

# Substitution nicotinique pendant la grossesse

SFMP

13 Octobre 2016

**Ivan Berlin**

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

- Pourquoi faut-il arrêter de fumer pendant ou plutôt AVANT la grossesse?

Retentissement potentiel sur la génération suivante

- Retentissement périnatal
- Retentissement post-natal: enfant, adolescent, adulte

# Exposition directe. Constats

## Femmes enceintes fumeuses

### Grande population

Naissances

2009: 793 420

2010: 802 224

2014: 819 000

2015: 800 000 [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1581](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1581)

Si prévalence du tabagisme pendant la grossesse: 20 %

→ 158 684 NN exposés *in utero* en 2009 et 160 440 en 2010 et 160 000 en 2015.

Enquête périnatalité 2010: 17 % fument 3ième trimestre –  
**137180 fetus exposés *in utero*** (72% 1-9 cpj; 18%  
≥10 cpj).

# Cigarettes pendant la grossesse

## Risque accru de troubles périnataux

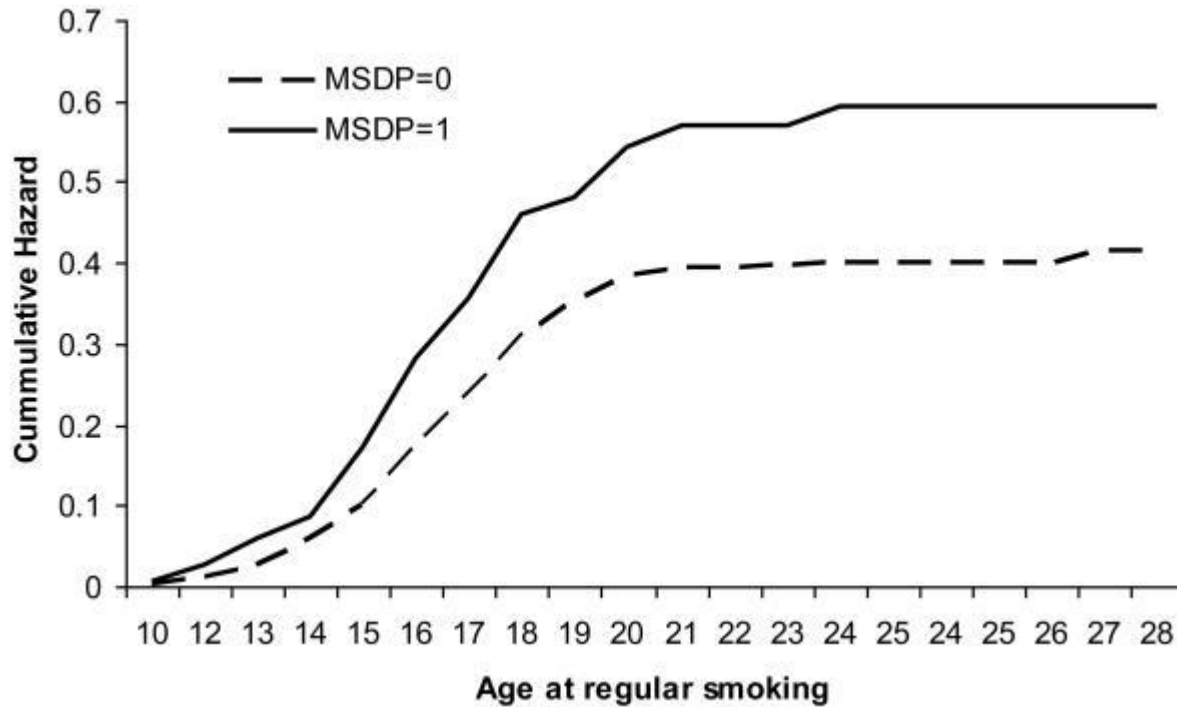
- Poids de naissance faible
- Périmètre crânien petit
- Fausses couches
- Mort in utéro
- Prématurité
- Rupture prématurée des membranes
- Travail prématuré
- Décollement du placenta
- Placenta previa
- Retard de croissance intrautérin
- Hématoma retroplacentaire
- Césarienne
- GEU
- Malformations (labio-palatales, cardiaques)

## Risque accru de troubles de santé après la naissance

- ❑ Comorbidité psychiatrique
  - Troubles d'utilisation de substances (initiation au tabac, dépendance tabagique, tabagisme quotidien, drogues illicites)
- **ADHD (trouble de l'attention, d'hyperactivité)\***
- Difficultés d'apprentissage
- ❑ Obésité
- ❑ Asthme, difficulté respiratoire
- ❑ Diabète de type 2
- ❑ Mort subite de nourisson
- ❑ Cancers de l'enfant (leucémie, lymphome, retinoblastome, tumeurs du cerveau)
- Mécanismes potentiels:
  - Par poids de naissance bas
  - Par toxicité épigénétique

\*Surgeon General 2014

**Si exposition *in utero*: on commence à fumer régulièrement à un âge plus jeune (plus de fumeurs quotidiens à un âge donné).**



MSDP: maternal smoking during pregnancy

3 exemples concrets:

- Morbidité psychiatrique
- Obésité
- Asthme

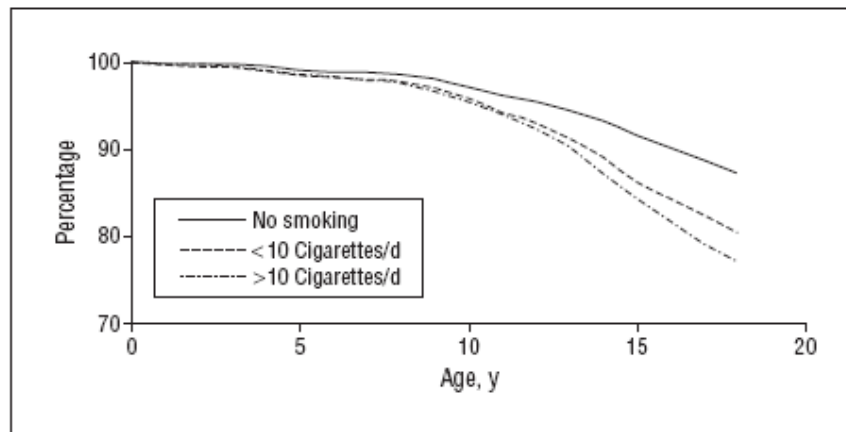
Ekblad et al. *Arch Gen Psychiatry* *Arch Gen Psychiatry*.  
2010;67(8):841-849

- Cohorte finlandaise
- **N= 175 869** naissances  
(jumeaux exclus)
- Suivi jusqu'à 20 ans
- Critère principal:  
morbidité psychiatrique et  
mortalité
- Exposition active: mère  
fume 0, <10, ≥10 cig/j
- Limitation: pas de  
données d'exposition  
passive

## Enfants avec diagnostic psychiatrique par tabagisme maternel

	Maternal Smoking Data		
	No Smoking	<10 Cigarettes/d	>10 Cigarettes/d
Total crude OR (95% CI)	1 [Reference]	1.44 (1.39-1.50)	1.65 (1.57-1.74)
Total adjusted OR (95% CI) <sup>b</sup>	1 [Reference]	1.55 (1.48-1.61)	1.87 (1.77-1.97)

<sup>b</sup>Adjusted by the child's sex, gestational age, birth weight, and 5-minute Apgar score and maternal age, parity, and psychiatric diagnosis before the child's birth.



**Figure 1.** Psychiatric morbidity-free survival by age and maternal smoking.



Même la mortalité des enfants nés de mères fumant pendant la grossesse est augmentée d'une façon dose-dépendante.

**Table 4. Mortality Among Children Exposed and Unexposed to Maternal Smoking<sup>a</sup>**

	No Smoking		<10 Cigarettes		>10 Cigarettes		Total	
	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000
All deaths								
Male children	414	5.6	69	7.8	56	12.3	539	6.2
Female children	266	3.8	40	4.8	25	5.8	331	4.0
<b>Total</b>	<b>680</b>	<b>4.7</b>	<b>109</b>	<b>6.3</b>	<b>81</b>	<b>9.1</b>	<b>870</b>	<b>5.1</b>
	No Smoking	<10 Cigarettes		>10 Cigarettes				
Crude OR (95% CI)								
Male children	1 [Reference]	1.39 (1.08-1.80)		2.18 (1.65-2.89)				
Female children	1 [Reference]	1.26 (0.90-1.76)		1.53 (1.01-2.31)				
Total	1 [Reference]	1.34 (1.08-1.80)		1.93 (1.53-2.43)				
Adjusted total OR (95% CI) <sup>b</sup>	1 [Reference]	1.17 (0.93-1.45)		1.69 (1.31-2.19)				

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

<sup>a</sup>Excludes those with unknown maternal smoking data (n=5487).

<sup>b</sup>Adjusted by the child's sex, gestational age, birth weight, and 5-minute Apgar score and maternal age, parity, and psychiatric diagnosis before the child's birth.

# Obésité (2 méta-analyses)

1. **Oken et al. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis.** *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 201–210.
2. **Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis** *Pediatrics International* (2010) **52**, 94–99

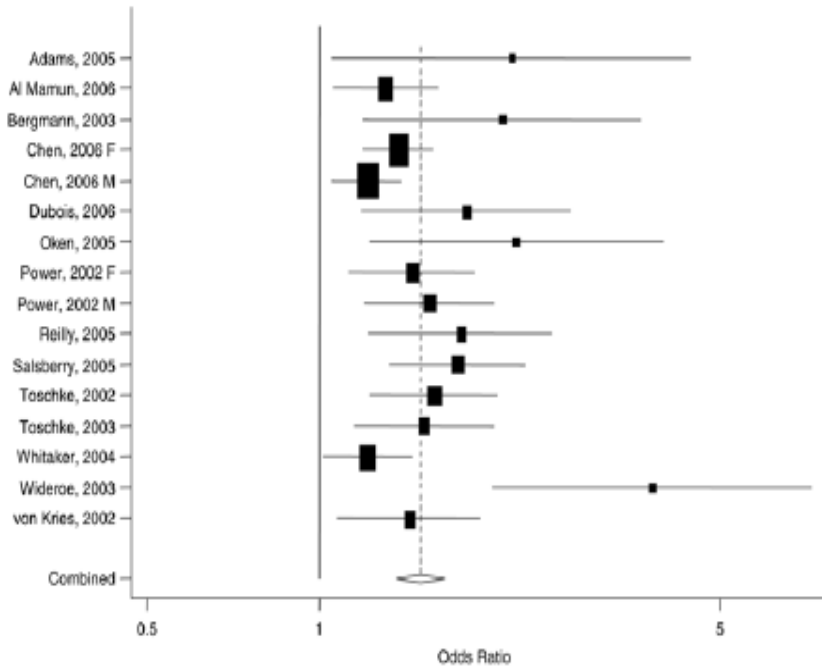
## Prédicteurs connus de l'obésité:

- surcharge pondérale de la mère, des parents,
- absence d'allaitement maternel,
- statuts socioéconomique bas,
- poids de naissance bas ou élevé;
- facteurs plus tardifs: habitudes/mode de vie

ET tabagisme de la mère pendant la grossesse?

Oken: 14 études; 84 563  
enfants; 3 - 33 ans

Ino: 17 études, 94997  
enfants; 3 - 33 ans



**OR (pooled) :1.5**  
**(95% CI: 1.36-1.65)**

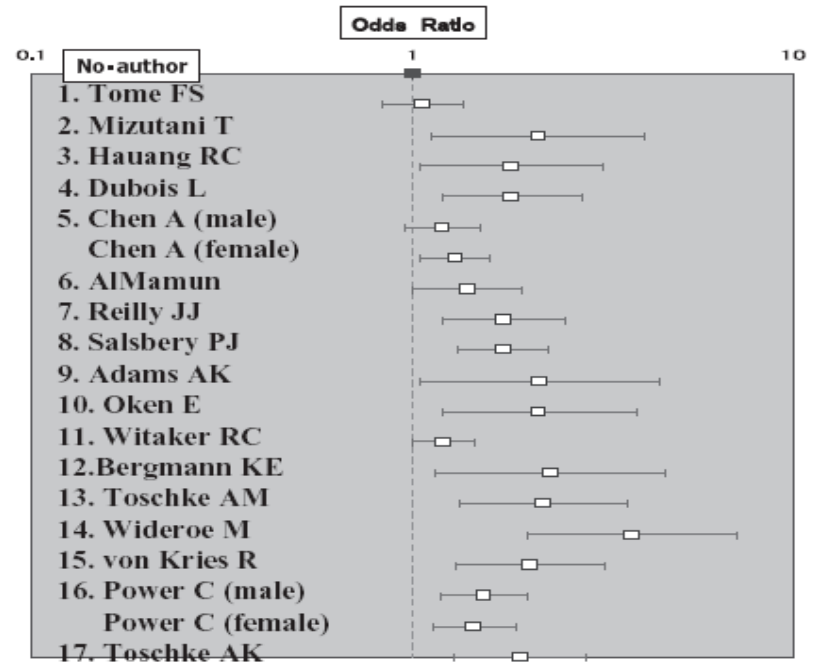


Fig. 2 Odds ratio in meta-analysis of association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. (□) Odds ratios; (—) 95% confidence intervals.

**OR (pooled) :1.52**  
**(95% CI: 1.36-1.70)**

# Troubles respiratoires de l'enfant

Burke H et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;129(4):735-44

- Exposition directe prénatale

Difficulté respiratoire - risque augmentée

À  $\leq 2$  ans: OR = 1.41, 95% IC = 1.20–1.67

À 3-4 ans: OR = 1.28, 95% IC = 1.14–1.44

Asthme - risque augmenté

À  $\leq 2$  ans: OR = 1.85, 95% CI = 1.35–2.53

A 5-18 ans: OR = 1.23, 95% CI = 1.12–1.36

- Exposition passive prénatale

Difficulté respiratoire - risque augmenté 5 à 18 ans:

OR = 1.52, 95% IC = 1.23–1.87

Mère fume pendant la grossesse (mfpg) mais aucune exposition de l'enfant après l'accouchement **à 4 à 6 ans**. 21 600 enfants européens suivis

Augmentation du risque pour

- **difficulté respiratoire**

ORa: 1.39 (95% IC:1.08–1.77)

- **asthme**

ORa: 1.65 (95% IC: 1.18–2.31)

Mfpg pendant le 1er trimestre:

- Augmentation du risque pour difficulté respiratoire

ORa: **1.45** (95% IC: 1.00–2.12)

- Asthme

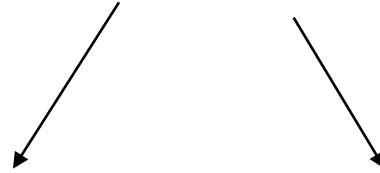
ORa, **2.10** (95% IC 1.38–3.21)

*Si elle fume pendant le dernier trimestre:  
pas d'augmentation de risque de difficulté respiratoire ou asthme.*

Augmentation du risque dose-dépendante si exposition pendant le premier trimestre.

→ **A ne pas de fumer pendant le 1er trimestre – Quel est notre dispositif national?**

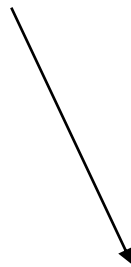
Exposition prénatale (*in utero*)



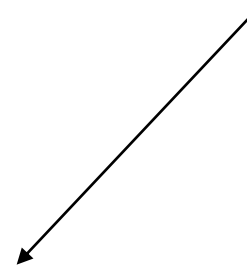
Réduction du poids de naissance

Ou/Et

Indépendant du poids de naissance



Lié à la nicotine ou non?



Retentissement post-natal

Un dispositif de prise en charge **pré-conception** et prénatale à mettre en place

# Traitements substitutifs nicotiques

- Timbre 16 h et 24 h
- Gomme 2 et 4 mg
- Cp à sucer 1, 1,5, 2, 2,5 et 4 mg
- Inhalateur 10 mg/cartouche, délivrance 15µg/bouffée
- **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)



D'importance majeure de répondre aux questions suivantes - TSN versus pas 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, Berlin 2014)

- **Timbre 24 h –**

pas de fenêtre de 8 h, exposition du fœtus 24h/24 (aucune étude)

- **Formes buccales: gomme – (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?**

# Métabolisme de la nicotine

- polymorphismes CYP2A6
- Rapport 3'OHcotinine/cotinine – indicateur de l'activité CYP2A6

Différences ethniques: Asiatiques & Américains d'origine Africaine métabolisent plus lentement que les Blancs ou Hispaniques

- **Effet sexe: Homme = femme postmenopausée >femme>femme sous contraceptif oral>femme enceinte**
- Effet estrogène ou flux hépatique augmenté qui résulte en une extraction et métabolisme de nicotine augmentés

*Conséquence pour le traitement par TSN des femmes enceintes?*

# Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. Dempsey et al. JPET 2002; 301: 594

10 smoking pregnant women (6 C, 4 AA)

(no substance abuse or dependence)

Infusion of nicotine and cotinine between gestational age 16 - 40 wk and at 12 wk post-partum.

	Nicotine		Cotinine	
	Pregnancy	Post-partum	Pregnancy	Post-partum
Tot.Cl. (ml/min/kg)	27*	16.9	1.46*	0.62
Non-ren.Cl.	26.6*	16.2	1.2*	0.5
Ren.Cl.	0.3	0.7	0.3	0.2
t1/2 (min)	97	111	527*	998
Nic.Cl.via cot.	20.1*	13.1		

Pl. nicotine concentration during *ad lib.* smoking:

Pregnancy: 119 ng/ml

Post-partum: 202 ng/ml\*

While similar smoking rate

\*p<0.05

## Etude SNIPP\*

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

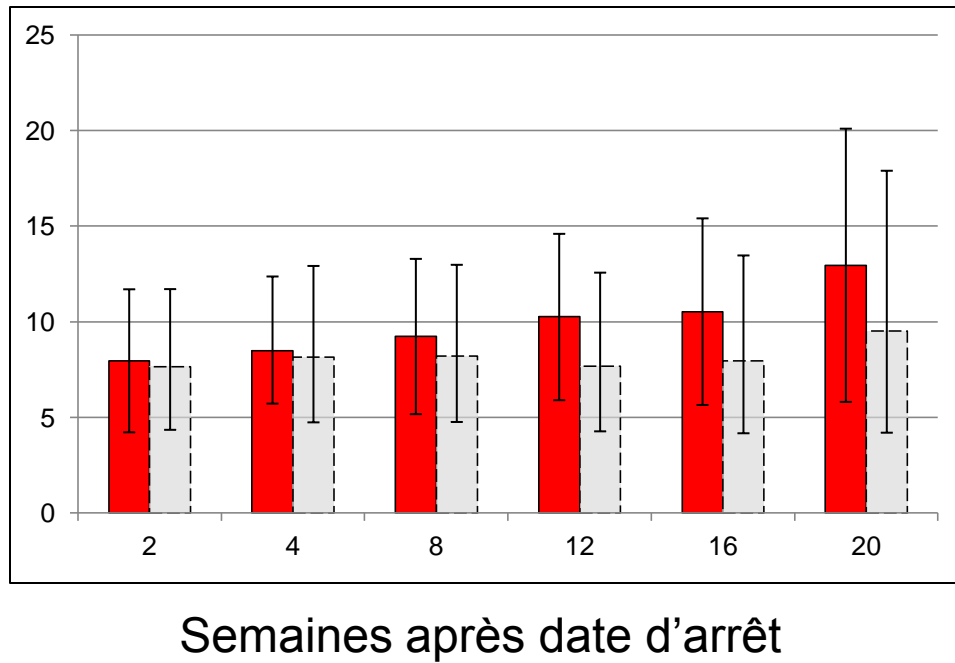
<b>Observance déclarée: 1016 visites, 307/402 (76%)</b>	<b>Groupe Nicotine</b>	<b>Groupe Placebo</b>
Nombre de participantes évaluables pour l'observance (au moins une visite ou l'observance est recueillie)	164	143
<b>Observance moyenne par patient (% de la dose prescrite)</b>		
Moyenne (SD)	75 (28)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

\*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.

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

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

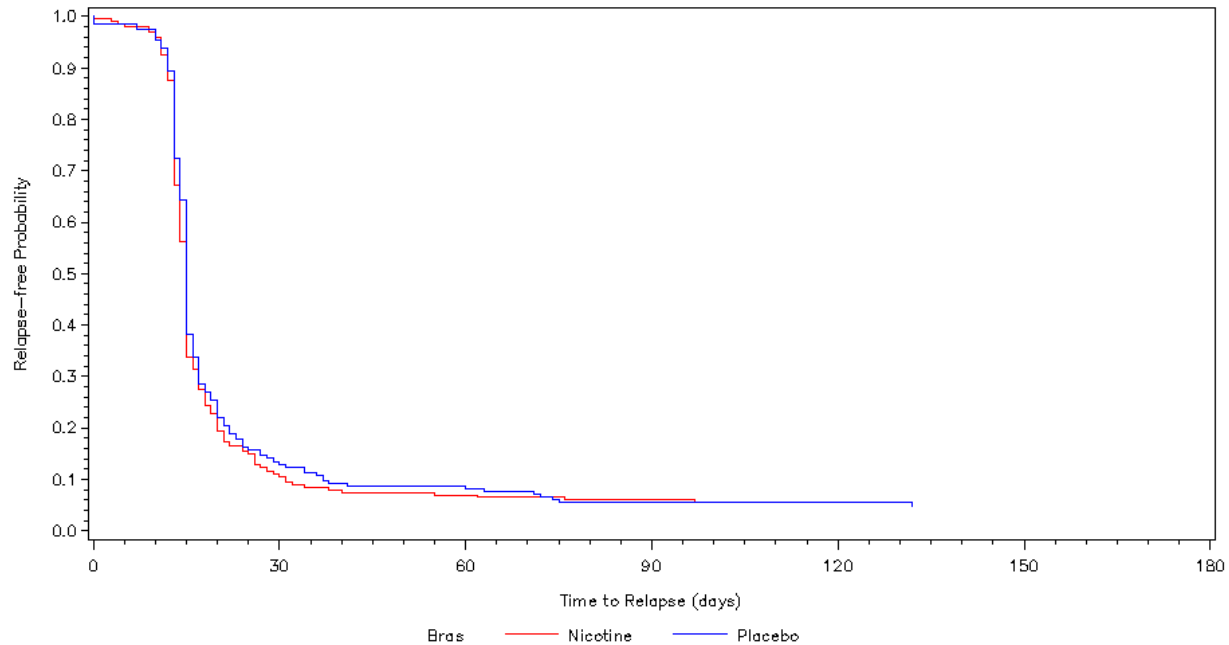
**Abstinence ponctuelle par visite (% et IC 95%):**  
différence non significative



Colonnes grises: placebo, colonnes rouges: nicotine

# Délai jusqu'à la rechute

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





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

	<b>Groupe Nicotine</b>	<b>Groupe Placebo</b>
<b>Moyennes (s.e.) (grammes)</b>	<b>3065 (44)</b>	<b>3015 (44)</b>

**P=0.41**

population intention de traiter.

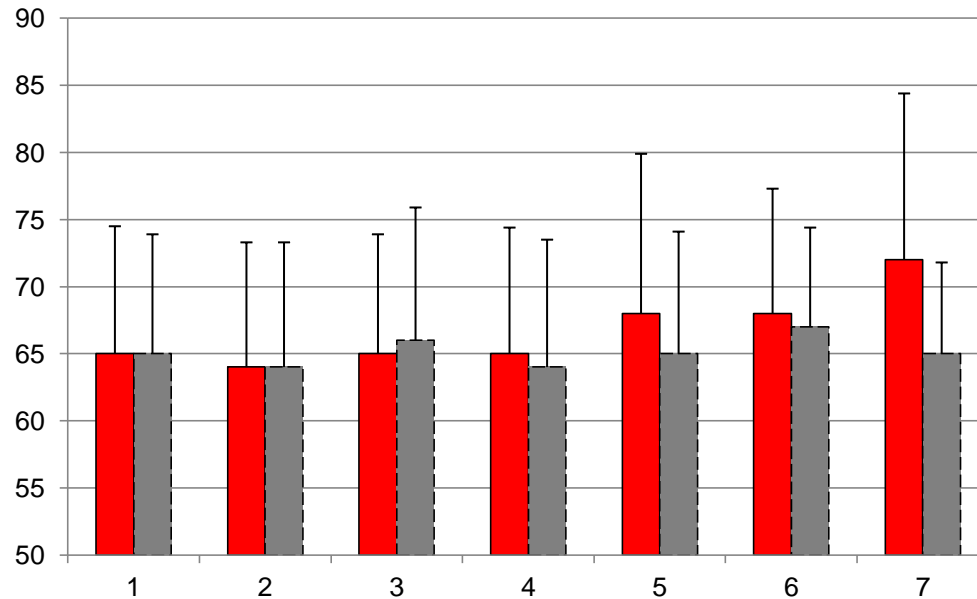
**Analyse des données sur le poids de naissance en fonction de l'abstinence continue.**

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

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

\*selon AUDIPOG

## 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) ( $p=0.02$ )

## 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*	<b>3457</b>	<b>3271</b>
Pollack 2007#	Randomisée, en ouvert	Variable Patch/ gomme/ cp à sucer	122	59 <b>(pas de P)</b>	11	3	<b>18*</b>	<b>7*</b>	3132	3061
Oncken 2008##	Randomisée, double aveugle	6 Gomme	94	100	90 (30j/42j)	71 (38j/42j)	18*	14.9*	<b>3287</b>	<b>2950</b>
<b>Coleman 2012</b>	<b>Randomisée, double aveugle</b>	<b>4+4\$ Patch 15 mg/16h</b>	<b>521</b>	<b>529</b>	<b>7.2</b>	<b>2.8</b>	<b>9.4**</b>	<b>7.6**</b>	<b>3180</b>	<b>3200</b>

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

## Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy.

Coleman T et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 22;(12):CD010078.  
doi: 10.1002/14651858.CD010078.pub2

- 8 études avec SN
- Pas de différence entre SN et contrôle pour fausse couche, mort in utero, naissance prématurée, poids de naissance, admission unité de soins intensifs, césarienne, malformations, décès du nouveau-né.
- Essais randomisé avec placebo: pas d'efficacité: RR=1.28, IC 95 %: 0.99-1.66)
- Fin de grossesse:-

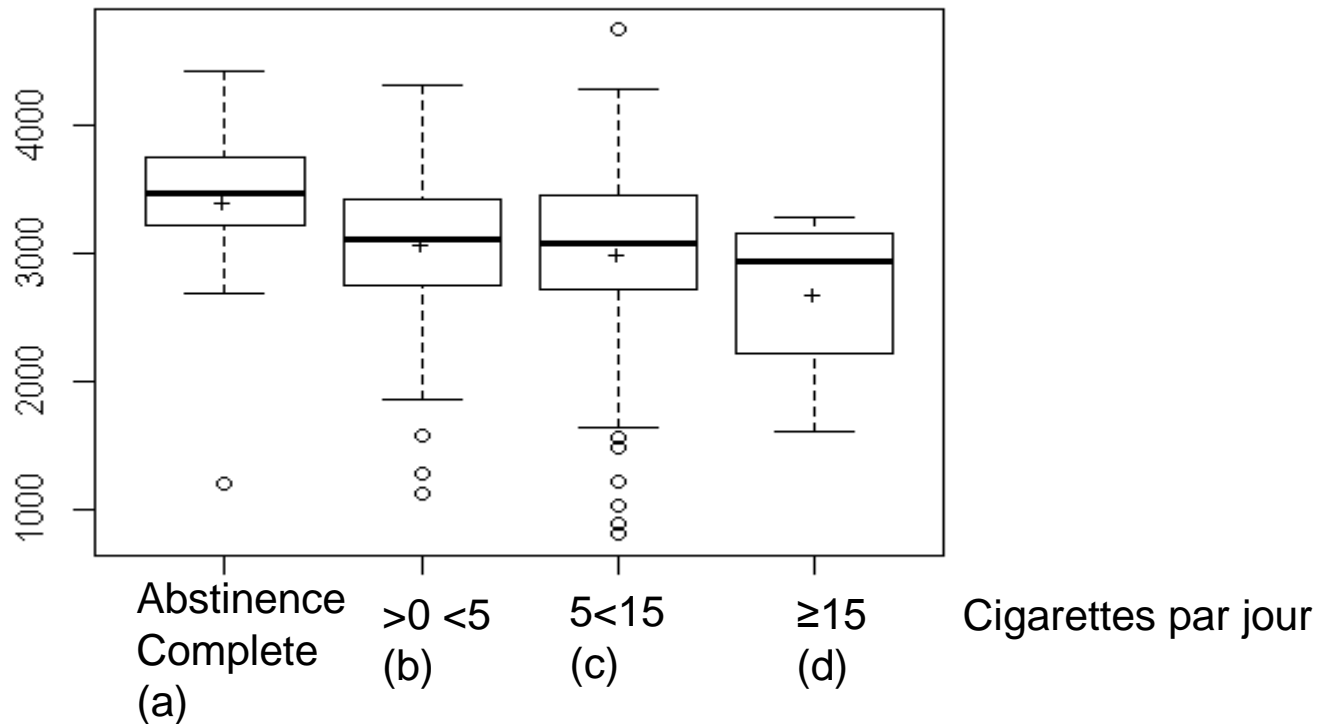
prévalence d'abstinence ponctuelle et non continue! toutes les études, N=2199: **RR=1.41 IC 95%: 1.03-1.93**

## Pourquoi préconiser l'abstinence complète et non la réduction de la consommation?

- Parce que même  $>0$  et  $< 5$  cigarettes/j fait perdre 227 g de poids de naissance (ajustés sur facteurs confondants) par rapport à l'abstinence continue.

	a	b	c	d		Versus a
Birth weight (grams)	3417 (3098 to 3738)	3081 (3003 to 3159)	3002 (2898 to 3105)	2690 (1509 to 3871)	0.018	b: 0.042 c: 0.010 d: 0.065
z-score of birth weight\$	0.17 (-0.24 to 0.58)	-0.38 (-0.54 to -0.23)	-0.50 (-0.33 to -0.68)	-1.58 (-3.94 to 0.81)	0.01	b: 0.07 c: 0.023 d: 0.009

### Poids de naissance



	Estimate (grams)	Standard error	P-value
Intercept	3361	132	
<b>Cigarettes per day</b>			0.029
Mother smokes on average >0 and less than 5 cigarettes per day	-227	95	0.0177
Mother smokes on average between 5 and but less than 15 cigarettes per day	-245	96	0.0113
Mother smokes on average 15 or more cigarettes per day	-551	223	0.0139
<b>Newborn's sex</b> Female (reference: male)	-98	42	0.0207
<b>Gestational age at birth</b> (per week)	198	10	p<0.0001
<b>History of fetal growth restriction</b> (reference: no history of fetal growth restriction)	-207	68	0.0027
<b>Maternal weight before pregnancy</b> (per 10 kg)	38	13.5	0.005



# Autres options

- Exercice physique
- Incitation financière/ou plus correctement: **récompense financière**
- Dose de SN élevée – projet collaboratif en cours (Université de Nottingham)

- **Exercise**

Physical activity for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial.

- Ussher M et al. BMJ. 2015 May 14;350:h2145. doi: 10.1136/bmj.h2145.

N=392 exercice physique, N=403 pas d'exercice physique

**Abstinence depuis la date d'arrêt jusqu'à l'accouchement: 8% vs 6 %**

## Incitation financière - **Récompense financière**

Meta-analyse de 8 études (USA, UK)

OR= **3.60** (IC 95% 2.39 - 5.43) en faveur des incitations financières (récompense financière) par rapport à des conditions contrôles.

Cahill K, Hartmann-Boyce J, Perera R. Incentives for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2015;(5):CD004307

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

N: 306 bons d'achat (BA) – max 400 livres

N: 303 témoins – pas la même prise en charge,  
soins habituels sans visites, téléphone

Résultats	BA	Témoins	Risque Relatif
Abstinence à 34-38 SA	69 (22.5%)	26 (8.6%)	<b>2.63</b> (IC95% 1.73 à 4.01) P<0.001
Poids de naissance	3140 g (SD 600 g)	3120 (SD 590) g	NS

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

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

# Protocol for study of financial incentives for smoking cessation in pregnancy (FISCP): randomised, multicentre study.

Berlin et al. BMJ Open. 2016 Jul 26;6(7):e011669.

## Patients inclus et randomisés

Etude FISCP

4/10/2013

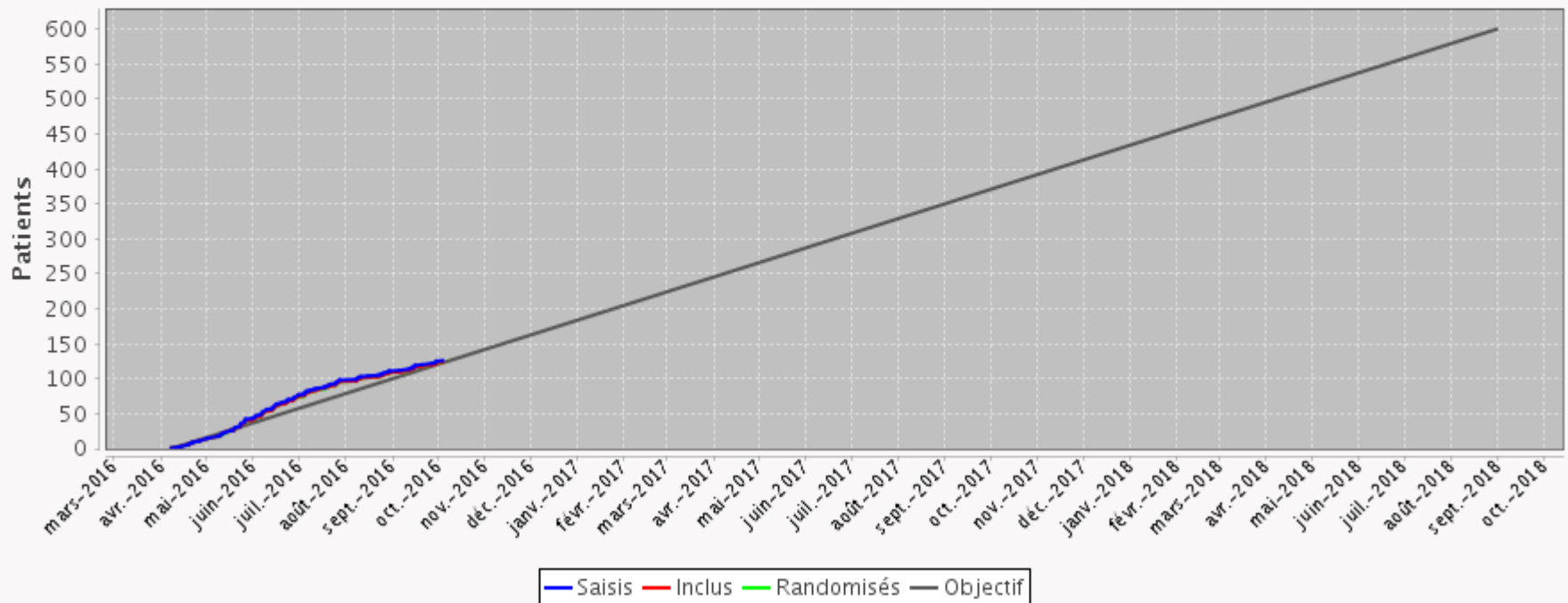
Début étude : 08/04/2016 – Fin des inclusions : 31/08/2018 – Fin étude : 08/04/2019

Total patients prévus : 600

Total patients saisis : 126

Total patients inclus : 124

Total patients randomisés : 124



Merci de votre attention



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 (!)





