

Cigarette électronique : aspects pneumologiques

E-cigarette: pneumological aspects

Thierry Urban*



Le vapotage est une réalité de grande ampleur et la cigarette électronique (vaporisateur) est un produit de grande consommation. Les données des forums d'utilisateurs, très répandus, rapportent une certaine efficacité de la cigarette électronique dans l'aide à la réduction ou au sevrage tabagique, et une bonne tolérance. Ces données sont retrouvées par les Baromètres santé. Les professionnels de santé doivent prendre en compte ce phénomène et y apporter leur expertise scientifique.

Les produits du vapotage issus de la cigarette électronique peuvent avoir des effets biologiques in vitro et in vivo, à court ou à moyen terme, moins importants que ceux induits par l'inhalation de fumée de tabac mais souvent difficilement extrapolables aux conditions humaines de vapotage. Des produits de chauffe en faibles concentrations sont parfois détectés. Des études contrôlées et des suivis de cohortes sont donc indispensables pour valider scientifiquement l'efficacité des cigarettes électroniques et vérifier leur tolérance à long terme. Néanmoins, l'évolutivité rapide des matériels disponibles et l'absence de statut de médicament de la cigarette électronique rendent complexes la réalisation et l'interprétation des études précliniques et cliniques de tolérance et d'efficacité en comparaison des techniques d'aide au sevrage validées ou contre placebo.

L'utilisation de la cigarette électronique peut être proposée par les professionnels de santé aux fumeurs actifs, en échec des stratégies d'aide au sevrage validées vu le risque, considérable et certain, lié à l'inhalation chronique persistante de la fumée de tabac, avec comme objectif un sevrage tabagique à moyen terme. Cet usage doit être associé à un suivi rapproché, le vrai bénéfice-risque n'étant pas bien connu. Son utilisation n'est pas à recommander aux non-fumeurs.

La cigarette de tabac est un mode de délivrance de nicotine par voie inhalée très efficace, responsable pour une part de la dépendance. Les produits de

combustion dans la fumée de cigarette (carcinogènes, irritants, monoxyde de carbone) sont à l'origine de la toxicité du tabac.

La cigarette électronique (ou vaporisateur) est un système de délivrance de nicotine produisant une vapeur (ou aérosol) à partir d'un liquide contenant un solvant, glycérine végétale et/ou propylène glycol, et un arôme, avec ou sans nicotine (0 à 20 mg/ml en France). Le chauffage électrique du liquide au contact d'une résistance, déclenché par l'aspiration, produit l'aérosol (*figure*).

Les effets bénéfiques espérés de la cigarette électronique tiennent :

- à l'appareillage et au vapotage, reproduisant partiellement le comportement comme la gestuelle du fumeur de tabac, ce qui produit chez ce dernier du plaisir ou bien comble l'ennui ;
- à l'inhalation de nicotine rapidement absorbée, ce qui peut réduire le manque nicotinique induit par le sevrage tabagique ;
- à l'absence des composés toxiques présents dans la fumée du tabac, pouvant conduire à une réduction du risque par rapport à l'inhalation de la fumée de tabac, à condition que le vapotage soit associé à une abstinence tabagique.

Prévalence du vapotage

Le vapotage est une réalité de forte ampleur et la cigarette électronique est un produit de grande consommation. Des utilisateurs réguliers se regroupent en forums de discussion sur Internet, faisant part de leur expérience. Les professionnels de santé doivent prendre en compte ce phénomène et lui apporter leur expertise scientifique.

Des données de la National Health Information Survey, en 2015, rapportaient que 3,5 % des adultes aux États-Unis étaient des utilisateurs réguliers de la cigarette électronique (1). La majorité de ces vapoteurs fumaient aussi du tabac, soit 59 % des adultes et 76,3 % des

* Service de pneumologie, allergologie et cancérologie thoracique, CHU d'Angers.

Points forts⁺⁺

- » La cigarette électronique est un outil d'aide au sevrage tabagique, mais nombre d'utilisateurs sont des vapoteurs fumeurs.
- » Son innocuité à long terme, notamment respiratoire et cardiovasculaire, n'est pas établie.
- » Son évolution technologique rapide et l'absence d'un statut de médicament sont des obstacles à la réalisation d'études d'efficacité et de tolérance.
- » Elle peut être proposée à court ou à moyen terme chez le fumeur chronique dépendant en échec de sevrage, en vue d'un sevrage tabagique complet.
- » Elle doit être déconseillée chez le non-fumeur ou chez les ex-fumeurs.

Mots-clés

Vaporisateur
Aérosol
Nicotine
Toxicité
Formaldéhyde
Tabac
Glycérol

jeunes vapoteurs. L'influence de l'expérience de la cigarette électronique par des non-fumeurs sur leur risque de tabagisme ultérieur n'est pas démontrée. Cette question, non résolue, a conduit à une législation restreignant les conditions d'usage du vapotage, notamment chez les mineurs. Cependant, selon l'Eurobaromètre, seuls 1,3 % de sujets non fumeurs utilisent des cigarettes électroniques avec nicotine, parmi lesquels seulement 0,09 % quotidiennement (2). En France, le Baromètre santé 2014 rapporte que 25,7 % des sujets interrogés ont expérimenté au moins une fois la cigarette électronique, que 6 % des 15-75 ans étaient des vapoteurs et que 2,9 % vapotaient quotidiennement (3). L'usage actuel de la cigarette électronique concernait 8 % des 25-34 ans contre 4 % des 55-64 ans et 2 % des 65-75 ans. La prévalence du tabagisme était élevée chez les vapoteurs : 83,1 % étaient des fumeurs (dont 74,7 % quotidiennement) et 15 % des vapoteurs étaient d'anciens fumeurs.

Aspects techniques de la cigarette électronique

La concentration de nicotine inhalée et absorbée par vapotage varie selon la concentration initiale en nicotine du liquide, les caractéristiques de la cigarette électronique et le mode d'inhalation de l'utilisateur. D'innombrables modèles de cigarette électronique sont disponibles sur un marché très

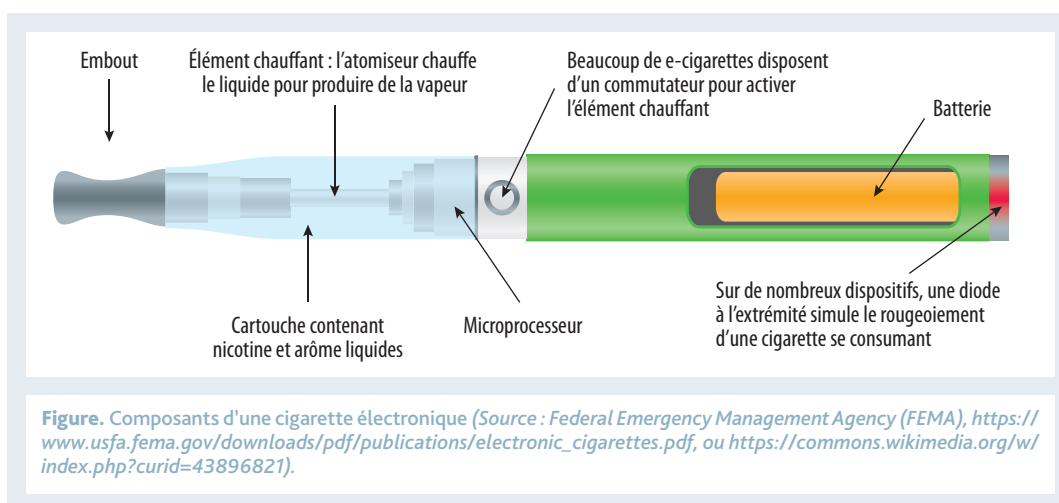
évolutif, avec des performances variables en termes de délivrance de nicotine inhalée. L'aspect des cigarettes électroniques de première génération reproduisait celui des cigarettes de tabac. Celles de nouvelles générations, plus efficaces en termes de délivrance de nicotine, sont composées d'une batterie, d'un processeur, d'un réservoir, dit clearomiseur, que l'utilisateur peut remplir de liquides contenant des arômes variés, et d'un système de chauffage (figure) [4]. Des systèmes plus complexes sont disponibles, permettant de varier de manière importante, voire excessive, la puissance de chauffage. De nouveaux solvants apparaissent, comme le Végétol® ou le propane-1,3-diol. L'intensité et la rapidité du pic d'inhalation de nicotine obtenu avec l'appareillage sont des éléments à considérer dans un objectif d'aide au sevrage tabagique. L'inhalation d'un aérosol généré par une cigarette électronique de nouvelle génération avec nicotine à dose élevée permet d'obtenir un pic de concentration veineuse de nicotine en moins de 5 minutes, ce qui se rapproche de ce qui peut être observé avec la fumée de tabac (5). Les caractéristiques pharmacocinétiques des cigarettes électroniques de troisième génération (C_{max} [concentration maximale] plus élevée, T_{max} [temps d'atteinte de la C_{max}] plus limité) sont supérieures à celles des substituts nicotiques thérapeutiques (patch, voie buccale). Leur supériorité comme outil d'aide au sevrage tabagique reste à démontrer.

Highlights

- » *E-cigarette is a tool to help with smoking cessation, but many users remain smokers.*
- » *Its long-term safety, in particular respiratory and cardiovascular, is not established.*
- » *Rapid technological change and lack of drug status is an obstacle to the study of efficacy and tolerance.*
- » *It can be proposed in the short or medium term in the chronic dependent smoker in failure of weaning for a complete smoking cessation.*
- » *It should be discouraged in non-smokers or ex-smokers.*

Keywords

E-cigarette
Aerosol
Nicotine
Toxicity
Formaldehyde
Tobacco
Glycerol



Le choix de l'arôme, l'odeur, le goût en bouche, en stimulant les 5 sens, conditionnent la tolérance et l'adhésion ou non au vapotage, comme en témoignent les vapoteurs. Plusieurs centaines de modèles de cigarette électronique et plusieurs milliers d'arômes, synthétiques plus que naturels, sont disponibles, vendus comme des produits de grande consommation.

Ces paramètres, variables et rapidement évolutifs, rendent complexes la réalisation puis l'interprétation d'études précliniques et cliniques de tolérance et d'efficacité en comparaison de techniques d'aide au sevrage validées ou contre placebo. De même, beaucoup de données, souvent positives, venant des forums d'utilisateurs doivent être prises en compte mais discutées. En découlent des prises de position parfois divergentes de la part des médias, des professionnels de santé, des utilisateurs et des pouvoirs publics (6). La cigarette électronique peut être présentée positivement, comme un outil efficace pour la réduction du tabagisme et du risque lié au tabagisme, ou avec réticence, selon un principe de précaution à l'égard d'un produit n'ayant pas fait la preuve scientifique de son innocuité à long terme ni de son efficacité en termes d'études cliniques comparatives.

Cigarette électronique et aide à la réduction de la consommation tabagique ou au sevrage tabagique

Les données issues des forums d'utilisateurs et notre pratique tabacologique de terrain suggèrent que la cigarette électronique peut être un outil, parmi les autres, d'aide au sevrage tabagique pour un nombre significatif de fumeurs.

D'après le Baromètre santé 2014, 82 % des vapoteurs déclaraient avoir diminué leur tabagisme, et une extrapolation sommaire de ces données rapporte que 400 000 vapoteurs auraient ainsi réussi à réduire ou à arrêter ce dernier, au moins temporairement (3). La méthodologie critiquable de cette extrapolation invite à la prudence quant à cette donnée. Par ailleurs, la diminution de la consommation de tabac grâce à la cigarette électronique ne permettra une réduction du risque de cancer que si elle constitue une étape vers un sevrage complet, ce qui reste à confirmer. C'est le problème des fumeurs vapoteurs.

L'extrapolation des données de l'Eurobaromètre estime à 6,1 et 9,2 millions le nombre de fumeurs

ayant respectivement quitté ou réduit leur tabagisme à l'aide de la cigarette électronique (2).

Le développement de la cigarette électronique est associé à une réduction de l'usage des substituts nicotiques thérapeutiques, posant la question d'une réduction du nombre de tentatives de sevrage tabagique avec les méthodes conventionnelles. Une étude anglaise récente, analysant dans le temps l'effet de l'usage de la cigarette électronique chez une population d'utilisateurs de plus de 16 ans (*Smoking Toolkit Study*), estime que la cigarette électronique aurait finalement aidé environ 18 000 fumeurs supplémentaires à arrêter de fumer en Angleterre au cours de l'année 2015 (7).

Les études contrôlées, contre placebo ou comparatives, concernant l'efficacité des cigarettes électroniques en termes de sevrage tabagique sont peu nombreuses et discutables. Une étude comparant chez 300 sujets l'usage d'une cigarette électronique d'ancienne génération (peu efficace en délivrance nicotinique) contenant une faible dose de nicotine à une cigarette électronique sans nicotine n'a pas montré de différence significative (8). Était évalué en l'occurrence l'apport de nicotine et non la cigarette électronique en elle-même. Une autre étude a comparé chez 657 fumeurs motivés l'intérêt d'une cigarette électronique avec nicotine (contenant un plus fort dosage, allant de 12 à 16 mg/ml, que dans l'étude précédente) à celui d'un patch de nicotine (21 mg/24 h) et à celui d'une cigarette électronique sans nicotine (9). À 6 mois, les taux de sevrage tabagique étaient respectivement de 7,3 %, 5,8 % et 4,1 %, sans différence significative (9). La prise en compte et l'interprétation de ces études se heurtent méthodologiquement au choix imposé aux utilisateurs d'un type de cigarette électronique, du type d'arômes et de la dose de nicotine. L'insuffisante prise en compte de la motivation à l'arrêt, de la dépendance comportementale et de la prise en charge tabacologique d'accompagnement est un autre écueil de ces études.

Les revues de la littérature et méta-analyses ne permettent pas de conclure formellement, voire divergent selon les études retenues et la méthodologie choisie. La méta-analyse de M.A. Rahman et al., en 2015, conclut que 20 % (IC₉₅ : 11-28) des utilisateurs de cigarette électronique arrêteraient leur tabagisme (10). La revue Cochrane de 2016 rapporte que l'usage de la cigarette électronique faciliterait le sevrage tabagique à 6 mois en comparaison d'un placebo mais avec un faible niveau de preuve (RR = 2,29 ; IC₉₅ : 1,05-4,96 ; 4 % d'arrêt en cas de placebo, contre 9 % avec la cigarette électro-

nique) [11]. Une méta-analyse de 2016 retrouve une absence de bénéfice de l'usage de la cigarette électronique en termes de sevrage tabagique, voire un effet contraire (12). Des études cliniques comparatives sont donc indispensables pour conclure quant à l'impact réel de l'usage de la cigarette électronique en comparaison des modes de prise en charge conventionnels.

Conséquences du vapotage sur la santé des usagers

Les conséquences sanitaires du tabagisme sont clairement établies en termes de morbidité et de mortalité évitables. Les traitements par substituts nicotiques ont prouvé leur tolérance et leur efficacité. La cigarette électronique, en réduisant ou en favorisant durablement l'arrêt du tabagisme chez certains usagers, pourrait améliorer leur état de santé. De nombreuses discussions concernent les effets délétères éventuels du vapotage. Bien qu'hypothétiquement très inférieurs à ceux de la fumée de tabac, les effets à long terme du vapotage ne sont pas établis. Le niveau de tolérance admissible en termes de risque du vapotage varie aussi selon que l'on s'intéresse à des fumeurs actifs et malades, à des fumeurs sains ou à des usagers non fumeurs, et selon la durée du vapotage.

Le vapotage chronique expose la muqueuse respiratoire à une vapeur contenant du glycérol, du propylène glycol ou du Végétol®, divers arômes, de la nicotine et des produits de chauffe. Le propylène glycol, le glycérol et la plupart des arômes disponibles sont utilisés dans l'industrie alimentaire sans nocivité établie. Mais on manque de données sur les effets de leur inhalation prolongée chez l'homme, notamment au niveau des voies aériennes, et l'extrapolation des données *in vitro* ou sur des modèles animaux est difficile (13). Les effets à moyen et à long terme d'une très grande quantité de nanoparticules inhalées lors du vapotage chronique sur les muqueuses bronchiolaire et, surtout, alvéolaire (notamment les effets sur le surfactant) devront être évalués (14).

Les analyses des liquides peuvent retrouver des traces d'acétone, d'acroléine, de formaldéhyde, etc., à des concentrations habituellement inférieures aux seuils toxiques reconnus (13, 15). Les arômes peuvent aussi contenir des aldéhydes, du diacétyl, voire des nitrosamines spécifiques du tabac, mais à de très faibles concentrations. Des concentrations de formaldéhydes inhalés, à des taux parfois supérieurs au seuil irritant, ont été rapportées, mais le mode d'exposition intermittent par vapotage rend leur interprétation diffi-

cile (16). L'augmentation anormale du voltage peut aussi conduire à un excès de formaldéhyde, potentiellement toxique (17), mais ce haut voltage correspond à un mésusage probablement incompatible avec la poursuite du vapotage par l'utilisateur.

Effets *in vitro* et *in vivo*

L'exposition de cultures cellulaires variées à la vapeur de cigarette électronique peut avoir des effets biologiques anormaux, moindres comparativement à ceux liés à l'exposition à la fumée de tabac (13, 18, 19). L'exposition à court terme chez la souris peut induire une réaction inflammatoire pulmonaire (20, 21) et pourrait augmenter le risque infectieux (13).

Ces effets biologiques *in vitro* et sur des modèles animaux, les incertitudes concernant les effets à long terme des produits de chauffe, même à des taux faibles, des nanoparticules et de la nicotine inhalée au long cours justifient la prudence et des études sur les effets à long terme du vapotage (22).

Tolérance chez l'homme

La tolérance chez l'homme à court et à moyen terme de la cigarette électronique paraît globalement satisfaisante, l'effet le plus souvent noté étant une irritation buccale et de la gorge (11). Un certain nombre d'événements indésirables plus sévères ont été rapportés dans l'étude menée par C. Bullen et al., mais sans différence significative entre les groupes et, dans une très grande majorité des cas (95 %), sans relation avec les produits testés (9). D'autres effets délétères très rares peuvent être liés à l'ingestion accidentelle de liquide, notamment chez l'enfant, le plus souvent sans conséquences graves, ou à l'exceptionnelle explosion de la cigarette électronique. L'inhalation de nicotine par vapotage a peu d'effets cardiovasculaires durables (23) et d'effets fonctionnels respiratoires en comparaison de l'inhalation de la fumée de tabac (24). L'inhalation de vapeur de cigarette électronique contenant de la nicotine pendant 5 minutes peut induire une légère augmentation des résistances pulmonaires périphériques (25), mais ne modifie pas significativement, après 30 minutes, les débits expiratoires (VEMS/CVF [volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale forcée]) comparativement à l'inhalation de fumée de tabac (26). Le suivi de la fonction respiratoire par spirométrie et courbe débit-volume (27) ainsi que par des taux de monoxyde d'azote (NO) et de monoxyde de carbone

(CO) exhalés, dans l'étude ECLAT (28), montre une amélioration significative des débits expiratoires distaux (DEMM [débit expiratoire maximal médian]: 25-75 %) et des taux de NO et CO exhalés chez les patients ayant complètement arrêté leur tabagisme, qu'ils utilisent encore ou non leur cigarette électronique. Parallèlement, on note une amélioration de la toux chronique chez ces patients. Cette amélioration fonctionnelle n'est pas observée en cas de poursuite ou de simple réduction du tabagisme chez les vapoteurs fumeurs.

Conclusion

Bien que le vapotage puisse produire des effets biologiques *in vitro* et *in vivo* à court ou à moyen terme, ces effets sont probablement bien moindres

en comparaison de ceux induits par l'inhalation de la fumée de tabac et restent difficilement extrapolables aux conditions humaines de vapotage.

L'intérêt de la cigarette électronique comme outil d'aide à la réduction ou au sevrage tabagique paraît réel, bien que des études randomisées soient nécessaires pour le valider scientifiquement et vérifier la tolérance au long cours. La grande évolutivité des matériels disponibles et des liquides aromatisés rend complexes de telles études. L'innocuité à long terme de la cigarette électronique reste à démontrer, notamment par des études de suivi de cohortes. Son utilisation n'est donc pas à recommander chez les non-fumeurs. Mais, étant donné le risque considérable induit par l'inhalation chronique de la fumée de tabac, elle peut être proposée chez des fumeurs actifs, en cas d'échec des stratégies d'aide au sevrage validées. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. CDC. QuickStats: Cigarette Smoking Status Among Current Adult E-cigarette Users, by Age Group — National Health Interview Survey, United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1177. www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6542a7.htm
2. Farsalinos K, Poulos 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.
3. Amler R, Guignard R, Wilquin JL et al. Electronic cigarette use in France in 2014. *Int J Public Health* 2016;61:159-65.
4. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarettes substitutes. A systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:67-86.
5. Hajek P, Goniewicz ML, Phillips A, Myers Smith K, West O, McRobbie H. Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. *Nicotine Tob Res* 2015;17:175-9.
6. Green SH, Bayer R, Fairchild AL. Evidence, policy, and e-cigarette — will England reframe the debate? *N Engl J Med* 2016;374:1301-3.
7. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. *BMJ* 2016;354:i4645.
8. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e6317.
9. Bullen C, Howe C, Laugesen M et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.
10. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnataganian G, Worral-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0122544.
11. 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.
12. 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.
13. Dinakar C, O'Connor GT. The health effects of electronic cigarettes. *N Engl J Med* 2013;375:1372-81.
14. Manigrasso M, Buonanno G, Fuoco FC, Stabile L, Avino P. Aerosol deposition doses in the human respiratory tree of electronic cigarette smokers. *Environ Pollut* 2015;196:257-67.
15. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter JF. Toxicity assessment of refill liquids for electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4796-815.
16. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol* 2014;88:1295-308.
17. Nitzkin JL, Farsalinos K, Siegel M. More on hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015;372:1575.
18. Misra M, Leverette RD, Cooper BT, Bennett MB, Brown SE. Comparative *in vitro* toxicity profile of electronic and tobacco cigarettes, smokeless tobacco and nicotine replacement therapy products: e-liquids, extracts and collected aerosols. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11325-47.
19. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5146-62.
20. Lerner CA, Sundar IK, Yao H et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10:e0116732.
21. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M, Zaatar 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.
22. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L1398-409.
23. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med* 2016;11:85-94.
24. Flouris AD, Chorti MS, Poulianioti KP et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91-101.
25. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougiaris M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012;141:1400-6.
26. Flouris AD, Chorti MS, Poulianioti KP et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91-101.
27. Cibella F, Campagna D, Caponnetto P et al. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1929-37.
28. Campagna D, Cibella F, Caponnetto P et al. Changes in breathomics from a 1-year randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Eur J Clin Invest* 2016;46:698-706.