

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Première partie
Obstétrique



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Patch de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses. Étude randomisée contre placebo multicentrique

I. BERLIN ¹, G. GRANGÉ ² *
(Paris)

Résumé

L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité des patches de nicotine chez les femmes enceintes. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, effectuée entre octobre 2007 et janvier 2013, dans 23 maternités françaises. Quatre cent soixante-seize femmes enceintes ont été recrutées entre 12 et 20 semaines d'aménorrhée, chacune fumant plus de 5 cigarettes par jour. Parmi elles, 402 femmes ont pu être randomisées après exclusion : 203 dans le groupe nicotine et 199 dans le groupe placebo. Les issues de grossesse ont été obtenues pour 192 naissances vivantes dans chaque groupe. La dose délivrée de nicotine par les patches a été ajustée pour obtenir un taux de cotinine salivaire représentant 100 % de substitution. Les patientes ont été vues tous les mois et ont reçu par ailleurs une aide au sevrage. L'objectif principal était l'étude de l'abstinence totale pour la mère et le poids de naissance pour le nouveau-né.

1 - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Département de pharmacologie - APHP - Université Pierre et Marie Curie - Faculté de médecine - INSERM Unité 669 - 83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

2 - Maternité Port-Royal - APHP - 53 avenue de l'Observatoire - 75014 Paris

* Correspondance : gilles.grange@cch.aphp.fr

Les critères d'évaluation secondaire étaient la prévalence de l'abstinence à chaque consultation avec le taux de rechute. Les données ont été analysées en intention de traiter. L'abstinence complète a été obtenue pour 11 femmes dans le groupe « patch » et 10 femmes dans le groupe « placebo ». Le temps médian de rechute a été dans les deux groupes de 15 jours. Le poids de naissance moyen a été de 3 065 g dans le groupe « nicotine » et de 3 015 g dans le groupe « placebo » ($p = 0,41$). La pression artérielle systolique est significativement plus élevée dans le groupe « patch de nicotine » que dans le groupe « patch de placebo ». Le timbre de nicotine n'a donc pas augmenté le taux de sevrage ni le poids de naissance dans cette population très dépendante.

Mots clés : grossesse, tabagisme, traitement substitutif, nicotine, étude randomisée

La publication référencée de ce travail avec les résultats complets :

Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ 2014 Mar 11;348:g1622.

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

INTRODUCTION

Fumer pendant la grossesse augmente le risque de morbi-mortalité chez le nouveau-né et à plus long terme [1].

Le tabagisme durant la grossesse reste un problème majeur de santé publique en France puisque 17 % des femmes sont fumeuses au jour de leur accouchement [2].

Une méta-analyse des interventions visant à aider les femmes enceintes fumeuses a montré une efficacité modeste sur l'abstinence (RR = 0,94 avec 95 % IC = 0,93 à 0,96) [3]. Le principe d'ajouter de la nicotine en substitution repose sur son innocuité et son efficacité dans d'autres populations. Plusieurs études bien menées n'ont pas permis de conclure définitivement sur l'efficacité ou non du traitement nicotinique

de substitution (TNS) chez la femme enceinte [4, 5]. Les recommandations britanniques et françaises concluent à son utilisation alors que les américaines le déconseillent. L'ensemble des auteurs appelait donc à d'autres études pour tenter de répondre définitivement à cette question de l'utilité du TNS chez la femme enceinte fumeuse [3, 6, 7].

Une méta-analyse et une étude de puissance suffisante ont montré récemment que le TNS n'était pas efficace dans cette indication [8, 9]. Toutes les études jusqu'à présent effectuées n'ont pas ajusté les doses de nicotine aux besoins estimés de la patiente par le dosage de la cotinine salivaire. En effet, l'ajustement semble être important car le métabolisme de la nicotine est accéléré pendant la grossesse [10, 11]. Les précédentes études ont donc probablement sous-dosé la substitution médicamenteuse. L'ajustement individuel de la dose peut permettre un taux de substitution proche de 100 % sans le dépasser. Les doses prescrites sur 16 h ont donc varié de 10 à 30 mg/jour.

L'étude menée ici a été financée par la DGS (Direction générale de la santé).

I. MÉTHODE

I.1. Recrutement

Les femmes enceintes ont été recrutées par le biais des consultations de tabacologie, des consultations des maternités et aussi par des annonces dans les pharmacies, les maternités, les bureaux de médecins.

Un site internet a été mis en place à destination du grand public et l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) a envoyé 2 vagues de 20 000 lettres aux médecins généralistes dans les secteurs où les centres participaient à l'étude. Cet envoi comprenait une circulaire décrivant l'étude, une lettre demandant aux femmes enceintes fumeuses de s'adresser au centre d'études le plus proche.

I.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Toute femme enceinte de plus de 18 ans était incluse entre 9 et 20 semaines d'aménorrhée. Elle devait fumer plus de 5 cigarettes par

jour au moment de l'inclusion. Enfin, sur l'échelle de motivation pour cesser de fumer cotée entre 0 et 10, son score devait atteindre au moins 5. Les femmes ayant une grossesse gémellaire ont été aussi incluses. L'étude s'est conformée aux obligations françaises de la recherche médicale. Les mères, comme les pères, ont signé un consentement éclairé afin de pouvoir récupérer les données du nouveau-né.

I.3. Conception de l'étude

L'étude a été menée dans 23 maternités françaises. Chaque participant a reçu soit des patchs de nicotine, soit des placebos avec un ratio d'attribution de 1 pour 1. Cette attribution a été faite en double insu de l'ensemble du personnel de l'étude. La visite d'inclusion comportait le recueil des données et la détermination de la concentration de cotinine salivaire. La visite de randomisation a été organisée 2 semaines plus tard permettant aux patientes d'arrêter de fumer ou de réduire leur nombre de cigarettes à moins de 5/jour. Si les participants n'avaient pas réussi à obtenir l'un des deux résultats, ils pouvaient être randomisés. Cette période d'observation permettait d'éviter l'administration de TNS à celles qui pouvaient arrêter sans médicament. Elle était aussi rendue nécessaire par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des TNS qui stipule l'obligation d'une prise en charge non médicamenteuse avant de commencer celle-ci.

La 1^{re} visite suivant la randomisation était effectuée 2 semaines plus tard pour ajuster la dose de nicotine au taux de cotinine salivaire [12]. Puis la patiente a été revue un mois après la randomisation, puis tous les mois. Le dernier ajustement de la dose était effectué 12 semaines après la date de randomisation. Rien n'était entrepris au moment de l'accouchement mais la patiente devait être revue 2 mois après pour recueillir le poids du nouveau-né. Les patientes ont été appelées au téléphone si un rendez-vous n'était pas honoré puis une lettre de rappel était envoyée si nécessaire. En cas de rechute, les patientes étaient gardées dans l'étude.

I.4. Intervention

Nous avons utilisé des patchs qui délivrent de la nicotine sur 16 h (Nicorette, laboratoire Johnson et Johnson, Suède). Le laboratoire a fabriqué des placebos à l'identique pour l'étude. L'utilisation des timbres à nicotine sous licence garantit la biodisponibilité de la nicotine.

L'ajustement de la dose de nicotine par rapport au niveau de cotinine salivaire se faisait avec un facteur de conversion de 0,1. Par exemple, si la concentration était de 100 mg/l, le prescripteur a reçu une prescription automatique d'un timbre de 10 mg. Les adaptations suivantes prenaient en compte les différents dosages successifs et le nombre de cigarettes fumées. Les échantillons de salive étaient conservés et transportés à 4 °C. Le dosage a été effectué chaque semaine au laboratoire de la Pitié-Salpêtrière, département de biochimie [13]. Les prescripteurs n'étaient pas au courant des résultats du dosage mais recevaient comme information la dose de patch à prescrire.

Tous les prescripteurs, médecins ou sages-femmes, ont un diplôme dans le sevrage tabagique. La prise en charge comportementale n'était pas standardisée et chaque maternité a pu garder ses propres habitudes. Ces interventions sont basées sur les recommandations nationales [14]. Celles-ci étaient néanmoins discutées à chaque réunion regroupant l'ensemble des prescripteurs.

1.5. Calcul de puissance

Le principal critère de jugement était l'abstinence complète pendant la grossesse. La plupart des femmes fumeuses réussissant leur sevrage au 1^{er} trimestre, nous avons pris comme hypothèse que le taux d'abstinence complète à la date de l'accouchement serait de 10 % dans le groupe « placebo » et de 20 % dans le groupe « patch de nicotine ».

Nous avons donc calculé qu'il était nécessaire d'inclure 219 femmes enceintes dans chaque bras, ce qui permettait de mettre en évidence une différence significative d'au moins 100 g pour le poids des nouveau-nés, ce qui peut être considéré comme cliniquement pertinent.

Pour calculer une différence significative à propos des effets indésirables graves, il aurait fallu inclure au total 800 femmes enceintes. Par conséquent, l'étude n'avait pas la puissance de comparer les effets indésirables graves.

1.6. Randomisation

Un ordinateur a généré la liste des randomisations. Chaque centre a reçu 60 numéros de randomisation. Pour le centre ayant effectué plus de 60 randomisations, une 2^e liste a été ajoutée. Un cahier électronique d'observation a été mis en place et un numéro de randomisation a été attribué automatiquement à la fin de la visite de randomisation. Le

code de randomisation a été maintenu dans une enveloppe cachetée dans un coffre-fort. Une copie du code a été conservée séparément en cas d'évènement indésirable grave nécessitant la connaissance du groupe d'affectation pour une patiente. Les prescripteurs, les membres du centre de coordination, les pharmaciens des hôpitaux et le statisticien ont été maintenus en aveugle jusqu'à l'ouverture du code devant témoins le 19 février 2013.

1.7. Recueil des résultats

L'étude comportant deux participants (mère et enfant), nous avons deux résultats principaux à évaluer : l'abstinence chez la mère et le poids de naissance. L'abstinence a été évaluée à chaque visite.

Puisque le poids de naissance des enfants nés de femmes complètement sevrées est plus élevé que ceux de femmes non complètement sevrées et que la réduction du tabagisme n'a aucun effet sur l'âge gestationnel au jour de l'accouchement [15, 16], le critère principal pour l'abstinence était l'abstinence complète.

1.8. Objectifs secondaires

Le taux de monoxyde de carbone a été mesuré à chaque visite. Cette mesure a été effectuée après une évaluation de la consommation par interrogatoire. Cette mesure a permis d'évaluer la prévalence ponctuelle de l'abstinence.

Pour le nouveau-né, les mesures secondaires concernent le périmètre crânien, la taille, le score d'Apgar à 5 min. Le retard de croissance intra-utérin a été évalué sur les courbes de croissance intra-utérine selon l'AUDIPOG [17-19]. Cette courbe personnalisée est ajustée au poids et à la taille de la mère, au sexe de l'enfant, au rang de naissance et à l'âge gestationnel. Nous avons défini le retard de croissance intra-utérin comme un point inférieur au 10^e percentile de cette courbe.

À chaque visite, il était aussi évalué l'envie de fumer, le nombre de cigarettes fumées, les symptômes de sevrage, le poids maternel et la pression artérielle. Puisque le nombre de cigarettes quotidiennes varie chez la femme enceinte, il a été lissé sur les 7 jours précédents. Pour mesurer l'envie de fumer, nous avons utilisé un questionnaire français, le FTCQ-12, qui évalue l'émotion, l'attente, la compulsion et l'anticipation de fumer [20]. Nous avons aussi utilisé l'échelle du Minnesota qui mesure les symptômes de sevrage [21].

L'adhérence au traitement a été évaluée sur le nombre de patchs utilisés par les patientes d'après elles et le nombre de patchs non utilisés rapportés à chaque visite. Nous avons pu ainsi calculer l'observance de la prescription pour les $\frac{3}{4}$ des participants au cours des 1 016 visites obtenues. Il a été difficile de récupérer les patchs inutilisés. En effet, les $\frac{2}{3}$ des femmes ne les rapportent pas et un centre les a tous perdus. Néanmoins pour le dernier tiers restant, le nombre de patchs de nicotine et de placebo retournés a été équivalent.

I.9. Effets indésirables

Un comité de surveillance pour les effets indésirables graves composé de 3 membres ayant une expertise spécifique dans les traitements médicamenteux de la grossesse a été constitué. Ils étaient indépendants de l'essai et ont examiné chaque année les effets indésirables graves et les effets indésirables non graves rapportés. Ils ont décidé à chaque fois de la poursuite de l'étude.

I.10. L'analyse des données

Les données ont été analysées en intention de traiter. Seules les femmes randomisées ont été prises en compte dans les résultats. Nous avons considéré qu'un rendez-vous non honoré n'était pas un motif d'exclusion de l'étude. Chaque femme a été vivement encouragée à rester dans l'étude jusqu'à l'accouchement. Nous avons supposé que même une courte période d'abstinence pouvait conduire à améliorer le poids de naissance. Nous avons donc fait tous les efforts nécessaires pour obtenir les issues de grossesse des femmes randomisées. Les données ont été analysées en aveugle du traitement. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue. Les données issues de la visite 2 mois après l'accouchement n'ont pas été incluses dans les résultats car seulement 86 patientes se sont présentées à des dates très variables, allant de 7 à 425 jours.

Pour obtenir le taux de substitution nicotinique, nous avons pondéré la concentration de cotinine salivaire des visites 2 et 4 par rapport à celle de la 1^{re} visite. Ainsi, dans le groupe « patch de nicotine » 162 et 103 participantes rentrent dans le calcul pour 140 et 79 dans le groupe « patch ».

Nous avons comparé les caractéristiques de la population incluse et de l'accouchement par un test de Fischer pour les variables

qualitatives et par un test de Mann-Whitney U pour les variables quantitatives. Les taux d'abstinence complète ont été comparés par test de Fischer. Nous avons utilisé le *Log rank test* pour comparer les taux de rechute en fonction du temps. La date de rechute a été définie comme étant la date de la visite à laquelle a été constaté l'événement. Les données sont présentées sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles ou moyenne avec des écarts-types.

II. RÉSULTATS

L'étude a été menée entre octobre 2007 et janvier 2013 ; 476 fumeuses enceintes ont été contactées, 73 ont été exclues pour diverses raisons. Ainsi, après randomisation, 203 femmes ont été attribuées au bras « nicotine » et 199 au bras « placebo ». Parmi elles, 92 et 113 participantes respectivement se sont retirées de l'étude. Dans chaque groupe, 115 femmes ont accouché avant la dernière visite. Dans chaque groupe, 192 naissances vivantes ont pu être analysées pour le poids de naissance.

Les caractéristiques de base des participantes n'étaient pas différentes (Tableaux Ia, Ib et II). Le sevrage a été obtenu dans les 24 heures pour 83 % des patientes du bras « nicotine » et 85 % des patientes du bras « placebo », et entre le jour 2 et le jour 7 pour 11 et 14 % des patientes respectivement. La dose initiale des patches était de 15 mg dans les deux groupes. La dose quotidienne moyenne de prescription pour l'ensemble de la période de traitement a été de 18 mg dans le groupe « nicotine » et de 19,2 mg dans le groupe « patch » sans différence significative (6,8 DS et 6,9 DS).

Dans les deux groupes, 25 % des participantes ont eu entre 25 et 30 mg prescrits par jour. La durée médiane de prescription a été de 105 jours dans le groupe « nicotine » et 70 jours dans le groupe « placebo » (extrême quartile : 35-175 dans les deux groupes). La différence est significative $p = 0,03$.

Au total, 21 722 timbres de nicotine et 19 702 de timbres de placebo ont été prescrits aux participantes. L'adhérence au traitement a été estimée à 81 % dans le groupe « nicotine » et à 72 % dans le groupe « placebo » (164/203 et 143/199).

Le taux d'observance rapporté par les patientes était quant à lui de 85 % dans le groupe « nicotine » et de 83 % dans le groupe « placebo » ($p = 0,39$).

Tableau Ia - Flow chart

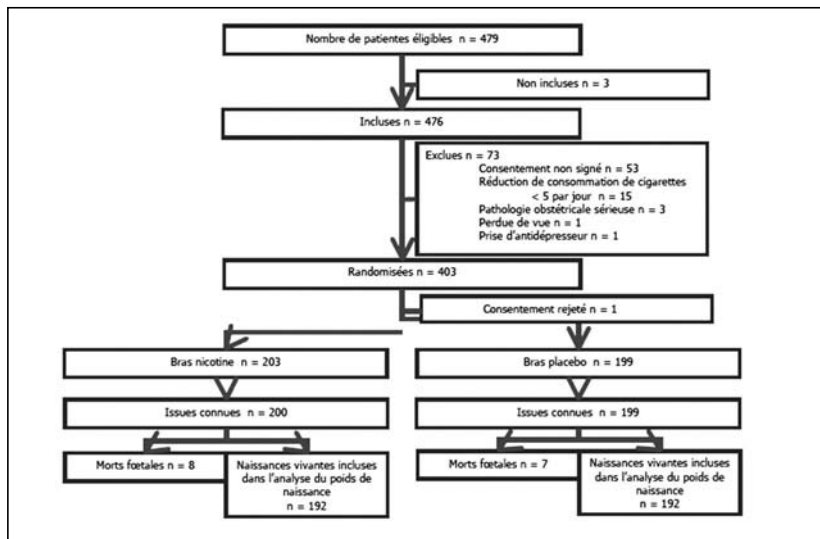


Tableau Ib - Caractéristiques de la population d'étude en fonction du bras d'inclusion (aveugle au moment de l'étude)

	Patch de nicotine (n = 203)	%	Patch placebo (n = 199)	%
Personnelles				
Médiane (interquartile)				
Âge (années)	29,1 (25-34)	—	29,4 (25-33)	—
Profession				
Employées	112	55,2	115	57,8
Femmes au foyer	44	21,7	45	22,6
Au chômage	45	22,2	38	19,0
Étudiantes	2	1,0	1	0,5
Statut marital				
Concubinage	150	73,9	148	74,4
Mariées	21	10,3	23	11,6
Séparées	1	0,5	3	1,5
Divorcées	1	0,5	3	1,5
Célibataires	30	14,8	22	11,1
Revenu annuel du foyer (€)				
< 12 000	62	30,5	69	34,7
12 000 à 30 000	98	48,3	103	51,8
30 000 à 100 000	41	20,2	26	13,1
> 100 000	2	1,0	1	0,5

Origine ethnique :				
Européenne	194	95,6	191	96
Africaine	6	3,0	5	2,5
Asiatique	1	0,5	1	0,5
Autre	2	1,0	2	1,0
Médiane (interquartile) Pression artérielle (mm Hg)				
Systolique	110 (102-120)	—	110 (100-120)	—
Diastolique	60 (60-70)	—	60 (60-70)	—
Médiane (interquartile) Indice de masse corporelle				
Avant la grossesse	23 (20-27)	—	23 (20-27)	—
À la randomisation	24 (22-28)	—	24 (21-28)	—
Obstétricale				
Médiane (interquartile) Âge gestationnel à la randomisation (SA) :	17 (15-20)	—	17 (15-20)	—
Parité				
0	66	32,5	46	23
1	42	20,7	67	33,7
2	38	18,7	40	20,1
≥ 3	57	28,1	46	23,0
Antécédent d'accouchement prématuré	24	11,8	14	7,0
Antécédent d'hypotrophie	24	11,8	19	9,6
Maladies maternelles avant randomisation	19	9,4	19	9,6
Tabagisme				
Médiane (interquartile) Nombre de sevrage antérieur (≥ 1 semaine)	1 (0-2)	—	1 (0-2)	—
Médiane (interquartile) Âge à la première cigarette (années)	15 (13-16)	—	14 (13-16)	—
Médiane (interquartile) Âge au tabagisme régulier (années)	16 (15-18)	—	16 (14-18)	—
Médiane (interquartile) Nombre de cigarettes/jour	11 (8-15)	—	10 (8-15)	—
Médiane (interquartile) Monoxide de carbone dans l'air expiré (ppm)	11 (7-15)	—	11 (7-14)	—
Test de Fagerström :				
Médiane (interquartile) Score total (0 à 10)	5 (3-6)	—	4 (3-6)	—
Délais entre le réveil et la première cigarette (min) :				
> 60	31	15,3	20	10,0
31 à 60	36	17,7	48	24,0
6 à 30	74	36,5	85	43,0
≤ 5	62	30,5	46	23,0
Nombre de cigarettes par jour :				
≤ 10	88	43,4	92	46,2
11 à 20	96	47,3	81	40,7
21 à 30	14	6,9	20	10,0
> 30	5	2,5	6	3,0

Tableau II - Caractéristiques du tabagisme et du poids maternels à chaque visite, moyenne (déviatiion standard)

Visite	1 Randomisation	2 Dosage salivaire	3 Ajustement de la dose	4 Dosage salivaire	5 Ajustement de la dose	6	7
Nombre de cigarettes des 7 derniers jours :							
Patch nicotine	77,1 (34,4)	34,9 (34,9)	30,6 (30,6)	33,2 (30,6)	32,6 (30,9)	28,4 (31,5)	21,8 (25,8)
% baisse	0	44,6 (37)	38,6 (33)	45 (40)	47,6 (36)	38,3 (37,5)	34,8 (39)
Patch placebo	78,3 (42,8)	41,4 (40,1)	41,6 (40,7)	41,2 (42,5)	35,2 (35,8)	30,0 (32,4)	39,6 (43,2)
% baisse	0	55,9 (58,5)	56,2 (65)	55 (54,8)	48,9 (60)	41,7 (46,2)	55 (72,5)
Monoxyde de carbone dans l'air expiré (ppm) :							
Patch nicotine	12,3 (7,1)	7,9 (6,4)	7,6 (7)	7 (6,3)	6,8 (5,3)	6,5 (5,6)	5,7 (5,7)
Patch placebo	12,9 (8,4)	9,2 (9)	8,4 (5,7)	8,7 (10,2)	7,7 (5,6)	6,5 (6,6)	6,9 (4,7)
Envie de fumer (score FTCQ-12) :							
Patch nicotine	38,2 (10,8)	32,4 (12,3)	30,1 (11,6)	30,3 (12,3)	28,3 (11,8)	26,4 (11,7)	26,5 (11,5)
Patch placebo	40,5 (11,3)	36,2 (12,6)	34,5 (10,5)	33,5 (12,5)	31,2 (11,7)	29,7 (10,8)	30,5 (12,7)
Symptômes de sevrage (score Minnesota) :							
Patch nicotine	7,0 (4,5)	7,15 (5,0)	6,0 (4,7)	6,7 (5,2)	5,9 (4,6)	5,7 (4,7)	5,9 (5,2)
Patch placebo	7,3 (4,2)	8,6 (4,8)	7,1 (3,7)	7,1 (4,5)	6,5 (4,1)	6,1 (4,3)	6,5 (5,0)
Poids maternel (kg) :							
Patch nicotine	70,7 (15,5)	71,8 (15,4)	73,4 (15,4)	75,6 (15,0)	77,7 (15,2)	80,0 (15,0)	81,7 (15,4)
Patch placebo	69,1 (14,5)	70,6 (14,4)	72,4 (14,2)	75,3 (13,6)	77,7 (13,2)	80,7 (13,0)	81,5 (11,2)

Dans le groupe « nicotine », la moyenne des concentrations salivaires a été de 119 µg/l à l'inclusion, 108 µg/l à 2 semaines et 80 µg/l à 8 semaines après la date d'arrêt. Dans le groupe « placebo », elles étaient respectivement de 127 µg/l, 67 et 63 µg/l ($p < 0,001$). Le taux de substitution nicotinique était de 96 % (68-129 %) et 80 % (57-121 %) dans le groupe « nicotine », et significativement plus bas dans le groupe « placebo » : 70 % (35-103 %) et 68 % (22-104 %) ($p < 0,001$).

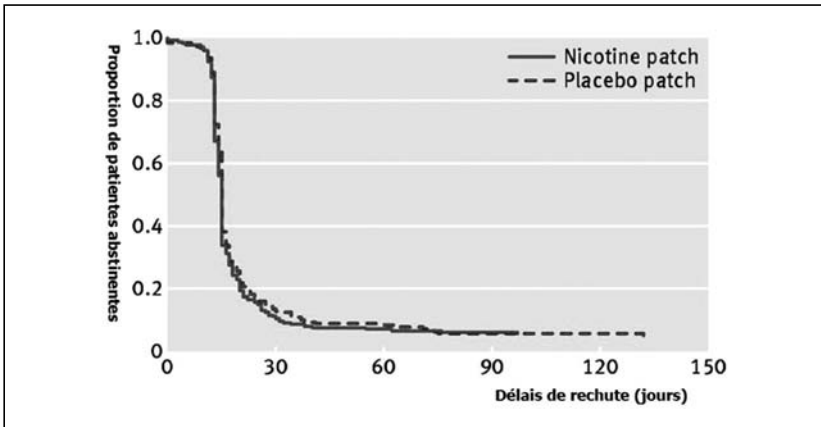
Dans le groupe « nicotine », les personnes ayant persisté dans le sevrage avaient un taux de substitution nicotinique plus bas que les patientes ayant rechuté, 54 % *versus* 100 % (39-83 et 74-135, $p = 0,0006$). Ce résultat se retrouvait 8 semaines plus tard (34 *versus* 89 %).

II.1. L'abstinence

Malgré les niveaux plus élevés de cotinine salivaire, des taux de substitution nicotinique plus élevés dans le groupe « nicotine », l'abstinence complète et continue a été basse dans les deux groupes sans différence significative, nicotine : 11 (5,5 %) et placebo : 10 (5,1 %) patientes (OR = 1,09 ; IC à 95 % : 0,45 à 2,6). Deux semaines après le jour d'arrêt, 62 % des patientes avaient rechuté. Dans les deux groupes, la médiane de rechute a été de 15 jours (Tableau IIIa).

IIIa - Courbe de Kaplan Meier du délai de rechute.

Le délai médian est de 15 jours (interquartile 13-18) dans le bras nicotine et 15 jours (interquartile 13-20) dans le bras placebo ($p = 0,39$)



Il n'y a pas eu d'effet de l'observance au traitement sur l'abstinence, ni d'effet du nombre de visites en cours d'étude. Quarante-deux pour cent des patientes dans le groupe « nicotine » et 37 % dans le groupe « placebo » ont réduit leur consommation tabagique par au moins 50 % entre la 1^{re} et la dernière visite, ce qui n'est pas statistiquement différent.

Le nombre de cigarettes fumées et le taux de monoxyde de carbone ont diminué dans les deux groupes sans différence significative.

L'analyse de l'envie de fumer par le questionnaire FTCQ-12 ou des symptômes de sevrage a montré une diminution progressive mais sans différence entre les groupes. Pour les patientes ayant réussi leur sevrage, le score de ces deux tests diminue de façon très significative

par rapport à celles continuant de fumer. Cette différence est indépendante du bras de l'étude.

La prise de poids n'est pas différente entre les deux groupes.

II.2. Accouchement et poids de naissance

Le poids de naissance, son percentile, le périmètre crânien et le taux de retard de croissance ont été similaires dans les deux bras (Tableau IIIb). Les résultats ne changent pas en excluant les jumeaux.

IIIb - Issues de grossesses (objectif principal : poids de naissance), moyenne (déviation standard)

Issues de grossesses	Patch nicotine (n = 192)	Patch placebo (n = 192)	Différence de moyenne des moindres carrés	Odds ratio	p
Poids de naissance (g)	3 065 (44)	3 015 (44)	50	—	0,41
z score	- 0,40 (0,08)	- 0,49 (0,08)	0,09	—	0,41
Centile	40,7 (2,1)	37,6 (2,1)	3,18	—	0,28
Hypotrophie selon AUDIPOG	0,18 (0,19)	0,24 (0,17)	—	0,68	0,12
< 2 500 g	0,14 (0,21)	0,17 (0,19)	—	0,79	0,42
Taille (cm)	48,3 (0,23)	48 (0,23)	0,34	—	0,31
Périmètre crânien (cm)	33,7 (0,16)	33,9 (0,16)	- 0,2	—	0,37
pH au cordon	7,26 (0,008)	7,25 (0,008)	0,004	—	0,75
Score d'Apgar < 10 à 5 min	0,07 (0,28)	0,06 (0,3)	—	1,2	0,65
Accouchements (N) :	(n = 200)	(n = 199)			
SA (ET)	38,3 (3,1)	38,5 (2,99)	- 0,22	—	0,16
Voies basses	138 (69)	147 (75)	—	0,76	0,21
Anesthésies péridurales	154 (78)	135 (70)	—	1,57	0,07
Utilisation de syntocinon	108 (55,7)	103 (54,8)	—	1,04	0,92
Prématurités	27 (13,5)	26 (13)	—	1,04	0,99
Césariennes	51 (25,5)	44 (22,3)	—	1,21	0,48
Hémorragies de la délivrance	10 (5,1)	9 (4,7)	—	1,08	0,99
Transferts en réanimation néonatale	14 (7,1)	14 (7,2)	—	0,83	0,99

Quand l'analyse est restreinte aux femmes qui ont honoré l'ensemble des visites (« completers »), les résultats ne changent pas.

Dans l'analyse multi-variée où tous les facteurs pouvant modifier les résultats ont été inclus (sexe du nouveau-né, âge gestationnel de naissance, antécédent d'accouchement prématuré ou de retard de

croissance intra-utérin, grossesse gémellaire, rang de naissance, âge maternel), aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Il est important de noter que les 21 patientes ayant réussi leur sevrage en cours de grossesse ont des nouveau-nés avec un poids de naissance moyen plus élevé que les autres (3 364 g +/- 125 g *versus* 3 021 g +/- 32 g). Ces résultats se retrouvent sur les percentiles et le z-score. Ce résultat est indépendant du bras d'inclusion mais il montre les bénéfices majeurs de l'abstinence complète.

II.3. Effets indésirables

La pression artérielle systolique a augmenté modérément en cours de grossesse mais sans différence entre les deux groupes. Par contre, la pression artérielle diastolique a montré une augmentation significative dans le groupe traité par nicotine par rapport au groupe placebo, une augmentation de 0,02 mmHg/jour.

Le nombre d'effets indésirables graves a été similaire dans les deux bras. Il faut noter que des réactions cutanées ont été plus fréquentes dans le groupe « nicotine » que dans le groupe « placebo ». Au total, 310 échographies ont été effectuées dans le bras « nicotine » pour 253 dans le groupe « placebo ». Dix-huit (5,8 %) anomalies ont été observées dans le groupe nicotine et 14 (5,5 %) dans le groupe placebo.

III. DISCUSSION

L'étude montre que même une dose quotidienne relativement élevée de nicotine ajustée sur les taux de cotinine salivaire n'a pas augmenté le taux d'abstinence. Le taux d'abstinence complète a été faible, 5,5 et 5,1 %. Ces résultats sont inférieurs à la plupart des études précédentes mais celles-ci avaient un taux d'exposition sensiblement plus court [5] et aucune ne mesurait l'abstinence complète, la plus bénéfique pour le poids de naissance. Le taux de substitution de la nicotine dans le groupe traité a montré que l'abstinence était sans rapport avec le niveau de substitution, ce qui suggère que des facteurs autres que le traitement médicamenteux

peuvent déterminer la réussite de la prise en charge chez les femmes enceintes fumeuses. Une conséquence probable de l'absence d'efficacité sur l'abstinence est l'absence d'effet sur le poids de naissance et les autres caractéristiques de la naissance. Il faut noter que le timbre à la nicotine n'a pas réduit de façon significative l'envie de fumer, les symptômes de sevrage et le nombre de cigarettes fumées.

La pression artérielle diastolique a augmenté dans le groupe « nicotine » par rapport au groupe « placebo ». Les études antérieures sur le TNS n'avaient pas signalé cet effet indésirable, parce qu'aucune ne l'a mesuré. Ce résultat nécessite confirmation. Cependant, la nicotine peut augmenter la pression artérielle diastolique par un effet lié aux récepteurs nicotiques périphériques du système nerveux sympathique [22, 23].

La durée médiane de prescription a été plus longue dans le groupe « patch nicotine » que dans le groupe « patch placebo ». Cela aurait pu être considéré comme un signe intermédiaire d'efficacité si en parallèle un effet sur l'abstinence avait été noté.

III.1. Forces et faiblesses de l'étude

Les points forts de cette étude comprennent l'ajustement des doses de substitution à chaque patiente en fonction du niveau de cotinine salivaire. La formule utilisée a permis de tenir compte du nombre de cigarettes fumées. Cet ajustement a permis d'éviter un sous-dosage ou un surdosage.

Par rapport aux précédentes études, la durée du traitement a été plus longue et les doses quotidiennes plus élevées [8]. L'exposition à la nicotine a donc été globalement supérieure. L'auto-évaluation du taux d'observance a aussi été plus élevée probablement en raison du face-à-face de chaque visite.

Nous avons utilisé un timbre de nicotine ayant l'AMM, ce qui représente la garantie d'une biodisponibilité efficace. Les timbres placebos ont été fabriqués par le même fabricant avec les mêmes critères d'assurance qualité permettant d'assurer le double insu.

III.2. La différence des études précédentes

En plus de l'évaluation de l'abstinence, notre étude a recherché à évaluer l'envie de fumer, les symptômes de sevrage et la pression artérielle.

Une des limitations potentielles est que les femmes n'ont pas été randomisées avant la fin du 1^{er} trimestre : il est possible que les résultats soient plus favorables quand la prise en charge intervient en tout début de grossesse. De plus, cette étude ne prend en compte que les femmes fumant plus de 5 cigarettes par jour en cours de grossesse, ce qui correspond à des patientes dont la dépendance est forte et la prise en charge difficile. Les résultats ne peuvent donc pas être généralisés à toutes les femmes enceintes fumeuses, notamment pour une population moins dépendante.

La différence observée dans le taux d'abstinence complète a été bien plus faible que prévue, cette différence aurait été significative si 49 242 femmes avaient été incluses dans chaque bras. Pour observer un poids de naissance différent de 50 g, 1 939 femmes auraient été nécessaires dans chaque bras.

CONCLUSION

Le timbre de nicotine n'a donc pas augmenté le taux de sevrage ni le poids de naissance dans cette population très dépendante.

Ces résultats sont décevants et devraient encourager les efforts pour évaluer de nouvelles approches de prise en charge. Le soutien comportemental reste l'intervention de base pour aider les femmes enceintes fumeuses à s'abstenir. Il existe une incertitude quant à savoir si les résultats seraient différents dans une population moins dépendante.

Remerciements

Marion Adler, Michel Artus, Frédérique Aubourg, Christine Beillard, Lydie Bernhard (psychologue), Fabienne Bottet, Pierre Boulot, Martine Breton (sage-femme), Christine Camus, Michel Collet, Michel Delcroix, Sophie Forest (sage-femme), Dominique Fourez (infirmière), Nathalie Hochedé (sage-femme), Sophie Kalamarides, Catherine Marçais-Espiand (sage-femme), Brigitte Mollé-Guilliani (sage-femme), Marie-Christine Pavia (sage-femme), Fabrice Pierre, Stéphanie Pozzi-Gaudin, Laurette Schultz-Martini, Rémi Targhetta, Van Trung To, Corinne Vanniméus, Catherine Wiard.

Bibliographie

- [1] Grange G, Guibert J. Smoking and pregnancy. *Rev Prat* 2012 Mar;62(3):344-6.
- [2] Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011 Jun;41(4):e1-e15.
- [3] Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD001055.
- [4] Kapur B HR, Selby P, Klein J, Koren G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62:274-8.
- [5] Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000 Dec;96(6):967-71.
- [6] Coleman T, Britton J, Thornton J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ* 2004 Apr 24;328(7446):965-6.
- [7] Oncken CA, Kranzler HR. What do we know about the role of pharmacotherapy for smoking cessation before or during pregnancy? *Nicotine Tob Res* 2009 Nov;11(11):1265-73.
- [8] Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD010078.
- [9] Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J *et al.* A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):808-18.
- [10] Dempsey D, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 May;301(2):594-8.
- [11] Rebagliato M, Bolumar F, Florey Cdu V, Jarvis MJ, Perez-Hoyos S, Hernandez-Aguado I *et al.* Variations in cotinine levels in smokers during and after pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Mar;178(3):568-71.
- [12] Medioni J, Berlin I, Mallet A. Increased risk of relapse after stopping nicotine replacement therapies: a mathematical modeling approach. *Addiction* 2005 Feb;100(2): 247-54.
- [13] Berlin I, Jacob N, Coudert M, Perriot J, Schultz L, Rodon N. Adjustment of nicotine replacement therapies according to saliva cotinine concentration: the ADONIS* trial—a randomized study in smokers with medical comorbidities. *Addiction* 2011 Apr;106(4): 833-43.
- [14] HAS. Conférence de consensus grossesse et tabac. Texte des recommandations. www.has-santefr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_longpdf.2004.
- [15] Benjamin-Garner R, Stotts A. Impact of smoking exposure change on infant birth weight among a cohort of women in a prenatal smoking cessation study. *Nicotine Tob Res Mar;15(3): 685-92*.
- [16] Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993 Mar 24-31;269(12):1519-24.
- [17] Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992 Feb 1;339(8788):283-7.
- [18] Mamelie N, Munoz F, Grandjean H. Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25(1):61-70.
- [19] Mamelie N, Munoz F, Martin JL, Laumon B, Grandjean H. Fetal growth from the AUDIPOG study. II. Application for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996; 25(1):71-7.
- [20] Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. Validity of the 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire in treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res* 2010 May;12(5):500-7.
- [21] Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1986 Mar;43(3):289-94.
- [22] Jukiewicz EM, Rice KC, Carroll FI, Woods JH. Patterns of nicotinic receptor antagonism II: cardiovascular effects in rats.

- Drug Alcohol Depend 2013 Aug 1;131(3): 284-97. Subjective and cardiovascular effects of intravenous nicotine in smokers and non-smokers. Psychopharmacology (Berl) 1996 Dec;128(3):221-6.
- [23] Soria R, Stapleton JM, Gilson SF, Sampson-Cone A, Henningfield JE, London ED.