

Actualisation de la substitution nicotinique chez la femme enceinte fumeuse

Lyon 26 mars 2015

Ivan Berlin

Hôpital Pitié-Salpêtrière – Université P. & M. Curie,
Faculté de médecine – INSERM 1178, Paris, France

Constats

Femmes enceintes fumeuses

- a) Grande population
- b) Retentissement potentiel sur la génération suivante
 - Retentissement périnatal
 - Retentissement post-natal: enfant, adolescent, adulte

Nicotine par cigarettes. Proxy: saliva cotinine

Moy. (SD)	H N=195	F N=116	F enceintes N=476	P-value
Cig/j	23.5 (9.5)	26.6 (11.7)	12 (6)	0.000
Cotinine salivaire (µg/mL)	308.9 (158)	314.1(148)	144.8 (79)	0.000
Age (ans)	50.9 (9)	47.8 (10)	28.9 (5.8)	0.000
IMC (kg/m2)	26.48 (4.75)	24.33 (5.2)	24.93 (5.21)	0.000
Cotinine salivaire/cig/j	13.47 (7.74)	14.31 (7.14)	13.37(8.08)	0.513
Cotinine salivaire/cig/j/IMC	0.54 (0.37)	0.63 (0.37)	0.57 (0.40)	0.116
CO (ppm)	27.25 (12.22)	26.52 (12.16)	11.6 (6.91)	0.000

La femme enceinte fumeuse absorbe la même quantité de nicotine des cigarettes que les fumeurs femmes/hommes.

Traitements substitutifs nicotiques

AMM pour

- Timbre 16 h et 24 h
- Gomme 2 et 4 mg
- Cp à sucer 2 et 4 mg
- Cp sublingual 2 mg
- Inhalateur 10 mg
- Pastille à sucer 1.5 mg
- **Spray buccal 1 mg/dose** (femme enceinte fortement dépendante - ne peut être mise en place qu'après conseil auprès d'un professionnel de la santé)

RCP: Grossesse/allaitement

«il est systématiquement recommandé à la femme enceinte qui fume **d'arrêter complètement toute consommation de tabac** «

AMM

- La nicotine apportée par les traitements de substitution n'est pas dépourvue d'effets délétères sur le fœtus (A), comme en témoigne le retentissement hémodynamique observé. On ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel (B) de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né. »
- « ...le risque encouru par le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse est vraisemblablement (C) supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute (D) avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique. (E) »

AMM non-basée sur les preuves

- **A.** (effets délétères) Études chez l'animal
- **B.** (impact réel) Pas d'étude d'effet réel sur fœtus/NN
- **C.** (tabac: risque supérieur) « vraisemblablement »:
Spéculatif
- **D.** (substances toxiques se surajoutent) certainement vrai mais **si TSN+cigarette?**
- **E.** (apport nic. par TSN inférieur) **Comment savoir? Traitements substitutifs donc substitution nécessaire. Si substitution inférieure → efficacité moindre.**

D'importance majeure de répondre aux questions suivantes - TSN versus pas de de TSN:

Bénéfices (réduction de risque) en terme de

1. Caractéristiques de naissance

1.1. poids, taille, périmètre crânien, etc

1.2. évènements périnataux (mère, enfant)

2. Abstinence maternelle pendant la grossesse

3. Relation entre 1 et 2

4. Doses optimales

5. Voie d'administration optimale

- **Timbre 16 h** –
fenêtre d'exposition du fœtus de 16 h (Wisborg 2000, Coleman 2012, SNIPP)
- **Timbre 24 h** –
pas de fenêtre de 8 h, exposition du fœtus 24h/24 (aucune étude)
- **Formes buccales** – (Oncken 2008)
augmentation et décroissance rapide des taux plasmatiques nicotiques, l'exposition globale du fœtus est fonction de nombre de pièces utilisées

L'efficacité (caractéristiques de naissance/abstinence maternelle) ou toxicité fœtale (si elle existe) pic ou temps dépendant?

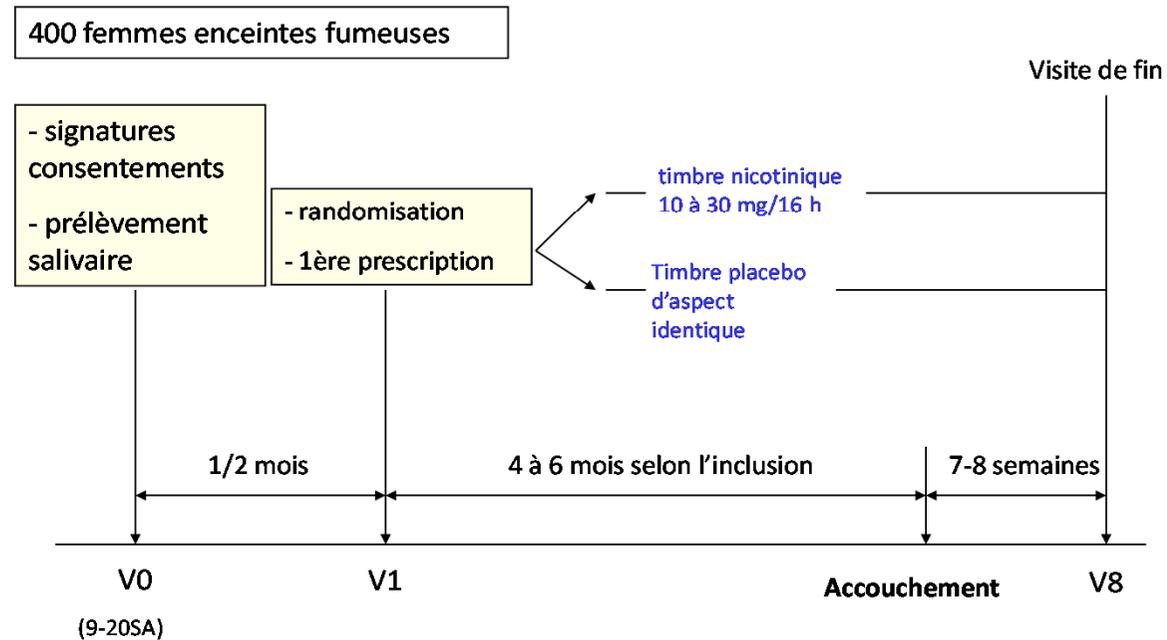
Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy.

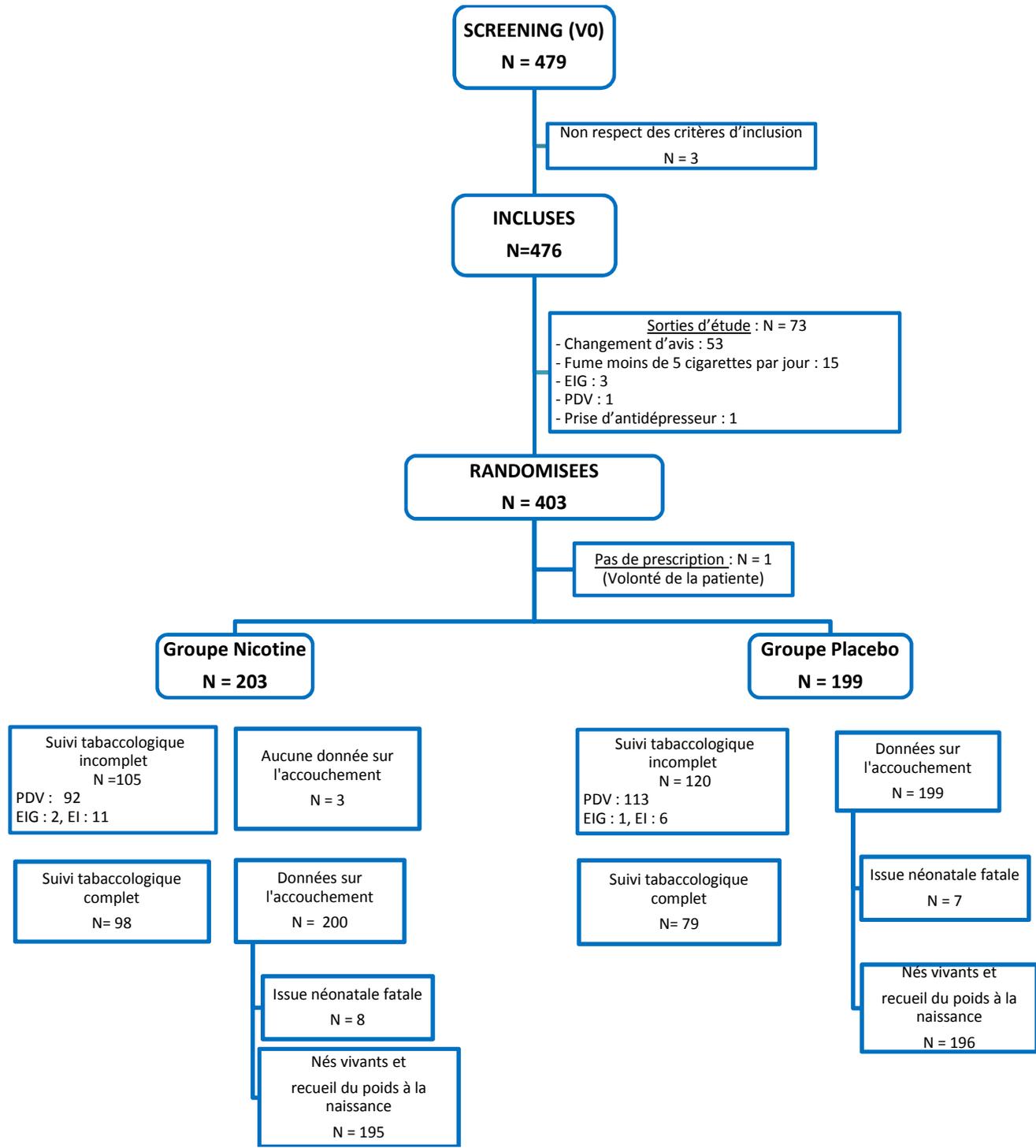
Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML.

BMJ. 2014 Mar 11;348:g1622. doi: 10.1136/bmj.g1622

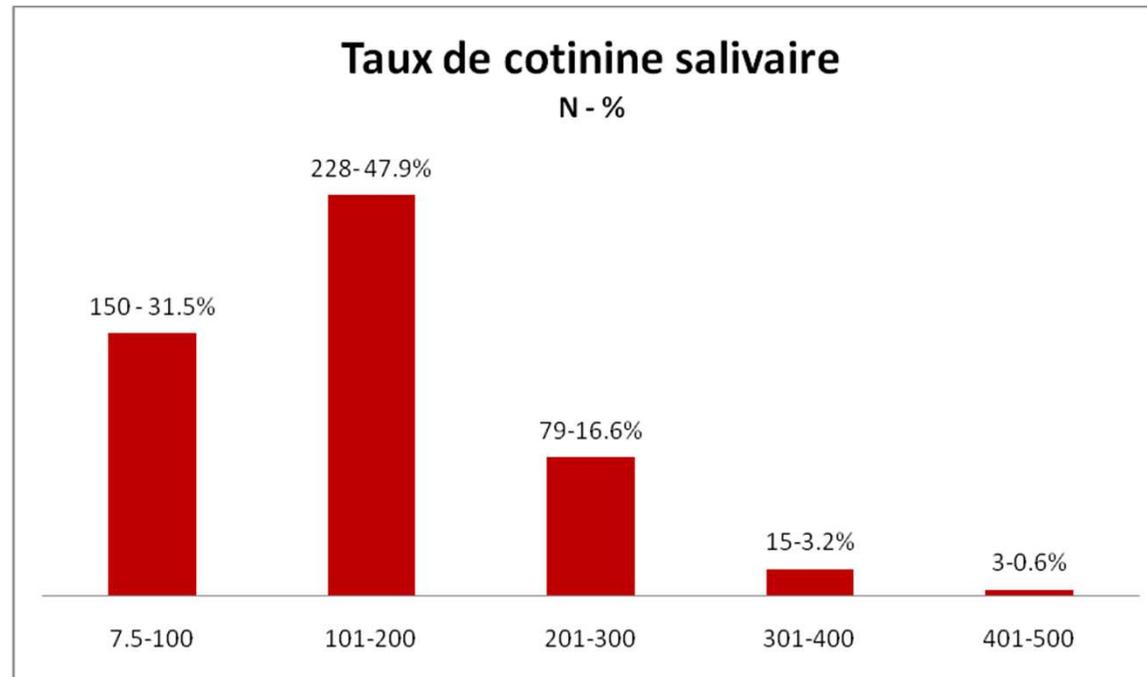


Schéma de l'étude





Cig/j \geq 5 après une période d'essai de 15 j sans nicotine/placebo



Cotinine salivaire à l'inclusion

Comparabilité des groupes au départ:

Aucune différence entre le groupe patch nicotinique et placebo

Dose moyenne prescrite (mg) par participante et par jour	Groupe Nicotine	Groupe Placebo
Moyenne (SD)	18* (6.8)	19.2 (6.9)
Médiane ; IQR	16.7 ; 12.5 - 25	20 ; 13.8 - 25

***dose la plus élevée jamais étudiée**

Observance déclarée: 1016 visites, 307/402 (76%)	Groupe Nicotine	Groupe Placebo
Nombre de participantes évaluables pour l'observance (au moins une visite ou l'observance est recueillie)	164	143
Observance moyenne par patient (% de la dose prescrite)	75 (28)	72 (27)
Moyenne (SD)	85 ; 56 -	83 ; 56 -
Médiane ; IQR	99	95

Cotinine salivaire, moyenne, s.e. ($\mu\text{g/L}$)

	Groupe Nicotine*	Groupe Placebo
V0	119 (1.05)	127.7 (1.05)
V2	107.8 (1.08)	66.7 (1.08)
V4	79.8 (1.11)	62.8 (1.12)

Substitution nicotinique, médiane ; IQR (%)

	Groupe Nicotine*	Groupe Placebo
V2	96.4 ; 68-129	69.8 ; 35-102.9
V4	79.7 ; 57.3-121	68.2 ; 22.4-104.1

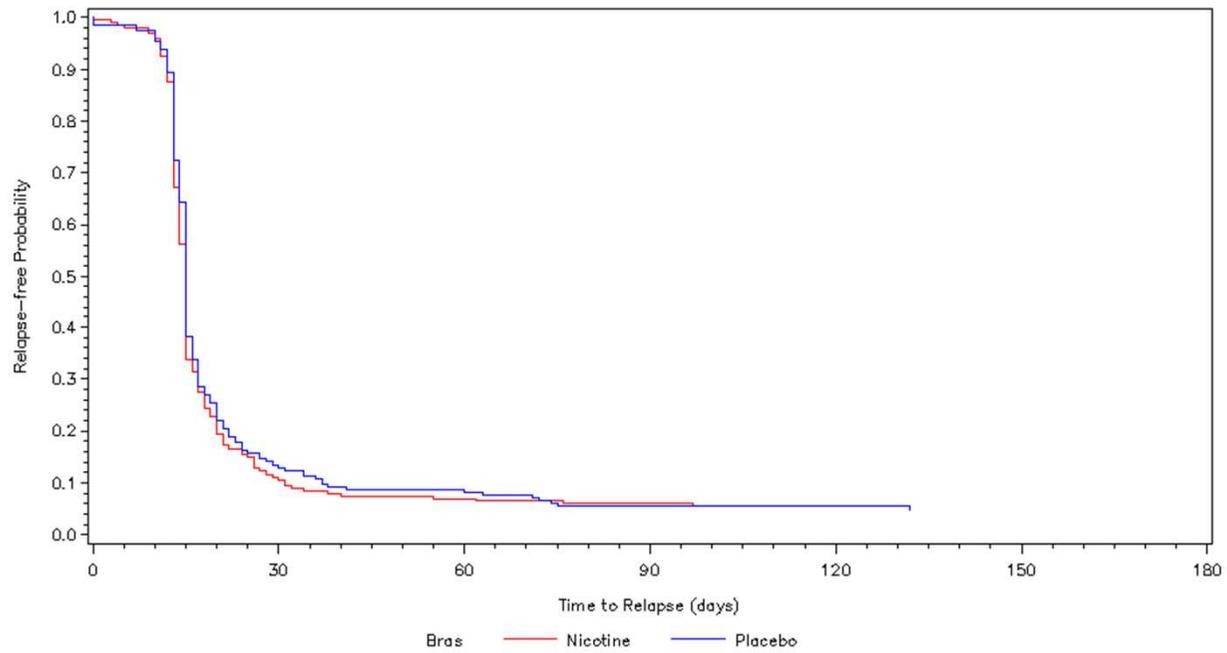
*Groupe nicotine > placebo

Critère principal d'efficacité : abstinence complète et continue depuis la date d'arrêt prédéfinie

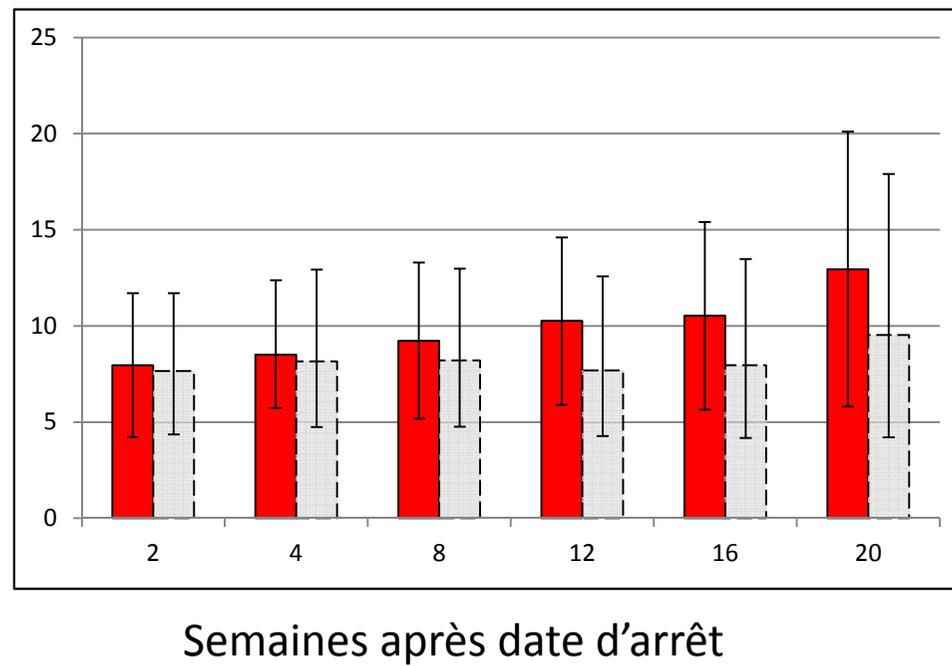
	Groupe Nicotine N = 201	Groupe Placebo N = 196	P-value
Abstinence complète et continue N (%)	11 (5.5)	10 (5.1)	0.87

Délai jusqu'à la rechute

Comparaison entre les groupes par la méthode de courbes de survie de Kaplan-Meier. Test de logrank : $p = 0.39$



Abstinence ponctuelle par visite (% et IC 95%):
différence non significative



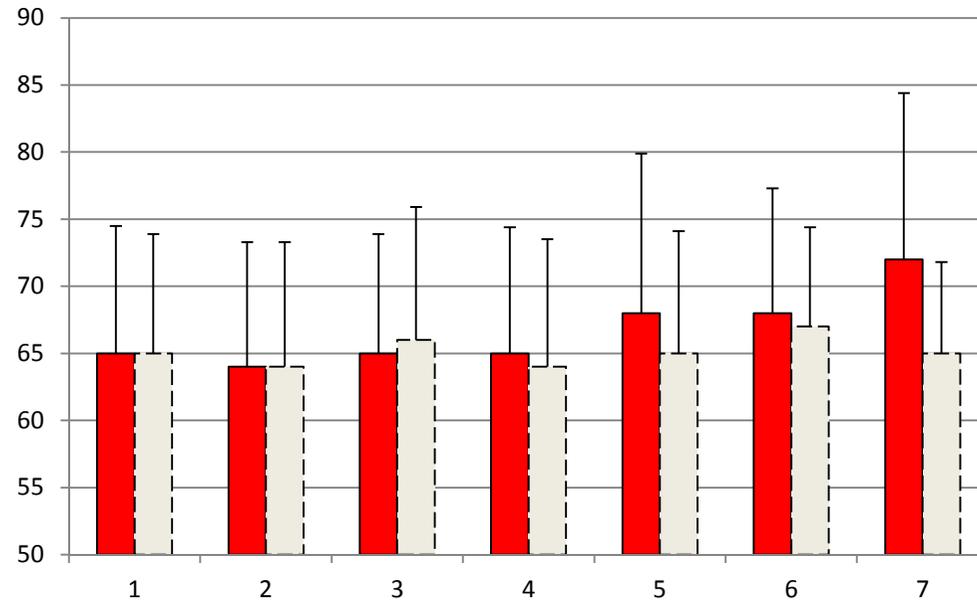
Colonnes grises: placebo, colonnes rouges: nicotine

Consommation des cigarettes/semaine, moyennes
(SD)

Visit	1	2	3	4	5	6	7
Patch Nicotine	77 (34)	35 (35)	31 (31)	33 (31)	33 (31)	28 (32)	22 (26)
Patch Placebo	78 (43)	41 (40)	42 (41)	41 (42)	35 (36)	30 (32)	40 (43)

Diminution dans les 2 groupes mais sans différence

Pression artérielle diastolique (mmHg)



Interaction temps x group (traitement) ($p=0.01$);

PAD augmente de 0.02 mmHg/j (standard error: 0.009) dans le groupe nicotine (colonnes rouges) vs 0 dans le groupe placebo (colonne grises).

Par exemple à la V7 (médiane) PAD nicotine=70 mmHg (interquartile range: 60-80) PAD placebo=62 mmHg (interquartile range: 60-70) ($p=0.02$)

Poids de naissance chez l'ensemble des nouveau-nés
modèle mixte sur données clustérisées
(jumeaux inclus) avec effet groupe de traitement

	Groupe Nicotine	Groupe Placebo
Moyennes (s.e.) (grammes)	3065 (44)	3015 (44)

P=0.41

L'analyse statistique du poids de naissance sans ajustement aucun ne montre pas de différence statistiquement significative entre le groupe Nicotine et Placebo dans la population intention de traiter.

Caractéristiques de naissance

	Nicotine N=195	Placebo N=196	Difference (least squares means ; IC 95%)	Odds ratio; CI 95%	p- value
Poids de naissance (g)	3065 (44)	3015 (44)	50 ; -71.1 à 172.3		0.41
z-score ^b	-0.40 (0.08)	-0.49 (0.08)	0.09 ; -0.13 à 0.32		0.41
Percentile ^b	40.7 (2.1)	37.6 (2.1)	3.18 ; -2.57 à 8.94		0.28
Hypotrophie ^{b*}	0.18 (0.19)	0.24 (0.17)		0.68 ; 0.41 à 1.11	0.12
Petit poids de naissance**	0.14 (0.21)	0.17 (0.19)		0.79 ; 0.45 à 1.39	0.42
Taille (cm)	48.3 (0.23)	48 (0.23)	0.34 ; -0.31 à 0.98		0.31
Périmètre crânien (cm)	33.7 (0.16)	33.9 (0.16)	-0.2 ; -0.63 à 0.24		0.37
pH artériel, sang du cordon	7.26 (0.008)	7.25 (0.008)	0.004 ; -0.02 à 0.03		0.75
Apgar à 5 minutes <10	0.07 (0.28)	0.06 (0.3)		1.2 ; 0.54 à 2.63	0.65

^a inclue 3 jumeaux dans le gr. Nicotine et 4 dans le gr. Placebo

^b selon AUDIPOG

* poids de naissance < 10^e percentile

** poids de naissance < 2500 g

Poids de naissance chez les **completers**

	Patch Nicotine	Patch Placebo	P-value
Poids de naissance (g)	3149 (67)	3111 (74)	0.71
z-score*	-0.24 (0.11)	-0.33 (0.13)	0.58
Percentile*a	44.6 (3.14)	42 (3.5)	0.58
Hypotrophie* (s.e. de %)	16.3 (0.28)	21.1 (0.28)	0.43

*selon AUDIPOG

a: poids de naissance <10ième percentile d'AUDIPOG

Caractéristiques de l'accouchement

	Patch Nicotine N=200	Patch Placebo N=199	Odds Ratio (CI 95%)	P-value
Age gestationel (SA)	38.3 (3.1)	38.5 (2.99)	-0.22* ; - 0.82 à 0.38	0.16
Acc. spontané vaginal N (%)	138 (69)	147 (75)	0.76 ; 0.49 à 1.17	0.21
Anesthésie peridurale N (%)	154 (78)	135 (70)	1.57 ; 0.99 à 2.47	0.07
Oxycytocine N (%)	108 (55.7)	103 (54.8)	1.04 ; 0.69 à 1.55	0.92
Acc. prématuré N (%)	27 (13.5)	26 (13)	1.04 ; 0.58 à 1.85	1
Césarienne N (%)	51 (25.5)	44 (22.3)	1.21 ; 0.76 à 1.91	0.48
Hémorragie à l'acc. N (%)	10 (5.1)	9 (4.7)	1.08 ; 0.43 à 2.72	1
Transfert aux soins intensifs néonat. N (%)	14 (7.1)	14 (7.2)	0.83 ; 0.38 à 1.85	1

*Différence moyenne

Analyse des données sur le poids de naissance en fonction de l'abstinence continue.

Comparaison du poids de naissance des enfants nés d'une mère complètement abstinente depuis la date d'arrêt aux enfants nés d'une mère non abstinente complète.

Moyenne (s.e.)	Abstinentes N = 21	Non Abstinentes N = 363	P
Poids (g)	3364 (129)	3021 (32)	< 0.0001
z-score du poids*	0.12 (0.24)	-0.48 (0.06)	0.02
Percentile*	52.3 (6.1)	38.4 (1.5)	0.03

*selon AUDIPOG

Conclusions sur SNIPP

Le timbre nicotinique malgré

- une durée d'exposition longue
- des doses individuellement adaptées
- des doses moyennes plus élevées (par rapport à d'autres études)
- une observance satisfaisante

n'augmente pas

- le pourcentage d'abstinentes
- le poids de naissance
- Vu le contexte de l'ensemble des études, la substitution nicotinique ne semble pas être efficace chez la femme enceinte fumeuse

MAIS

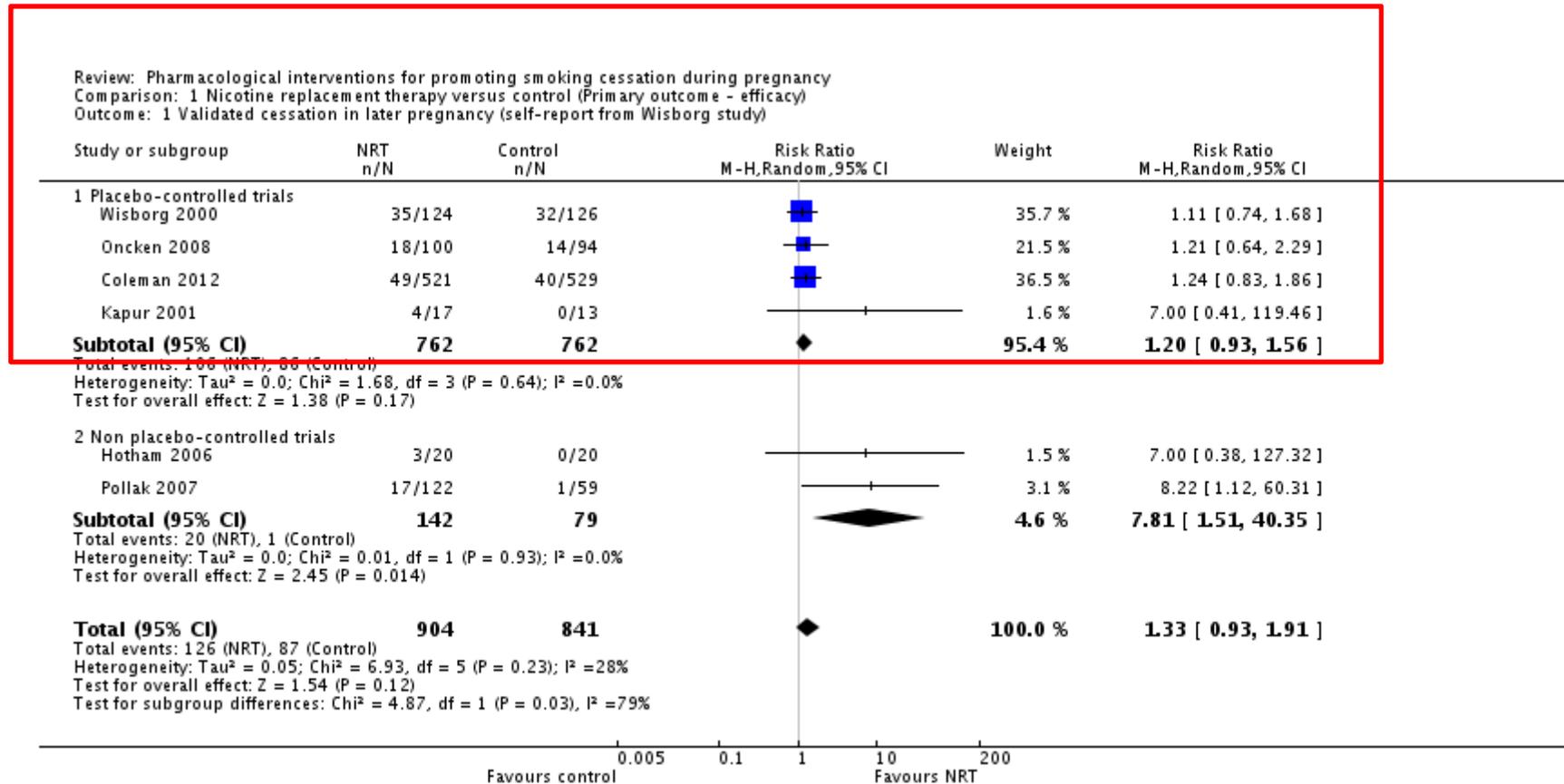
Une abstinence complète depuis la date d'arrêt augment
considérablement (+300 grammes) le poids de naissance

Résultats des études principales

	Plan exp.	Durée d'exp. (sem.)	N de femmes		Observance (%)		Abstinence (%)		Poids de naiss. (g)	
			N	P	N	P	N	P	N	P
Wisborg 2000	Randomisée, double aveugle	11 Patch 15 puis 10 mg/16h	124	126	18	9	21*	19*	3457	3271
Pollack 2007#	Randomisée, en ouvert	Variable Patch/ gomme/ cp à sucer	122	59 (pas de P)	11	3	18*	7*	3132	3061
Oncken 2008##	Randomisée, double aveugle	6 Gomme	94	100	90 (30j/42j)	71 (38j/42j)	18*	14.9*	3287	2950
Coleman 2012	Randomisée, double aveugle	4+4\$ Patch 15 mg/16h	521	529	7.2	2.8	9.4**	7.6**	3180	3200

*abst. 1 sem.; **abst. jusqu'à l'accouchement \$seulement si abst.
 # arrêtée: EIG; ## arrêtée: inefficacité ;
 différence significative

Méta-analyse: pas de bénéfice en terme d'abstinence



Brose LS, McEwen A, West R.

Association between nicotine replacement therapy use in pregnancy and smoking cessation. Drug Alcohol Depend. 2013 Oct 1;132(3):660-4. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.017. Epub 2013 May 13.

N=3880, prise en charge routine

Abstinence à 4 semaines (CO<10 ppm)

Pas de SN: 16.3 %

Un SN: 24.8 %

SN combiné: 35.7 %

Prédicteurs d'une abstinence d'au moins 2 semaines:

SN combiné – ont reçu si HSI plus élevé

Clinique spécialisée

Vient par sa propre décision (consultation prévue)

Abstinence diminue avec avancement de la grossesse

Aucune information sur

- poids de naissance
- tolérance: EI, EIG – périnataux ou pendant la grossesse
- dose/j
- type de SN

Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled **SNAP** trial. Cooper et al. Lancet Resp. Med. August 11, 2014
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70157-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70157-2)

- **1 ou 2 mois - 15mg/16h PN ou PP**
- Questionnaires à 2 ans, N=891
- Participantes - BB: communication? problème moteur? développement personnel/social, en générale? Soucis des parents concernant le développement du BB?
- Professionnel de santé (Questionnaire) [HPQ]
- Score de précarité défini par la situation géographique du domicile

	Group PN (%)	Groupe PP (%)	P value (1/2)*
Pas d'atteinte (%)	73	65	0.02/0.023
Problèmes respiratoires (%)	30	25	0.10/0.08
Décès de l'enfant après la naissance (N)	2	2	

*1: Complete case analysis

2: Multiple imputation ITT analyses

Comment expliquer qu'un traitement pris pendant environ 1 mois par 10 % des femmes peut avoir un effet 2 ans après?

Incitation financière (contingency management)

Financial incentives for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial.

Tappin et al. Cessation in Pregnancy Incentives Trial Team.

[BMJ. 2015 Jan 27;350:h134](#). doi: 10.1136/bmj.h134

IF groupe (N=306):

- 50 livres première visite
- si abstinente à 1 mois - 50 livres (infirmière va à la maison)
- si toujours abstinente à 12 semaines - 100 livres
- si abstinente à 34-38 SA: 200 livres.

Control groupe (N=306): routine consultation – très peu d'information

- Critère principal: abstinence à 34-38 SA avec cotinine salivaire <14.2 ng/mL – (mais SN possible!)

	Incitation financière	Contrôle
Abstinence	69/306 (22.5%)	26/306 (8.6%), p<0.001
Poids de naissance (g)	3140 (SD 600)	3120 (SD 590)

INCITATION FINANCIERE A ARRETER DE FUMER PENDANT LA GROSSESSE. UN ESSAI MULTICENTRIQUE, RANDOMISE

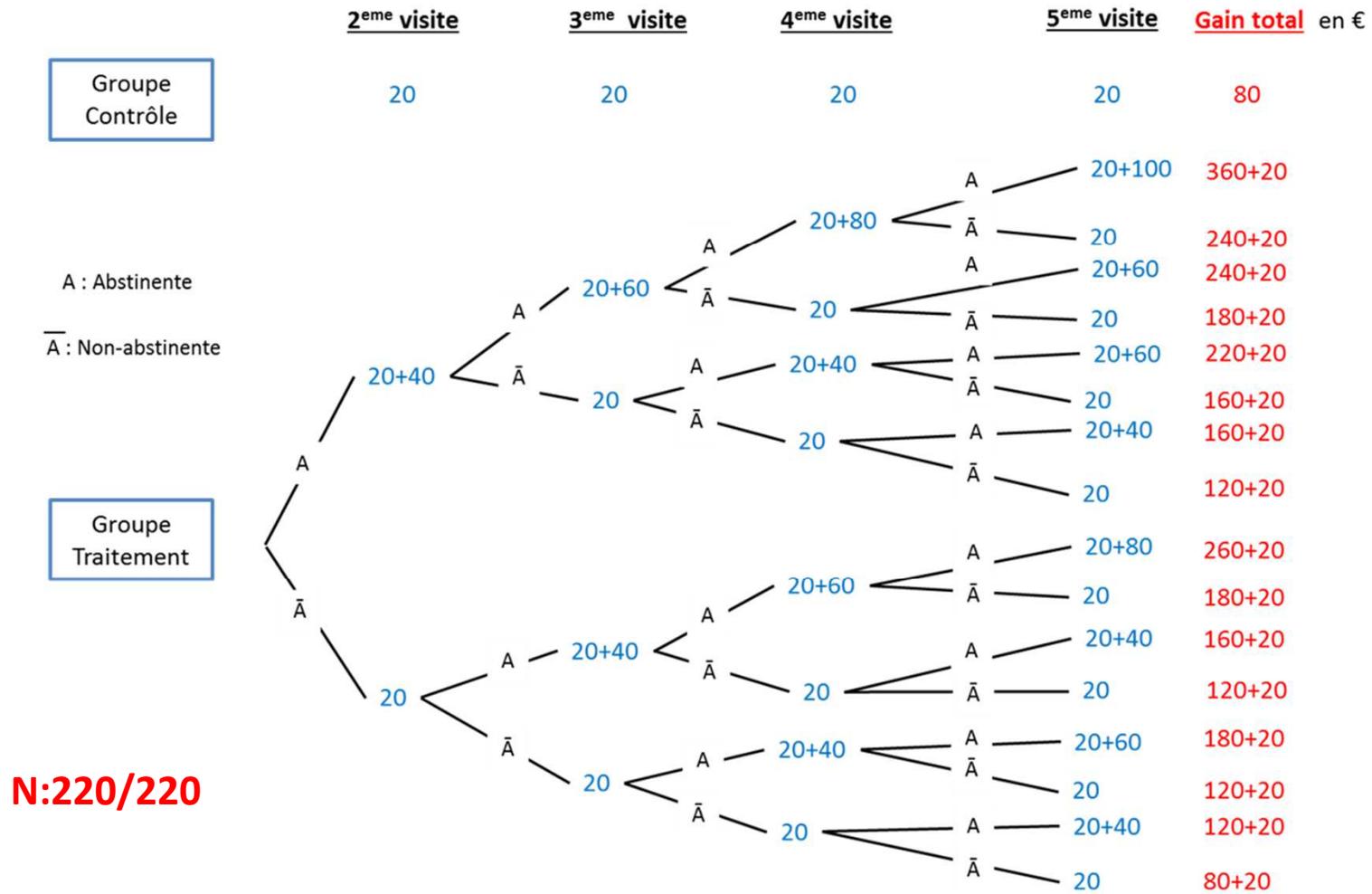
Objectifs

- Principal
Tester l'efficacité des incitations financières sur le **taux d'abstinences** au tabac chez les femmes enceintes.
- Secondaires
 1. Augmenter le **poids de naissance**
 2. Etudier l'hétérogénéité de l'efficacité d'une telle intervention selon les caractéristiques individuelles : **statut socioéconomique, milieu social, caractéristiques de consommation tabagique, traits de personnalités, les préférences face au temps et au risque**. La finalité est de déterminer des profils de femmes qui pourraient être ciblées par ce genre d'intervention.
 3. Fournir une basée sur les coûts des maladies chez le nourrisson et l'enfant causées par la consommation de tabac pendant la grossesse.

Acceptabilité par le public, France
Enquête IFOP; N=1252, jan.2015. Résultats
préliminaires

- D'accord: 53.5 % (GB: 40.3%)
- Les H plus d'accord que les F (!)
- Education < bac plus d'accord que diplômés du supérieur
- 25-60 ans plus d'accord que 18-24 ans
- Cadres, intellectuels MOINS d'accord que les autres (ouvrier, instituteurs, infirmières, etc) (!)
- Revenu et statut tabagique – NEUTRES (!)

1ere visite « R »: détermination aléatoire du groupe d'appartenance de la femme enceinte si elle accepte de participer au programme, contrôle ou traitement. 20 euros de rémunération.



Critères d'inclusion

- Femmes enceintes
- âgées de 18 ans ou plus
- fumant au moins 5 cigarettes manufacturées par jour ou 3 cigarettes roulées par jours
- -âge gestationnel < 18 semaines d'aménorrhée
- motivées d'arrêter de fumer pendant leur grossesse, motivation définie comme un score supérieur à 5 sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10

Critère principal d'efficacité

Abstinence à chaque visite à partir de la date d'arrêt tabagique jusqu'à la dernière visite avant l'accouchement.

Critères secondaires

Mère

- Abstinence pendant les 7 derniers jours précédant les visites (abstinence ponctuelle) définie comme abstinence déclarée plus CO dans l'air expiré inférieur ou égal à 8 ppm.
- Temps entre la date d'arrêt et la rechute (avoir fumé au moins une cigarette)
- Echantillon d'urine négatif avant l'accouchement
- Nombre de cigarettes fumées les 7 derniers jours précédant les visites
- Concentration de CO dans l'air expiré
- Envie de fumer
- Symptômes de sevrage
- Poids

Nouveau-né

- Poids de naissance
- Périmètre crânien
- Taille à la naissance
- Apgar à 5 minutes
- Age gestationnel à la naissance

