

Les e-cigarettes par rapport aux substituts nicotiques comme interventions de réduction des risques pour les fumeurs qui ont des difficultés à arrêter de fumer : Essai contrôlé randomisé

Katie Myers Smith¹, Anna Phillips-Waller¹, Francesca Pesola¹, Hayden McRobbie², Dunja Przulj¹, Marzena Orzol¹, Peter Hajek¹

¹ Health and Lifestyle Research Unit, Queen Mary University of London, 2 Stayner's Road, London, E1 4AH, UK

² National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia

Déclarations d'intérêt

PH et HM ont reçu des fonds de recherche de Pfizer, un fabricant de médicaments pour arrêter de fumer, et ont fourni des conseils à cette société. DP a reçu des fonds de recherche de Pfizer. Tous les autres auteurs n'ont aucun conflit à déclarer.

Résumé

Contexte et objectifs. La majorité des fumeurs ayant accès aux meilleurs traitements actuels continuent de fumer. Nous avons voulu tester si les e-cigarettes (CE) comparées aux traitements de substitution à la nicotine (TSN) peuvent aider ces fumeurs à réduire leur consommation de tabac.

Conception. Essai contrôlé randomisé de la CE (n=68) par rapport au TSN (n=67) avec un suivi de 6 mois.

Cadre. Service de lutte contre le tabagisme à Londres, Royaume-Uni.

Participants. 135 fumeurs (âge médian=40, 51% d'hommes) qui n'avaient pas réussi à arrêter de fumer avec les traitements conventionnels.

Interventions. Les participants ont reçu soit un TSN de leur choix (approvisionnement pendant 8 semaines), soit un pack de démarrage pour la CE et des instructions pour acheter eux-mêmes d'autres e-liquides de la puissance et de l'arôme de leur choix. Les produits étaient accompagnés d'un soutien comportemental minimal.

Mesures. Les participants qui ont déclaré avoir arrêté de fumer ou réduit leur consommation quotidienne de cigarettes d'au moins 50 % lors du suivi à six mois ont été invités à fournir une lecture du monoxyde de carbone (CO). Le résultat primaire était la réduction biochimique validée de la consommation de fumée d'au moins 50 % à 6 mois et le résultat secondaire principal était l'abstinence durable validée à 6 mois. Les abandons étaient considérés comme des "non-réducteurs".

Résultats. Une réduction validée du tabagisme (y compris l'arrêt du tabac) a été obtenue par 26,5 % vs 6,0 % des participants des groupes d'étude CE et TSN, respectivement (risque relatif (RR)=4,4, p=0,005, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,6 à 12,4). Les taux d'abstinence durable validée à 6 mois étaient de 19,1 % contre 3,0 % (RR=6,4, p=0,01, IC à 95 % : 1,5 à 27,3). L'utilisation des produits était élevée et égale dans les deux groupes de l'étude au départ, mais à 6 mois, l'utilisation des produits alloués était de 47% dans le groupe CE contre 10% dans le groupe TSN (chi(1)=22,0, p<.001), respectivement. Les effets indésirables étaient mineurs et peu fréquents.

Conclusions. Chez les fumeurs incapables d'arrêter de fumer à l'aide des méthodes conventionnelles, les e-cigarettes étaient plus efficaces que les substituts nicotiques pour faciliter la réduction du tabagisme et l'arrêt du tabac validés à long terme, lorsque les autres aides étaient limitées.

Mots clés : Sevrage tabagique, dépendance au tabac, e-cigarettes, réduction des risques, essai contrôlé randomisé, traitement de substitution de la nicotine.

INTRODUCTION

Parmi les fumeurs qui cherchent de l'aide, la plupart ne parviennent pas à arrêter de fumer, même avec des traitements intensifs. Environ 80% des fumeurs traités dans le cadre d'essais cliniques où divers critères de sélection s'appliquent ^(1, 2), et plus de 80% de ceux qui reçoivent un traitement intensif dans le cadre des soins courants ^(3, 4), fument un an plus tard.

La question se pose de savoir si les fumeurs qui ne parviennent pas à arrêter de fumer avec les meilleurs traitements actuels ne pourraient pas bénéficier d'approches offrant un moyen de réduire les méfaits du tabac sans cesser de consommer de la nicotine, avec la possibilité d'arrêter également de consommer de la nicotine par la suite. L'idée n'est pas nouvelle. Les traitements de substitution de la nicotine (TSN) sont autorisés depuis 10 ans pour l'utilisation de l'option "réduire pour arrêter", et plusieurs études ont montré que cette utilisation peut faciliter une réduction significative de la consommation de fumée, ainsi que l'arrêt complet du tabac à une date ultérieure ^(5,6). Cependant, cette approche est coûteuse, les taux d'abandon qu'elle génère sont faibles et ne sont atteints qu'avec un soutien et un suivi comportemental régulier ⁽⁷⁾ et elle est rarement utilisée. L'essor des e-cigarettes (CE) a donné un nouvel élan à l'étude de cette question. Il a été démontré que les CE aident les fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer ⁽⁸⁾. En ce qui concerne les effets de la fourniture proactive de CE aux fumeurs qui n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer, une première étude randomisée a examiné les effets des CE à faible teneur en nicotine ou sans nicotine chez ces fumeurs ⁽⁹⁾. On a constaté une réduction significative de la consommation de fumée mesurée objectivement dans les deux groupes d'étude et un taux d'arrêt du tabac de 9 % à un an, mais il n'y avait pas de groupe témoin ne recevant pas de CE.

Nous avons cherché à savoir si les fumeurs qui ne parviennent pas à arrêter de fumer avec des médicaments autorisés peuvent bénéficier de l'utilisation de la CE pour réduire ou arrêter de fumer, par rapport à l'utilisation de TSN, qui est le traitement le plus communément proposé par les services d'arrêt du tabac au Royaume-Uni. Contrairement à un essai précédent qui a montré que la CE était plus efficace que la TSN lorsqu'elle était accompagnée d'un conseil intensif en face à face ⁽¹⁰⁾, les deux produits n'étaient accompagnés que de brefs conseils. Ceci a été inclus parce que le conseil standard n'est pas orienté vers la réduction du tabagisme ; et nous avons également cherché à évaluer comment les produits se comparent quand un soutien moins intensif est fourni.

MÉTHODES

Plan de l'étude

Essai contrôlé randomisé comparant les effets de la CE et du TSN sur la réduction de la consommation de tabac et sur le sevrage tabagique avec un suivi de 6 mois.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche de Queen Mary (QMERC2016/65).

Participants

Les fumeurs ont été inclus s'ils étaient âgés de ≥ 18 ans, s'ils avaient des antécédents d'abandon infructueux avec des médicaments pour arrêter de fumer et s'ils n'avaient aucune préférence pour l'utilisation ou non d'un TSN ou d'une CE. Les critères d'exclusion comprenaient la grossesse et l'utilisation actuelle de la CE ou de médicaments pour arrêter de fumer.

L'essai a été mené à l'Université Queen Mary de Londres, qui offre un service communautaire d'arrêt du tabac. Les clients qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer avec un traitement de routine ont été invités à participer. Nous avons également recruté des fumeurs éligibles cherchant de l'aide pour arrêter de fumer via les médias sociaux.

Randomisation et masquage

Les séquences de randomisation (rapport 1:1 dans des blocs permutés de 20) ont été produites par un statisticien indépendant à l'aide de codes de randomisation générés par ordinateur. Les codes étaient scellés dans des enveloppes opaques et marqués d'un numéro de randomisation unique. Le personnel de l'étude attribuait les numéros de randomisation de manière séquentielle. Le personnel ouvrait l'enveloppe suivante et inscrivait l'allocation sur le formulaire de dossier clinique (CRF) et le registre de randomisation. L'analyse des données a été réalisée en aveugle par un statisticien indépendant.

Procédures

Les participants intéressés ont été invités à une visite de référence au cours de laquelle leur admissibilité a été confirmée et leur consentement éclairé a été recueilli. Les participants ont ensuite été répartis au hasard dans le groupe CE ou TSN et ont reçu des instructions sur la manière d'obtenir leurs produits (voir détails ci-dessous).

Les personnes souhaitant arrêter de fumer ont été invitées à fixer une date cible d'arrêt (TQD) au moment de la deuxième visite, généralement une semaine plus tard.

Les participants ont été invités à apporter leurs produits lors de la deuxième visite afin de confirmer qu'ils les avaient obtenus, de les essayer et d'évaluer leur expérience. Il leur a été demandé de ne commencer à utiliser les produits qu'après cette visite. Les participants ont reçu de brèves instructions sur l'utilisation des produits et ont été invités à utiliser leur produit autant que possible au lieu de fumer. Ceux qui ont opté pour le sevrage tabagique ont également reçu les conseils habituels pour faire face aux envies de fumer ⁽¹¹⁾. Pour limiter la contamination entre les groupes de l'étude, les participants ont signé un formulaire d'engagement selon lequel ils n'utiliseraient pas le produit non attribué pendant au moins les quatre premières semaines de l'étude.

Les participants ont reçu des appels téléphoniques une et quatre semaines plus tard afin de contrôler l'utilisation du produit et l'état du tabagisme et d'apporter un bref soutien. Les appels ont duré en moyenne 10 minutes. Le suivi final a eu lieu par téléphone à six mois. Les données de suivi ont été recueillies à l'aide d'un protocole standard afin de s'assurer que le même effort était déployé pour contacter tous les participants qui n'avaient pas répondu initialement. Les participants ont reçu jusqu'à trois appels téléphoniques, un SMS, un e-mail ou un questionnaire postal envoyé avec une enveloppe-réponse, et un dernier appel deux semaines plus tard en l'absence de réponse.

Après quatre semaines et six mois, les participants qui ont déclaré avoir arrêté de fumer ou réduit leur consommation de cigarettes d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude ont été invités à fournir un relevé de monoxyde de carbone (CO). Les participants ont reçu 10€ pour leur temps et leur déplacement lors des deux visites.

Groupes d'étude

Groupe TSN : Lors de la visite de référence, les participants ont choisi un produit ou une combinaison de produits de TSN. Une lettre de recommandation (LOR) leur a été fournie, conformément à la pratique standard, afin qu'ils puissent se procurer le(s) produit(s) dans les pharmacies locales (approvisionnement pendant deux semaines). Le choix des produits comprenait les patchs de nicotine, les gommes à mâcher, les vaporisateurs nasaux, les microtabs, les inhalateurs et les vaporisateurs buccaux. Les participants ont payé des frais de prescription de 8,60€, sauf s'ils en étaient exemptés (personnes âgées de plus de 60 ans, bénéficiaires d'allocations ou souffrant de problèmes médicaux admissibles). Les LOR étaient fournies pour une durée maximale de huit semaines, conformément à la pratique courante à l'époque, et étaient postés aux participants ou récupérés à la clinique, selon les besoins. Les participants pouvaient passer à un ou plusieurs autres produits TSN si nécessaire.

Groupe CE : Lors de la visite de référence, les participants se sont vus présenter trois produits CE rechargeables différents (Innokin T18E, Smok, et TECC mini à tension variable) et ont reçu des explications sur les principes de leur utilisation. Ils ont reçu pour instruction de se procurer l'un de ces produits, ou un autre produit de leur choix, ainsi que des échantillons initiaux de e-liquide au taux de nicotine et arôme de leur choix, soit par le biais d'un bon d'achat d'une valeur maximale de 40€ dans un magasin de vapotage local ayant accepté de fournir ce service, soit par l'intermédiaire d'autres fournisseurs, et de demander un remboursement contre leur reçu d'une valeur maximale de 40€. Les participants ont payé eux-mêmes les autres fournitures. Ils étaient encouragés à essayer des e-liquides de différentes forces et saveurs si l'achat initial ne répondait pas à leurs besoins.

Remarque : pour les utilisateurs réguliers de TSN et de CE, les frais de prescription de TSN (estimés à 17,20€) représenteraient environ la moitié du coût des e-liquides (estimés à 10€).

Mesures

Les mesures suivantes ont été recueillies au départ : données démographiques, antécédents de tabagisme, y compris le test de Fagerstrom sur la dépendance à la cigarette (FTCD) ⁽¹²⁾, l'échelle des symptômes physiques et de l'humeur (MPSS) ⁽¹³⁾, le relevé du monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré, la liste de contrôle des symptômes respiratoires et si les participants avaient consulté un médecin généraliste ou reçu un traitement pour ces symptômes.

Lors de la deuxième visite, les participants ont été interrogés sur leurs réactions initiales à leur produit : "Était-il agréable à utiliser ?", "Pensez-vous qu'il pourrait être utile pour vous aider à arrêter de fumer ?" et "Pensez-vous que vous l'utiliserez régulièrement au cours des prochaines semaines ?", les réponses allant de 1 = pas du tout à 10 = extrêmement. On leur a également demandé d'évaluer le produit par rapport à leurs cigarettes normales, avec les réponses 1=beaucoup moins bien, 11=aussi bien que les cigarettes normales et 21=beaucoup mieux.

Après une et quatre semaines et après six mois, les données suivantes ont été recueillies : Statut tabagique, cigarettes par jour, utilisation des produits alloués et non alloués depuis la dernière visite. Les participants qui ont cessé d'utiliser le produit qui leur avait été attribué ou qui ne l'utilisaient pas tous les jours devaient en donner la raison. Les participants ont également indiqué dans quelle mesure ils trouvaient le produit qui leur avait été attribué utile (réponses allant de 1 = pas du tout à 5 = extrêmement utile) et s'ils avaient des inquiétudes quant à l'utilisation du produit ou des problèmes liés au produit. Après une et quatre semaines, on leur a également demandé quel était le goût du produit et dans quelle mesure il était satisfaisant par rapport aux cigarettes normales (1=beaucoup moins bon à 5=beaucoup meilleur). L'enquête MPSS a été administrée à tous les contacts, sauf lors du suivi à six mois. Lors du suivi à six mois, les participants ont été interrogés sur l'expérience au cours des six derniers mois des mêmes symptômes respiratoires que lors de l'enquête initiale. On leur a également demandé si certains de ces symptômes avaient changé depuis qu'ils avaient rejoint l'essai.

Après quatre semaines et six mois, les participants qui ont déclaré avoir arrêté de fumer ou réduit leur consommation de cigarettes d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude ont été invités à se rendre à la clinique pour fournir une mesure du monoxyde de carbone (CO). Les participants ont reçu 10€ en compensation de leur temps et de leur déplacement lors des deux visites.

Résultats

Le résultat primaire était une réduction de la consommation de cigarettes d'au moins 50 % à six mois, définie comme une réduction autodéclarée de ≥ 50 % du nombre de cigarettes fumées par jour, confirmée par une réduction des niveaux de CO en fin d'expiration de ≥ 50 % par rapport au départ.

Les résultats secondaires comprenaient : Une réduction validée de la consommation de cigarettes à quatre semaines, définie comme ci-dessus ; l'abstinence autodéclarée de fumer à quatre semaines, confirmée par une lecture de CO < 8 ppm ; l'abstinence durable de fumer à six mois, définie par l'autodéclaration d'abstinence à six mois, sans avoir fumé plus de cinq cigarettes depuis le contact à quatre semaines, validée par une lecture de CO < 8 ppm à six mois ; l'utilisation et l'évaluation des produits de l'essai ; l'intensité du sevrage à une et quatre semaines ; l'évaluation des produits ; la proportion de participants utilisant toujours le produit qui leur a été attribué à six mois ; les effets indésirables ; et l'évolution des symptômes respiratoires à six mois par rapport aux données de base.

Analyse statistique

Taille de l'échantillon : Il s'agissait d'un essai précoce sans précédent, mais nous avons émis l'hypothèse d'un effet important, car en plus de faciliter l'arrêt du tabac, l'utilisation de la CE entraîne également une réduction significative du tabagisme chez les personnes qui n'arrêtent pas de fumer^(10, 14,15), alors que les TSN ont un effet plus modeste sur la réduction de la consommation de tabac⁽⁵⁾, et que l'utilisation n'est normalement que temporaire⁽¹⁶⁾. Nous avons prévu une période de recrutement qui devait générer un échantillon d'au moins 120 participants. La taille finale de l'échantillon (N=135) offre une puissance de 80 % pour détecter un RR de 3,6 (IC95 % : 1,4 à 9,0), c'est-à-dire que 25 % des fumeurs utilisant la CE obtiennent une réduction du tabagisme validée par la CO au bout de six mois, contre 7 % de ceux utilisant un TSN.

Analyse statistique : Les résultats relatifs à l'arrêt et à la réduction du tabagisme ont été analysés en régressant chaque statut tabagique sur le groupe d'intervention. Des régressions binomiales ont été effectuées en utilisant le modèle linéaire généralisé avec une distribution binomiale et un lien logarithmique afin d'estimer le risque relatif pour la CE par rapport aux TSN. Les participants perdus au suivi ont été classés comme non-abonnés/non-réducteurs selon la norme de Russell⁽¹⁷⁾. Nous présentons les estimations ponctuelles pertinentes avec des intervalles de confiance à 95%.

Nous avons estimé les différences entre les groupes de l'étude en ce qui concerne les évaluations des produits et les cigarettes par jour en utilisant le test-t indépendant ou le test de rang des signes de Wilcoxon, lorsque les hypothèses paramétriques n'étaient pas satisfaites. Nous avons également exploré les différences dans la proportion de participants qui ont connu des changements dans les symptômes respiratoires lors du suivi par rapport au début de l'étude en utilisant le test exact de Fisher en raison de la petite taille des cellules.

Nous avons effectué une analyse de sensibilité du résultat primaire en utilisant l'imputation multiple par équation chaînée. Le modèle d'imputation comprenait des variables auxiliaires associées aux lectures de CO et à la CPD (Cigarette Per Day) à 24

semaines ainsi qu'à leur absence, y compris des variables de base (DFPN, CPD, niveaux de cotinine, niveau d'éducation, statut professionnel et avoir essayé la CE) et les niveaux de CPD et de CO à 4 semaines. Nous avons généré 50 ensembles de données complets.

Tous les tests de signification étaient bilatéraux. Les analyses ont été effectuées dans Stata version 15. L'analyse n'était pas préenregistrée et, à ce titre, les résultats doivent être considérés comme exploratoires.

Disponibilité des données

Les auteurs mettront à disposition, sur demande raisonnable, les données anonymes pertinentes au niveau des patients.

RÉSULTATS

Le premier participant a été randomisé le 3 avril 2017 et le suivi s'est terminé en août 2018. La figure 1 montre le flux des participants tout au long de l'essai. Les taux de suivi étaient de 85% et 88% à 4 semaines et de 88% et 70% à 6 mois dans le groupe CE et TSN, respectivement.

Le tableau 1 présente les caractéristiques de base des participants dans les deux groupes de l'étude.

Un nombre significativement plus élevé de participants ont atteint une réduction validée de la consommation de tabac fumé d'au moins 50% à six mois dans le groupe CE que dans le groupe TSN. La réduction du risque absolu entre les groupes à six mois était de 20,5 (IC95% : 7,7-33,3) ; nombre de participants à traiter = 5. Les taux d'abstinence étaient également significativement plus élevés dans le groupe CE (voir tableau 2). Le résultat de l'analyse de sensibilité était cohérent avec les résultats de l'analyse primaire (RR=2,34 ; 95%CI : 1,36-4,04).

Le tableau 3 montre l'évolution de la consommation de cigarettes dans le temps chez les non-abonnés des deux groupes de l'étude.

Dans le groupe TSN, 65 (97%) des participants ont opté pour des combinaisons de TSN, le plus souvent un patch associé à l'un des produits à action plus courte (le plus souvent un inhalateur et un spray buccal). Aucun participant du groupe CE n'est passé de produits rechargeables à des produits jetables ou à des cartouches au cours des six mois de l'étude.

La plupart des participants se sont approvisionnés en CE auprès de boutiques de vapotage collaboratrices. Les e-liquides aromatisés aux fruits ont été de loin les plus populaires pendant les six mois (tableau 4).

L'utilisation des produits alloués était similaire dans les deux groupes d'étude à la première semaine et à quatre semaines (tableau 5). L'utilisation a divergé de manière substantielle à six mois (voir tableau 5). Dans le groupe CE, 11 des 13 abstinentes vérifiées (84-6%) et 15 des 18 réducteurs (83-3%) utilisaient la CE à six mois. Un des quatre réducteurs (25 %) et aucun des deux abstinentes vérifiés (50 %) du groupe TSN utilisaient un TSN à six mois.

Parmi les participants qui ont déclaré le taux de nicotine de la CE à la fois au début de l'enquête et après six mois, la teneur en nicotine des e-liquides était significativement réduite (voir tableau 4).

En ce qui concerne l'utilisation de produits non attribués, trois participants du groupe TSN ont déclaré utiliser la CE à la première semaine, trois à la quatrième semaine et sept à six mois (aucun de ces participants n'était abstinent ou réducteur vérifié). Dans le groupe CE, personne n'a utilisé de TSN la première semaine et trois l'ont fait la quatrième semaine et après six mois (aucun n'était abstinent ou réducteur vérifié).

Lors de l'essai initial, les évaluations des TSN et des CE ne différaient pas (tableau 6).

Chez les participants qui ont continué à utiliser leurs produits, à la quatrième semaine, les CE ont reçu des notes plus élevées que les TSN pour l'utilité et le goût, mais les produits ont continué à recevoir des notes similaires pour la satisfaction (tableau 7).

Seuls quelques problèmes liés aux produits ont été soulevés en réponse à la question : " Avez-vous eu des problèmes liés aux produits depuis notre dernière conversation ? ". Dans le groupe CE, il s'agissait de la durée de vie de la pile, de la dureté de l'aérosol et des problèmes de remplissage du réservoir (N=1 chacun). Dans le groupe TSN, les patches ont provoqué des démangeaisons (N=5), sont tombés (N=1) et ont provoqué des rêves vifs (N=1).

En ce qui concerne les effets indésirables, dans le groupe CE, on a signalé une irritation de la gorge (N=2) et des nausées (N=1) à la première semaine, tandis que dans le groupe TSN, on a signalé une toux (N=1), des démangeaisons (N=4), des rêves vifs (N=1) et un hoquet (N=1). À la quatrième semaine, dans le groupe CE, on a signalé une toux (N=3), une toux/irritation de la gorge/de la poitrine (N=4) et une gorge sèche (N=1), tandis que dans le groupe TSN, on a signalé une gorge sèche (N=1), une indigestion (N=2), des démangeaisons/irritations de la peau (N=6), des troubles du sommeil (N=1), des nausées (N=1) et des douleurs aux glandes (N=1). À la semaine 24, dans le groupe CE, on a signalé une sécheresse de la bouche (N=1) et une toux/irritation de la gorge/de la poitrine (N=3), tandis que dans le groupe TSN, on a signalé des démangeaisons (N=1) et des nausées (N=1).

En ce qui concerne les symptômes respiratoires pré-spécifiés, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes d'étude ou entre les participants qui ont utilisé la CE à six mois (N=31) et ceux qui ne l'ont pas fait (N=60). Par exemple, les réponses à la question sur le changement global des symptômes respiratoires depuis le début de l'étude étaient les suivantes : Mieux : 42% vs 30% ; aucun changement 56% vs 60% ; pire 3% vs 10% dans les groupes CE et TSN, respectivement (p=0-41).

DISCUSSION

Chez les fumeurs qui n'avaient pas réussi à arrêter de fumer, les CE étaient plus efficaces que les TSN, tant en termes de réduction du tabagisme validée par le CO d'au moins 50 % qu'en termes d'arrêt du tabac.

Par rapport à l'essai récent TEC qui a utilisé les mêmes produits d'étude ⁽¹⁰⁾ mais a inclus un soutien comportemental intensif en face à face sur plusieurs séances, le soutien comportemental limité et la clientèle plus difficile ont entraîné des taux d'abandon plus faibles, mais en ce qui concerne l'efficacité de la CE par rapport aux TSN, la taille de l'effet était plus importante.

Ce résultat n'était pas inattendu. Les TSN sont efficaces dans les essais cliniques où un soutien et une surveillance du CO sont toujours fournis ⁽¹⁸⁾, mais lorsqu'ils sont achetés en vente libre, leur efficacité est limitée ^(19,20). L'utilité des TSN semble dépendre des conseillers qui veillent à ce que les fumeurs utilisent suffisamment le produit et fassent des efforts. L'utilisation de la CE semble demander moins d'efforts, peut-être parce que la CE est plus efficace que le TSN pour fournir ce que les fumeurs recherchent ⁽¹⁰⁾. Le taux plus élevé d'utilisation continue de la CE par rapport à l'utilisation des TSN est cohérent avec cette hypothèse. Le soutien comportemental est donc susceptible de renforcer les effets des TSN plus que ceux des CE.

L'inclusion de fumeurs qui avaient des difficultés à arrêter de fumer pourrait avoir contribué à l'ampleur de l'effet. Si les CE fournissent certaines des récompenses que les fumeurs recherchent, on peut s'attendre à ce qu'elles soient particulièrement utiles à ceux pour qui ces avantages perçus sont particulièrement importants et/ou particulièrement difficiles à abandonner. Si cette ligne d'argumentation est correcte, la supériorité des CE par rapport aux TSN devrait être plus marquée chez les fumeurs ayant une forte dépendance au tabac et/ou des problèmes de santé mentale. D'autres essais sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Comme dans l'essai TEC, les fumeurs étaient plus susceptibles de persévérer dans l'utilisation de la CE que dans celle des TSN. Certains passent à l'utilisation de la CE en tant que substitut au tabac ⁽²¹⁾ plutôt qu'en tant qu'aide temporaire. L'utilisation à long terme de la CE est susceptible de comporter certains risques pour la santé ⁽²²⁾, mais cela doit être considéré dans le contexte des fumeurs difficiles à atteindre qui seraient autrement soumis à des risques beaucoup plus élevés pour la santé en fumant. Dans ce groupe, la poursuite de l'utilisation de la nicotine est peu susceptible d'entraîner des dommages importants. Les ex-fumeurs qui commencent à utiliser la CE ou le tabac oral, après une période d'abstinence accompagnée d'une absence de consommation, ont un risque accru de rechute dans le tabagisme ⁽²³⁾. Il n'est pas clair si cette utilisation est une tentative de la part de ceux qui s'inquiètent de la rechute ou qui sont déjà abstinents d'éviter le retour au tabac, ou la cause de la rechute. Dans notre échantillon, les abstinents qui utilisaient la CE après 4 semaines avaient un taux de rechute plus faible que ceux qui ne l'utilisaient pas, mais pas de façon significative (46,3 % vs 65,21 %, RR=0,71, 95 % IC : 0,43- 1,17). Il est intéressant de noter que, comme dans l'étude précédente, les fumeurs réduisaient la teneur en nicotine de leur CE au fil du temps, et que 19 % utilisaient des CE sans nicotine. En ce qui concerne les préférences en matière d'arômes, seule une minorité a opté pour un e-liquide aromatisé au tabac. Les arômes de fruits étaient les plus populaires.

L'essai présentait plusieurs limites. Les participants auraient pu avoir une préférence pour la CE par rapport au TSN. S'ils ont reçu le traitement le moins souhaitable, ils ont pu être plus susceptibles d'abandonner, de ne pas essayer d'arrêter de fumer ou d'utiliser moins le produit. Nous avons essayé d'atténuer ce biais potentiel en n'incluant que les participants qui n'avaient pas de préférence marquée et qui étaient prêts à utiliser l'un ou l'autre produit ; et nous avons suivi de près la présence et l'adhésion au traitement. Il est rassurant de constater que la présence précoce et l'utilisation du produit étaient similaires dans les deux groupes de l'étude. Les taux de rétention différaient à six mois, mais dans les études sur le sevrage tabagique qui ne prévoient aucune incitation à répondre, cela reflète normalement des différences d'efficacité, car les personnes qui réussissent le traitement sont plus susceptibles de maintenir le contact ⁽¹⁷⁾. Les participants du groupe CE étaient également

plus nombreux à se présenter à la validation que ceux du groupe TSN. Une préoccupation connexe est que le TSN pourrait avoir été un traitement moins prometteur que la CE pour les participants qui avaient essayé le TSN auparavant, parce qu'ils ont recommencé à fumer. Deux points atténuent cette préoccupation. Il a été démontré que la réutilisation de médicaments autorisés pour l'arrêt du tabac par des fumeurs prêts à s'engager à nouveau dans ces traitements donne les mêmes résultats que chez les personnes qui les utilisent pour la première fois ^(24,25). En outre, près d'un tiers des participants du groupe de la CE avaient déjà essayé la CE, mais avaient cessé de l'utiliser et avaient continué à fumer. Même si nous devons supposer que les préférences des participants ou leur manque de succès antérieur avec les TSN ont réduit l'efficacité des TSN à un point tel que le traitement du groupe TSN était équivalent à un placebo, les résultats de l'étude montrent toujours qu'avec ce groupe de clients, les CE sont un outil efficace pour la réduction des méfaits et l'abandon du tabac.

Le niveau de soutien comportemental était beaucoup plus faible que dans l'essai TEC, mais il y avait deux séances en face à face. Une question demeure quant à l'efficacité de la CE sans l'intervention d'un clinicien.

La taille de l'échantillon était relativement faible. Bien qu'il ait été suffisant pour détecter les effets du traitement, il y a une imprécision concernant les tailles d'effet, et nous avons également une puissance limitée pour certaines des sous-analyses qui ne pouvaient utiliser que des échantillons réduits. Les TSN ont été fournis pendant deux mois au maximum, tandis que les participants ont dû se procurer et acheter eux-mêmes leurs recharges d'e-liquide dès le début. Cela devrait toutefois réduire plutôt que renforcer les effets du traitement que nous avons détectés. De même, les participants du groupe CE devaient aller chercher leurs e-liquides dans des boutiques de vapotage collaboratrices ou les acheter en ligne et présenter leurs reçus, tandis que les participants du groupe TSN devaient aller chercher leurs TSN dans leurs pharmacies locales, ce qui était probablement plus pratique. Le coût des recharges de CE était plus élevé que le coût de la prescription de TSN, et il n'y avait aucun coût pour les 24% de participants du groupe TSN ayant droit à des prescriptions gratuites.

L'essai concernait des fumeurs ayant échoué à un traitement antérieur, une clientèle qui est également typique des services d'aide à l'arrêt du tabac. Les résultats ne sont peut-être pas généralisables aux fumeurs en général, bien que les tentatives d'arrêt ratées soient généralement courantes.

Les recherches futures pourraient envisager d'inclure des groupes recevant un soutien comportemental intensif par rapport à un soutien minimal ; et inclure des périodes de suivi prolongées pour vérifier les taux de rechute chez les ex-fumeurs qui utilisent ou non la CE à long terme.

Les résultats de l'essai suggèrent que lorsqu'on traite des fumeurs qui ont échoué avec des médicaments pour arrêter de fumer auparavant, recommander un CE rechargeable avec un e-liquide de la force et des saveurs choisies par le patient est une approche plus efficace que de prescrire une combinaison de TSN.

REMERCIEMENTS

L'étude a été financée par une subvention de projet du Groupe consultatif sur le tabac, Cancer ResearchUK (C6815/A20503). Nous tenons également à remercier le Dr Rebecca Landy pour la production de la liste de randomisation.

Contributions des auteurs

KMS, PH, APW, DP, MO et HM ont contribué à la planification, à la conduite et au compte rendu des travaux décrits dans l'article. FP a effectué l'analyse et a contribué à la rédaction du rapport de ce travail.

Figure 1 : Flux de participants

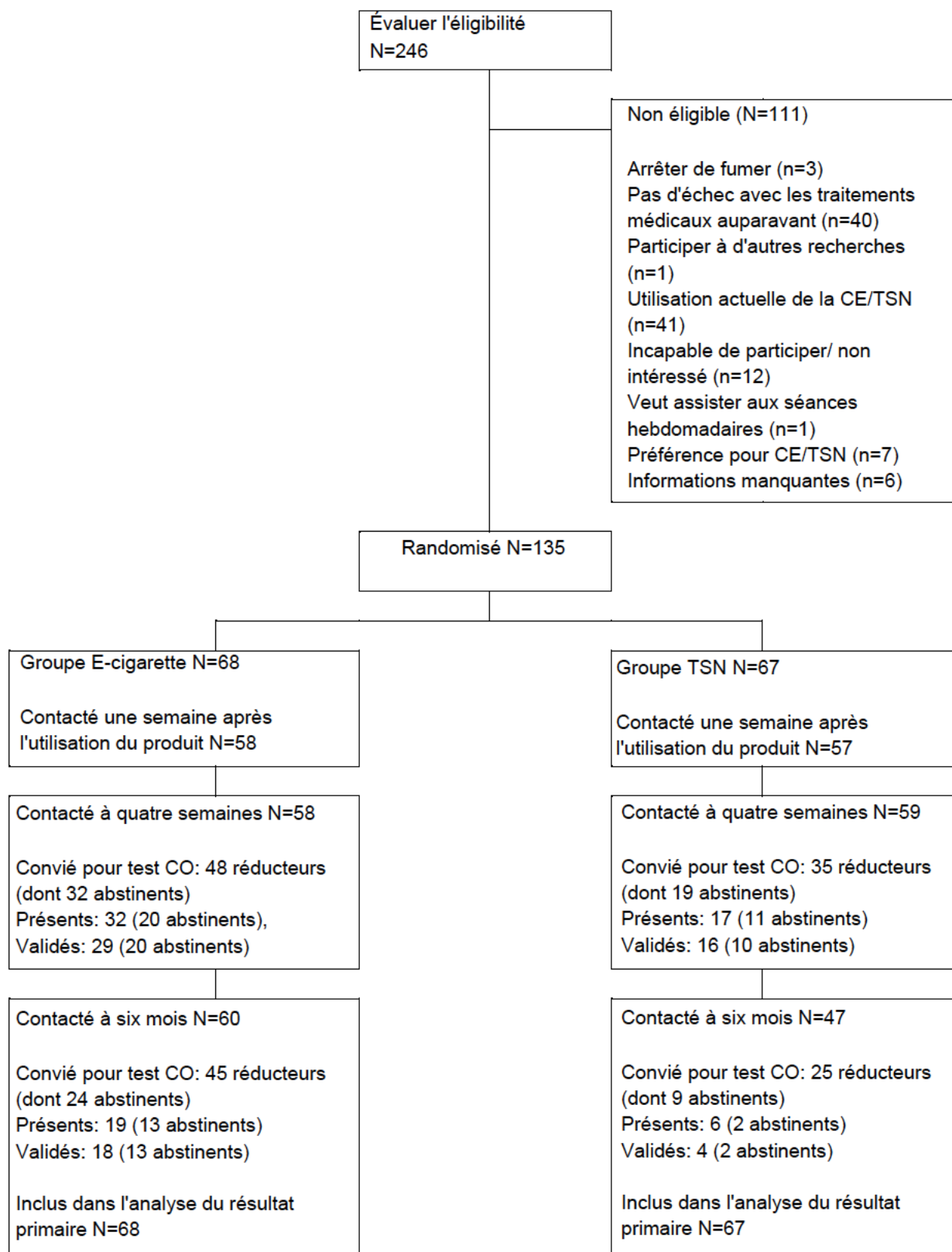


Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon

	Groupe EC (N=68)	Groupe TSN (N=67)
Âge médian (IQR)	41 (16)	40 (19)
N (%) homme	36 (52.9)	33 (49.3)
N (%) dans un emploi rémunéré	49 (72.0)	49 (73.1)
N (%) droit aux prescriptions gratuites	23 (33.8)	16 (23.9)
N (%) blanc britannique	34 (50)	35 (52.2)
N (%) avec une formation supérieure/supplémentaire*	49 (72.1)	47 (70.1)
Traitements essayés précédemment** N (%)		
TSN	34 (65.4)	33 (63.5)
Varenicline	4 (7.7)	4 (7.7)
TSN et varenicline ensemble	14 (26.9)	15 (28.8)
N (%) qui ont essayé la CE plus tôt	21 (31)	33 (49)
N (%) visant à réduire le tabagisme	13 (19.1)	16 (23.9)
Médiane de cigarettes par jour (IQR)	15 (10)	15 (10)
Médiane CO (IQR)	16 (12.5)	16 (16)
Médiane FTCD (IQR)	5 (3)	4 (3)

*Education après l'école secondaire

** N=104 en raison de données manquantes

Tableau 2 : Réduction du tabagisme d'au moins 50 % et arrêt du tabac dans les deux groupes de l'étude.

	EC arm (N=68) N (%)	NRT arm (N=67) N (%)	RR (95%CI)	p-value
Réduction du tabagisme validée par le CO				
A quatre semaines, CO validé	29 (42.7)	16 (23.9)	1.79 (1.07-2.97)	p=0.03
A six mois, CO validé	18 (26.5)	4 (6.0)	4.43 (1.58-12.41)	p=0.005
Réduction auto-déclarée* du tabagisme				
A quatre semaines, auto-déclaré	48 (70.6)	35 (52.2)	1.35 (1.03-1.78)	p=0.03
A six mois, auto-déclaré	45 (66.2)	25 (37.3)	1.77 (1.25-2.53)	p=0.002
Arrêt du tabac validé par CO				
A quatre semaines, CO validé	20 (29.4)	10 (14.9)	1.97 (1.00-3.89)	p=0.05
A six mois, CO validé	13 (19.1)	2 (3.0)	6.40 (1.50-7.30)	p=0.01
Arrêt du tabac auto-déclaré*.				
A quatre semaines, auto-déclaré	32 (47.1)	19 (28.4)	1.66 (1.05-2.62)	p=0.03
A six mois, auto-déclaré	20 (29.4)	6 (9.0)	2.82 (1.28-6.21)	p=0.01

*Note : Une analyse de sensibilité a été réalisée en ajustant l'utilisation antérieure de la CU au départ. Note : Une analyse de sensibilité a été réalisée en ajustant l'utilisation antérieure de la CU au départ. Cela n'a pas modifié les résultats.

Tableau 3 : Réduction du tabagisme et consommation de cigarettes chez les non-abonnés

Points dans le temps	EC arm	NRT arm	Difference
Réduction du tabagisme à six mois * (N, %)			
Auto-déclaré [^] (N=55 CE, N=65 TSN)	32 (58.2)	22 (33.9)	RR:1.7 (1.1-2.6) p=0.009
CO validé (N=68 CE, N=67 TSN)	5 (9.1)	2 (3.1)	RR=3 (0.6–14.6) p=0.18
Consommation de cigarettes** (Cigarettes par jour)			
Référence N=68 CE, N=67 TSN Médiane (IQR)	15 (10-20)	15 (10-20)	z=-0.2 ^a , p=0.83
Quatre semaines N=35 CE, N=44 TSN Médiane (IQR)	2 (0-10)	5.5 (2-15)	z=-1.7 ^a , p=0.08
Six mois N=44 EC, N=41 TSN Médiane (IQR)	0 (0-10)	7 (0-15)	z=-2.4 ^a , p=0.02
Six mois – changement par rapport à la référence N=44 EC, N=41 TSN Moyenne (SD)	-12.8 (8.9)	-8.1 (8.1)	t=-2.5 ^b , p=0.01

* Les participants perdus au cours du suivi sont inclus en tant que non-réducteurs.

** Seuls les participants ayant fourni l'information sont inclus

[^] Les groupes autodéclarés comprennent tous les participants ayant déclaré le résultat donné, qu'il soit validé ou non

^a Test de Wilcoxon rank-sum ; ^b Test t indépendant,

Note : Fumer <1 cig/jour a été codé comme 0

Tableau 4 : Utilisation de produits CE par les participants du groupe CE

	One week	Four weeks	Six months
Arômes des E-liquides (N)*	N=49	N=52	N=31
Fruits	21	30	18
Tabac	13	14	6
Menthol/menthe	8	6	5
Gourmands	5	4	2
Energétique/Sodas	2	2	2
Café	3	1	0
Autres	6	5	2
Taux de nicotine E-liquides (mg) N (%)	N=48	N=49	N=31
N (%) utilisant 0 mg	1 (2)	1 (2)	1 (3)
N (%) utilisant 1-10 mg nicotine	26 (54)	29 (59)	25 (81)
N (%) utilisant >10 mg nicotine	21 (43.8)	19 (38.8)	5 (16.1)
Taux de nicotine CE pour ceux qui fournissent des données à tous les points dans le temps (N=23) Médiane (IQR) ^a	10 (3-12)	6 (3-12)	6 (3-12)
Source initiale de CE N (%)			
Vape shop collaborantes	54 (79.4)		
Autres vape shops	5 (7.4)		
Utilisation de CE déjà à la maison	2 (2.9)		
Information manquante (n'a pas assisté à la session de préparation)	7 (10.3%)		

* Certains participants ont utilisé plusieurs saveurs ; le N est basé sur le nombre total d'entrées à chaque point temporel.

^a Test de Friedman p = 0-003

Tableau 5 : Nombre (%) utilisant le produit alloué à chaque point de temps

	Groupe EC (n=68)	Groupe TSN (n=67)	Différence
Semaine 1	50 (73.5)	52 (77.6)	$X^2(1)=0.3$, p=0.58
Semaine 4	52 (76.5)	43 (64.2)	$X^2(1)=2.5$, p=0.12
Six mois	32 (47.1)	7 (10.5)	$X^2(1)=22.0$, p<0.001

RÉFÉRENCES

- ¹ Rosen LJ, Galili T, Kott J, Goodman M, Freedman LSJA. Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*. 2018;113(5):805-16.
- ² Jackson SE, McGowan JA, Ubhi HK, Proudfoot H, Shahab L, Brown J, et al. Modelling continuous abstinence rates over time from clinical trials of pharmacological interventions for smoking cessation. *Addiction*. 2019;114(5):787-97.
- ³ Bauld L, Boyd KA, Briggs AH, Chesterman J, Ferguson J, Judge K, et al. One-year outcomes and a cost-effectiveness analysis for smokers accessing group-based and pharmacy-led cessation services. *Nicotine & Tobacco Research*. 2010;13(2):135-45.
- ⁴ Ferguson J, Bauld L, Chesterman J, Judge K. The English smoking treatment services: one-year outcomes. *Addiction*. 2005;100:59-69.
- ⁵ Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).
- ⁶ Lindson N, Klemperer E, Hong B, Ordóñez-Mena JM, Aveyard P. Smoking reduction interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(9).
- ⁷ Moore D AP, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P et al. . Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis *British Medical Journal*. 2009;338 :b1024 doi:10.1136/bmj.b1024.
- ⁸ Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Nicola L, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020(10).
- ⁹ Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PloS one*. 2013;8(6):e66317.
- ¹⁰ Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D., Pesola F., Myers Smith K., Bisal N. , et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Eng J Med* 2019; 380 : 629–37.
- ¹¹ McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. *Manual of smoking cessation: a guide for counsellors and practitioners*: John Wiley & Sons; 2008.
- ¹² Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research*.
- ¹³ West R, Hajek P. Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology*. 2004;177(1-2):195-9.
- ¹⁴ McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, Smith KM, Knight-West O, Przulj D, et al. Effects of switching to electronic cigarettes with and without concurrent smoking on exposure to nicotine, carbon monoxide, and acrolein. *Cancer Prevention Research*. 2015;8(9):873-8.
- ¹⁵ Coffey M, Cooper-Ryan A, Houston L, Thompson K, Cook P. Using e-cigarettes for smoking cessation: evaluation of a pilot project in the North West of England. *Perspectives in Public Health*. 2020:1757913920912436.
- ¹⁶ Shahab L, Beard E, Brown J, West R. Prevalence of NRT use and associated nicotine intake in smokers, recent ex-smokers and longer-term ex-smokers. *PloS one*. 2014;9(11).
- ¹⁷ West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction*. 2005;100(3):299-303.
- ¹⁸ Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5).
- ¹⁹ West R, Fidler J. *Smoking and smoking cessation in England 2010: Findings from the Smoking Toolkit Study*. London; 2011.
- ²⁰ Kotz D, Brown J, West R, editors. *Prospective cohort study of the effectiveness of smoking cessation treatments used in the “real world”*. Mayo Clinic Proceedings; 2014: Elsevier.
- ²¹ Hajek P. The development and testing of new nicotine replacement treatments: from 'nicotine replacement' to 'smoking replacement'. *Addiction*. 2015;110 Suppl 2:19-22.
- ²² McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. *Vaping in England: an evidence update including mental health and pregnancy, March 2020: a report commissioned by Public Health England*. London 2020.
- ²³ Everard CD, Silveira ML, Kimmel HL, Marshall D, Blanco C, Compton WM. Association of electronic nicotine delivery system use with cigarette smoking relapse among former smokers in the United States. *JAMA network open*. 2020;3(6):e204813-e.
- ²⁴ Stepankova L, Kralikova E, Zvolaska K, Pankova A, Adamcekova Z, Kuhn M, et al. Comparison between success rates for smokers re-treated by a smokers' clinic and success rates for smokers treated for the first time. *Addiction*. 2020.
- ²⁵ Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, Nackaerts K, Tseng LJ, McRae T, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2014;96(3):390-6.