



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Etude sur les utilisateurs de vaporisateurs de tabac

Queloz, Sébastien

How to cite

QUELOZ, Sébastien. Etude sur les utilisateurs de vaporisateurs de tabac. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:140585

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:140585>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:140585](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:140585)

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jean-François Etter

**" Etude sur les utilisateurs de vaporisateurs de
tabac "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Sébastien QUELOZ

de

Saint-Brais (Jura)

Thèse n° 10998

Genève

2020

Etude sur les utilisateurs de vaporisateurs de tabac

Travail de thèse de doctorat en médecine
(basé sur deux articles, l'un publié dans BMC Public Health (1), et l'autre soumis à un journal
à comité de lecture (2))

Sébastien QUELOZ

Le 18 juin 2020

Table des matières:

Introduction:	pages 3 à 6
Discussion:	pages 7 à 10
Références:	page 11 à 13

Introduction

Selon le rapport 2019 de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tabagisme (3), il y a à l'échelle mondiale environ 1.1 milliard de fumeurs de tabac. Le tabac tue une personne toutes les quatre secondes, soit chaque année environ 8 millions de personnes dont environ 7 millions par tabagisme actif (fumeurs actifs ou ex-fumeurs) et 1.2 million par tabagisme passif, et il tue jusqu'à la moitié de ceux qui en consomment (3). La fumée du tabac contient plus de 7000 substances chimiques, dont on sait qu'au moins 250 sont nocives et au moins 69 sont cancérigènes (3). En 2018, seul 1 pays sur 3, représentant 38 % de la population mondiale, surveillait la consommation de tabac chez les jeunes et les adultes en conduisant des enquêtes représentatives au niveau national au moins tous les 5 ans, et seul 1.6 milliard de personnes, soit 22 % de la population mondiale, étaient protégées par des lois nationales complètes sur l'interdiction de la fumée du tabac ("smoke-free environments") (3).

En Suisse, selon l'office fédéral de la santé publique, il y a environ 2 millions de fumeurs et, en 2017, 27.1 % de la population suisse de plus de 15 ans fumait, soit 31 % des hommes et 23.3 % des femmes (4). Environ 9500 personnes meurent chaque année en Suisse des suites de la consommation de tabac, ce qui représente environ 26 décès par jour, et le tabac est la première cause de diminution de la qualité de vie et d'années de vie perdues et il constitue le principal facteur de risque de maladies chroniques non transmissibles, telles que le cancer ou les maladies cardio-vasculaires (4). Le tabagisme grève l'économie suisse de près de 5.6 milliards de francs chaque année, dont 1.7 milliard sont utilisés pour financer les traitements médicaux et 3.9 milliards pour compenser la perte de gain (4).

Ces chiffres sont impressionnants et il serait possible de continuer longuement à citer des données statistiques sur le tabagisme, à l'échelle internationale ou suisse, pour parvenir au final à un seul constat, unanime: les données statistiques au sujet du tabac sont alarmantes, que ce soit en terme de santé ou en terme d'économie.

Durant plus de 30 ans, l'industrie cigarettière, consciente des risques liés à la consommation du tabac, est parvenue, grâce à une stratégie juridique et de communication sophistiquée, à éviter toute responsabilité dans les maladies induites par la consommation du tabac (5-7).

Ce n'est qu'en 1998, suite à une action en justice (8), que les plus importants acteurs de l'industrie du tabac ont été obligés de dévoiler leurs documents internes qui révèlent les plans et les procédés mis en oeuvre pour tenter de retarder ou de faire obstruction aux mesures et aux politiques de régulation du tabac (6, 8). Cela a mené à une prise de

conscience globale de la société sur les méfaits du tabac et à de nombreuses nouvelles mesures et stratégies de régulation dans la lutte anti-tabac (6, 8-9).

Dès la fin des années 80, l'industrie du tabac a lancé sur le marché de nouveaux produits visant à chauffer le tabac au lieu de le brûler, alléguant ainsi un risque réduit pour la santé comparé à la cigarette combustible (ex: "Premier" en 1988 puis "Eclipse" en 1996, par R. J. Reynolds Tobacco) (10). Ces deux premières générations de produits de tabac chauffé ("heated tobacco products") n'ont pas connu de succès auprès des consommateurs (10-11). En 2014, Philip Morris International (PMI) a introduit au Japon son produit de tabac chauffé nommé "Iqos" où il connaît un succès important, atteignant 17% de part de marché en 2019 (12). L'Iqos est actuellement commercialisé dans 51 pays, dont la Suisse depuis août 2015, et PMI estime qu'il y avait en 2019 plus de 12 millions d'utilisateurs à l'échelle mondiale dont 8.8 millions auraient quitté la cigarette combustible pour consommer l'Iqos exclusivement (12). L'Iqos a reçu le 30 avril 2019 une autorisation de mise sur le marché américain par la Food and Drug Administration (FDA) (12).

En 2017, British American Tobacco a débuté la commercialisation d'un produit du même type nommé "Glo" et Japan Tobacco International a mis sur le marché une nouvelle version hybride ("Ploom Tech") du vaporisateur de tabac lancé déjà en 2011 ("Ploom") (13-14). Ces produits sont également appelés "heat-not-burn tobacco products" en anglais, ou "vaporisateurs de tabac", puisqu'ils chauffent du tabac (aux environs de 300° C pour Iqos (15)) à des températures inférieures à celles observées lors de la combustion d'une cigarette conventionnelle (au-dessus de 600° C (16)), afin de produire un aérosol inhalable contenant de la nicotine (15-16). A ces températures, il se produit un phénomène de pyrolyse et non de combustion (17). Ils diffèrent également des cigarettes électroniques qui chauffent des liquides et non du tabac (16).

La nicotine fournie par certains vaporisateurs de tabac atteint le flux sanguin à une vitesse approchant la vitesse atteinte lors de l'inhalation de la fumée de cigarette (18), à des concentrations inférieures (18-19) ou similaires (20) à celles atteintes lors de l'inhalation de la fumée de cigarette.

Ces produits font encore débat concernant leur risque potentiel pour la santé. Les fabricants mentionnent une baisse importante du risque, en comparaison à la cigarette combustible (21-22). Deux récentes études indépendantes (23-24) montrent que l'impact biologique et clinique de l'Iqos sur l'être humain serait moins néfaste que celui de la cigarette combustible.

Pour autant, ces produits ne sont pas dénués de composants potentiellement toxiques (17, 25-26), dont certains se retrouvent en plus grande quantité que dans la cigarette combustible (27) et d'autres que l'on ne retrouve pas dans la cigarette combustible (28). Les vaporisateurs de tabac exposeraient d'ailleurs à un risque supérieur à celui provoqué par la cigarette électronique (29).

Bien que le processus de vaporisation du tabac ne soit pas récent, les études indépendantes concernant les vaporisateurs de tabac sont encore peu nombreuses. PMI en recensait 78 en décembre 2019 (30).

De nombreuses questions restent encore à éclaircir concernant les vaporisateurs de tabac, dont certaines pourront trouver réponse par le biais d'études toxicologiques et cliniques: quel est leur risque pour la santé à court et long terme? Ainsi, quel rôle leur accorder: sont-ils une alternative à moindre risque à la cigarette combustible? S'agit-il de potentiels produits de substitution à la cigarette combustible? Comment les réguler et comment les taxer?

L'OMS considère les vaporisateurs de tabac comme des produits du tabac *stricto sensu*, rappelle que toute forme de consommation de tabac est dangereuse, et demande que les vaporisateurs de tabac soient soumis aux mêmes mesures politiques et de régulation que celles appliquées à tous les autres produits du tabac (3). L'OMS rappelle d'ailleurs qu'un taux réduit de certains composants toxiques ne signifie pas forcément un risque réduit pour la santé (3). Dans un article intitulé "*Cardiologues et alternatives au tabac: ce que l'on devrait savoir*" publié en 2019 par la Société Européenne de Cardiologie (31), l'auteur concluait en disant "*Les cardiologues devraient continuer à insister auprès de leurs patients à ce qu'ils évitent toute forme de consommation de tabac...*" et "*...pour les patients incapables ou non désireux d'arrêter, les vaporisateurs de tabac peuvent être une aide dans le but d'atténuer les effets dévastateurs du tabagisme*".

D'autres questions encore peu ou pas élucidées nécessitent d'avantage d'études épidémiologiques auprès des consommateurs: qui utilise ces produits, pourquoi et comment sont-ils utilisés, quels sont les avantages et les risques perçus, quels sont les effets sur la consommation de cigarette et sur les symptômes de sevrage de la cigarette, sont-ils utilisés par des non-fumeurs, encouragent-ils la consommation de cigarette, sont-ils addictifs, pendant combien de mois ou d'années les usagers les utilisent-ils?

Nous avons voulu amener des éléments de réponse à quelques-unes de ces questions en menant une enquête auprès de consommateurs de vaporisateurs de tabac. Pour ce faire,

nous avons publié un questionnaire en ligne sur le site www.stop-dependance.ch et nous avons demandé à différents forums de discussion, sites internet et groupes anti-tabac de publier un lien (http://www.stop-dependance.ch/tabac/IQOS/IQOS1_en.html) vers ce questionnaire. Nous avons également affiché ce lien sur une page Facebook dédiée.

Les participants devaient être âgés de 18 ans révolus et ils devaient utiliser, ou avoir utilisé, un vaporisateur de tabac (toutes marques confondues). Les participants ont été informés des buts de l'étude et du fait que nous enregistrions leurs adresses IP pour identifier et effacer les enregistrements à double. Leur consentement à participer à l'étude était implicite. Nous avons soumis notre projet d'étude à la commission cantonale d'éthique de la recherche du Canton de Genève qui a considéré que ce genre d'étude (étude en ligne anonyme) ne nécessitait pas d'autorisation de sa part (décision du 8 mars 2016).

Afin d'adapter au mieux le questionnaire, nous avons premièrement procédé à une phase qualitative en interrogeant huit utilisateurs de vaporisateurs de tabac qui ont répondu par e-mail et par téléphone (cinq d'entre eux). Quelques jours après le premier interview, les cinq participants interrogés par téléphone ont été invités à répondre et à commenter une première version du questionnaire. Cette première phase qualitative nous a permis de mieux comprendre les utilisateurs de vaporisateur de tabac et de formuler au mieux les questions pour la phase quantitative.

Grâce à ce questionnaire, nous avons effectué une première collecte de données, d'octobre 2016 à janvier 2018, afin de mener une première analyse (1), et nous avons poursuivi la récolte de données jusqu'en octobre 2018 afin de réaliser une deuxième analyse (2). Les objectifs de la première enquête étaient d'explorer qui sont les utilisateurs de vaporisateurs de tabac, comment les vaporisateurs de tabac sont utilisés, les raisons d'utilisation et les avantages et risques perçus. Cette enquête a abouti à la publication d'un article dans *BMC Public Health* en mai 2019 (1). La deuxième analyse avait comme objectifs de décrire quelle est la dépendance perçue aux vaporisateurs de tabac et quels sont les effets perçus sur les symptômes de sevrage de la cigarette. A partir de cette analyse nous avons rédigé un article qui est actuellement soumis à un journal à comité de lecture (2).

Discussion

Nos deux enquêtes ont permis de relever un premier point marquant: le vaporisateur de tabac Iqos, commercialisé par PMI, était de très loin le vaporisateur le plus utilisé par les participants à nos enquêtes, puisque 102 utilisateurs de vaporisateur de tabac sur 104 utilisaient l'Iqos dans notre première analyse (1) et 139 participants sur 144 l'utilisaient dans la deuxième analyse (2). Cette prédominance d'Iqos peut s'expliquer par le fait que ce vaporisateur a été commercialisé environ trois ans avant ses deux plus grands concurrents, à savoir "Glo" de BAT et "Ploom Tech" de JTI, et par le fait que la Suisse a été l'un des trois premiers pays où il a été commercialisé (12-14), sachant que 83% de nos participants résidaient en Suisse (1). Une autre étude indépendante sur les utilisateurs de vaporisateurs de tabac au Japon montrait également une prédominance de l'usage d'Iqos parmi les participants, bien que ce fût en plus faible proportion, et cette prédominance était expliquée en partie par la même raison, à savoir une introduction plus précoce d'Iqos sur le marché japonais par rapport aux autres marques de vaporisateurs de tabac (32).

Parmi nos participants, nous avons une moitié d'anciens fumeurs (50.4%) et une moitié de fumeurs actuels de cigarettes (49.6%) (2). Il n'y avait ainsi dans nos deux échantillons, c'est un point important à relever, aucun non-fumeur ayant initié la consommation de tabac avec le vaporisateur (1-2). La prévalence de non-fumeurs ("never smokers") parmi les utilisateurs de vaporisateurs de tabac varie selon les études, avec deux études indépendantes (32-33) qui montraient des prévalences faibles mais non nulles, et une étude indépendante italienne (34) qui montrait un nombre de non-fumeurs ayant déjà essayé l'Iqos comparable au nombre de fumeurs actifs. Une récente revue systématique a cherché à examiner l'impact des produits chauffants le tabac sur la santé publique et montrait que l'intérêt pour ces produits était également présent parmi les non-fumeurs (35). Des études à plus large échelle seront nécessaires afin de déterminer la propension des vaporisateurs de tabac à attirer des consommateurs jusqu'alors vierges de toute consommation de tabac, ce qui pourrait créer de nouvelles populations dépendantes au tabac ou mener ces utilisateurs vers une consommation d'autres produits du tabac. Ceci diminuerait voire annihilerait le potentiel des vaporisateurs de réduire le risque global lié au tabagisme.

Environ un tiers (35%) de nos participants étaient également des consommateurs actifs de cigarette électronique et seul environ un quart (27%) étaient des utilisateurs exclusifs du vaporisateur de tabac, sans consommation concomitante de cigarette, de cigarette

électronique ou de médication de substitution à la nicotine (1). Cette consommation concomitante de cigarettes réduit le potentiel du vaporisateur de tabac de diminuer le risque lié aux cigarettes.

Parmi les utilisateurs mixtes (fumeurs actifs et utilisateurs du vaporisateur), la grande majorité (83%) disait vouloir diminuer la consommation de cigarettes et environ un tiers (32%) disait être en train d'arrêter de fumer. Pour autant, seul un sur dix disait avoir pris la décision d'arrêter de fumer maintenant ou dans les trente prochains jours, et leur confiance en leur capacité à arrêter était faible (1).

Parmi les raisons principales de l'utilisation du vaporisateur figuraient l'envie de diminuer (94% des participants) ou d'arrêter la consommation de cigarettes (72%) (1). Le vaporisateur a d'ailleurs été considéré comme une aide pour arrêter ou pour réduire la consommation de cigarettes puisque, parmi les anciens fumeurs, 68% ont répondu que l'Iqos avait été une aide pour arrêter de fumer et, parmi les fumeurs actifs, 85% ont répondu qu'il était une aide pour diminuer la consommation de cigarettes. Les fumeurs actifs consommateurs quotidiens ou occasionnels du vaporisateur avaient une consommation médiane de 8 cigarettes combustibles par jour alors que cette consommation était 2.5x plus élevée (20 cigarettes par jour) avant qu'ils commencent à utiliser le vaporisateur (1). Ces résultats devront être confirmés par des études expérimentales et, à notre connaissance, aucune étude indépendante n'a à l'heure actuelle démontré l'efficacité des vaporisateurs de tabac sur la capacité à diminuer ou arrêter la consommation de cigarettes.

Le vaporisateur était perçu par la grande majorité des répondants (92%) comme moins dangereux pour la santé comparé à la fumée de cigarette, bien que nous ayons utilisé des questions non formellement validées pour évaluer cela. Ainsi, environ un cinquième (21%) a estimé la consommation du vaporisateur comme étant cent fois moins dangereuse que la consommation de cigarettes, 49% l'ont estimée comme étant dix fois moins dangereuse et 22% l'ont estimée comme étant deux fois moins dangereuse. Cette perception de réduction du risque était d'ailleurs l'une des trois principales raisons de l'utilisation du vaporisateur (1).

Les utilisateurs ont exprimé une bonne satisfaction quant à l'utilisation du vaporisateur Iqos, avec un apport en nicotine qui a été perçu comme suffisant par 90% des utilisateurs. Cette satisfaction élevée semble être en lien avec le goût de l'aérosol produit par l'Iqos, avec une majorité des participants (59%) qui l'a apprécié, en l'évaluant comme bon à très bon, et 61% ont évalué son goût comme étant un avantage pour arrêter de fumer. La majorité des

participants a également estimé que le goût de l'Iqos était différent de celui de la cigarette (68%) et qu'il ne donnait pas envie de fumer une cigarette (69%) (1). C'est peut-être cette bonne appréciation du goût qui pourrait expliquer en partie le succès de l'Iqos, alors que les premières générations de vaporisateurs de tabac semblaient échouer sur ce point (11).

La dépendance au vaporisateur perçue par nos participants était élevée, avec, sur une échelle de 0 à 100, un score médian de dépendance de 80. Ce score était de 85 pour la cigarette combustible (2). Environ deux tiers (64%) des utilisateurs étaient inquiets à l'idée de devenir dépendants du vaporisateur et plus de la moitié (58%) avaient l'intention de l'utiliser encore un an ou plus. Le temps depuis le réveil jusqu'à la première utilisation de la journée du vaporisateur était le même que le temps jusqu'à la première cigarette de la journée parmi les fumeurs, à savoir 30 minutes, et 57% des utilisateurs du vaporisateur consommaient leur première recharge dans les 30 minutes après le réveil (2), ce qui est un indicateur de forte dépendance (36). Une étude indépendante menée auprès de consommateurs de vaporisateurs de tabac au Japon (32) montrait des résultats similaires, avec 55% (parmi les fumeurs actifs) et 58% (parmi les anciens fumeurs) des utilisateurs qui consommaient leur première recharge de la journée dans les 30 minutes après le réveil. Pour autant et paradoxalement, le score médian à une version modifiée du Test de Fagerström était faible (=3) dans notre échantillon, indiquant une dépendance faible à modérée, avec une consommation quotidienne de recharges basse (8.5 recharges par jour) (2). Dans notre échantillon, les utilisateurs d'Iqos semblaient donc présenter une dépendance modérée à élevée au vaporisateur malgré une consommation quotidienne faible. Ces résultats devront être confirmés par des études dans des échantillons plus représentatifs, mais tendent à montrer que passer de la cigarette à l'Iqos ne signifie pas se libérer de la dépendance au tabac. Hormis l'étude indépendante japonaise déjà mentionnée (32), il n'y a à notre connaissance aucune étude indépendante qui aborde le risque de dépendance aux vaporisateurs de tabac et notre enquête apporte une contribution originale à ce sujet.

Nous avons évalué chez nos participants la présence de symptômes de sevrage à la cigarette. Un symptôme de sevrage prédominaient: le "craving", avec environ un quart (24%) des participants qui ressentaient un besoin urgent de fumer et 18% qui ressentaient un fort besoin de tenir une cigarette avec les doigts. Parmi les répondants qui ressentaient ce

symptôme, 84% estimaient que le vaporisateur permettait de soulager le besoin urgent de fumer et 74% qu'il permettait de soulager le besoin de tenir une cigarette (2). Peu d'utilisateurs ressentait les autres symptômes de sevrage à la cigarette (essentiellement des troubles de l'humeur). Cette faible prévalence de symptômes de sevrage reflète le fait que la moitié de nos participants continuait de fumer (utilisateurs mixtes) (2). A ce sujet, une étude indépendante (19) montrait que les vaporisateurs de tabac étaient moins efficaces que la cigarette pour soulager les symptômes de sevrage, alors qu'une autre étude indépendante montrait des effets comparables (37). Les études financées par l'industrie (18, 20) tendaient à montrer que les vaporisateurs ont la même efficacité que la cigarette pour soulager ces symptômes.

Limites

Nos deux études ont inclus de petits échantillons d'utilisateurs qui étaient parmi les premiers à consommer le vaporisateur de tabac Iqos ("innovators and early adopters") qui peuvent de ce fait différer des utilisateurs plus tardifs ("late majority") (38). Nos participants ont été recrutés via un site internet anti-addiction, de ce fait ils pouvaient être plus motivés que la moyenne des utilisateurs à réduire ou arrêter leur consommation de cigarettes et ainsi la proportion d'ex-fumeurs parmi nos participants pouvait être plus importante que parmi la moyenne des utilisateurs du vaporisateur de tabac Iqos. De plus, des participants à une étude de sondage sur internet peuvent être plus éduqués que la moyenne des utilisateurs de vaporisateurs de tabac. Ainsi, nos participants ne sont peut-être pas représentatifs de tous les utilisateurs du vaporisateur de tabac Iqos et nos résultats ne sont peut-être pas généralisables.

Des études plus poussées seront nécessaires et devront inclure des échantillons plus représentatifs, inclure d'autres marques de vaporisateurs, utiliser des méthodes expérimentales et utiliser une approche longitudinale.

Conclusions

Nos deux enquêtes sont innovantes et amènent de précieuses informations à propos des utilisateurs de vaporisateurs de tabac, des modes et raisons d'utilisation, de la dépendance perçue et des effets perçus sur les symptômes de sevrage de la cigarette.

Etant donné l'engouement des utilisateurs pour ces produits et l'intérêt des fabricants pour les commercialiser (12-14), la recherche dans ce domaine a un bel avenir devant elle.

Références

1. Queloiz S. and Etter J. F. An online survey of users of tobacco vaporizers, reasons and modes of utilization, perceived advantages and perceived risks. *BMC Public Health* 2019; 19: 642
2. Queloiz S. and Etter J. F. A survey of tobacco vaporizers users: perceived dependence and perceived effects on cigarette withdrawal symptoms (soumis à un journal à comité de lecture)
3. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic 2019.
https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
4. Office fédéral de la santé publique OFSP, 2020. Tabac.
<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/tabak.html>
5. Glantz S., Barnes D., Bero L., *et al.* Looking through a keyhole at the tobacco industry. The Brown and Williamson documents. *JAMA* 1995; 274: 219-224
6. WHO. The tobacco industry documents. What they are, what they tell us and how to search them. A practical manual. 2004, 2è édition
https://www.who.int/tobacco/publications/industry/TI_manual_content.pdf?ua=1
7. Mann M. and Roth E. Révélations (The insider) (Film). Mann/Roth Production 1999
8. Hurt R. and Robertson C. Prying open the door to the cigarette industry's secrets about nicotine: the Minnesota Tobacco Trial. *JAMA* 1998; 280(13): 1173-1181
9. Master settlement agreement. National Association of Attorneys General, Washington, USA, 1998.
<https://www.naag.org/assets/redesign/files/msa-tobacco/MSA.pdf>
10. Slade J., Connolly G., Lymperis D. Eclipse: does it live up to its health claims? *Tob Control* 2002; 11 (Suppl II): ii64-ii70
11. Caraballo R. S., Pederson L. L., Gupta N. New tobacco products: do smokers like them? *Tob Control* 2006; 15: 39-44
12. Philip Morris International, Activity report 2019. *Philip Morris International*; 2019.
<https://www.pmi.com/investor-relations/reports-filings>
13. British American Tobacco, Activity report 2017. *British American Tobacco*; 2017.
<https://www.bat.com/reporting>
14. Japan Tobacco International, Activity report 2017. *Japan Tobacco International*; 2017.
<https://www.jti.com/about-us/our-business/investor-information/jt-annual-report>
15. Smith M. R., Clark B., Lüdicke F., Schaller J.P., Vanscheeuwijck P. *et al.* Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part. 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharm* 2016; 1-10
16. Ruprecht A. A., De Marco C., Saffari A., Pozzi P., Mazzar R. *et al.* Environmental pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-burn tobacco products, and conventional cigarettes. *Aerosol Sci Tech* 2017; 1-11

17. Auer R., Concha-Lozano N., Jacot-Sadowski I., Cornuz J., Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med* 2017; E1-E3
18. Picavet P., Haziza C., Lama N., Weitkunat R., Lüdicke F. Comparison of the pharmacokinetics of nicotine following single and ad libitum use of a tobacco heating system or combustible cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2016; 557-563
19. Lopez A. A., Hiler M., Maloney S., Eissenberg T. Expanding clinical laboratory tobacco product evaluation methods to loose-leaf tobacco vaporizers. *Drug Alcohol Depend* 2016; 169: 33-40
20. Brossard P., Weitkunat R., Poux V., Lama N., Haziza C. *et al.* Nicotine pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharm* 2017; 193-199
21. Smith M. R., Clark B., Lüdicke F., Schaller J.P., Vanscheeuwijck P. *et al.* Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part. 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharm* 2016; 1-1
22. Taylor M., Thorne D., Carr T., Breheny D., Walker P. *et al.* Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 6: A comparative in vitro study using contemporary screening approaches. *Regul Toxicol Pharm* 2018; 93: 62-70
23. Biondi-Zoccai G. *et al.* Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(6): e010455
24. Ikonomidis I. *et al.* P450 effects of IQOS smoking on vascular function, coronary flow reserve, myocardial deformation and myocardial work index during one month of use. *Eur Heart J* 2019; 40
25. O'Connell G., Wilkinson P., Burse K. MM. Heated tobacco products create side-stream emissions: implications for regulation. *Environ Anal Chem* 2015; 2: 5
26. Bekki K., Inaba Y., Uchiyama S., Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J Univ Occup Environ Health* 2017; 39 (3): 201-207
27. St Helen G., Jacob Iii P., Nardone N., Benowitz N. L. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control* 2018; 27: 30–36
28. Glantz S. A. Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tob Control* 2018; 27: 1-6
29. McNeill A., Brose L., Calder R., Bauld L., Robson D. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: A report commissioned by Public Health England. *Public Health England* 2018; 201-220
30. Philip Morris International, Independent studies. *Philip Morris International*; 2019. <https://www.pmscience.com/discover/research/independent-studies>
31. Richter D. J. Cardiologists and smoking alternatives: what we should know. *E-Journal of Cardiology Practice* 2019; 18: 4
32. Sutanto E., Miller C., Smith D., O'Connor R., Quah A. *et al.* Prevalence, Use Behaviors, and Preferences among Users of Heated Tobacco Products: Findings from the 2018 ITC Japan Survey. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 4630

33. Farsalinos K., Diamantopoulou E., Panagiotopoulou E. and Barbouni A. Patterns of use, past smoking status, and biochemically verified current smoking status of heated tobacco product (IQOS) shops customers: preliminary results. *Chest* 2019; 155: 387
34. Liu X., Lugo A., Spizzichino L., Tabuchi T., Pacifici R. *et al.* Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control* 2018; 0: 1-2
35. Ratajczak A., Jankowski P., Strus P. and Feleszko W. Heat not burn tobacco product—A new global trend: impact of heat-not-burn tobacco products on public health, a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 409
36. Baker T. B., Piper M. E., McCarthy D. E., Bolt D. M., Smith S. S. *et al.* Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 555-570
37. Adriaens K., Van Gucht D. and Baeyens F. IQOS vs. e-cigarette vs. tobacco cigarette: a direct comparison of short-term effects after overnight-abstinence. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 2902
38. Rogers E. M. Diffusion of preventive innovations. *Addict Behav* 2002; 27: 989–993