

CIGARETTES ÉLECTRONIQUES ET ARRÊT DU TABAC : LA SITUATION EN BELGIQUE

P. BARTSCH (1), M. DELVAUX (2), E. ENGLEBERT (3), M.H. BEAUPAIN (4), R. LOUIS (5)

RÉSUMÉ : Compte tenu des effets dévastateurs du tabagisme chronique sur la santé, le sevrage tabagique est un objectif prioritaire de santé publique. Après un bref rappel sur les méthodes validées d'aide au sevrage, nous abordons les données cliniques obtenues avec la cigarette électronique, dont l'utilisation chez nous devient de plus en plus populaire. Au vu de la littérature actuelle, il semble bien que si la cigarette électronique n'a pas encore démontré de façon univoque son efficacité dans l'aide au sevrage complet, néanmoins, les autorités officielles de santé ont généralement adopté une position compréhensive et pragmatique à son égard, au vu de son potentiel à réduire la consommation de cigarette classique chez les patients ayant échoué avec les aides au sevrage validées.

MOTS-CLÉS : *Traitement de la dépendance tabagique - Cigarette électronique - Santé publique*

**E-CIGARETTE AND SMOKING CESSATION :
CURRENT SITUATION IN BELGIUM**

SUMMARY : Because of the devastating health effect of chronic burned tobacco inhalation, smoking cessation is a public health priority. After a short review of the validated pharmacological tools for smoking cessation we have analysed the clinical data obtained with the increasingly popular e-cigarette as an aid to help current smokers to quit. Although e-cigarette has not proved its effectiveness in smoking cessation yet, the public health authorities have usually adopted a pragmatic position. They recommend trying e-cigarette when validated pharmacological tools have failed in making patients abstinent, on the basis that e-cigarette is strongly assumed to be less toxic and may still help reducing the amount of smoked cigarettes.

KEYWORDS : *Treatment of tobacco dependence - E-cigarette - Public health*

INTRODUCTION

La fumée de cigarette contient un mélange de plus de 7.000 composants chimiques (1), dont un grand nombre affecte la santé humaine, causant un large spectre de maladies. Le tabagisme est la cause principale de la mortalité prématurée évitable dans le monde. Le nombre total de morts attribuables au tabac devrait augmenter de 5 millions par année en 2015 à plus de 8 millions annuellement d'ici 2030. Les principales causes de décès sont les maladies coronariennes, l'accident vasculaire cérébral, le cancer pulmonaire, d'autres cancers et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO); mais bien d'autres pathologies auxquelles on ne pense pas toujours sont aussi influencées par le tabac (2, 3). C'est pour le cancer broncho-pulmonaire et la BPCO que le risque relatif est le plus élevé, avoisinant 25 quand le risque de maladies cardiovasculaires est de l'ordre de 5. L'arrêt du tabagisme, quel que soit l'âge auquel il survient, réduit clairement la mortalité (3, 4).

Plus de 70 % des fumeurs envisagent d'arrêter de fumer, qu'ils soient ou non menacés d'une affection mortelle, mais sans aucune aide, seulement quelques pour cent y arrivent, malgré

parfois plusieurs tentatives. Cette difficulté est en relation avec le pouvoir fortement addictif de la nicotine et, également, en raison de comportements acquis et d'expériences sensorielles indépendantes de la nicotine elle-même (5-7). Parmi ces 70 % de fumeurs envisageant d'arrêter le tabac, la motivation réelle à court terme de passer à l'action varie considérablement selon le cycle de Prochaska et Di Clemente, théorisant le processus de changement (8). A côté des 30 % de fumeurs en pré-contemplation ne voyant que les bénéfices du processus addictif, on trouve une proportion variable de ceux qui sont en phase de contemplation, de préparation et d'action. On observe, par la suite, parmi ceux qui ont stoppé leur tabagisme, une phase de maintien, avec souvent une rechute, mais aussi, pour certains, une sortie permanente du processus de dépendance. Cette description théorique ne décrit pas complètement la réalité, puisqu'il a été observé que l'arrêt de la consommation de tabac peut survenir de manière imprévue, peut être favorisée par la communication sociale sur les méfaits du tabac et les bienfaits de l'arrêt du comportement tabagique (9).

EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTES MÉTHODES VALIDÉES

Pour éviter les débats sur des chiffres précis, d'ailleurs variables selon les études, on peut résumer les taux de succès comme suit : placebo 5-10 %, traitement de substitution nicotinique (TSN) ~20 % et varénicline ~30 %.

(1) Professeur Honoraire Consultant, (2) Psychologue Tabacologue, (3) Médecin, (4) Infirmière Tabacologue, (5) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

Ces chiffres sont à modérer en population non sélectionnée, où ils pourraient être revus à la baisse, en précisant qu'ils sont obtenus dans un contexte de soutien psychologique et comportemental. Les soutiens psychologiques de grande intensité et de longue durée, la cytisine, l'hypnose ou la pleine conscience ne seront pas abordés ici.

1. LA SUBSTITUTION NICOTINIQUE

Elle peut être administrée directement par le pharmacien, même si son efficacité peut être légèrement améliorée par un soutien psychologique. Le taux d'abstinence sur des populations non sélectionnées peut être augmenté de 50 à 70 %, que ce soit par les timbres transdermiques, délivrant lentement de la nicotine, ou par les gommes, le spray oral, l'inhaler, les comprimés ou les pastilles à sucer (Nicotine Lozenges®), augmentant plus rapidement le taux de nicotine sérique. Les doses administrées doivent être augmentées chez les grands fumeurs. La mesure de la cotinine urinaire donne, éventuellement, une indication plus précise de la dose de nicotine à délivrer. L'association des différentes formes (combinaison d'une formulation lente et de formulations à action plus rapide) est plus efficace qu'une administration d'un seul type. La combinaison avec le bupropion peut augmenter le taux de succès (10).

2. LE BUPROPION

Cet antidépresseur inhibe la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine), son efficacité est similaire à celle de la substitution nicotinique sous forme unique. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients dont le seuil convulsivant est abaissé. Il faut tenir compte de plusieurs interactions médicamenteuses (11).

3. LES ANTI-DÉPRESSEURS

La nortriptyline est un antidépresseur tricyclique inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine qui est repris par la Revue Cochrane au même titre que les autres antidépresseurs (9) dans l'aide à l'arrêt du tabac. Même si le nombre de méta-analyses est moins élevé que pour le bupropion, son efficacité est considérée de même niveau que ce dernier. Pour ce qui concerne les autres antidépresseurs en matière d'arrêt du tabac et, notamment, les nombreux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ils ne paraissent pas avoir un

effet propre (11), à l'exception de la fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Une étude a montré une supériorité de la fluoxétine sur un timbre transdermique de nicotine en termes de sevrage à 6 mois et de contrôle des symptômes dépressifs (12).

4. LA VARÉNICLINE

Considérée comme le seul traitement qui peut tripler l'effet du placebo en comparaison des autres traitements qui, au mieux, doublent l'effet de celui-ci, la varénicline est placée à égalité avec les combinaisons de TSN dans la Revue Cochrane (13).

LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE

L'utilisation par les fumeurs de la «e-cigarette», qui a démarré tardivement en Belgique, augmente rapidement puisque les chiffres publiés entre 2014 et 2015 montrent qu'on est passé, en usage quotidien de 2,5 % à 7,5 % (soit 0,5 % à 1,5 % de la population générale). Il s'agit d'un phénomène social qui s'est développé indépendamment de l'industrie du tabac, de l'industrie pharmaceutique et de l'ensemble des personnels de santé. L'invention en revient à Hon Lik, pharmacien et ingénieur, qui a eu l'idée de vaporiser une solution de propylène glycol, de glycérol et d'eau, diluant de la nicotine. La petite histoire dit qu'il a vu mourir son père d'un cancer du poumon.

Sur ce principe de base se sont développées près de 500 marques différentes de e-cigarettes, avec des performances variables et se modifiant à travers 3 générations principales (14) :

a) la 1^{ère} génération, les «cigalikes» ressemblant à une cigarette, mais un peu plus volumineuses;

b) la 2^{ème} génération ressemblant à un gros stylo comportant une pile rechargeable et un réservoir transparent qui peut être rechargé en e-liquide;

c) la 3^{ème} génération ou «mods» pour modulable, dispositif beaucoup plus volumineux avec une batterie plus importante, un réservoir éventuellement plus important; la batterie et le réservoir peuvent être de provenances différentes et possèdent des possibilités de réglage de la puissance en watts en fonction de la tension en volts et de la résistance. Certains sont munis d'un limiteur de température, un chauffage trop élevé de la solution pouvant provoquer la formation d'aldéhydes formique et acrylique,

irritants et potentiellement carcinogènes. Ceci a été montré lors de tests caricaturaux de températures très élevées de la résistance incompatibles avec un usage normal, ces aldéhydes ayant un goût exécrable (15).

Des millions de fumeurs informés du caractère potentiellement moins toxique (16) ont choisi d'arrêter la cigarette en y substituant la e-cigarette ou de réduire leur consommation en utilisant l'une et l'autre. Une guerre entre défenseurs et adversaires s'est rapidement déclenchée. Les ressorts de cette guerre sont économique et philosophique. Economique, car l'industrie du tabac a enregistré, aux USA, une réduction de la vente de cigarettes de 26 % au cours de ces quatre dernières années. Les moyens d'aide pharmacologique validés par la communauté scientifique voient leur utilisation impactée par le phénomène de la e-cigarette. Philosophique, car les soignants, devant les ravages du tabac fumé pour la santé, confrontés à des patients ne réussissant pas à se débarrasser du tabac avec les méthodes reconnues, ou incapables de mobiliser une motivation suffisante, adhèrent à cette solution; en effet, même en cas de poursuite de la consommation de nicotine, ils considèrent, dans une optique de réduction des risques («harm reduction»), que la nicotine dans une fausse fumée est beaucoup moins dangereuse que la fumée de combustion du tabac dont les 7.000 composants sont les responsables majeurs des dégâts sanitaires. D'autres, dans une optique de santé publique, voire dans une position moralisatrice de prohibition, n'admettent pas que des individus nombreux restent dépendants. Ils soulignent les inconnues sur une utilisation à long terme, les risques de l'exposition passive et le rôle de la e-cigarette comme porte d'entrée vers le tabagisme de jeunes non fumeurs. Ils soulignent aussi la faiblesse des études randomisées et contrôlées (RCT) qui, tout au plus, confèrent à la e-cigarette une efficacité de l'ordre des patches de nicotine (15-17).

EVOLUTION DES IDÉES

Cette évolution est due aux études de population et à quelques études cliniques sur de petites séries, ainsi qu'aux progrès technologiques des e-cigarettes. En effet, l'arrêt du tabac est beaucoup plus fréquent avec les dispositifs de 3^{ème} génération (18), que les «vapoteurs» actuels ne veulent plus appeler «cigarettes électroniques» mais «vaporisateurs personnels».

1. ETUDES DE POPULATION PAR SONDAGES

Une étude a été réalisée en Grande-Bretagne sur 5.863 fumeurs qui sont suivis pendant un an, sans assistance de personnels de santé. Ils ont A) acheté une e-cigarette, B) acheté un TSN (Traitement de Substitut Nicotinique) à la pharmacie, ou C) rien fait. On observe un arrêt du tabac dans 20 % du groupe A, dans 10 % du groupe B et 15,4 % dans le groupe C (19).

En 2013, une enquête téléphonique française (étude ETINCEL) sur 2.052 personnes, recrutées par tirage aléatoire stratifié par région et catégorie d'agglomération, montre que 18 % ont essayé la e-cigarette, 3,3 % l'ont utilisée quotidiennement, et 1 % a arrêté de fumer, soit 600.000 personnes, si l'enquête est reportée sur l'ensemble de la population française (20).

Une étude internationale sur un échantillon de 19.414 utilisateurs de e-cigarettes, recourant à un questionnaire traduit en 10 langues, accessible par un outil de sondage en ligne (21), montre que seulement 0,5 % d'entre eux étaient non-fumeurs quand ils ont commencé à utiliser la e-cigarette. Une substitution complète de la cigarette par cette dernière est rapportée par 81 % des participants, tandis que ceux qui fument toujours ont réduit leur consommation de 20 à 4 cigarettes par jour. La médiane de la durée d'utilisation au moment de l'étude est de 10 mois. La concentration médiane en nicotine est de 18 mg/ml, 21 % ont utilisé des doses plus hautes que 20 mg/ml, limite adoptée comme un maximum dans la Directive Européenne sur les Produits du Tabac. Trois pour cent et demi seulement des participants ont utilisé des liquides sans nicotine. Bien que cela soit basé sur une simple déclaration subjective, les participants ont observé des bénéfices sur leur état physique et des améliorations dans les affections préexistantes, en ce compris les maladies respiratoires telles que l'asthme et la BPCO.

2. ETUDES RANDOMISÉES

L'étude ECLAT a été réalisée avec des e-cigarettes peu évoluées et sous-dosées en nicotine. Il s'agit d'une étude prospective randomisée de 300 fumeurs non motivés pour arrêter, réparties en 3 groupes égaux : A) e-cigarette à 7,2 mg/ml nicotine pendant 12 semaines; B) e-cigarette à 7,2 mg/ml pendant 6 semaines puis 5,4 mg/ml 6 semaines; C) e-cigarette sans nicotine pendant 12 semaines. Les résultats de sevrage confirmés par une normalisation du CO expiré (< 11 ppm) indiquent une abstinence à 12 mois dans 8,7 %

des cas, sans différence significative entre les 3 groupes (22).

Une autre étude a été menée chez 48 fumeurs, non motivés pour arrêter, répartis en 2 groupes égaux et articulés en 2 phases (23). Lors de la 1^{ère} phase, les auteurs ont étudié le «craving» (envie impérieuse de fumer) pendant 2 mois au laboratoire. Le premier groupe, soumis à une abstinence forcée, pouvait soulager le «craving» avec une e-cigarette de 2^{ème} génération à 18 mg/ml de nicotine. Le second groupe, mis dans les mêmes conditions, ne pouvait utiliser que la cigarette classique. Il s'est avéré que la e-cigarette, pour autant qu'elle contienne de la nicotine, soulageait le «craving» aussi bien que la vraie cigarette. Lors de la 2^{ème} phase, l'efficacité de la e-cigarette comme aide au sevrage a été étudiée. Chaque participant des 2 groupes a reçu un traitement par e-cigarettes pour 6 mois. A 8 mois, 19 % des patients du groupe ayant reçu des e-cigarettes depuis le début étaient abstinents contre 25 % des patients du groupe ayant reçu les e-cigarettes de façon différée. Par ailleurs il s'est avéré que 44 % de ceux qui fumaient toujours avaient réduit de plus de 50 % leur consommation, ce qui est intéressant au vu de la théorie du «reducing harm».

3. MÉTA-ANALYSE

Si ces études de population et ces études randomisées et bien construites apportent des résultats plutôt favorables, elles ne doivent pas occulter une série d'études non concluantes menées dans la vie courante ou lors d'autres essais randomisés et contrôlés. Une méta-analyse récente, reprenant l'ensemble des études publiées à ce jour, indique qu'il n'est pas encore possible de conclure à un effet convaincant de la e-cigarette sur le sevrage tabagique (24). Toutefois, cette méta-analyse prend en compte des sujets volontaires pour l'arrêt du tabac autant que des sujets qui utilisent les e-cigarettes à des fins récréatives.

Force est de reconnaître qu'au regard de la médecine basée sur les preuves, il y a peu de chances que de grandes études RCT soient menées dans un avenir proche car :

a) les producteurs des e-cigarettes les plus efficaces, de 3^{ème} génération, sont de petits industriels sans grand pouvoir financier;

b) l'adhérence à une e-cigarette dépend très largement du plaisir obtenu par les arômes des différents e-liquides (25, 26) et il n'y a donc pas de e-cigarette standard qui plaît à tout le

monde. Il y a plus de 7.764 arômes recensés en janvier 2014 (14) et leur nombre augmente chaque mois;

c) sur le plan éthique, les chercheurs doivent comparer un traitement validé avec un dispositif qui n'est pas de statut pharmaceutique.

POSITIONNEMENT DU PUBLIC HEALTH ENGLAND (27)

1. Les fumeurs ayant essayé les autres méthodes sans succès, peuvent être encouragés à essayer les e-cigarettes pour arrêter de fumer et les «Stop Smoking Services» (SSS) devraient encourager les fumeurs à les utiliser, en leur offrant un soutien comportemental.

2. Encourager les fumeurs qui ne peuvent ou ne veulent pas arrêter de fumer à passer à la e-cigarette pourrait les aider à réduire leur consommation et donc les maladies tabagiques, le risque de décès et les inégalités de santé.

3. Il n'y a pas d'évidence que la e-cigarette compromet le déclin à long terme du tabagisme chez les jeunes et les adultes, alors qu'elle pourrait y contribuer. En dépit d'un certain nombre de sujets prêts à expérimenter la e-cigarette parmi les non-fumeurs, elle attire très peu de non-fumeurs vers un usage régulier.

4. Les études récentes soutiennent les résultats des «Revue Cochrane» montrant que la e-cigarette peut aider à arrêter de fumer et réduire la consommation. Il est aussi évident que la e-cigarette peut encourager ce processus, même chez ceux qui n'ont pas l'intention d'arrêter ou qui rejettent toute aide. Des recherches complémentaires sont souhaitées dans ce domaine.

5. En usage normal, la e-cigarette ne pose aucun problème d'empoisonnement à la nicotine, mais les flacons de e-liquides doivent être munis d'une fermeture de sécurité (enfants). La conformité des doses de nicotine ne pose pas de problème.

6. Il y a eu une tendance, cette année, à la perception générale d'un risque aussi élevé de la e-cigarette que celui de la cigarette classique, malgré l'avis d'experts stipulant que la première est 95 % plus saine que la seconde.

7. Objectifs importants : protection des enfants, produits sur le marché efficaces et sûrs; des standards en élaboration devraient optimiser les potentialités de la e-cigarette en Santé Publique.

8. Une vigilance continue et la poursuite de la recherche dans le domaine sont nécessaires.

POSITIONNEMENT OFFICIEL DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ ET CONSOMMATION DE BELGIQUE

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé a rendu public son rapport de 87 pages remis à la Ministre de la Santé. Ce rapport, très détaillé et qui mérite d'être lu dans son intégralité, répond précisément aux questions de la Ministre. L'attitude générale à l'égard de la e-cigarette peut se résumer par deux préambules et une prise de position. Tout d'abord, en termes de Santé Publique, réduire la dépendance à la nicotine est secondaire à l'objectif principal, à savoir éliminer le tabagisme. Ensuite, le «vapotage» fait partie intégrante de la politique de lutte contre le tabagisme. La position retenue par les autorités est donc qu'il n'y a pas d'objection à la mise sur le marché de la e-cigarette pour autant que l'objectif soit la lutte contre le tabagisme.

Aujourd'hui, on peut se procurer des e-cigarettes contenant ou non de la nicotine en toute légalité dans les «vape shops» et les pharmacies (parapharmacies). Le niveau maximal de nicotine autorisé dans la e-cigarette vendue en Belgique est de 20 mg/ml. Actuellement la recommandation est d'adresser les patients aux magasins spécialisés qui ne vendent pratiquement que des e-cigarettes de 2^{ème} et 3^{ème} générations et des e-liquides le plus souvent fabriqués maintenant en Europe. Les forums de «vapoteurs» et leurs associations diffusent des informations pertinentes et utiles. On peut notamment citer la section belge de l'AIDUCE (28).

EXPÉRIENCE AU CHU DE LIÈGE

Nous avons récemment rapporté l'importance prise par la e-cigarette dans notre activité au centre d'aide aux fumeurs (CAF) du CHU de Liège. Dans une analyse rétrospective portant sur les six premiers mois de 2016 comparés à ceux de 2015, nous avons retrouvé une élévation significative de l'usage de la e-cigarette chez nos patients, avec une fréquence de son utilisation passant de 25 % à 50 %. Il n'est toutefois pas possible d'affirmer que le changement de législation en est la cause, plutôt que la véritable explosion du nombre de magasins spécialisés dans lesquels les patients peuvent se fournir aisément en e-cigarettes (29).

RÉFLEXIONS PRATIQUES

Si aider les fumeurs dépendants est un objectif majeur pour le corps médical et tous les professionnels de santé et, bien entendu, pour les CAF qui traitent les cas les plus difficiles, tous les professionnels de santé doivent participer à une action de sensibilisation auprès des «vapoteurs» pour leur dire que «vapoter» n'est pas indispensable et pas totalement excellent pour la santé. Les CAF leur sont ouverts. Substituer la cigarette classique par une e-cigarette de bonne qualité est une première étape réservée en principe aux fumeurs qui n'ont pas réussi à arrêter par les moyens validés scientifiquement. Même si le risque de la e-cigarette pour la santé a été évalué par des experts à seulement 4 % de celui de la cigarette (30), il n'est pas nul, d'autant que cette évaluation, même si elle a été menée scrupuleusement par la méthode MCDA («Multi Criteria Decision Analysis»), n'est évidemment pas validée par des études épidémiologiques, qui ne pourront être effectuées que dans quelques années. Une autre difficulté majeure que rencontrent les professionnels de santé qui seraient acquis à préconiser une e-cigarette, est qu'il leur est très difficile de guider leurs patients dans un marché foisonnant où circulent des centaines de marques, dont certaines inefficaces, et d'autres potentiellement toxiques.

La e-cigarette est, par ailleurs, amenée à de nombreux perfectionnements après des travaux de normalisation menés en Grande-Bretagne et en France par l'AFNOR (Association Française de Normalisation), et qui seront poursuivis par le Comité Européen de Normalisation (CEN).

CONCLUSION

La e-cigarette s'installe dans la société et suscite des débats passionnés. Il nous semble aujourd'hui qu'il est sage de soutenir la position selon laquelle la e-cigarette peut être recommandée aux fumeurs qui ont échoué dans leur tentative de sevrage avec les moyens conventionnels mais que, compte tenu du manque de recul sur une possible toxicité à long terme, nous ne pouvons pas promouvoir son utilisation récréative. Nous incitons aussi vivement les utilisateurs de e-cigarettes qui continuent à fumer des cigarettes classiques à prendre des contacts réguliers et obtenir un soutien auprès des CAF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rodgman A, Smith CJ, Perfetti TA.— The composition of cigarette smoke : a retrospective, with emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol*, 2000, **19**, 573-595.
2. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al.— 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*, 2013, **368**, 351-364.
3. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al.— Smoking and mortality--beyond established causes. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 631-640.
4. Jha P, Peto R.— Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 60-68.
5. Delvaux M, Etienne AM, Bartsch P, Louis R.— L'arrêt du tabagisme : une nécessité. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 863-866.
6. Buchhalter AR, Acosta MC, Evans SE, et al.— Tobacco abstinence symptom suppression: the role played by the smoking-related stimuli that are delivered by denicotinized cigarettes. *Addiction*, 2005, **100**, 550-559.
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. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC.— In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*, 1992, **47**, 1102-1114.
9. West R, Sohal T.— «Catastrophic» pathways to smoking cessation: findings from national survey. *BMJ*, 2006, **332**, 458-460.
10. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al.— Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (11):CD000146.
11. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T.— Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (1):CD000031.
12. Brown RA, Abrantes AM, Strong DR, et al.— Efficacy of sequential use of fluoxetine for smoking cessation in elevated depressive symptom smokers. *Nicotine Tob Res*, 2014, **16**, 197-207.
13. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T.— Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (5):CD009329.
14. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, et al.— Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting : implications for product regulation. *Tob Control*, 2014, **23**, Suppl 3 : iii3-iii9.
15. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, et al.— Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 392-394.
16. Deville M, Charlier C.— La cigarette électronique : état des connaissances à propos des aspects toxicologiques. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 20-24.
17. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al.— Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2013, **382**, 1629-1637.
18. Hitchman SC, Brose LS, Brown J, et al.— 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**, 1187-1194.
19. Brown J, Beard E, Kotz D, et al.— Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction*, 2014, **109**, 1531-1540.
20. OFDT, Observatoire français des drogues et des toxicomanies.— *Etude ETINCEL 2013*. Note n° 2014-01. 12-2-2014. Ref Type : Report
21. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, et al.— 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**, 4356-4373.
22. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al.— Efficiency and safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute : a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*, 2013, **8**, e66317.
23. Adriaens K, Van GD, Declerck P, Baeyens F.— Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, (11):11220-11248.
24. 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**, 116-128.
25. Berg CJ.— Preferred flavors and reasons for e-cigarette use and discontinued use among never, current, and former smokers. *Int J Public Health*, 2016, **61**, 225-236.
26. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, et al.— Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: an internet survey. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, **10**, 7272-7282.
27. Public Health England.— *E-cigarette : an evidence update*. 19-8-2015. PHE productions gateway number 2015260. Ref Type: Report
28. AIDUCE, Association indépendante des utilisateurs de cigarettes électroniques. 2016. Ref Type: Online Source
29. Bartsch P, Delvaux M, Louis R.— *Use of the e-cigarette in patients attending a tobacco clinic in Belgium : analysis of more than 100 consecutive patients in 2015 and 2016*. 1-12-2016. Ref Type : Personal Communication
30. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, et al.— Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur Addict Res*, 2014, **20**, 218-225.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Bartsch, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : Pierre.Bartsch@ulg.ac.be