HAL
open science

Quelle place pour l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse en médecine générale ?

Alexandra Matuskova

To cite this version:

Alexandra Matuskova. Quelle place pour l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse en médecine générale ?. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00835580

HAL Id: dumas-00835580

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00835580v1

Submitted on 19 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2013

Quelle place pour l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse en médecine générale ?

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Alexandra MATUSKOVA

Née le 8 mai 1983 à Nitra, Slovaquie

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 24 mai 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury : M. Le Professeur DEMATTEIS Maurice

Membres : Mme CAILLOT Eve

M. le Professeur PISON Christophe

M. le Professeur IMBERT Patrick

Directeur de thèse : Mme le Docteur ODDOU Christel

La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent :

En premier lieu aux membres du jury qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

Particulièrement au Dr Christel Oddou qui bien avant cette thèse m'a toujours soutenu et aidé, merci pour tous les efforts au quotidien, pour ta patience et ta disponibilité.

A Mme Eve Caillot pour m'avoir accueilli et intégré dans son équipe.

Au Pr Imbert, qui m'a accompagné tout au long de ce travail.

A Brigitte et Cathy qui ont bien voulu faire la relecture, merci de votre disponibilité.

A ma mère, qui a toujours cru en moi et qui m'a donné envie de faire ce métier.

A mon père et mon frère, vous me manquez.

A Bertrand, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Nelly.

TABLE DES MATIERES

Remerciements……...3

Table des matières…… 4

Résumé……5

Introduction……..6

Matériel et Méthodes……..7

Résultats……..8

Efficacité des traitements nicotiniques pendant la grossesse……8

Sécurité d'utilisation des traitements nicotiniques de substitution...……13

Discussion……17

Conclusion……20

Bibliographie……22

Résumé

Introduction *: Le tabagisme maternel représente un enjeu majeur de santé publique. Ses effets néfastes sur la santé maternelle et fœtale sont bien connus. Le traitement nicotinique de substitution fait partie de l'arsenal thérapeutique recommandé par les autorités de santé. L'objectif de cette revue est de déterminer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ce traitement pendant la grossesse.*

Méthodologie *: La revue de littérature a porté sur les articles internationaux de haut niveau de preuve publiés entre 1997 et 2012. L'efficacité des substituts nicotiniques a été jugée sur l'abstinence tabagique. Leur sécurité a été jugée sur la morbi-mortalité périnatale.*

Résultats *: Aucun des essais publiés jusqu'à présent n'a permis de démontrer l'efficacité des traitements nicotiniques de substitution durant la grossesse. Les études sur l'animal suggèrent que la nicotine administrée durant la gestation serait tératogène. Les essais réalisés chez l'homme mettent en évidence des modifications hémodynamiques materno-fœtales sans répercussion clinique évidente. Il n'y a pas d'étude évaluant la toxicité à long terme de l'exposition prénatale à la nicotine chez l'homme.*

Conclusion *: Les données actuelles de la science ne permettent pas de conclure ni à l'efficacité ni à l'innocuité des substituts nicotiniques durant la grossesse. De nouvelles études sont nécessaires à ce sujet en tenant compte des problèmes d'observance et de posologies des traitements auxquelles se sont heurtées les études existantes.*

Introduction

La prise en charge du tabagisme pendant la grossesse est au cœur des débats dans la majorité des pays industrialisés. Sa prévalence est estimée à 13% aux USA (1), 17% au Royaume Uni (2), et même à 27,6% au Québec (3).

En France, une enquête transversale, réalisée en 2003 (4), a montré que sur 37% de femmes fumeuses avant la grossesse il en restait 17% au premier trimestre de grossesse, 15 % au deuxième trimestre et de 14 % au troisième trimestre. Dans cette enquête, 63 % des femmes avaient arrêté de fumer du fait de leur grossesse. 85 % au tout début, 10 % au deuxième trimestre et 5 % au troisième trimestre. Deux ans après l'accouchement 20,5 % avaient repris à fumer.

Ces données sont très probablement sous-estimées, puisque le statut tabagique est généralement obtenu par l'auto-déclaration. Fumer pendant la grossesse a une connotation fortement négative dans la société actuelle.

Les complications du tabagisme maternel pendant la grossesse sont nombreuses : fausses couches, placenta prævia, décollement placentaire, prématurité, MFIU (mort fœtale in utéro), mort périnatale, faible poids de naissance, retard de croissance intra-utérin ainsi que mort subite du nourrisson (5).

Une large méta-analyse de 172 essais publiés entre 1959 et 2010 (6) associe le tabagisme pendant la grossesse à l'augmentation du risque des anomalies congénitales telles que les anomalies cardio-vasculaires, musculo-squelettiques et du développement des membres, des fentes labio-palatines ou des malformations du système digestif.

Il a également été suggéré que l'exposition prénatale au tabac était responsable d'une augmentation de la morbidité respiratoire dans l'enfance (7).

Le tabagisme maternel représente un des rares facteurs de risque des complications durant la grossesse qui peut être modifiable. La grossesse semble être le moment propice pour évoquer les modifications du mode de vie, du fait de la forte motivation aux changements ainsi que par la régularité du suivi médical et paramédical.

De nombreux auteurs se sont intéressés aux différentes interventions d'aide au sevrage tabagique et de leur efficacité durant la grossesse.

Les méthodes non pharmacologiques ont une efficacité modérée. Une méta analyse réalisée sur les femmes enceintes qui fument, montre que le taux d'abstinence tabagique a été augmenté de 13 % avec les traitements comportementaux et psycho-sociaux, comparativement à 7% avec les soins habituels. Cette différence significative retrouvée pendant la grossesse n'a pas été confirmée en postpartum (8). Une autre méta analyse estime que l'aide psycho-sociale et comportementale permet de diminuer le taux de tabagisme parmi les femmes enceintes fumeuses de 6 % par rapport à la prise en charge habituelle (RR 0,94 avec IC à 95% 0,92 – 0,95) (9).

Cette faiblesse d'efficacité peut être expliquée par le biais de sélection important. Les femmes enceintes ne réussissant pas à arrêter de fumer par elles-mêmes au début de la grossesse sont probablement plus fortement dépendantes du tabac que les autres. Pour ces femmes notamment, dans la plupart des pays développés, comme l'Australie, la Nouvelle Zélande, les Etats Unis et le Royaume Uni, l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution est recommandée.

En France, la prescription des traitements de substitution nicotinique pendant la grossesse est autorisée depuis 1997. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, il y a un intérêt à cesser de fumer quelque soit le stade de la grossesse (10). La pharmacothérapie est recommandée en cas d'échec des méthodes non pharmacologiques, mais elle peut être utilisée en première intention si la femme n'est pas motivée par l'approche psychologique ou comportementale.

Le traitement par patch nicotinique a démontré son efficacité dans la population générale, du moins à court terme (6 à 12 mois) (11). Une méta-analyse de 111 essais incluant 43000 participants démontre une efficacité pour l'ensemble des traitements de substitution nicotinique. Le risque relatif d'abstinence tabagique sous substitution nicotinique par rapport au groupe contrôle est de 1,58, quelque soit la forme galénique du traitement nicotinique (IC 95% 1,50 à 1,66)(12).

Il semble logique que l'on soit tenté de prescrire ce traitement chez les femmes enceintes. Mais est-il efficace dans cette population particulière ? Et surtout, n'est il pas dangereux pour le fœtus et la mère ?

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue critique de la littérature concernant les données actuelles sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse afin de répondre à la question suivante : avons-nous des arguments suffisants pour prescrire le traitement nicotinique de substitution pendant la grossesse ?

Matériel et méthodes

La recherche bibliographique a concerné les articles internationaux publiés de 1997 à 2012. La lecture des recommandations françaises (HAS et l'ANSM – l'ex-AFSSAPS) et internationales (NICE) a été complétée par la recherche dans la base de données PubMed et dans la revue Cochrane. Les mots clés utilisés ont été : « Pregnancy and nicotine replacement therapy », « pregnancy and transdermal nicotine », « nicotine gum and pregnancy », « grossesse », « traitement nicotinique de substitution ». Seuls les articles basés sur les hauts niveaux de preuve ont été retenus (méta-analyses, revues de littérature et essais randomisés comparatifs). La recherche a été complétée par les références citées dans les articles retrouvés. Le critère de jugement principal retenu concernant l'efficacité était l'abstinence tabagique confirmée par les méthodes biochimiques de référence (le dosage de CO expiré avec comme seuil indiquant le tabagisme les valeurs supérieures ou égales à 8 ppm, le dosage de cotinine plasmatique et/ou urinaire avec comme seuil indiquant le tabagisme les valeurs supérieures ou égales à 10 ng/ml). Concernant la sécurité d'utilisation des traitements de substitution nicotinique, le critère de jugement principal était l'apparition des complications materno-fœtales et périnatales (faible poids de naissance, prématurité, modification des paramètres hémodynamiques materno-fœtaux, mortalité et morbidité périnatale).

Résultats

Efficacité des traitements nicotiniques pendant la grossesse

Cette revue de littérature retient huit études randomisées et quatre méta -analyses étudiant l'efficacité des traitements de substitution nicotinique pendant la grossesse. Parmi les essais, quatre sont contrôlés contre placebo en double aveugle (13–16), les quatre autres essais sont ouverts (17–20).

Les huit essais avaient pour objectif de déterminer l'efficacité du traitement nicotinique de substitution en terme d'abstinence tabagique. L'abstinence tabagique auto-déclarée a été confirmée par les dosages des marqueurs biochimiques de référence, CO expiré et cotinine salivaire, urinaire ou plasmatique. Les seuils retenus pour confirmer l'abstinence sont des seuils habituels (soit 8 ppm pour le CO expiré et 10ng/ml pour la concentration de la cotinine). 2 études (13,17) ont utilisé des seuils de cotinine plus élevés (26 ng/ml pour l'étude de Wisborg et 30 ng/ml pour l'étude de Hegaard). Dans les essais ouverts, le traitement nicotinique (associé ou pas à la thérapie comportementale) a été comparé à la thérapie comportementale seule.

Cinq essais ont utilisé les patchs nicotiniques (13,14,16,18–20), un a utilisé les gommes (15) et dans deux essai les patientes ont eu le choix parmi les patchs, les gommes ou les pastilles (17,19). Les auteurs des études utilisant des patchs ont tous opté pour leur utilisation sur 16 heures. Les dosages des patchs nicotiniques ont été ajustés au niveau de dépendance dans 2 essais (19,20). Les autres auteurs ont choisi les patchs de 15 mg pour toutes les patientes. La durée des traitements allait de 4 à 12 semaines selon les essais. Les échantillons des études ont été sélectionnés parmi les femmes enceintes au 1er et 2eme trimestre qui avaient poursuivi leur tabagisme malgré la grossesse. La taille des échantillons était variable selon les études, allant de 30 (14) à 2050 patientes (16).

Aucun des essais réalisés en double aveugle n'a pu démontrer une augmentation d'abstinence tabagique sous traitement nicotinique *(Tableau 1).*

Dans l'étude de Coleman et al (16), le taux d'abstinence obtenu après les 4 premières semaines de traitement a été supérieur dans le groupe du traitement substitutif (21,3% vs 11,7% ; OR 2,05 avec IC à 95% 1,46 à 2,88) mais la différence n'a pas été significative à l'accouchement.

L'étude de Kapur (14) a du être arrêtée de façon prématurée suite à un problème de mouvements fœtaux chez une des patientes ce qui a fait lever l'aveugle. Il s'agissait d'une patiente du groupe placebo. Le mouvement c'est rapidement normalisé après la reprise du tabagisme. L'anomalie a été attribuée à un syndrome de sevrage. L'examen obstétrical, échographique et le non-stress test étaient normaux.

Deux études ont mis en évidence une augmentation des poids de naissance sous traitement nicotinique. Dans l'essai d'Oncken et al (15), les nouveaux nés du groupe traitement avaient des poids de naissance significativement plus importants que ceux du groupe placebo (poids moyen 3287 +/- 566 g et 2950 +/- 653 g respectivement, p< 0,001). L'âge gestationnel était également plus important dans le groupe traitement (38,9 semaines d'aménorrhée versus 38 semaines d'aménorrhée, p = 0,014). L'incidence de faible poids de naissance (< 2500 g) et de la prématurité (< 37 semaines d'aménorrhée) a

Tableau 1 : Caractéristiques des études randomisées contrôlées en double aveugle

N°	Nom de l'étude	Pays	Schéma de l'étude	Période de recrutement	Participantes	Intervention versus contrôle	Critère de jugement principal	RR (IC 95%)*	Taux d'abstinence groupe intervention (%)	Taux d'abstinence groupe contrôle (%)
1	Wisborg et al (13)	Danemark	Essai contrôlé randomisé	1995-1997	250 femmes enceintes (< 22 SA**) fumant plus de 10 cigarettes par jour	Patchs de 15 mg/16h pendant 8 semaines puis 10 mg/16h pendant 3 semaines (n=124) versus patchs placebo	Abstinence continue auto-déclarée validée par la concentration de la cotinine salivaire < 26 ng/ml 4 semaines avant la date prévue de l'accouchement	1,14 (0,71 à 1,84)	22,6	19,8
2	Kapur et al (14)	Canada	Essai contrôlé randomisé	Non renseigné	30 femmes enceintes (12 à 24 SA) fumant plus de 15 cigarettes par jour	Patchs de 15 mg/16h pendant 8 semaines puis 10 mg/16h 2 semaines et 5 mg/16h pour 2 semaines versus patchs placebo	Abstinence auto-déclarée au second trimestre de grossesse	7,00 (0,4 à 119,4)	23,5	0
3	Oncken et al (15)	USA	Essai contrôlé randomisé	2003-2006	194 femmes enceintes (<26 SA) fumant au moins 1 cigarette par jour	Gommes nicotiniques de 2 mg pendant 6 semaines versus gomme placebo	Abstinence continue durant 7 jours auto-déclarée validée par les mesures du monoxyde de carbone expiré < 8 ppm ***à 32-34 SA	1,21 (0,64 à 2,29)	18	14,9
4	Coleman et al (16)	Royaume Uni	Essai contrôlé randomisé	2007- 2010	1050 femmes enceintes (12 à 24 SA) fumant au moins 5 cigarettes par jour	Patchs de 1(mg/16h durant 4 semaines suivi de 4 semaines supplémentaires en cas d'abstinence	Abstinence auto-déclarée à l'accouchement confirmée par les dosages de la cotinine salivaire < 10 ng/ml et du monoxyde de carbone expiré < 8 ppm	1,26 (0,82 à 1,96)	9,4	7,6

- * Risque relatif d'abstinence tabagique avec intervalle de confiance à 95%
- ** Semaines d'aménorrée
- *** particules par million

été plus faible dans le groupe nicotine comparé au placebo (2% versus 18% p< 0,001 et 7% versus 19% p< 0,02 respectivement). Même si l'essai ne permet pas de conclure à une augmentation des taux d'abstinence, il démontre une réduction significative du nombre journalier de cigarettes fumées et de la concentration sérique de la cotinine chez les patientes ayant utilisé les gommes nicotiniques. Cet essai présente un biais de sélection. L'échantillon était composé d'une population défavorisée, ce qui compromet la validité externe de l'étude.

Ces résultats sont compatibles avec les conclusions de Wisborg et al (13), qui ont déclaré un poids de naissance moyen plus élevé dans le groupe du traitement de substitution nicotinique par rapport au placebo (différence moyenne de 186 g, IC 95% 35 à 336 g).

Dans l'essai de Coleman (16) le poids de naissance, le taux de prématurité et la fréquence de survenue des malformations ont été similaires dans les 2 groupes. Le taux d'accouchement par césarienne a été plus important dans le groupe traitement que dans le groupe placebo (20,7% contre 15,3%).

Les résultats ont été plus concluants pour les essais réalisés selon le protocole ouvert *(Tableau 2)*.

Hegaard et al (17) ont retrouvé un taux d'abstinence plus élevé dans le groupe traitement par rapport au groupe témoin, 7% contre 2,2% (p = 0,004). Il n'y avait pas eu de différence significative de poids de naissance dans les 2 groupes. La randomisation dans cet essai a été basée sur les dates de naissances et les jours de consultation, connus des sages femmes qui recrutaient les sujets. Ceci a pu influencer le recrutement et donc causer un important biais de recrutement. Cette étude ne permet pas de déterminer l'efficacité des substituts nicotiniques de façon indépendante des autres interventions.

Dans l'essai de Hotham et col (18) réalisé en 2006, aucune femme du groupe contrôle n'a été abstinente à la fin de la grossesse contre 15% (soit 3 femmes) du groupe traitement. Il s'agit d'un essai de petite taille, mené sur 40 femmes seulement.

Enfin, Pollak et col (19) ont trouvé les taux de sevrage quasiment trois fois plus élevés dans le groupe des substituts comparé à la thérapie cognitivo-comportementale seule à 7 semaines après randomisation (24% vs 8% p=0,02) et à 38 semaines de grossesse (18% vs 7%, p = 0,04). La différence n'a pas persisté à 3 mois en postpartum. Cependant, cette étude a été arrêtée en raison de survenue plus importante d'effets indésirables graves dans le groupe traitement. Le plus fréquent était l'accouchement prématuré < 37 semaines de gestation. Dans cette étude, 32% des sujets utilisant la substitution nicotinique avaient des antécédents d'accouchement prématuré contre 12% des sujets témoins (p< 0,05). Après l'ajustement de cette covariable, la différence des taux d'accouchement prématuré entre les 2 groupes n'était plus statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence de poids de naissance entre les 2 groupes.

En 2012, El Mohandes et col (20) n'ont pas trouvé de différence significative en terme d'abstinence en faveur du groupe traitement. L'étude a été menée sur une population minoritaire (femmes afro-américaines, 81% des femmes inclues étaient célibataires et 69% sans emploi), ce qui compromet sa validité externe.

4 méta-analyses se sont intéressées au sujet de la substitution nicotinique pendant la grossesse *(Tableau 3)*.

Tableau 2 : caractéristiques des études réalisées selon le protocole ouvert

N°	Nom de l'étude	Pays	Schéma de l'étude	Période de recrutement	Participantes	Intervention versus contrôle	Critère de jugement principal	RR (IC 95%)	Taux d'abstinence intervention (%)	Taux d'abstinence contrôle (%)
1	Hegaard et al (17)	Danemark	Essai quasi randomisé	1996-98	647 femmes enceintes fumeuses	Gomme nicotinique de 2 mg et/ou patch de 15 mg/16h pendant 11 semaines versus conseils simples	L'abstinence auto-déclarée confirmée par les dosages de la cotinine salivaire (< 30 ng/ml) à 37 semaines de grossesse	3,22 (1,40 – 7,39)	7	2,2
2	Hotham et al (18)	Australie	Essai contrôlé randomisé ouvert	Non renseigné	40 femmes enceintes (12 à 28 SA) fumant au moins 15 cigarettes par jour	Patchs de nicotine de 15 mg/16 heures associé à la thérapie cognitivo-comportementa-le pendant 12 semaines comparé qu'à la thérapie seule	Les concentrations de la cotinine salivaire (seuil non renseigné) à la fin de la grossesse	7 (0,39 à 127,3)	15	0
3	Pollak et al (19)	USA	Essai contrôlé randomisé ouvert	2003-2005	181 femmes enceintes (13 à 25 SA) fumant au moins 5 cigarettes par jour	181 femmes enceintes (13 à 25 SA) fumant au moins 5 cigarettes par jour	Abstinence auto-déclarée durant 7 jours validée par les concentrations de la cotinine à 38 semaines de grossesse	2,66 (0,96-7,34)	18	8,5
4	El Mohendes et al (20)	USA	Essai randomisé contrôlé en simple aveugle	Non renseigné	52 femmes enceintes de moins de 30 SA fumeuses actives	Patchs de 14 ou 21 mg/16h pendant 10 semaines associés à la thérapie cognitivo-comportementale versus thérapie seule	Abstinence auto-déclarée depuis la dernière visite confirmée par le dosage de monoxyde de carbone expiré	Non renseigné	19	0

Tableau 3 : Caractéristiques des méta-analyses

Nom de méta-analyse	Nombre des études incluses	Nombre de participants	RR (IC 95%)	RR (IC 95%) études avec placebo	RR (95%) études ouvertes
Lumley et al (9)	3	976	0,94 (0,89 à 1)	Non renseigné	Non renseigné
Coleman et al (21)	5	695	1,63 (0,85 à 3,14)	1,17 (0,83 à 1,65)	7,81 (1,51 à 40,35)
Myung et al (22)	7	1386	1,80 (1,32 à 2,44)	1,25 (0,86 à 1,82)	Non renseigné
Coleman et al (23)	6	1745	1,33 (0,93 à 1,91)	1,20 (0,93 à 1,91)	7,81 (1,51 à 40,35)

En 2009, Lumley et al (9) ont revu 64 essais, pour comparer l'efficacité des diverses interventions de sevrage tabagique. Sur les 64 essais, seulement 3 concernaient le traitement de substitution nicotinique. Une méta-analyse de ces 3 essais n'a pas montré d'effet significatif de son utilisation pendant la grossesse (RR 0,94, IC 95% 0,89 à 1).

En 2011, la méta-analyse de Coleman (21) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des traitements de substitution nicotinique pendant la grossesse. Le critère de jugement principal utilisé était l'abstinence en fin de grossesse ou à l'accouchement, confirmée par marqueurs biochimiques habituels. La sécurité des traitements de substitution était jugée sur le poids moyen de naissance (considéré comme faible si inférieur à 2500 g), sur la prématurité (naissance avant 37 SA) ainsi que sur la présence de morbi-mortalité périnatale avec l'admission en soins intensifs de néonatologie et sur la mort fœtale in utéro. 5 essais ont été retenus, incluant 695 femmes. Les résultats n'ont pas démontré l'efficacité des traitements de substitution nicotinique durant la grossesse. Le risque relatif avec l'IC à 95% pour le sevrage tabagique après l'utilisation des substituts était de 1,63 (0,85 ; 3,14), p= 0,14. Dans les études contrôlées contre placebo, le RR est de 1,17 (0,83 ; 1,65), alors que dans les études comparant les substituts avec la thérapie comportementale le RR est de 7,81 (1,51 ; 40,35). Concernant le poids de naissance moyen, il n'y a pas eu de différence significative dans le groupe des femmes qui utilisaient les substituts nicotiniques. La différence de la survenue des effets indésirables n'était pas statistiquement significative entre les groupes.

Une autre méta-analyse a été effectuée en 2012 par Myung (22). Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des pharmacothérapies (traitement de substitution nicotinique, bupropion et varenicline). Le principal critère de jugement était l'abstinence auto-déclarée confirmée par le dosage des marqueurs du tabagisme habituels. L'analyse finale comprenait 7 études avec un total de 1386 femmes. Il y avait 5 essais contrôlés randomisés, 1 essai quasi contrôlé randomisé et une étude prospective contrôlée observationnelle. Concernant l'efficacité du traitement pharmacologique, la méta-analyse retrouve une différence significative en faveur du traitement avec un RR à 1,80 (95% IC 1,32 – 2,44). Les auteurs fournissent une analyse en sous-groupe qui tient compte de l'utilisation du placebo. Il s'agit de l'analyse des 3 essais randomisés contrôlés contre placebo. Elle montre une absence de différence significative entre le groupe intervention et le groupe placebo (RR 1,25 IC 95% 0,86- 1,82). Ce résultat est concordant avec celui de la méta-analyse de Coleman de 2011.

Une nouvelle revue de Cochrane a été effectuée en 2012 (23), avec comme objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des pharmacothérapies en tant qu'aide au sevrage tabagique pendant la grossesse. La revue comprend 6 essais d'utilisation des substituts nicotiniques incluant 1745 femmes au total. Encore une fois, il n'y a pas de différence statistiquement significative d'abstinence tabagique entre le groupe du traitement et le groupe contrôle (RR 1,33 IC 95 % 0,93 à 1,91). En tenant compte des sous-groupes selon le type d'étude : pour les études randomisées contrôlées contre placebo le RR est de 1,20, IC 95% 0,93 à 1,56 ; pour les études randomisées sans placebo le RR est de 7,81, IC 95% 1,51 à 40,35. Il n'y a pas de différence significative en terme de survenue des effets secondaires parmi les groupes (fausse couche, MFIU, prématurité, faible et très faible poids de naissance, admission aux soins intensifs de néonatologie, ou mort en période néonatale).

Les auteurs de toutes ces études ont été confrontés à un important manque d'observance. Dans l'essai de Hotham et col (18) 5 femmes seulement du groupe traitement ont terminé le protocole, soit 20%. Dans celui de Wisborg et al (13) 17% des participantes dans le groupe traitement ont utilisé tous les patchs de 15 mg et 11% tous les patchs de 10 mg. Dans le groupe placebo, les chiffres étaient respectivement de 8 et 7%. Dans l'essai de Coleman (16) seulement 7,2% des femmes du groupe traitement et 2,8% du groupe placebo ont poursuivi le traitement au-delà de 4 semaines.

Sécurité d'utilisation des traitements nicotiniques pendant la grossesse

Pendant la grossesse et l'allaitement, chez une femme qui fume ou utilise le traitement nicotinique de substitution, la nicotine traverse le placenta et se retrouve dans le sang fœtal, le liquide amniotique et dans le lait maternel.

De nombreuses études animales démontrent la toxicité de la nicotine durant le développement embryonnaire et fœtal. Les organes les plus touchés semblent être le système nerveux, les poumons et le pancréas mais également la fertilité et la croissance globale.

La revue de littérature de Pauly et Slotkin (24–26) suggère que l'exposition prénatale à la nicotine contribue à l'anxiété, l'hyperactivité et aux troubles cognitifs dans la descendance. En effet, la surexposition anténatale à la nicotine serait responsable des changements des récepteurs acétyl-cholinergique nicotiniques. Par ce biais, l'expression des neurotransmetteurs serait modifiée à son tour. La trajectoire du développement cérébral fœtal serait ainsi profondément modifiée avec des conséquences non seulement à la naissance mais également plus tard dans la vie.

Dans une étude comparative Huang et col (27) ont traité les rongeurs 2 fois par jour par des doses différentes de nicotine (0,25, 1,5 et 3 mg/kg) du J1 à J8 après la naissance (ce qui correspond au 3e trimestre de grossesse chez l'humain). Cela s'est traduit par une régulation positive des sites de liaison des récepteurs acétyl-cholinérgiques nicotiniques dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus. Le gain de poids du corps a été réduit de façon significative (et ceci avec les 3 doses de nicotine). Cette réduction était dose dépendante.

Les études sur l'animal suggèrent, que l'exposition fœtale à la nicotine serait à l'origine de l'obésité, du diabète de type 2 et l'hypertension artérielle. L'exposition prénatale à la nicotine chez les rats est responsable des modifications structurelles mitochondriales, de l'augmentation de l'apoptose et de la diminution de la prolifération des cellules pancréatiques. La perte permanente des cellules béta qui en résulte pourrait expliquer les dysglycémies observées chez les jeunes rongeurs exposés à la nicotine in utéro (28). L'exposition maternelle à la nicotine durant la grossesse et la lactation chez les rats est également responsable d'une augmentation de l'adiposité et du poids corporel. Elle altère la composition du tissu adipeux péri vasculaire ce qui serait responsable de l'élévation de la tension artérielle (29).

L'hypoplasie pulmonaire a été retrouvée chez les descendants des animaux exposés à la nicotine pendant la gestation. Son apparition serait due aux interactions de la nicotine avec les récepteurs cholinergiques nicotiniques de type alpha 7, présents sur de nombreuses cellules pulmonaires en développement (30).

Chez le rat normal une hypoxie entraîne une libération massive des catécholamines par les surrénales, responsable d'une stimulation cardiaque et donc d'une augmentation du débit sanguin cérébral. Les rats exposés à la nicotine in utéro ont une réponse catécholaminique à l'hypoxie réduite, ce qui augmente potentiellement leur vulnérabilité à l'hypoxie (31). L'exposition nicotinique pourrait, par ce mécanisme, être impliquée dans la survenue du syndrome de mort subite du nourrisson.

Dans l'étude de Holloway et al en 2006 (32), l'exposition fœtale et néonatale à la nicotine chez les rats a résulté dans la diminution de la fertilité, la dysrégulation de la stéroidogénèse ovarienne et l'altération de la dynamique folliculaire chez la descendance femelle.

Malheureusement, nous ne savons pas si les résultats des études sur l'animal peuvent être superposés à l'homme. D'une part le nombre des schémas utilisés dans ces essais est trop important, d'autre part l'effet de dose de la nicotine est différent.

Contrairement aux études animales, il existe peu d'études examinant les conséquences néfastes de la nicotine sur le développement humain. La plupart de ces études s'intéressent aux effets à court terme et concernent des petits effectifs *(Tableau 4)*.

En 1996, une étude d'Oncken (33) a comparé l'utilisation des gommes de 2 mg à la poursuite du tabagisme chez 29 femmes enceintes (24 à 36 SA), fumant plus de 10 cigarettes par jour pendant 5 jours. Le but de cette étude randomisée était d'évaluer la sécurité à court terme d'utilisation de la gomme de nicotine. Aucune modification hémodynamique n'a été mise en évidence chez la mère ou le foetus. Les concentrations plasmatiques en nicotine et cotinine ont diminué de façon statistiquement significative chez les femmes qui utilisaient les gommes.

En 1997 le même auteur a réalisé une étude randomisée portant sur 15 femmes enceintes de 24 à 36 semaines d'aménorrhée fumant plus de 15 cigarettes par jour (34). Ces femmes ont utilisé des patchs de 21 mg pendant 8 heures en comparaison croisée avec le tabagisme à volonté pendant la même durée. L'utilisation du patch au cours de cette courte période de 8 heures a été accompagnée par une augmentation du rythme cardiaque maternel, d'une légère augmentation de la résistance de l'artère utérine et une légère diminution de l'indice de résistance de l'artère cérébrale moyenne (signe indirecte de l'hypoxie fœtale). Les mêmes modifications ont été retrouvées chez les femmes fumant à volonté, sans qu'il y ait de différence significative entre les 2 groupes. Le bien être fœtal global n'a pas été mesuré. Les concentrations de nicotine obtenues avec le patch correspondent aux concentrations apportées en fumant 1 cigarette par heure

Tableau 4 : Caractéristiques des études traitant de la sécurité des traitements nicotiniques de substitution chez l'homme

N°	Nom de l'étude	Année de l'étude	Schéma de l'étude	Participantes	Paramètres étudiés	Résultats
1	Oncken et al (33)	1996	Etude randomisée comparant l'utilisation des gommes nicotiniques de 2 mg au tabagisme à volonté pendant 5 jours	29 femmes enceintes (24 à 36 semaines d'aménorrhée) fumant plus de 10 cigarettes par jour	Fréquence cardiaque et tension artérielle maternelle, fréquence cardiaque fœtale, indice de résistance de l'artère utérine et ombilicale	Absence de modifications
2	Oncken et al (34)	1997	Etude randomisée comparant l'utilisation des patchs de 21 mg au tabagisme à volonté pendant 8 heures	15 femmes enceintes (24 à 36 SA) fumant plus de 15 cigarettes par jour	Fréquence cardiaque maternelle, indice de résistance de l'artère utérine et cérébrale moyenne,	Modifications comparables dans le groupe intervention et contrôle
3	Wright et al (35)	1997	Etude observationnelle de l'utilisation des patchs nicotiniques de 21 mg pendant 6 heures	6 femmes enceintes (27 à 38 SA)	Fréquence cardiaque et tension artérielle maternelle, rythme cardiaque fœtal, indice de résistance de l'artère ombilicale	Absence de modifications
4	Ogburn et al (36)	1999	Etude comparant l'utilisation des patchs de 22 mg au tabagisme libre pendant 4 jours	21 femmes enceintes (3e trimestre de grossesse)	Rythme cardiaque fœtal, réactivité foetale	Diminution du rythme cardiaque fœtal sous traitement (142 +/- 7,6 vs 135,8 +/-7,3, p= 0,017)
5	Schroeder et al (37)	2002	Etude observationnelle de l'utilisation de patchs de 22 mg pendant 8 semaines de traitement	Les participantes de l'étude d'Ogburn et al ayant terminé le protocole de traitement de 8 semaines	Croissance fœtale, tests fœtaux de non stress, morbidité périnatale	3 enfants ont présenté une morbidité à la naissance (1 transposition des gros vaisseaux, 1 détresse respiratoire modérée, 1 encéphalopathie hypoxique)
6	Morales et al (38)	2006	Etude observationnelle rétrospective de la cohorte danoise de naissances	250 femmes utilisant les substituts nicotiniques, 16812 fumeuses, 55915 non fumeuses	Survenue des anomalies congénitales liées au tabagisme ou à l'utilisation du traitement de substitution nicotinique	RR de survenue de malformations congénitales dans le groupe du traitement de substitution comparé aux non fumeuses de 1,61 IC 95% 1,01 à 2,58)
7	Strandberg-Larsen (40)	2008	Etude observationnelle prospective de la cohorte danoise de naissances	87032 grossesses	Survenue de mort fœtale in utéro (mort fœtale après 20 semaines de grossesse) liée à l'utilisation du tabac ou des substituts	RR de survenue de mort fœtale in utéro avec les traitements nicotiniques comparé aux non fumeuses de 0,75 (IC 95% 0,37 à 1,15)

La même année, une étude prospective de Wright et al a observé 6 femmes, enceintes de 27 à 38 semaines d'aménorrhée et leurs fœtus. Les femmes ont appliqué un patch de 21 mg de nicotine pendant 6 heures, suite à une journée d'abstinence tabagique (35). Cette étude n'a pas observé de modification de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle maternelle, du rythme cardiaque fœtal ni des résistances de l'artère ombilicale.

En 1999, dans l'étude d'Ogburn (36), 21 femmes enceintes (au 3e trimestre de grossesse) ont utilisé des patchs de nicotine de 22 mg pendant 4 jours. Les paramètres hémodynamiques materno-fœtaux ont été étudiés pendant la période de tabagisme libre et pendant l'utilisation des patchs. Une diminution du rythme cardiaque fœtal significative a été retrouvée chez les patientes utilisant les substituts par rapport à celles qui ont continué de fumer. Cette diminution, même statistiquement significative, était trop faible pour avoir une expression clinique (142+/-7,6 → 135,8 +/- 7,3 battements par minute ; p= 0,017). Il n'y a pas eu de différence dans la vitesse du flux sanguin ni dans la réactivité fœtale. Les concentrations de nicotine obtenues après l'utilisation du patch étaient similaires à celles dues au tabagisme à volonté.

Schroeder et al (37) ont étudié les paramètres hémodynamiques des 21 femmes incluses dans l'étude d'Ogburn qui ont continué l'utilisation des patchs. 8 femmes seulement ont utilisé les patchs pendant 8 semaines comme prévu par le protocole, 5 femmes ont arrêté suite à des problèmes cutanés à l'endroit de l'application du patch, 8 ont arrêté suite à la rechute du tabagisme. Les auteurs n'ont pas trouvé d'anomalie de la croissance fœtale ni d'anomalie des tests fœtaux de stress pendant la période d'utilisation des patchs. Trois enfants ont présenté une morbidité sévère à la naissance (dont un une encéphalopathie hypoxique responsable d'asystolie fœtale, le deuxième une transposition des gros vaisseaux non attribué au traitement, et le troisième une détresse respiratoire modérée). La part de responsabilité du tabagisme maternel, de la substitution nicotinique ou d'autres facteurs n'a pas pu être identifiée.

Ces études présentent plusieurs biais: absence de comparaison au placebo, faible taille, faible observance, suivi court.

2 études observationnelles danoises de grandes tailles complètent la liste.

Une étude rétrospective a été réalisée par Morales en 2006 (38) au sujet de la sécurité d'utilisation des substituts nicotiniques pendant la grossesse. Cette étude a utilisé les données de la cohorte nationale danoise de naissances. L'objectif était d'examiner la prévalence des malformations congénitales chez les nouveau-nés des femmes ayant utilisé les traitements de substitution nicotinique durant le premier trimestre de leur grossesse (n= 250) par rapport aux femmes qui se sont déclarées fumeuses (n= 16812) et aux femmes ne fumant pas (n= 55915). La prévalence globale des malformations était comparable entre le groupe des fumeuses et celui des non fumeuses (5,0% vs 4,9%). Mais, 19 malformations sont rapportées chez les femmes fumeuses utilisant des substituts nicotiniques (soit une prévalence de 7,6%). Comparé aux non fumeuses ceci représente un risque relatif global de 1,61 (IC 95% 1,01 à 2,58). Parmi ces malformations, 14 correspondent aux malformations musculo-squelettiques, ce qui représente un RR de 2,63 (1,53- 4,52).

Cette étude a motivé l'AFSSAPS à réunir un groupe d'experts en 2006 (39). Après analyse, l'AFSSAPS ne retient pas l'augmentation du risque annoncé par l'étude de Morales devant l'existence de nombreux biais.

Une autre étude nationale danoise sur la cohorte de naissance nationale (40), cette fois ci prospective, a évalué 87 032 grossesses. Le but était de déterminer le risque de mort fœtale in utéro (mort fœtale après 20 semaines de gestation) chez les utilisatrices des traitements de substitution nicotinique associés ou pas au tabac, les fumeuses et les

femmes non–fumeuses. Le tabagisme pendant la grossesse a été associé à un risque accru de mort fœtale in utéro (RR 1,46 (IC 95% = 1,17 à 1,82). L'utilisation de substituts nicotiniques, que ça soit seule ou bien en association au tabac, n'a pas augmenté le risque de mort fœtale in utéro (traitements nicotiniques seuls RR 0,75 IC 95% 0,37 – 1,15 ; traitements nicotiniques + tabac RR 0,83 IC 95% 0,34 – 2).

Discussion

Les recommandations des pays industrialisés dans le domaine de substitution nicotinique chez les femmes enceintes sont essentiellement basées sur l'hypothèse, que l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution est moins néfaste que le tabagisme lui-même. Elle permettrait d'écarter les autres substances toxiques contenues dans la cigarette.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve scientifique de l'efficacité du traitement nicotinique de substitution durant la grossesse dans la littérature. Trois études évoquent une éventuelle efficacité (17–19), mais elles ont été réalisées selon un protocole ouvert, ce qui a pu influencer les résultats. Pour l'une d'entre elles l'efficacité retrouvée pendant la grossesse a disparu à 3 mois de postpartum (19). Pour la seconde (17), l'efficacité ne peut pas être attribuée aux substituts, puisque le traitement de substitution faisait partie d'un traitement multimodal. La troisième a été effectuée sur un échantillon de petite taille.

4 méta-analyses récentes réalisées sur ce sujet ne démontrent pas d'augmentation de l'abstinence tabagique avec les traitements nicotiniques de substitution.

Quant à la sécurité de ces produits, les études conduites sur l'animal émettent des doutes concernant leur innocuité. Il s'agit notamment de la neuro-tératogénicité, du développement pulmonaire fœtal anormal, des effets métaboliques et du risque de survenue du syndrome de mort subite du nourrisson. Cependant, les résultats apportés par ces études sont difficilement extrapolables sur l'homme.

Peu d'études ont été réalisées chez l'homme. La plupart ne s'intéressent qu'aux effets à court terme, durant le 3e trimestre de grossesse et chez des fortes fumeuses (> 20 cigarettes par jour). Dans l'ensemble, les patchs et les gommes nicotiniques ont des effets mesurables sur l'hémodynamique maternelle et fœtale. Ces effets sont faibles et ne semblent pas avoir de conséquences cliniques sur la santé de la mère ou du fœtus. Il n'y a pas de données concernant les femmes exposées en début de grossesse.

2 études ont démontré une augmentation significative du poids de naissance (13,15). Ces études n'ont pas permis de démontrer l'efficacité des substituts nicotiniques en terme d'abstinence tabagique. Or, elles mettent en évidence une diminution des valeurs de cotinine et de nicotine. Il s'agit ici d'une éventuelle piste à explorer.

Pourquoi les résultats du traitement nicotinique de substitution sont si décevants chez les femmes enceintes?

Durant le premier trimestre de grossesse, de nombreuses femmes arrêtent de fumer. Par conséquent, celles qui n'y arrivent pas et qui optent pour les substituts nicotiniques sont fortement dépendantes à la nicotine ce qui constitue un important biais de sélection.

Certains auteurs suggèrent que le métabolisme de la cotinine et de la nicotine est augmenté pendant la grossesse. Il faudrait donc utiliser des doses plus fortes pour obtenir la même efficacité que dans la population générale. Dempsey et al (41) ont étudié le métabolisme de la cotinine chez 10 femmes enceintes fumeuses en bonne santé après l'administration intraveineuse de nicotine. Il a trouvé que la nicotine et la cotinine sont métabolisées plus rapidement pendant la grossesse qu'en postpartum (de 60 et 140% respectivement soit une clairance moyenne de nicotine de 26 ml//kg/min pendant la grossesse et 16 ml/kg/min en postpartum et une clairance moyenne de cotinine de 1,5 ml/kg/min pendant la grossesse et 0,5 ml/kg/min en postpartum). Ainsi la demi-vie de la cotinine est de seulement 9 h pendant la grossesse contre 17h en postpartum. Nous ne savons pas à partir de quel moment de la grossesse le métabolisme de la nicotine s'accélère.

L'absence de résultats peut également être due à une très faible observance des participantes. Pourtant, certains essais ont démontré un intérêt pour les substituts, notamment chez les femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour. Une étude prospective réalisée en Angleterre a démontré que 44,7% des fumeuses souhaitant arrêter ont exprimé leur intérêt pour le traitement nicotinique de substitution (42). Dans une autre étude britannique (43) réalisée sous forme de questionnaire auprès de 145 femmes enceintes au 3e trimestre de grossesse, 68% des femmes souhaitant arrêter accepteraient le traitement de substitution nicotinique.

Concernant les causes de cette faible observance, peu d'études s'y sont intéressées. Dans l'étude de Hotham (18), dans le groupe traitement, seulement 25% des femmes (soit 5 femmes) ont fini leur protocole de traitement. 5 femmes ont arrêté l'utilisation à cause de l'apparition des effets secondaires (éruption cutanée, angoisse, nausée, exacerbation de la dépression postnatale lors de la précédente grossesse). D'autres études ont recensé des effets secondaires similaires (démangeaisons au point d'application, céphalées, réveils nocturnes, nausées et inconfort abdominal) (36). Il semble important de noter, que dans l'ensemble des études analysées, la cigarette a été interdite pendant toute la durée de la substitution nicotinique. Ceci a pu décourager les participantes et les faire abandonner le traitement de façon prématurée.

Quelles sont les pratiques actuelles concernant la prescription des traitements de substitution nicotinique pendant la grossesse?

Concernant les pratiques médicales, dans une étude réalisée au Royaume Uni en 2005 (44) auprès de 368 généralistes, on constate qu'environ 27% prescrivent des traitements nicotiniques de substitution aux femmes enceintes qui fument. 62% des médecins interrogés considèrent que les substituts pourraient être efficaces dans cette population. 70% les considèrent comme moins dangereux que la poursuite du tabagisme. La tendance à ne pas prescrire s'explique principalement par le manque de connaissances sur leur utilisation durant la grossesse.

Dans une autre étude réalisée auprès des praticiens (obstétriciens et gynécologues à Ohio), 26% des médecins interrogés prescrivent régulièrement des substituts nicotiniques

(45). 62% se disent incertains en ce qui concerne l'efficacité des substituts pendant la grossesse. Parmi les raisons qui empêchent les médecins de prescrire les substituts nicotiniques, la majorité évoquent le manque d'études réalisées durant la grossesse.

En France, l'enquête de l'assurance maladie des professions indépendantes de l'Ile de France (4) dévoile les données suivantes :

- 20% des femmes déclarent avoir eu l'écoute et les conseils du corps médical lors du sevrage tabagique (13% par le médecin généraliste, 3% par le gynéco-obstétricien, 3% par la sage femme, 1,5% par un suivi dans une maternité sans tabac avec consultation de tabacologie).
- 3,5% des femmes ont bénéficié de substituts nicotiniques

Nous pouvons nous interroger sur les raisons d'une telle faiblesse d'intérêt au sujet de la substitution nicotinique pendant la grossesse de la part du corps médical français.

Quelle prise en charge doit-on proposer aux femmes enceintes qui souhaitent arrêter de fumer ?

Nous avons pu voir dans ce travail, que le tabagisme maternel pendant la grossesse était un problème réel. Les solutions pour y répondre sont malheureusement peu nombreuses. L'efficacité des thérapies de soutien est démontrée, mais très faible.
Les alternatives pharmacologiques au traitement de substitution nicotinique sont inexistantes. Nous pouvons citer deux médicaments de sevrage tabagique utilisés dans la population générale : le bupropion et la varenicline. Le bupropion, n'est pas utilisé chez la femme enceinte en France. Selon les recommandations de Haute Autorité de Santé son utilisation est déconseillée pendant la grossesse. Il existe des données recueillies sur un registre américain mis en place en 1997 par le laboratoire pharmaceutique fabriquant, qui ne suggèrent pas que le bubropion soit tératogène pendant la grossesse (10). Cependant, d'autres études (46) démontrent une augmentation de survenue d'accouchements prématurés et d'avortements thérapeutiques chez les femmes utilisant le bupropion. Chez les femmes incluses dans ces études, le bupropion était utilisé comme antidépresseur et pas comme traitement de sevrage tabagique.
La varenicline, n'a pas été testé chez la femme enceinte. Or, pour ces deux drogues les effets secondaires sont bien connus et n'encouragent pas leur utilisation durant la grossesse.
Les méthodes alternatives, telles que l'hypnose, l'homéopathie ou l'acupuncture, n'ont pas été validées.
Le traitement nicotinique de substitution est une solution intéressante. Malheureusement nous manquons de preuve scientifique d'efficacité et d'innocuité des substituts nicotiniques chez la femme enceinte. Cependant, les résultats concluants apportés par les études ouvertes sont encourageants. De même, certaines études mettent en évidence une réduction du tabagisme, même si l'abstinence totale n'est pas atteinte. Il serait peut être intéressant d'ajuster les objectifs. Est-ce qu'une réduction de risque ne serait pas tout aussi acceptable, si le sevrage est impossible ?

Thèse soutenue par : Alexandra Matuskova

Titre : Quelle place pour l'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse en médecine générale ?

Conclusion

Le tabagisme maternel représente un enjeu majeur de santé publique. Ses effets néfastes sur la santé maternelle et fœtale sont bien connus. Le traitement nicotinique de substitution fait partie de l'arsenal thérapeutique recommandé par les autorités de santé, notamment en cas d'échec des méthodes non pharmacologiques. Pourtant, son utilisation pendant la grossesse crée la polémique.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'efficacité et la sécurité d'utilisation des traitements nicotiniques de substitution pendant la grossesse, en réalisant une revue critique de la littérature.

La revue de littérature a porté sur les articles internationaux de haut niveau de preuve publiés entre 1997 et 2012. L'efficacité des substituts nicotiniques a été jugée sur l'abstinence tabagique. Leur sécurité a été jugée sur la morbi-mortalité périnatale.

Ce travail permet de tirer les conclusions suivantes.

Concernant la sécurité des substituts nicotiniques, peu d'études ont été réalisées chez l'Homme. La plupart ne s'intéressent qu'aux effets à court terme, durant le 3e trimestre de grossesse et chez des fortes fumeuses. Même si les essais mettent en évidence des modifications hémodynamiques, celles-ci n'ont pas de répercussion clinique évidente. Il n'y a pas d'étude évaluant la toxicité à long terme de l'exposition anténatale à la nicotine. Il n'y a pas non plus de données concernant les femmes exposées en début de grossesse.
Cependant, les études animales démontrent les effets tératogènes lors d'utilisation de la nicotine pendant la gestation. Il s'agit notamment de la neuro-tératogénicité, du développement pulmonaire fœtal anormal, des effets métaboliques et du risque de survenue du syndrome de mort subite du nourrisson. Les résultats apportés par ces études sont difficilement extrapolables à l'homme.

Aucun des essais publiés jusqu'à présent n'a permis de démontrer l'efficacité des traitements nicotiniques de substitution durant la grossesse. Plusieurs paramètres peuvent expliquer ce manque de résultat. L'observance des participantes aux essais est extrêmement faible. Les doses de substitution utilisées ne sont probablement pas ajustées à la grossesse et ses particularités hémodynamiques. Les femmes qui continuent de fumer pendant la grossesse sont les plus dépendantes de la nicotine ce qui constitue un biais de sélection dans le choix des participantes.

Pour trancher en faveur de l'utilisation des substituts nicotiniques durant la grossesse, d'autres études randomisées de puissance suffisante et utilisant des doses de nicotine appropriées sont nécessaires, et à condition d'améliorer l'observance des patientes.

En attendant, il paraît prudent d'utiliser les méthodes comportementales dont l'efficacité, même modérée, a été démontrée. De plus, il est important de réaliser des études examinant la sécurité à long terme de l'utilisation de ces produits pendant la grossesse. Il serait intéressant de tenir compte des données de pharmacovigilance, vu le recul de 15 ans que nous avons depuis l'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 06/05/2013.

Le Doyen

J.P Romanet

Professeur

Pr. Jean-Paul ROMANET
Doyen UFR Médecine
Université Joseph Fourier

Le président de la thèse

M. Dematteis

Professeur

CHU de GRENOBLE
Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
Médecine Légale - Addictologie
Professeur Maurice DEMATTEIS

Bibliographie

1. Allen AM, Dietz PM, Tong VT, England L, Prince CB. Prenatal smoking prevalence ascertained from two population-based data sources: birth certificates and PRAMS questionnaires, 2004. Public Health Rep. 2008 Oct;123(5):586–92.

2. NICE, PH 26 How to stop smoking in pregnancy and following childbirth, 2010, http://guidance.nice.org.uk/PH26

3. Guyon, L., Chayer, L., Audet, C., April, N., & De Koninck, M. Prévention du tabagisme chez les femmes enceintes, 2008, http:// www. inspq.qc.cainspq.qc.ca

4. Blanchon B, Parmentier M, Colau J-C, Dautzenberg B, Blum-Boisgard C. [Smoking and pregnancy: survey among women enrolled in an independent worker insurance program]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Feb;33(1 Pt 1):21–9.

5. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. Toxicol. Sci. 2010 Aug;116(2):364–74.

6. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. Hum. Reprod. Update. 2011 Oct;17(5):589–604.

7. Milner AD, Rao H, Greenough A. The effects of antenatal smoking on lung function and respiratory symptoms in infants and children. Early Hum. Dev. 2007 Nov;83(11):707–11.

8. FIORE M. Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update. 2008.

9. 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)

10. Conférence de consensus grossesse et tabac, Lille 7 et 8 octobre 2004.
Texte des recommandations (version longue) J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2005;34
Hors série 1:3S21-3S44.

11. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cited 2013 Jan 15].

12. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: The Cochrane Collaboration, Stead LF, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2013 Jan 23].

13. 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.

14. Kapur B, Hackman R, Selby P, Klein J, Koren G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. Current Therapeutic Research. 2001 Apr;62(4):274–8.

15. Oncken C, Dornelas E, Greene J, Sankey H, Glasmann A, Feinn R, et al. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Oct;112(4):859–67.

16. 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.

17. Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, Wachmann H, Ottesen B. Multimodal intervention raises smoking cessation rate during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Sep;82(9):813–9.

18. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. Addict Behav. 2006 Apr;31(4):641–8.

19. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. Am J Prev Med. 2007 Oct;33(4):297–305.

20. El-Mohandes AAE, Windsor R, Tan S, Perry DC, Gantz MG, Kiely M. A Randomized Clinical Trial of Trans-Dermal Nicotine Replacement in Pregnant African-American Smokers. Maternal and Child Health Journal [Internet]. 2012 Jul 4 [cited 2013 Mar 20];

21. Coleman T, Chamberlain C, Cooper S, Leonardi-Bee J. Efficacy and safety of nicotine replacement therapy for smoking cessation in pregnancy: systematic review and meta-analysis. Addiction. 2011 Jan;106(1):52–61.

22. Myung S-K, Ju W, Jung H-S, Park C-H, Oh S-W, Seo H, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation among pregnant smokers: a meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2012 Aug;119(9):1029–39.

23. Coleman T, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. In: The Cochrane Collaboration, Coleman T, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2013 Mar 27].

24. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. Acta Paediatrica. 2008 Oct;97(10):1331–7.

25. Slotkin TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? Neurotoxicol Teratol. 2008 Feb;30(1):1–19.

26. Zhu J, Zhang X, Xu Y, Spencer TJ, Biederman J, Bhide PG. Prenatal Nicotine Exposure Mouse Model Showing Hyperactivity, Reduced Cingulate Cortex Volume, Reduced Dopamine Turnover, and Responsiveness to Oral Methylphenidate Treatment. Journal of Neuroscience. 2012 Jul 4;32(27):9410–8.

27. Huang LZ, Liu X, Griffith WH, Winzer-Serhan UH. Chronic neonatal nicotine increases anxiety but does not impair cognition in adult rats. Behavioral Neuroscience. 2007;121(6):1342–52.

28. Bruin JE, Gerstein HC, Morrison KM, Holloway AC. Increased pancreatic beta-cell apoptosis following fetal and neonatal exposure to nicotine is mediated via the mitochondria. Toxicol. Sci. 2008 Jun;103(2):362–70.

29. Gao Y-J, Holloway AC, Su L-Y, Takemori K, Lu C, Lee RMKW. Effects of fetal and neonatal exposure to nicotine on blood pressure and perivascular adipose tissue function in adult life. Eur. J. Pharmacol. 2008 Aug 20;590(1-3):264–8.

30. Maritz GS. Are nicotine replacement therapy, varenicline or bupropion options for pregnant mothers to quit smoking? Effects on the respiratory system of the offspring. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2009 Aug 25;3(4):193–210.

31. Benowitz N, Dempsey D. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. Nicotine & Tobacco Research. 2004 Apr;6:189–202.

32. Holloway AC, Kellenberger LD, Petrik JJ. Fetal and neonatal exposure to nicotine disrupts ovarian function and fertility in adult female rats. Endocrine. 2006 Oct;30(2):213–6.

33. Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. Clin. Pharmacol. Ther. 1996 Jun;59(6):654–61.

34. Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. Obstet Gynecol. 1997 Oct;90(4 Pt 1):569–74.

35. Wright LN, Thorp JM Jr, Kuller JA, Shrewsbury RP, Ananth C, Hartmann K. Transdermal nicotine replacement in pregnancy: maternal pharmacokinetics and fetal effects. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997 May;176(5):1090–4.

36. Ogburn PL Jr, Hurt RD, Croghan IT, Schroeder DR, Ramin KD, Offord KP, et al. Nicotine patch use in pregnant smokers: nicotine and cotinine levels and fetal effects. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999 Sep;181(3):736–43.

37. Schroeder DR, Ogburn PL Jr, Hurt RD, Croghan IT, Ramin KD, Offord KP, et al. Nicotine patch use in pregnant smokers: smoking abstinence and delivery outcomes. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2002 Feb;11(2):100–7.

38. Morales-Suárez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. Obstet Gynecol. 2006 Jan;107(1):51–7.

39. Utilisation des Traitements de Substitution Nicotinique (TSN) chez les femmes enceintes -- Communiqué- point presse- Afssaps- octobre 2006.

40. Strandberg-Larsen K, Tinggaard M, Nybo Andersen A-M, Olsen J, Grønbaek M. Use of nicotine replacement therapy during pregnancy and stillbirth: a cohort study. BJOG. 2008 Oct;115(11):1405–10.

41. 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.

42. Ussher M, West R. Interest in nicotine replacement therapy among pregnant smokers. Tob Control. 2003 Mar;12(1):108–9.

43. Griffiths AN, Woolley JL, Avasarala S, Roy M, Wiener JJ. Survey of antenatal women's knowledge of maternal and fetal risks of tobacco smoking and acceptability of nicotine replacement products in pregnancy. Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005 Jan;25(5):432–4.

44. Herbert R, Coleman T, Britton J. U.K. general practitioners' beliefs, attitudes, and reported prescribing of nicotine replacement therapy in pregnancy. Nicotine Tob. Res. 2005 Aug;7(4):541–6.

45. Price JH, Jordan TR, Dake JA. Obstetricians and gynecologists' perceptions and use of nicotine replacement therapy. J Community Health. 2006 Jun;31(3):160–75.

46. Rore C, Brace V, Danielian P, Williams D. Smoking cessation in pregnancy. Expert Opin Drug Saf. 2008 Nov;7(6):727–37.