck F, Nguyen-Thanh V. L'usage de la cigarette électronique en France en 2014. *Evolutions* [Internet]. juin 2015;(33). Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1689.pdf>
81. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyzopoulos 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.
82. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, Fu M, Pérez-Ortuño R, Pascual JA, et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res*. nov 2014;135:76-80.
83. Etter J-F. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2016;160:218-21.
84. Domino EF, Hornbach E, Demana T. The nicotine content of common vegetables. *N Engl J Med*. 5 août 1993;329(6):437.
85. Vakkalanka JP, Hardison LS, Holstege CP. Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. Poison Centers. *Clin Toxicol Phila Pa*. juin 2014;52(5):542-8.
86. Electronic cigarettes: Another pediatric toxic hazard in the home?: *Clinical Toxicology*: Vol 52, No 5 [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563650.2014.918998>
87. Thang J. La cigarette électronique: évolution d'une réglementation sur un produit partagé entre désir de consommation et besoin thérapeutique [Thèse d'exercice]. [2015, France]: Université de Montpellier. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2016.
88. Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2013;86(5):433-8.
89. Kaelin RM, Barben J, Schuurmans MM. Cigarettes électroniques, e chichas et «heat, but not burn devices». *Forum Med Suisse*. févr 2017;17(05):113-9.
90. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*. juin 2016;124(6):733-9.
91. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim J-H, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PloS One*. 2015;10(2):e0116861.
92. Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA, Goniewicz ML. Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Tob Control*. nov 2016;25(Suppl 2):ii81-7.
93. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol*. janv 2016;52:58-65.
94. UK centre for tobacco and alcohol studies. UKTAS response to WHO ENDS report [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://ukctas.net/pdfs/UKCTAS-response-to-WHO-ENDS-report-26.10.2016.pdf>

95. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol.* mai 2013;25(6):354-61.
96. Tocques J-C, Petit M. Évaluation de l'efficacité de la cigarette électronique sur le comportement tabagique. France; 2014.
97. Waeselynck P. La cigarette électronique: état des lieux des connaissances actuelles et collaboration avec l'association ECLAT-GRAA pour l'étude du profil des vapoteurs en officine et la réalisation de supports d'information. [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2015.
98. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* févr 2013;25(2):91-101.
99. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers. *Int J Environ Res Public Health.* avr 2014;11(4):4356-73.
100. 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 [Internet].* 24 juin 2013;8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691171/>
101. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 16 nov 2013;382(9905):1629-37.
102. E-cigarettes: an evidence update - GOV.UK [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-an-evidence-update>
103. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
104. La cigarette électronique permet-elle de sortir la société du tabac? | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100100403/>
105. Akré C, Suris JC. Une étude qualitative sur l'usage des cigarettes électroniques (e-cigarettes) chez les jeunes [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.iumsp.ch/Publications/pdf/rds237_fr.pdf
106. Dautzenberg B, Rieu N, Birkui P, Dautzenberg MD. Quelles particularités chez les jeunes vapoteurs non-fumeurs comparés à ceux qui fument et vapotent? In 2014.
107. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010216.pub3/abstract>
108. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addict Abingdon Engl.* sept 2014;109(9):1531-40.

109. Etter J-F, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav.* févr 2014;39(2):491-4.
110. Polosa R, Caponnetto P, Cibella F, Le-Houezec J. Quit and smoking reduction rates in vape shop consumers: a prospective 12-month survey. *Int J Environ Res Public Health.* 24 mars 2015;12(4):3428-38.
111. Tackett AP, Lechner WV, Meier E, Grant DM, Driskill LM, Tahirkheli NN, et al. Biochemically verified smoking cessation and vaping beliefs among vape store customers. *Addict Abingdon Engl.* mai 2015;110(5):868-74.
112. Zhu S-H, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ.* 26 juill 2017;358:j3262.
113. Allehebi RO, Khan MH, Stanbrook MB. Efficacy and Safety of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. In: B102 NOVEL APPROACHES TO UNDERSTAND AND IMPROVE HEALTH OUTCOMES [Internet]. American Thoracic Society; 2015. p. A3715-A3715. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Disponible sur: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A3715
114. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122544.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addict Abingdon Engl.* juill 2015;110(7):1160-8.
119. 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 Off J Soc Res Nicotine Tob.* oct 2015;17(10):1187-94.
120. 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.
121. 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.* oct 2015;17(10):1219-27.
122. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addict Abingdon Engl.* nov 2016;111(11):2032-40.

123. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, La Vecchia C, Siliquini R, Ricciardi W, et al. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control*. mai 2017;26(3):284-92.
124. Pasquereau A, Guignard R, Andler R, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. *Addict Abingdon Engl*. sept 2017;112(9):1620-8.
125. Cornec E. Suivi à 6 mois d'une cohorte prospective de fumeurs accédant à la cigarette électronique [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.
126. Balois S. Étude du profil des utilisateurs d'inhalateurs électroniques de nicotine dans les services d'addictologie de la région Nord-Pas-de-Calais [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
127. Douville de Franssu M. La cigarette électronique: profil des utilisateurs et modifications comportementales depuis leur expérimentation: enquête descriptive rétrospective [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales; 2014.
128. Meynard M. Impact de l'usage de la cigarette électronique au sein d'une cohorte de fumeurs vus en cabinet de médecine générale: étude descriptive transversale puis prospective à un an [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.
129. Mokdad M, Millour P. Après 3 mois d'utilisation de la cigarette électronique les fumeurs diminuent fortement leur consommation de cigarettes: à propos de 100 consommateurs de la population de Fréjus Saint-Raphaël. Nice, France: Université de Nice Sophia Antipolis; 2016.
130. Prang G. E-cigarette dans le sevrage tabagique en soins primaires: étude épidémiologique de cohorte [Thèse d'exercice]. [France]: Université Bretagne Loire; 2016.
131. Azzola V. Etude qualitative: profil d'utilisateur de la cigarette électronique et impact sur le sevrage tabagique [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2016.
132. Tovena L. « Vapoter » pour ne plus fumer: attentes et vécus des adultes sur le sevrage tabagique avec la cigarette électronique: étude qualitative à partir de 18 entretiens semi-dirigés [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2016.
133. Sanders-Jackson AN, Tan ASL, Bigman CA, Henriksen L. Knowledge About E-Cigarette Constituents and Regulation: Results From a National Survey of U.S. Young Adults. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. oct 2015;17(10):1247-54.
134. Roditis ML, Halpern-Felsher B. Adolescents' Perceptions of Risks and Benefits of Conventional Cigarettes, E-cigarettes, and Marijuana: A Qualitative Analysis. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. août 2015;57(2):179-85.
135. Maloney EK, Cappella JN. Does Vaping in E-Cigarette Advertisements Affect Tobacco Smoking Urge, Intentions, and Perceptions in Daily, Intermittent, and Former Smokers? *Health Commun*. 2016;31(1):129-38.
136. Craciun D. Quelle place occupe la cigarette électronique dans l'aide à l'arrêt du tabac en consultation de tabacologie? [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
137. Masset V. Quelle place occupe la cigarette électronique dans le sevrage tabagique en médecine générale? [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.

138. Slambrouck J. Attitudes et attentes des médecins généralistes vis-à-vis de la cigarette électronique: étude qualitative par entretiens semi-dirigés [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2015.
139. Evrard A. Comment les médecins généralistes gèrent-ils l'incertitude autour de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique? [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2016.
140. Colombo P, Hogu N. Pratiques, représentations et attentes des médecins généralistes des Alpes-Maritimes vis à vis de la cigarette électronique comme outil de sevrage tabagique: étude qualitative par focus group. Nice, France: Université de Nice Sophia Antipolis; 2015.
141. Lamant L. Cigarette électronique: avis et comportement des médecins généralistes du Loir-et-Cher [Thèse d'exercice]. [France]: Université François-Rabelais (Tours). UFR de médecine; 2016.
142. Voarick A-S. Cigarette électronique et sevrage tabagique: perceptions et représentations par les médecins généralistes d'Ile-de-France: résultats d'une enquête qualitative [Thèse d'exercice]. [France]: Université Pierre et Marie Curie (Paris). UFR de médecine Pierre et Marie Curie; 2015.
143. Canonville A. Perception de la cigarette électronique, par les médecins généralistes, et utilisation potentielle dans leur pratique du sevrage tabagique: enquête auprès de 111 médecins généralistes français du Calvados [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Caen. UFR de médecine; 2014.
144. Salasap S. Perception par les médecins généralistes de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine; 2014.
145. Lephay-Mota J. Utilisation de la cigarette électronique dans le sevrage tabagique par les médecins généralistes picards: pratiques, points de vue et attentes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2016.
146. Pocheau Marques L, Bonnemaïson G. Etat des lieux de la place donnée à la cigarette électronique dans le sevrage tabagique de leurs patients par les médecins généralistes d'Indre-Et-Loire en 2015. Lieu de publication inconnu, France; 2015. 61 p.
147. Ohana B. Place de la cigarette électronique dans l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste pour le sevrage tabagique en Languedoc-Roussillon [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Montpellier I. Faculté de médecine; 2014.
148. Van Gucht D, Baeyens F. Health professionals in Flanders perceive the potential health risks of vaping as lower than those of smoking but do not recommend using e-cigarettes to their smoking patients. *Harm Reduct J*. 24 juin 2016;13:22.
149. Haute Autorité de Santé. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1059795/fr/developpement-de-la-prescription-de-therapeutiques-non-medicamenteuses-validees
150. Dupré-Lévêque D. Le médicament: un outil de communication?, *DRUGS - A MEANS OF COMMUNICATION*. *Gérontologie Société*. 2002;25 / n° 103(4):161-76.
151. Swinburn BA, Walter LG, Arroll B, Tilyard MW, Russell DG. The green prescription study: a randomized controlled trial of written exercise advice provided by general practitioners. *Am J Public Health*. févr 1998;88(2):288-91.

152. Missud, D. Prescription d'exercice physique avec podomètre en médecine générale chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire - Protocole de l'essai pragmatique randomisé contrôlé PEPPER. Angers; 2015.
153. UNICANCER - INCa - Programme de recherche et d'intervention pour réduire le tabagisme et infléchir la prévalence des cancers liés au tabac [Internet]. [cité 23 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/en/professionnels-de-sante/appels-projets/inca-programme-de-recherche-et-dintervention-pour-reduire-le-tabagisme-et-inflechir-la-pr>
154. Franco L, Tabagisme : prise en charge chez les étudiants, Les Editions Inserm, 2003
155. Ministère de la santé et des sports, Collège national des généralistes enseignants. Référentiel métier et compétences des médecins généralistes [Internet]. 2009. Disponible sur: https://nice.cnge.fr/IMG/pdf/Referentiel_Metier_et_Competences_MG.pdf
156. Zwar NA, Richmond RL, Halcomb EJ, Furler JS, Smith JP, Hermiz O, et al. Quit in general practice: a cluster randomized trial of enhanced in-practice support for smoking cessation. *Fam Pract.* 1 avr 2015;32(2):173-80.
157. Taytard A. Sevrage tabagique - Respir.com - Documentation sur le sevrage tabagique [Internet]. 2012 [cité 28 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.respir.com/doc/public/pathologie/sevrage-tabagique.asp>
158. Underner M, Peiffer G. Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Respir.* avr 2010;27(4):293-300.
159. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DC. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax.* nov 1986;41(11):886-7.
160. Dautzenberg B, Ruelland A, Josseran L, Schoelcher AM, Deveau A. Etude pilote de mesure du CO expiré chez les fumeurs et non-fumeurs à l'occasion de la Journée mondiale sans tabac 2001. In 2002. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2002/22/beh_22_2002.pdf
161. Cropsey KL, Trent LR, Clark CB, Stevens EN, Lahti AC, Hendricks PS. How Low Should You Go? Determining the Optimal Cutoff for Exhaled Carbon Monoxide to Confirm Smoking Abstinence When Using Cotinine as Reference. *Nicotine Tob Res.* oct 2014;16(10):1348-55.
162. Bonte D, Chambon C, Furon D, Schadkowski C. Monoxyde de carbone : quels effets pour la santé? *Air Pur.* 2007;(70).
163. Sriha Belguith A, Bouanene I, Elmhamdi S, Ben Salah A, Harizi C, Ben Salem K, et al. La dépendance nicotinique et l'intoxication au monoxyde de carbone chez les fumeurs adultes. *La Tunisie Médicale.* 2015;93:231-6.
164. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Rège Walther M, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD004705.
165. Martinet Y, Wirth N. À propos de l'interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Respir.* avr 2010;27(4):285-6.
166. Alberg AJ, Worley ML, Tooze JA, Hatcher JL, Carpenter MJ, Day TA, et al. The Validity of Self-reported Recent Smoking in Head and Neck Cancer Surgical Patients. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* déc 2015;153(6):990-5.

Liste des figures

Figure 1 - Carte des principaux pays producteurs de tabac en 2014.....	10
Figure 2 - Vente de cigarettes (en millions d'unités) et prix annuel moyen du paquet de cigarette de la marque la plus vendue.....	11
Figure 3 - Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les adultes (18-75 ans) selon le sexe entre 1974 et 2014.....	13
Figure 4 - Evolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les hommes en France entre 2000 et 2014 par tranche d'âge (15-75 ans).....	14
Figure 5 - Evolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les hommes en France entre 2000 et 2014 par tranche d'âge (15-75 ans).....	14
Figure 6 - Répartition en nombre de cas par an de l'incidence des nouveaux cancers en France en 2014	17
Figure 7 - Physiopathologie de la toxicité cardiovasculaire de la cigarette.....	27
Figure 8 - Schéma du modèle bio-psycho-social des addictions.....	29
Figure 9 - Schéma du circuit neurologique de la récompense.....	39
Figure 10 - Courbes en J représentant le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients coronariens en fonction de la consommation de tabac.....	42
Figure 11 - Risque relatif de mortalité globale chez les sujets fumeurs par comparaison aux sujets non-fumeurs en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour.....	43
Figure 12 - Vente de traitements pour l'arrêt du tabac, en équivalent « nombre de patients traités »....	47
Figure 13 - Cycle de Prochaska et Diclemente	49
Figure 14 - Schéma de l'anatomie d'une cigarette électronique.....	50
Figure 15 - Schéma du fonctionnement d'une cigarette électronique	51
Figure 16 - Schéma des 3 générations de cigarettes électroniques et de leurs caractéristiques respectives	52
Figure 17 - Schéma de la composition de l'E-liquid, exprimée en pourcentages.....	53
Figure 18 - Diagramme de flux des résultats de la revue de littérature.....	58
Figure 19 - Proportion d'expérimentateurs d'e-cigarette selon l'âge et le sexe.....	59
Figure 20 - Proportion d'utilisateurs d'e-cigarette selon l'âge et le sexe.....	59
Figure 21 - Statut tabagique des vapoteurs.....	59
Figure 22 - Motifs d'utilisation de l'e-cigarette.....	60
Figure 23 - Envie et projet d'arrêter de fumer selon l'usage d'e-cigarette, parmi les fumeurs de 15-75 ans	60
Figure 24 - Proportion d'expérimentateurs et d'usagers d'e-cigarette en Pays de Loire selon la classe d'âge et le sexe en 2014.....	61
Figure 25 - Schéma du déroulement de l'étude EPICER.....	100
Figure 26 - Échelle visuelle analogique d'évaluation de la motivation.....	XI

Liste des tableaux

Tableau I - Principales substances chimiques composant la fumée de tabac.....	20
Tableau II - Tableau récapitulatif des 4 types de schème du comportement chez le nourrisson	32
Tableau III - Principaux résultats d'études internationales.....	72
Tableau IV - Principaux résultats d'études régionales.....	75

Annexe 1 – Classifications CIM-10 et DSM V

1. Classification CIM 10

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année:

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive;
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation);
- syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage;
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive: le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré;
- abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets;
- poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives, le sujet étant au courant, ou aurait dû être au courant de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

2. Classification DSM V

L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1 - La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue

2 - Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance

3 --Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets

4 - Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance

5 - L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

6 - Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance

7 - Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance

8 - Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux

9 - L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance

10 - Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance

11 - Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- syndrome de sevrage caractérisé à la substance
- la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Annexe 2 – Carnet de recueil des données

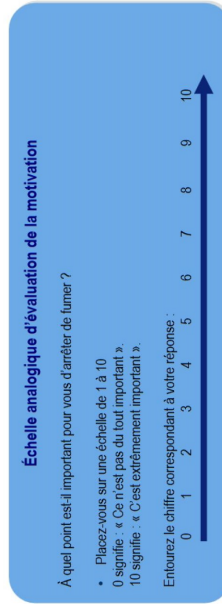
Recueil initial de données

1. Investigateur

Age : _____
Sexe : Féminin Masculin
2. Patient
Age : _____
Sexe : Féminin Masculin
Profession : _____

Co-morbidités :
 Cardio-vasculaires Pulmonaires
Consommation tabagique déclarée :
- Cigarettes par jour : _____ - Paquets-années : _____
- Durée de l'exposition : _____ - Type de tabac : _____

Échelle de motivation pour diminuer ou arrêter le tabac :



Mesure du CO expiré (en ppm) : _____

Mesure à 1 mois

1. **Consommation tabagique déclarée** (en nombre de cigarettes par jour) : _____

Type de tabac : _____

2. **Mesure du CO expiré** (en ppm) : _____

3. **Produits utilisés** :

a) Cigarette électronique

Dispositif :

- Puissance de la batterie (en Watts) : _____

- Autonomie de la batterie (en heures) : _____

- Entrée d'air : Oui Non

Caractéristiques de l'E-liquid :

- Concentration en nicotine (en mg/L) : _____

- Volume de liquide utilisé par semaine (en mL) : _____

- Arômes : _____

b) **Traitements nicotiniques substitutifs ou autres moyens d'aide**

Patch Gomme Spray Comprimés

Psychothérapie VARENICLINE

Autres : _____

4. Ressenti ou difficultés rencontrées :

- Patient : _____

Mesure à 3 mois

1. **Consommation tabagique déclarée** (en nombre de cigarettes par jour) : _____

Type de tabac : _____

2. **Mesure du CO expiré** (en ppm) : _____

3. **Produits utilisés** :

- Médecin : _____

a) Cigarette électronique (caractéristiques de l'E-liquid) :

- Concentration en nicotine (en mg/L) : _____

- Volume de liquide utilisé par semaine (en mL) : _____

- Arômes : _____

b) Traitements nicotiniques substitutifs ou autres moyens d'aide

Patch Gomme Spray Comprimés

Psychothérapie VARENICLINE

Autres : _____

4. Ressenti ou difficultés rencontrées :

- Patient : _____

- Médecin : _____

Mesure à 6 mois

Mesure à 12 mois

1. **Consommation tabagique déclarée** (en nombre de cigarettes par jour) : _____ 1. **Consommation tabagique déclarée** (en nombre de cigarettes par jour) : _____
Type de tabac : _____ Type de tabac : _____
2. **Mesure du CO expiré** (en ppm) : _____ 2. **Mesure du CO expiré** (en ppm) : _____
3. **Produits utilisés** : 3. **Produits utilisés** :
- a) Cigarette électronique (caractéristiques de l'E-liquid) : a) Cigarette électronique (caractéristiques de l'E-liquid) :
- Concentration en nicotine (en mg/L) : _____
 - Volume de liquide utilisé par semaine (en mL) : _____
 - Arômes : _____
- b) Traitements nicotiniques substitutifs ou autres moyens d'aide b) Traitements nicotiniques substitutifs ou autres moyens d'aide
- Patch Gomme Spray Comprimés Patch Gomme Spray Comprimés
 - Psychothérapie VARENICLINE Psychothérapie VARENICLINE
 - Autres : _____ Autres : _____
4. **Ressenti ou difficultés rencontrées** : 4. **Ressenti ou difficultés rencontrées** :
- Patient : _____ - Patient : _____

- Médecin : _____ - Médecin : _____

Annexe 3 – Recommandation HAS pour le repérage précoce et l'intervention brève

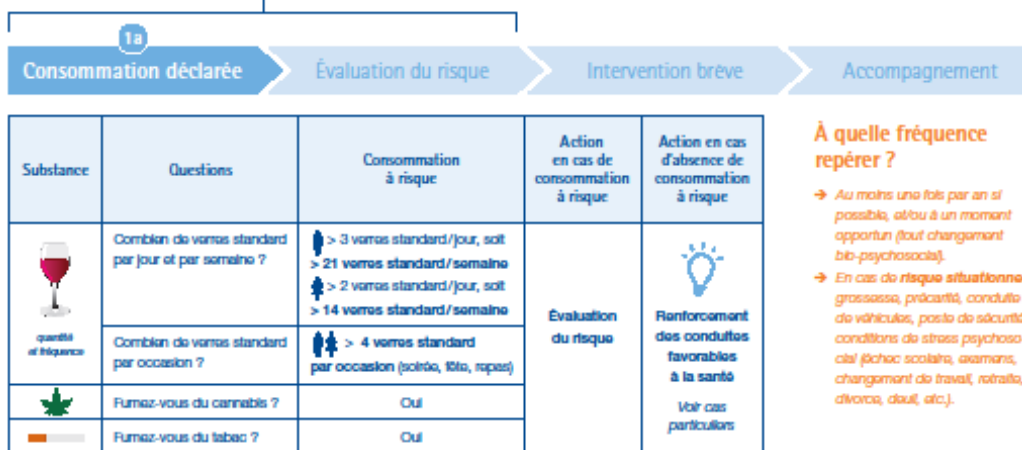


Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève

ALCOOL, CANNABIS, TABAC CHEZ L'ADULTE

Alcool, tabac et cannabis sont les 3 substances psychoactives les plus consommées en France. Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève constitue une réponse individuelle à des consommations à risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux.

REPÉRAGE PRÉCOCE



À quelle fréquence repérer ?

- Au moins une fois par an si possible, et/ou à un moment opportun (tout changement bio-psychosocial).
- En cas de **risque situationnel** : grossesse, précarité, conduite de véhicules, poste de sécurité, conditions de stress psychosociales (échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, etc.).

Plus les consommations sont précoces, intenses, régulières, multiples et en solitaire et plus le risque de dommages augmente. De nombreux outils spécifiques sont disponibles sur les sites de l'Inpes et de la Fédération Addiction.

REPÉRAGE PRÉCOCE



Questionnaire FACE (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien)

- À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?
Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; Deux à 4 fois par mois = 2 ; Deux à 3 fois par semaine = 3 ;
Quatre fois par semaine ou plus = 4 ; Score :
- Combien de verres standard buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ?
1 ou 2 = 0 ; 3 ou 4 = 1 ; 5 ou 6 = 2 ; 7 à 9 = 3 ; 10 ou plus = 4 ; Score :
- Est-ce que votre enivrement vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :
- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :
- Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?
Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :

Interprétation du score total : hommes (H) / femmes (F)
Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : renforcement des conduites favorables à la santé
Consommation excessive probable : H 5 à 8 ; F 4 à 8 : intervention brève
Dépendance probable : H et F plus de 8 : proposer une consultation d'addictologie



Verre standard = 10 grammes d'alcool pur soit :
10 cl de vin à 12°, 25 cl de boissons à 5° (bière, sodas alcoolisés (alcopops - prémix)), 7 cl de vin cuit à 18°, 3 cl d'alcool à 40° (whisky, pastis ou digestif).

Situations particulières entraînant une majoration du risque de dommages



- Toute consommation pendant la grossesse est à risque.
- Risque fœtal lié à la consommation d'alcool chez les femmes jeunes.
- Toute consommation régulière d'alcool en dessous de 25 ans est à risque.
- Interactions alcool-médicaments.
- Maladies chroniques et précautions par rapport à l'alcool.
- Consommation d'alcool par les patients âgés, affectés de troubles psychiatriques ou prenant des médicaments psychotropes.

Pratiques à risque majorant les dommages

- Consommation épisodique massive (binge drinking, biture expresse, ivresse aiguë) : à partir de 6 verres standard (soit 60g d'alcool) par occasion.
- Association avec le cannabis ou d'autres substances psychoactives.





Questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test)

1. Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
2. Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
3. Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
5. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?
6. Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ?

Une réponse positive : information minimale sur les risques
 Deux réponses positives ou plus doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation : intervention brève.
 Trois réponses positives ou plus doivent amener à proposer une consultation d'addictologie.

© OUDIS 2014

Questionnaire tabac « Fumez-vous du tabac ? »

Conseil d'arrêt

« Voulez-vous un dépliant/brochure, ou l'adresse d'un site concernant les risques de la consommation de tabac, les bénéfices de l'arrêt et les méthodes de sevrage ? »

Proposer un accompagnement

« Avez-vous déjà envisagé d'arrêter de fumer ? »
 « Voulez-vous qu'on prenne le temps d'en parler dans une prochaine consultation ? »

SI OUI

SI NON

« Avez-vous déjà fumé ? »

Si non, le patient n'a jamais fumé.

Si oui :

- « pendant combien de temps ? »

- « depuis quand avez-vous arrêté ? »

tabacinfo.ch

REPÉRAGE PRÉCOCE



Intervention brève concernant la réduction ou l'arrêt de consommation de substance(s) psychoactive(s)

- Restituer les résultats des questionnaires de consommation.
- Informer sur les risques concernant la consommation de substance.
- Évaluer avec le consommateur ses risques personnels et situationnels.
- Identifier les représentations et les attentes du consommateur.
- Échanger sur l'intérêt personnel de l'arrêt ou de la réduction de la consommation.
- Expliquer les méthodes utilisables pour réduire ou arrêter sa consommation.
- Proposer des objectifs et laisser le choix.
- Évaluer la motivation, le bon moment et la confiance dans la réussite de la réduction ou de l'arrêt de la consommation.
- Donner la possibilité de réévaluer dans une autre consultation.
- Remettre une brochure ou orienter vers un site, une application, une association, un forum...



→ Adopter une posture partenariale favorisant la confiance et les échanges (alliance thérapeutique).

→ Échanger avec le consommateur sur sa motivation, sa confiance dans la réussite de réduction ou d'arrêt de sa consommation et déterminer si c'est le bon moment, grâce à 3 échelles sur lesquelles il va se situer.

Motivation pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Le bon moment pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Confiance dans la réussite du projet de réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



REPÉRAGE PRÉCOCE



Accompagnement des consommateurs

Les professionnels de santé accompagnent les consommateurs de manière durable, afin de favoriser la réduction ou l'arrêt de consommation à long terme.

- Ils soutiennent l'effort de réduction des risques de dommages physiques, psychiques ou sociaux, dans une relation partenariale de confiance et d'échange.
- Ils soutiennent l'abstinence ou la modération et renforcent les autres conduites favorables à la santé (alimentation, exercice physique, etc.)
- En cas de reprise de la consommation, de survenue de dommages ou de dépendance, une consultation de type entretien motivationnel ou le recours à une consultation d'addictologie sont proposées.

- La notion d'essai dans un changement de comportement est fondamentale pour ne pas attribuer l'échec au patient mais à des circonstances.
- La rechute est davantage la règle que l'exception et chaque rechute rapproche le thérapeute et le patient du succès consolidé.



Annexe 4 - Recherches préliminaires à l'établissement du protocole de l'étude

1 Outils d'évaluation de la réduction de consommation

1.1. Mesure du CO expiré

L'outil de référence pour la mesure objective de la consommation tabagique (sevrage ou réduction de consommation) dans les études de tabacologie est classiquement la mesure du CO expiré. Le monoxyde de carbone (CO) est une molécule volatile libérée par la combustion de matières organiques (dont les végétaux) en milieu mal oxygéné. Sa demi-vie est de 2 à 6h et il est considéré comme un bon reflet de l'intensité de consommation de tabac dans les 12 dernières heures.(157)

Le CO expiré reflète le CO exogène (combustion de tabac ou pollution environnementale) et endogène. Le taux de CO expiré peut varier selon le sexe, la ventilation pulmonaire (reflet des échanges alvéolo-capillaires), l'activité physique, la période du nyctémère. La production de CO endogène augmente en cas de consommation d'alcool, de bonbons riches en polyols, d'intolérance au lactose, d'anémie hémolytique, de diabète, d'asthme, de BPCO et de dilatation de bronches. Lors de la combustion de la feuille de tabac, le CO est libéré dans le courant primaire (« tirage » de la cigarette), le courant secondaire (combustion à l'air libre) et le courant tertiaire (exhalation de la fumée de cigarette). Une fois inhalé, il pénètre les voies respiratoires puis diffuse librement à travers la membrane alvéolo-capillaire. Il pénètre alors la circulation sanguine où il va se fixer à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (HbCO). L'affinité de l'hémoglobine pour le CO est 200 à 250 fois supérieure à l'affinité pour l'oxygène, ce qui explique la nécessité d'une oxygénothérapie hyperbare (effet Bohr et effet Haldane) pour le traitement des intoxications massives au CO. Dix à quinze pour cent du CO se fixe sur la myoglobine des myocytes cardiaques et musculaires, ce qui explique les variations d'émission de CO expiré en fonction du sexe (masse musculaire masculine plus importante physiologiquement que celle des femmes). Il existe une corrélation linéaire ($r = 0,98$) entre la mesure du CO expiré et le taux d'HbCO pour des valeurs entre 0,3 % et 12 % (facteur multiplicateur de 6 environ). L'HbCO à une demi-vie de 1 à 4h environ. (158,159)

Les seuils de CO expirés ne font pas tous consensus. En moyenne, il faut considérer que :

- un seuil entre 0 et 8 ppm est considéré comme normal (pollution atmosphérique)
- un seuil entre 8 et 10 ppm signe une consommation < 10 cigarettes par jour,
- un seuil entre 10 et 25 ppm signe une consommation entre 10 et 20 cigarettes par jour,
- un seuil entre 25 et 50 ppm signe une consommation entre 20 et 60 cigarettes par jour, ou plusieurs cigarillos, cigares ou consommation de narguilé(160–162)

La mesure du CO expiré s'effectue après une inspiration brève puis une apnée de 15 seconde, permettant aux concentrations de CO plasmatique et alvéolaire de s'équilibrer, puis une expiration lente et soutenue dans

l'appareil mesureur. Ce dosage s'effectue de façon optimale minimum 1h après la dernière cigarette pour permettre de refléter au mieux la consommation tabagique quotidienne.(23)

Une cohorte de 914 fumeurs a retrouvé un coefficient de corrélation de 0,6 entre intensité de consommation de tabac et mesure de CO expiré, du fait de la non spécificité du nombre de cigarettes par rapport au mode de consommation (façon de « tirer » sur la cigarette). Cet indicateur est tout de même intéressant car les fumeurs qui « tirent » beaucoup sur leur cigarette (auto-titration) s'expose par la sorte à une plus grande quantité de toxiques et donc à un plus grand risque toxicologique. A titre d'exemple, dans cette étude, les patients étaient classés en 2 groupes :

- Fagerstrom < 7, moyenne de CO expiré à 9 ppm, 82 % de patients consommateurs de < 20 cigarettes par jour et 18 % > 20 cigarettes par jour
- Fagerstrom > 7, moyenne de CO expiré à 17 ppm, 18 % de patients consommateurs de < 20 cigarettes par jour et 82 % > 20 cigarettes par jour.(23,163)

Enfin, l'appareil de mesure de CO, par son effet ludique et stimulant, pourrait être pensé comme un outil d'aide à la réduction de consommation de tabac. Il n'a cependant pas prouvé son efficacité, comme le montre une méta-analyse de 2009 (RR 1,06 ; Ic 95 % 0,85-1,32).(164,165)

1.2. Nicotine

La nicotémie plasmatique peut être dosée par ponction veineuse ou artérielle, mais cette mesure est invasive. La demi-vie biologique de la nicotine est de 30 à 120 minutes, la concentration moyenne plasmatique des fumeurs est de 10 à 20 ng/mL et ce dosage se fait préférentiellement l'après-midi, tout comme le CO expiré, afin d'atteindre une concentration seuil équilibrée étant le reflet de la consommation tabagique quotidienne.(23)

1.3. Cotinine

La nicotine est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 CYP2A6, avec une demi-vie biologique de 18 à 24h. Son principal métabolite (80%) est la cotinine, dont le nom provient d'un anagramme de « nicotine ». La cotinine est excrétée au niveau urinaire et salivaire, mais peut également être stockée au niveau des cheveux. Son dosage permet d'évaluer l'intensité de l'exposition à la nicotine (et non pas à la fumée de combustion du tabac) dans les 4 derniers jours. La concentration moyenne urinaire et salivaire est de 300 ng/mL. Du fait de sa durée de vie plus longue, le dosage de la cotinine n'est pas soumis à des variations nyctémérales, ce qui fait de ce métabolite un marqueur de choix pour mesurer objectivement l'exposition quotidienne à la nicotine.(23,157)

1.4. Autres marqueurs biologiques

Il existe d'autres marqueurs biologiques reflétant la consommation de tabac, potentiellement intéressants pour estimer l'exposition ancienne mais manquant de spécificité et surtout onéreux.

Les thiocyanates, métabolites de l'acide cyanhydrique, ont une demi-vie de 10 à 14 jours et permettent d'estimer une exposition à la fumée de tabac dans les 3 semaines précédentes. L'excrétion est urinaire, salivaire et pulmonaire et la concentration moyenne entre 2,9 et 23,2 mg/L. Ce biomarqueur est peu sensible et peu spécifique, les thiocyanates étant également retrouvés lors de la consommation de moutarde, choux, mais, navet, ail et amande.(23,24)

Le Cadmium a une demi-vie de 15 ans avec une accumulation hépatique et rénale au cours de la vie. Ce biomarqueur permet principalement aux anthropologues d'évaluer l'exposition d'un corps à la fumée de tabac au cours de sa vie, et ainsi favoriser l'identification post-mortem d'un corps.(23)

L'anabasine et l'anatabine sont des métabolites alcaloïdes indépendants de la nicotine présents dans le tabac qui peuvent également servir de biomarqueurs urinaires, mais le coût de dosage est plus élevé que celui de la cotinine(24) Le seuil de concentration des ces molécules doit être inférieur à 0,5 µg/L pour déclarer un patient sevré du tabac, indépendamment de son exposition à la nicotine (utilisation de traitements nicotiniques substitutifs par exemple).(24)

Le dosage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH) peuvent servir de marqueurs urinaires d'exposition aux fumées d'hydrocarbures. En dehors des études de tabacologie, ce dosage sert lors des études de toxicologie des personnes employées en secteur industriel pour mesurer leur degré d'exposition aux PAH, potentiellement cancérigènes.(24)

D'autres marqueurs permettent une approche indirecte de l'exposition au tabac : il s'agit du dosage sanguin d'homocystéine (augmenté en cas de tabagisme), de cystéine (diminué en cas de tabagisme) ou de peroxydase (diminué en cas de tabagisme). Ces approches ont pour inconvénient majeur d'être peu spécifique et seulement indirectes.(24)

1.5. Cigarettes par jour

La corrélation entre le nombre de cigarettes par jour déclarées et la réalité de la consommation est difficile à appréhender. Une étude récente de 2015 comparant la consommation déclarée de tabac et la mesure de la nicotémie plasmatique retrouvait une sensibilité de 60,9 % (IC 95 % 45,5 %-74,9%) et une spécificité de 98,4 % (IC 95 % 91,3 %-100%). La valeur de la sensibilité s'élevait à 76,1 % (IC 61,2 %-87,4%) après correction sur les potentielles autres sources de nicotine (tabagisme passif, alimentation...). On observe donc, dans une logique de dépistage du tabagisme, un taux de faux-négatifs de 39 %, corrigé à 24 % après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion.(166)

Cette difficulté d'appréciation de la notion de cigarettes par jour peut s'expliquer tant par le biais de mémoire (erreur involontaire) que par la volonté de minimisation du consommateur (erreur volontaire).

2 Outils d'évaluation de la motivation

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2014 un outil d'aide à l'évaluation de la motivation d'un fumeur au sevrage tabagique, basé sur l'échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur. Le patient cote sa motivation de 0 (« ce n'est pas du tout important ») à 10 (« c'est extrêmement important »). Cette échelle est reproductible pour une même personne, à condition que le curseur soit toujours positionné à la même place pour ne pas influencer le patient (en pratique, soit au début de la règle, soit au milieu). (67)

Échelle analogique d'évaluation de la motivation

À quel point est-il important pour vous d'arrêter de fumer ?

- Placez-vous sur une échelle de 1 à 10
0 signifie : « Ce n'est pas du tout important ».
10 signifie : « C'est extrêmement important ».

Entourez le chiffre correspondant à votre réponse :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10




Figure 26 : Échelle visuelle analogique d'évaluation de la motivation, issue de HAS, Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours, Oct 2014(67)



Shérazade Kinouani^{1,2},
Nathalie Lajzerowicz^{2,3}, Matthieu Peurois⁴,
Philippe Castéra², Paul Vanderkam⁵,
Marc Auriacombe⁶⁻⁸

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

2. Département de médecine générale,
Université de Bordeaux.

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

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

5. Département de médecine générale,
Université de Poitiers.

6. Université de Bordeaux, Bordeaux.

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

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

sherazade.kinouani@u-bordeaux.fr

exercer 2017;138:457-69.

Liens d'intérêts :

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCTION

La consommation chronique de
tabac est la première cause mondiale
de décès évitables. D'après un rapport
de l'Organisation mondiale de la santé
(OMS), le tabac était responsable en
2004 de 12 % des décès des sujets de
plus de 30 ans dans le monde, dont 16 %
des décès en Europe et aux États-Unis¹.
En France, 78 000 décès étaient attri-
buables au tabac en 2010². Les causes
de ces décès étaient principalement les
cancers (47 000 décès), les maladies
cardiovasculaires (20 000 décès) et les
maladies respiratoires (11 000 décès)².
Du fait des complications liées à cette
consommation, les professionnels de
santé doivent s'attacher à : 1) limiter
son initiation, notamment en population
jeune ; 2) aider tout fumeur à arrêter
sa consommation de tabac. Ils doivent
pour cela repérer et prendre en charge
l'addiction au tabac chez les fumeurs ;
3) encourager toute stratégie de réduction
des risques chez ceux qui conti-
nuent de fumer du tabac.

Comprendre l'addiction au tabac et son traitement

D'après l'enquête Baromètre santé,
34,5 % de la population française entre
15 et 75 ans fumait du tabac en 2016 ;
83 % d'entre eux le faisaient quotidiennement³. Une partie de la consommation
quotidienne de tabac est favori-
sée par le mécanisme de l'addiction.
Celle-ci est définie par les critères dia-
gnostiques de la CIM-10 et du DSM-5
comme la répétition de l'usage du tabac

de façon inadaptée et durable malgré
des conséquences dommageables pour
l'utilisateur⁴. Cet usage répété et durable
(au moins 12 mois) génère une souff-
rance chez le fumeur. Le symptôme
central de l'addiction est le phénomène
du *craving*. Il s'agit de l'envie intense et
incontrôlable de faire usage du tabac
à un moment qui ne convient pas^{5,6}.
Le *craving* est l'expression clinique du
phénomène de perte de contrôle de
l'usage ; son intensité prédit la rechute.
Certains fumeurs appréhendent de s'ar-
rêter ou ne le souhaitent plus du fait de
tentatives répétées mais infructueuses.
Cela est dû à l'addiction au tabac qui
désespère l'utilisateur dans ses efforts
pour contrôler son usage en l'exposant
au *craving* et à la rechute. L'addiction
est l'élément qui maintient le fumeur
dans l'usage chronique du tabac. Sans
aide thérapeutique spécifique, 3 à 5 %
des fumeurs qui essaient d'arrêter de
fumer arriveraient à se maintenir dans
un arrêt prolongé du tabac⁷.

Il existe des médicaments efficaces
contre le *craving* au tabac : les patches
nicotiques, la varénicline et le bupro-
pion^{8,9}. La balance bénéfices/risques de
la varénicline a été l'objet de débats. Des
études récentes suggèrent une bonne
sécurité (notamment cardiovasculaire
et psychiatrique) de ce médicament
ainsi qu'une efficacité dans l'obtention
de l'abstinence prolongée^{8,10,11}. Des
réserves persistent du fait de l'exis-
tence de conflit d'intérêts dans l'une
des études¹¹. L'effet des médicaments
anticraving est augmenté en cas d'asso-
ciation avec un soutien psychologique¹².



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

La toxicité de l'usage du tabac est essentiellement due à la toxicité directe de la fumée (goudrons, monoxyde de carbone ou CO), et non à l'addiction proprement dite. Il est ainsi possible, du moins théoriquement, de réduire les dommages de l'usage du tabac en cas d'addiction si l'exposition à la fumée du tabac est quantitativement réduite, voire supprimée. De ce fait, une approche ciblant un usage moins dommageable pour la santé du fumeur qui ne s'arrête pas de fumer a été introduite : la réduction des risques et des dommages (RdRD). Son principe dans la lutte antitabac a été introduit en 1974 par Michael Russell. Il parlait alors d'un « *safer smoking, with realistic goals* » : un tabagisme plus sûr, avec des objectifs réalistes pour le fumeur¹³. La RdRD peut être définie comme l'usage par le fumeur d'une alternative – du fait de sa moindre nocivité pour la santé – de diminution de la consommation de tabac sous forme combustible, sans nécessairement arrêter tout usage de tabac ou de nicotine¹⁴. La stratégie de RdRD peut cependant être vouée à l'échec par un mécanisme de titration. En diminuant le nombre de cigarettes, les fumeurs ajustent leur façon de fumer en prenant des bouffées plus longues et plus profondes. Cela aboutit à l'exposition à la même quantité de goudrons et de CO¹⁵. Ce mécanisme de titration peut même majorer l'exposition à la fumée de tabac. Pour le fumeur qui ne souhaite pas la prise en charge de son addiction au tabac, une nicotine sous forme non fumée peut être utilisée dans une perspective de RdRD^{9,16}. Le nombre de cigarettes fumées et la quantité de fumée inhalée sont ainsi diminués¹⁴. Cela limite le mécanisme de titration et favoriserait aussi une cessation totale à venir du tabac, en particulier chez les fumeurs de grosse quantité¹⁷⁻²¹.

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

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

Effet de la diminution du tabac sur la santé

La réduction de la morbidité en cas de diminution de la consommation de tabac sans arrêt reste discutée. La durée du tabagisme a des effets néfastes sur la santé, bien plus que la quantité fumée. Doubler sa consommation quotidienne de tabac multiplie par 2 l'excès de risque de cancer pulmonaire quand doubler la durée le multiplie par 20²². En 2006, Tverdal et Bjarveit ont évalué la mortalité chez des Norvégiens de 20-49 ans, fumeurs de 15 cigarettes ou plus par jour et suivis entre trois et treize ans²³. Comparativement à ceux qui n'avaient pas modifié leur consommation de tabac, ceux qui l'avaient arrêté au cours du suivi avaient une diminution du risque de décès. Cette diminution de la mortalité concernait les décès par maladies cardiovasculaires, coronariennes, par cancer du poumon et toutes causes confondues. Il n'y avait en revanche pas d'amélioration de la survie en cas de diminution de la consommation de tabac d'au moins 50 %. Gerber *et al.* décrivaient en 2012 une diminution de la mortalité totale en cas de réduction du tabac chez des fumeurs quotidiens israéliens de 40 ans et plus²⁴. Dans une autre étude menée en 2013 chez des Écossais de 40 à 65 ans suivis pendant plus de dix-huit ans, la réduction du tabagisme n'était pas associée à une diminution de la mortalité. Mais l'arrêt du tabac réduisait la mortalité totale et la mortalité par maladies non cardiovasculaires²⁵. La revue systématique de Pisinger et Godtfredsen parue en 2007 montrait une amélioration des symp-

tômes respiratoires et une diminution de risque de cancer de poumon en cas de diminution du tabagisme. Celle-ci n'était pas associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour infarctus du myocarde ou exacerbation de bronchite chronique obstructive²⁶.

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

Encadré 1

Fonctionnement de la cigarette électronique

La cigarette électronique (ou e-cigarette) a été créée au début des années 2000 dans sa forme ultrasonique par un pharmacien chinois, Hon Lik. C'est en 2009 qu'a été déposé en Chine le brevet de la technique de vaporisation par résistance chauffante. L'e-cigarette est un dispositif diffusant l'aérosol d'une solution (appelée e-liquide) composée de propylène glycol (PG), de glycérine végétale (VG), d'arôme et souvent de nicotine²⁷. Il existe différents types d'e-cigarettes (**figure**). Schématiquement, elles sont toutes constituées d'un embout buccal, d'un réservoir d'e-liquide, d'une résistance (ou atomiseur), d'une mèche conduisant par capillarité l'e-liquide au contact de la résistance et d'une batterie rechargeable. Le fonctionnement est déclenché par une microvalve sensible à l'inhalation ou par un interrupteur manuel. Ce déclenchement induit la fourniture d'électricité par la batterie. Cela fait chauffer la résistance qui fait passer l'e-liquide

Première génération



Deuxième génération



Troisième génération



Figure - Exemples de cigarettes électroniques

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

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

Le PG sert d'humectant et de conservateur dans l'industrie agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique et en cosmétologie. La VG est un additif habituel des aliments et des médicaments²⁷. Dans l'e-liquide, les PG et VG servent d'exhausteurs d'arômes et à produire l'effet « vapeur »²⁷. Le PG est irritant pour les voies aériennes respiratoires. Il occasionne irritation de la gorge et toux. Cependant, c'est le composant des e-liquides qui rehausse le plus les saveurs et qui induit l'effet de *throat hit* (picotement ressenti au fond de la gorge lors de l'aspiration d'une bouffée de cigarette ou de l'inhalation de l'aérosol d'e-liquide). La VG augmente la densité

de la vapeur. Pour réduire l'effet irritant, le vapoteur peut diminuer la proportion de PG dans l'e-liquide, au profit de la VG. Cela est possible en vérifiant le ratio PG/VG des e-liquides achetés ou en les fabriquant soi-même. L'augmentation de la proportion de VG va aussi fournir une vapeur plus dense et abondante, effet recherché par certains vapoteurs. Cela peut en revanche atténuer le *throat hit* et la perception des saveurs. La VG étant visqueuse, l'atomiseur s'encrasse plus vite à son contact. Quand le vapoteur choisit d'utiliser des e-liquides plus riches en VG, il doit donc acheter des atomiseurs adaptés à la viscosité ou s'assurer que son e-cigarette est compatible avec ce type d'e-liquides. Il peut y avoir parfois dans l'e-liquide un peu d'eau et/ou d'alcool pour faciliter la dilution des arômes²⁷. La nicotine, quand elle est présente, est extraite des plants de tabac. Cette extraction peut produire des traces d'impuretés comme l'anatabine ou l'anabasine, sans risque pour la santé^{27,28}, ainsi que des résidus des pesticides utilisés sur les cultures de tabac.

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

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

Chez les fumeurs, le vapotage pourrait constituer un mode d'inhalation de nicotine qui reproduit le geste de fumer mais de façon moins nocive pour la santé. L'intérêt de la société et des chercheurs pour l'outil et son usage croît avec les années³⁰⁻³². Du fait de la singularité de leurs missions et de leur répartition sur le territoire, les généralistes sont probablement les professionnels médicaux qui rencontrent le plus de fumeurs de façon répétée au cours de leur vie. En effet, les généralistes sont des acteurs de soins premiers et assurent à ce titre des missions de prévention, de promotion de la santé et de suivi dans la durée. Ils peuvent être amenés à conseiller leurs patients sur l'e-cigarette. Il paraissait donc nécessaire de faire un état des lieux pour répondre aux questions que les généralistes se posent couramment : quelle est l'ampleur du phénomène ? Quel cadre réglementaire son utilisation ? Quel est le profil des usagers ? Est-elle efficace comme outil d'aide à la diminution ou à l'arrêt du tabac ? Quels en sont les effets indésirables et les risques pour la santé ? Quels types d'études permettraient d'améliorer nos connaissances dans l'avenir ?

PRÉVALENCES D'USAGE

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



l'enquête³³. Deux tiers des vapoteurs actuels étaient des vapoteurs quotidiens. Entre 2014 et 2017, l'expérimentation d'e-cigarette a augmenté en Europe, passant de 12 à 15 % ; l'usage actuel est resté stable.

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

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

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

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

Encadré 2

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

CADRE RÉGLEMENTAIRE

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

l'adoption de la directive européenne 2014/40/UE³⁵, la promotion, la vente et l'usage de ces produits sont réglementés :

- ils ne peuvent être vendus en pharmacie car ils n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne sont pas inscrits sur la liste des marchandises fixée par arrêté du ministère de la Santé³⁴ ;

- il est interdit d'offrir ou de vendre des e-cigarettes aux mineurs³⁶ ;

- la publicité pour les dispositifs électroniques et leurs recharges n'est autorisée que dans les établissements qui en font le commerce^{37,38} ;

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

CARACTÉRISTIQUES ET VÉCU DES VAPOTEURS

Le vapotage est surtout un usage de fumeurs ou anciens fumeurs et des sujets jeunes^{3,28,32,40-46}. En France, en 2016, 41 % des vapoteurs quotidiens étaient anciens fumeurs et 48 % étaient fumeurs quotidiens³. Comparativement aux fumeurs exclusifs, les vapofumeurs semblent avoir réalisé plus de tentatives antérieures d'arrêt du tabac dans les études. Ils pourraient aussi avoir une plus grande intention d'arrêter de fumer et une plus grande motivation à l'arrêt du tabac⁴⁷⁻⁴⁹. La motivation la plus fréquemment rapportée à l'initiation du vapotage est l'arrêt ou la diminution du tabac. Les autres raisons pour lesquelles les fumeurs expérimentent l'e-cigarette sont variées : curiosité, moindre coût

ou moindre nocivité, réduction du tabagisme passif, possibilité de vapoter là où il est interdit de fumer^{29,32,41,43,47,50,51}. Beaucoup de vapoteurs ont d'ailleurs essayé des médicaments ayant l'indication dans l'arrêt du tabac avant de vapoter. Pour ces vapoteurs, les substituts nicotiques sont identifiés comme des médicaments destinés à ceux qui veulent arrêter de fumer. La place qu'ils attribuent à l'e-cigarette était plus ambiguë dans les études. Elle se trouvait entre l'alternative au tabac et l'outil d'aide à l'arrêt. Pour d'autres, ils décrivaient l'e-cigarette comme une façon d'arrêter le tabac sans arrêter la nicotine : ils avaient réussi à arrêter de fumer mais ils ne souhaitaient pas arrêter de vapoter. Les raisons en étaient l'expérience agréable du vapotage, le sentiment que rien ne presse^{50,52,53}. La poursuite du vapotage après son initiation était favorisée par les facteurs suivants : les effets agréables ressentis au cours du vapotage ; le sentiment d'efficacité personnelle renforcé par une diminution ou un arrêt du tabac durablement réussi avec l'e-cigarette ; l'image socialement plus favorable du vapotage, comparée au tabagisme ; le sentiment de moindre nocivité du vapotage ; le sentiment d'appartenance à une communauté⁵⁰⁻⁵⁴. Quelques vapoteurs relataient une moindre efficacité des médicaments *anticraving* (varénicline, patchs) et plus d'effets indésirables, en comparaison avec l'e-cigarette⁵²⁻⁵⁵. Ils avaient aussi le sentiment que l'e-cigarette était un outil permettant d'arrêter le tabac avec moins d'effort et de frustration que les substituts nicotiques.

EFFICACITÉ DE L'E-CIGARETTE

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

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

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



Arrêt total du tabac

À notre connaissance, deux essais cliniques randomisés, publiés en 2013, ont évalué l'effet de l'e-cigarette avec nicotine *versus* e-cigarette sans nicotine dans l'arrêt prolongé du tabac^{56,57}. Le premier essai a été réalisé en Italie auprès de 300 fumeurs ne souhaitant pas arrêter de fumer et utilisant des e-cigarettes avec nicotine ou sans (groupe placebo)⁵⁶. La proportion de fumeurs abstinents au tabac de façon prolongée (40 semaines après la fin de l'intervention) dans l'échantillon total était de 8,7 %. Il n'y avait pas de différence statistique significative entre le groupe ayant une e-cigarette avec nicotine et le groupe placebo. Le second essai a inclus 657 fumeurs néo-zélandais, souhaitant arrêter de fumer et répartis en trois groupes : e-cigarette avec nicotine, e-cigarette sans nicotine (placebo), et patchs de nicotine⁵⁷. Les proportions de fumeurs abstinents au tabac pendant six mois étaient respectivement de 7,3 %, 4,1 % et 5,8 %, sans différence statistique significative. Plusieurs éléments pourraient expliquer qu'aucune efficacité n'ait été mise en évidence dans ces études : la courte durée de prise du traitement (3 mois d'intervention dans les 2 essais), le dosage en nicotine des e-liquides utilisés (dosages faibles et fixes sur toute l'intervention), la non-prise en compte de la présence d'un accompagnement ou l'utilisation d'e-cigarettes de première génération. Ces limites importantes empêchent actuellement de conclure sur cette question.

Des études longitudinales observationnelles se sont aussi intéressées à l'association entre vapotage et arrêt du tabac chez des fumeurs (tableau). Elles comparaient à 3, 7, 12, 24 ou 36 mois de suivi la proportion d'abstinents au tabac, vapoteurs *versus* non-vapoteurs⁵⁸⁻⁶⁶. Certaines de ces études rapportaient des proportions d'arrêt du tabac plus importantes parmi les vapoteurs⁵⁹⁻⁶⁴. Dans deux d'entre elles, il y avait une association entre la fréquence d'usage d'e-cigarette et les chances de réussite d'arrêt^{61,63} : les vapoteurs quotidiens avaient une probabilité plus importante

de réussir à arrêter de fumer de façon prolongée après 12 ou 36 mois de suivi. Dans d'autres études, il n'y avait pas d'association significative entre l'usage de l'e-cigarette et l'arrêt du tabac^{58,65,66}. Les différentes méta-analyses ayant évalué ce critère de jugement trouvaient des résultats contradictoires⁶⁷⁻⁶⁹.

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

Diminution du tabac

L'effet de l'e-cigarette sur la diminution de la consommation de tabac a aussi été évalué dans les deux essais cliniques randomisés précités. Dans l'un des essais, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de réduction du nombre de cigarettes fumées entre les vapofumeurs et le groupe placebo à 3, 6 comme à 12 mois⁵⁶. Dans le second essai, les utilisateurs d'e-cigarettes avec nicotine étaient significativement plus nombreux que les fumeurs sous patchs nicotiques à réduire leur tabagisme d'au moins 50 % en 6 mois : 57 contre 41 % ; $p = 0,0002$. Il n'y avait pas de différence significative à 6 mois entre les utilisateurs d'e-cigarettes avec nicotine et le groupe placebo : 57 % contre 45 % ; $p = 0,0857$. Les études longitudinales qui se sont intéressées à la diminution du tabac ont suivi des fumeurs pendant 6, 12 ou 24 mois^{49,60,62,65} (tableau). Dans certaines études, vapoter augmentait la probabilité de réduire la consommation de tabac d'au moins 50 % sur 12 ou 24 mois à la condition de ne pas s'installer dans un usage dualiste prolongé^{60,62}. Brose *et al.* décrivaient en 2015 une diminution de la consommation de tabac d'au moins 50 % seulement chez les vapoteurs quotidiens à l'inclusion. Comparativement aux non-vapoteurs, la probabilité de réduire d'au moins 50 % le nombre de cigarettes quotidiennes

était plus élevée chez les vapoteurs quotidiens : *odds ratio* ajusté = 4,19 [IC95 = 2,13-8,24]⁶⁵. Enfin, dans l'étude menée en 2014 par Pasquereau *et al.* auprès d'un panel de fumeurs français, les vapofumeurs réduisaient d'au moins 50 % la consommation de tabac au bout de 6 mois plus souvent que les fumeurs exclusifs. Cette diminution d'au moins 50 % du tabagisme était significative uniquement chez les fumeurs ayant un score de dépendance à l'échelle *Heaviness of Smoking Index* (HSI) élevé⁴⁹.

Nombre de tentatives d'arrêt

Quelques études longitudinales ont comparé chez les fumeurs à 3, 6 et 12 mois le nombre de tentatives d'arrêt, vapoteurs *versus* non-vapoteurs^{47,56,62,63} (tableau). Dans toutes ces études, l'utilisation d'e-cigarettes majorait la proportion de tentatives d'arrêt. Dans l'étude de Brose *et al.*, les tentatives d'arrêt étaient plus fréquentes chez les vapoteurs quotidiens que chez les non-vapoteurs ; le nombre de tentatives d'arrêt était statistiquement comparable chez les vapoteurs occasionnels et chez les non-vapoteurs⁶⁵.

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

Encadré 3

RISQUES ASSOCIÉS AU VAPOTAGE

Effets toxiques

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

rait en partie être due aux arômes, notamment les arômes cannelle ou tabac^{72,74}. L'étude d'Allen *et al.* a décrit en 2016 la présence de diacétyle dans certains e-liquides⁷⁹. Il s'agit d'un additif déjà utilisé dans l'industrie agro-alimentaire pour donner aux aliments un goût de beurre ou de fromage. Il est ajouté dans les e-liquides pour renforcer les saveurs sucrées. Son inhalation prolongée et/ou à un dosage important est associée au développement d'une bronchiolite oblitérante, rare mais grave : la maladie du travailleur du pop-corn⁸⁰. L'acroléine est issue de la déshydratation de VG quand celle-ci est chauffée à haute température (> 280 °C)²⁷. Cela survient par exemple quand la mèche de certains modèles chauffe sans être bien imprégnée d'e-liquide. L'acroléine est cytotoxique, irritante pour la peau et les muqueuses. Quand elle est produite, l'utilisateur perçoit un goût âcre en plus des signes d'irritation des voies aéro-digestives supérieures²⁷. Depuis 2015, les normes de l'Association française de normalisation (AFNOR) limitent ces différents risques pour les e-liquides fabriqués en France. Cependant, ces risques ne sont pas nuls : les vapoteurs peuvent acheter en ligne des produits fabriqués en dehors de l'Hexagone. Certains vapoteurs confectionnent leur propre e-liquide (pratique du *do it yourself* ou DIY). Les effets sur la santé d'inhalation d'arômes combinés par DIY sont totalement inconnus. Enfin, les normes AFNOR ne s'imposent pas aux fabricants, vendeurs et distributeurs d'e-cigarettes et de leurs recharges. Il s'agit simplement de recommandations, suivies par la majorité d'entre eux.

L'étude expérimentale de McAuley *et al.* sur la teneur en composants toxiques de l'air montrait en 2012 que fumer du tabac produisait plus de composants organiques volatils, de composants carbonylés, de nitrosamines et de particules fines qu'un aérosol d'e-liquide⁸¹. L'étude de Goniewicz *et al.* montrait des résultats similaires⁸². Une autre étude américaine a cependant trouvé en 2013 des traces de nanoparticules métalliques dans l'air après

utilisation d'e-cigarettes à des concentrations supérieures ou égales à celles trouvées dans la fumée de tabac⁷⁸. La présence de particules métalliques dans l'e-liquide est liée au contenant. Elles sont inévitables si le contenant est métallique. Il en a été aussi retrouvé dans l'aérosol de l'inhalateur Nicorette⁸². Pour l'instant, il semblerait que les concentrations détectées de particules métalliques dans l'aérosol produit lors du vapotage n'aient pas de pertinence en termes de retentissement clinique. Dans tous les cas, les présences de nanoparticules (même au niveau de traces) ou d'arômes potentiellement à risque pour la santé sous forme inhalée soulèvent la question du renforcement des contrôles de qualité de la fabrication des e-cigarettes et leurs recharges.

Goniewicz *et al.* ont évalué l'excrétion urinaire de métabolites de nicotine et de substances réputées toxiques chez l'homme⁸³. Ils ont proposé à 20 fumeurs quotidiens ayant l'intention d'arrêter de fumer de se servir pendant deux semaines d'une e-cigarette. Ils avaient totalement ou partiellement remplacé leur usage du tabac par celui d'e-cigarette au cours du suivi. Cette substitution s'accompagnait d'une diminution significative de la présence dans les urines des biomarqueurs de nitrosamines, de benzène, de 1,3-butadiène et d'oxyde d'éthylène. La diminution était plus fréquemment décrite chez les 9 sujets de l'étude ayant totalement arrêté de fumer que chez les 11 sujets ayant seulement réduit leur consommation⁸³. Hecht *et al.* ont décrit des résultats similaires⁸⁴.

Effets sur la santé

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

Les effets indésirables les plus fréquents au cours de l'inhalation sont l'irritation de la bouche ou de la gorge, la sécheresse buccale, une toux sèche, des nausées, des vertiges et des maux de tête^{28,41,67,85}. En cas de projection d'e-liquide sur la peau ou dans les yeux, il y a des risques d'irritation locale^{41,86}. Il y a eu de rares cas d'explosion de batteries⁸⁷ ou de décès après ingestion d'e-liquide^{86,88-90}. L'ingestion accidentelle concernerait surtout les enfants de moins de 5 ans. D'après différentes revues de la littérature, l'ingestion d'e-liquides est généralement sans gravité, donnant des nausées, des vomissements ou une hypersalivation^{28,86}. En France, les normes AFNOR recommandent qu'une sécurité pour enfants soit apposée à l'ouverture des flacons d'e-liquide.

Certains composants sont potentiellement cancérigènes : les nitrosamines, les nanoparticules métalliques ou le formaldéhyde. Ces composants sont présents à des teneurs très faibles dans les e-liquides et leurs aérosols, dans des quantités moindres que celles trouvées dans le tabac. Leurs concentrations sont aussi généralement en deçà des limites définies par les agences sanitaires⁹¹, mais ce n'est pas toujours le cas⁹².

Les effets à court terme de la nicotine, chez le non-fumeur ou en cas d'ingestion, sont : vertiges, palpitations, nausées, céphalées et hypertension⁹³. Il n'a jamais été démontré d'effets cancérigènes ou tératogènes de la nicotine à long terme^{13,93}. Chez le fumeur, elle pourrait avoir des effets cardiovasculaires à long terme. Cependant, les rares études dans le domaine indiqueraient un mécanisme de tolérance du fumeur aux effets cardiovasculaires de la nicotine^{86,93-95}. Il est difficile d'étudier le lien de causalité entre la survenue de maladies cardiovasculaires et l'utilisation de nicotine chez les fumeurs, du fait de leur exposition concomitante à d'autres produits toxiques du tabac. Il n'a jamais été décrit d'augmentation de la morbidité associée à l'usage à long terme des substituts nicotiques. Ceux-ci sont prescrits depuis plus de



trente ans aux fumeurs^{14,95}. La dose létale de nicotine par ingestion a long-temps été estimée entre 30 à 60 mg chez l'être humain. Mayer a montré en 2014 que cette estimation avait été faite sur des résultats peu fiables d'expérimentations publiées en 1856⁹⁶. Les nouvelles estimations de Mayer étaient que la dose létale médiane serait non pas de 0,8 mg/kg mais entre 6,5 et 13 mg/kg chez l'homme. La dose létale minimale par ingestion serait, d'après ses estimations, plutôt entre 500 et 1 000 mg de nicotine⁹⁶. Des cas d'ingestions volontaires d'e-liquide ont été décrits dans la littérature, conduisant très rarement au décès et toujours pour des quantités de nicotine ingérées très élevées (jusqu'à 3 000 mg en une seule prise)^{88,97}. Celles-ci sont largement supérieures à ce qui est contenu dans les e-liquides vendus en France, dont la teneur en nicotine ne doit pas dépasser 20 mg/mL (soit 200 mg maximum dans un flacon de 10 mL).

L'utilisation d'e-cigarette était corrélée dans deux études transversales à une déclaration plus importante sur 12 mois de symptômes d'asthme ou de bronchite chronique chez des adolescents^{98,99}. Pourtant, dans une autre étude, l'utilisation d'e-cigarette par des fumeurs asthmatiques était associée de façon significative à 12 et 24 mois à la diminution de la consommation de tabac, des symptômes d'asthme et à une amélioration des capacités respiratoires¹⁰⁰. Cette étude ne concernait cependant que 16 asthmatiques.

Le risque lié au vapotage passif est considéré comme quasi nul^{28,86}. Dans l'étude de Bertholon *et al.*, le temps de persistance de l'aérosol d'e-cigarette dans l'air était de 11 secondes en moyenne contre 20 minutes en moyenne pour la fumée de cigarette¹⁰¹.

Initiation du tabagisme chez les vapoteurs non fumeurs

Les études longitudinales montrent que l'utilisation d'e-cigarette chez des adolescents ou jeunes adultes non fumeurs est associée à l'apparition d'une intention de fumer dans les années à venir¹⁰²⁻¹⁰⁴. L'utilisation d'e-cigarette était aussi associée à l'initiation de l'usage de tabac 1 à 2 ans plus tard¹⁰³⁻¹⁰⁹. Cependant, le lien de causalité n'est pas facile à établir. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses, les définitions de l'initiation du tabac ou d'e-cigarette utilisées sont très hétérogènes¹⁰⁸. L'utilisation d'e-cigarette par des non-fumeurs étant marginale, les effectifs de sujets exclusivement vapoteurs dans les études sont toujours faibles, et les études manquent de puissance. Jean-François Etter a récemment proposé une position alternative : la théorie de responsabilité commune¹¹⁰. L'initiation du tabagisme et celle du vapotage partageraient des facteurs explicatifs communs. Il s'agirait plutôt de facteurs d'initiation à la nicotine : vulnérabilité génétique, traits de personnalité, maladies psychiatriques personnelles, parents ou amis fumeurs dans l'entourage, faibles politiques locales de lutte contre le tabac, etc. En termes d'enjeu de santé publique : le risque de l'entrée dans un usage prolongé du tabac chez quelques jeunes vapoteurs non fumeurs doit être mis en balance avec le bénéfice de l'arrêt ou de la diminution du tabac chez de nombreux fumeurs qui vapoterait.

DISCUSSION

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

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

Ce que nous savons

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

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

Encadré 4

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

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

L'efficacité des e-cigarettes sera toujours difficile à démontrer. La majorité des études disponibles ont évalué cette efficacité avec des modèles de première génération : les vapoteurs actuels utilisent surtout des modèles de deuxième ou troisième génération. Parce qu'elle est un produit de la consommation, l'e-cigarette évolue vite, sous la pression des usagers. Elle évolue plus vite que n'évolue un médicament. Les études auront toujours une génération de retard dans l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité tant que l'outil continuera d'évoluer. Or ce qui fait la singularité de l'usage de l'e-cigarette c'est justement la possibilité d'évolution et de personnalisation de l'outil et de son usage. Les vapoteurs utilisent parfois des e-liquides aux taux de nicotine et aux saveurs différentes dans une même journée^{112,113}. Ils font varier la densité de « vapeur » ou la température de chauffe d'e-liquide quand ils ont des modèles modulables. Ils ont changé de modèles avec le temps ou ont deux modèles différents d'e-cigarette pour faire varier les effets attendus¹¹²⁻¹¹⁵. Cette personnalisation extrême et évolutive de l'usage de l'e-cigarette majorerait l'intérêt des vapoteurs pour sa poursuite. Elle est difficile à capter dans des études, en particulier dans des essais cliniques randomisés contrôlés.

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

En 2015, la Haute Autorité de santé a déclaré que les données étaient « *encore insuffisantes pour la recommander dans le sevrage tabagique* »¹¹⁷. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé positionnait en 2016 l'e-cigarette comme une « *alternative aux cigarettes classiques* » sans être un médicament¹¹⁸. Le Haut Conseil de santé publique a réactualisé son avis en 2016 et estimait que l'e-cigarette pouvait être considérée comme une aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs désireux d'arrêter et un outil de réduction des risques¹¹⁸. Il paraît difficile pour les chercheurs et soignants français d'apporter une réponse simple à leurs patients dans les conditions actuelles.

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

Restons pragmatiques : la lutte antitabac est une priorité

Comme le disait déjà Michael Russell en 1991, les soignants doivent garder à l'esprit que la lutte contre l'usage du tabac fumé est une priorité de santé publique¹¹⁹. Toute démarche d'arrêt ou

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

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

CONCLUSION

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



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

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

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

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

Encadré 5

Remerciements :

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

Résumé

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

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

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

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

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

Summary

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

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

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

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

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

Références

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



51. Sherratt FC, Newson L, Marcus MW, Field JK, Robinson J. Perceptions towards electronic cigarettes for smoking cessation among Stop Smoking Service users. *Br J Health Psychol* 2016;21:421-33.
52. Rooke C, Cunningham-Burley S, Amos A. Smokers' and ex-smokers' understanding of electronic cigarettes: a qualitative study. *Tob Control* 2016;25:e60-6.
53. Barbeau AM, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addict Sci Clin Pract* 2013;8:5.
54. Simmons VN, Quinn GP, Harrell PT, et al. E-cigarette use in adults: a qualitative study of users' perceptions and future use intentions. *Addict Res Theory* 2016;24:313-21.
55. Fontaine A, Laugier S, Artigas F. Étude qualitative auprès des utilisateurs de cigarette électronique (pratiques, usages, représentations). Paris : LRSH, 2016. Disponible sur : <http://www.lrsh.fr/wp-content/uploads/2016/04/LRSH-E-Cigarette-RAPPORT-FINAL-vDEF-17-6-2016.pdf> [consulté le 20 novembre 2017].
56. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficacy and Safety of an eElectronic cigAReTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-Month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
57. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.
58. Pearson JL, Stanton CA, Cha S, Niaura RS, Luta G, Graham AL. E-cigarettes and smoking cessation: insights and cautions from a secondary analysis of data from a study of online treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1219-27.
59. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1787-91.
60. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, et al. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control* 2017;26:284-92.
61. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res* 2015;17:127-33.
62. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, et al. Electronic cigarettes efficacy and safety at 12 Months: cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0129443.
63. Hitchman SC, Brose LS, Brown J, Robson D, McNeill A. Associations between e-cigarette type, frequency of use, and quitting smoking: findings from a longitudinal online panel survey in Great Britain. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1187-94.
64. Zhu SH, Zhuang YL, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ* 2017;358:j3262.
65. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015;110:1160-8.
66. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014;174:812-3.
67. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010216.
68. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116-28.
69. Malas M, Tempel J van der, Schwartz R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1926-36.
70. Dawkins L, Turner J, Crowe E. Nicotine derived from the electronic cigarette improves time-based prospective memory in abstinent smokers. *Psychopharmacology* 2013;227:377-84.
71. Lechner WV, Meier E, Wiener JL, et al. The comparative efficacy of first- versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal. *Addiction* 2015;110:862-7.
72. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang Y, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 2012;34:529-37.
73. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol* 2013;25:354-61.
74. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro* 2014;28:198-208.
75. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol* 2016;52:58-65.
76. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One* 2014;9:e108342.
77. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M, Zaatari G. Acute exposure to electronic and combustible cigarette Aerosols: effects in an animal model and in human alveolar cells. *Nicotine Tob Res* 2016;18:613-9.
78. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.
79. Allen JG, Flanagan SS, LeBlanc M, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a sample of 51 products, including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored e-cigarettes. *Environ Health Perspect* 2016;124:733-9.
80. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry--California, 2004-2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:389-93.
81. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850-7.
82. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
83. Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P, Benowitz NL. Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tob Res* 2017;19:160-7.
84. Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:704-9.
85. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15:615-6.
86. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:67-86.
87. Walsh K, Sheikh Z, Johal K, Khwaja N. Rare case of accidental fire and burns caused by e-cigarette batteries. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
88. Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clin Toxicol* 2015;53:914-6.
89. Ordonez JE, Kleinschmidt KC, Forrester MB. Electronic cigarette exposures reported to Texas poison centers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:209-11.
90. Gupta S, Gandhi A, Manikonda R. Accidental nicotine liquid ingestion: emerging paediatric problem. *Arch Dis Child* 2014;99:1149.
91. Varlet V, Farsalinos K, Augsburg M, Thomas A, Etter J-F. Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4796-815.
92. Chen J, Bullen C, Dirks K. A Comparative Health Risk Assessment of Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
93. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Nicotine. Fiche toxicologique n°312. Paris : INRS, 2016.
94. Benowitz NL, Jacob P, Herrera B. Nicotine intake and dose response when smoking reduced-nicotine content cigarettes. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:703-14.
95. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:515-23.
96. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol* 2014;88:5-7.
97. Schipper EM, de Graaff LCG, Koch BCP, et al. A new challenge: suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:1469-71.
98. Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016;11:e0151022.
99. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1043-9.

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

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

PEUROIS Matthieu

Place de la cigarette électronique pour la réduction des risques liés au tabac.

Intérêt en médecine générale

Revue narrative de la littérature et protocole de recherche clinique

RÉSUMÉ

Introduction : Le tabac est un problème majeur de santé publique avec une morbi-mortalité importante, malgré l'existence de plusieurs dispositifs d'aide au sevrage tabagique. Depuis 2006 existent des dispositifs électroniques d'inhalation nicotinique sans combustion de tabac nommés cigarettes électroniques (CE), contenant un atomiseur et un E-liquid composé de nicotine, propylène glycol et glycérol. Une stratégie de réduction des risques est recommandée lorsque le sevrage addictologique est difficile à atteindre, et le médecin généraliste est un acteur privilégié de la réduction des risques auprès des patients fumeurs.

Méthodes : Les objectifs de cette revue narrative sont d'explorer les données épidémiologiques sur l'utilisation de la CE, son efficacité pour la réduction de consommation de tabac et le sevrage tabagique, sa sécurité d'utilisation ainsi que les représentations des professionnels de santé et des patients. Les bases de données interrogées jusqu'en Avril 2018 étaient CISMef, PubMed, SUDOC, Cochrane, ScienceDirect, PsycINFO et Cairn.

Résultats : 288 articles ont été identifiés, dont 113 inclus au final. En 2017, 41,7 % des français déclaraient avoir déjà utilisé la CE dont 2,8 % quotidiennement. Les diverses études cliniques sur l'efficacité de la CE montrent des résultats très variables. Une méta-analyse de 2016 portant sur 662 patients retrouve un OR de 2,29 (IC95% 1,05-4,96) pour le sevrage tabagique à 6 mois contre placebo à l'aide de la CE. Les 2 essais cliniques contrôlés randomisés montraient des taux de réduction de consommation de tabac de plus de 50 % pour 22,3 % et 10,3 % des patients à 3 et 12 mois pour l'un, et pour 57% des patients à 6 mois pour l'autre. Les principaux effets indésirables identifiés à court terme étaient des irritations des muqueuses et syndrome nicotinique, sans sur-risque pathologique identifié au long cours avec plus de 12 ans de recul.

Conclusion : D'autres études cliniques et épidémiologiques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la CE. Le protocole d'une étude interventionnelle visant à évaluer la réduction de consommation de tabac de plus de 50 % à 6 mois à l'aide de la prescription de CE est proposé en annexe de ce travail.

Mots-clés : Cigarette électronique, réduction des risques, tabac, revue narrative, essai clinique

The role of electronic cigarette in tobacco harm reduction.

Interest in General Medicine.

Literature narrative review and clinical trial protocol

ABSTRACT

Introduction : Tobacco is a major public health issue with important morbi-mortality, despite the existence of several smoking cessation treatments. Since 2006 some electronic devices to inhale nicotine with no tobacco combustion, known as electronic cigarettes (EC), have been developed. These devices are made of an atomizer and an E-liquid composed of nicotine, propylene glycol and glycerin. A harm reduction strategy is recommended when the cessation is hard to achieve, and the general practitioner is a crucial player to reduce smoking patients' risks.

Methods : The objectives of this narrative review are to explore the epidemiological data on the EC use, its efficiency in reducing tobacco consumption and in smoking cessation, its safety of use as well as its representations by healthcare professionals and patients. Databases questioned until April 2018 were CISMef, PubMed, SUDOC, Cochrane, ScienceDirect, PsycINFO and Cairn.

Results : 288 articles have been identified, 113 of them were included in the final analysis. In 2017, 41.7 % of the French population declared to have already used the EC, and 2.8 % of them daily. The several clinical trials about the efficiency of the EC showed very variable results. A 2016 meta-analysis on 662 patients found an Odds Ratio (OR) of 2.29 (1.05-4.96) for a six-month long smoking cessation by means of the EC versus placebo. The 2 randomized controlled trials demonstrated rates of reduction of tobacco consumption of more than 50% compared to baseline for 22.3 % and 10.3 % of the patients at 3 and 12 months respectively for the first one, and for 57 % of the patients at 6 months for the second one. Mucosal irritations and nicotinic syndrome were the main short-term adverse effects reported, with no long-term pathological risk known so far, with an hindsight of more than 12 years.

Conclusion : Some other clinical and epidemiological trials are needed to assess the efficiency and the safety of the EC use. The protocol of an interventional study aimed at assessing the reducing of tobacco consumption of more than 50 % at 6 month with the help of the EC is proposed at the end of this study.

Keywords : Electronic cigarette, harm reduction, tobacco, narrative review, clinical trial

