

Sécurité de la thérapie de remplacement de nicotine pendant la grossesse

Laura Nunez

UMF Notre Dame

Tuteur: Dr Charles Pless

Conflit d'intérêt

Aucun.

Introduction

Au Canada 20%-25% des femmes enceintes continuent à fumer pendant leur grossesse.

Guides de la SOGC arrêt tabagique pendant la grossesse 2017:

- ❖ Les interventions psycho socio-comportementales doivent être considérées en première ligne (IA)
- ❖ La thérapie de remplacement de nicotine (TRN) PEUT être utilisée lorsque les interventions psycho socio-comportementales échouent (IA)
- ❖ Les formes intermittentes (gomme, pastilles, spray nasal) sont préférables aux patchs. Cependant, si le patch est utilisé, la patiente peut l'enlever la nuit.
- ❖ La TRN doit être arrêté si la patiente continue à fumer.

Question PICO

Est-ce que la thérapie de remplacement de nicotine pendant la grossesse est sécuritaire?

P: Femmes enceintes qui fument.

I: Exposition à la thérapie de remplacement de nicotine pendant la grossesse.

C: Pas d'exposition à la thérapie de remplacement de nicotine, placebo.

O: Risque foetal-enfant : avortement spontané, mort foétale, mort à la naissance, prématurité, faible poids à la naissance (<2500 g)

Inclusion: Essai clinique randomisé (ECR)

Exclusion: Cigarette électronique. Autre type d'étude

Stratégie de recherche

- 1) Tobacco use cessation devices [MESH] AND Pregnancy [MESH]: 108 articles
- 2) Nicotine replacement therapy AND Pregnancy (Mots clés): 278 articles
- 3) Nicotine patches AND Pregnancy: 2 articles de plus trouvés
- 4) Nicotine inhaler AND Pregnancy: 1 article de plus trouvé

*Les mots clés suivants n'ont pas donné plus d'articles pertinents: Nicotine gum, nicorette, nicotine lozenge, safety, adverse event, adverse effect, congenital malformation, low birth weight, birth weight, stillbirth, preterm, congenital malformation(s), pregnancy complications

Stratégie de recherche

386 articles trouvés



100 abstracts lus



26 articles lus



9 articles retenus

5 Essais cliniques contrôlés

2 Essais cliniques non contrôlés

1 Cochrane

1 Méta-Analyse

286 articles éliminés après avoir lu le titre car duplication, non fait avec femmes enceinte, bupropion, varenicline, ENDS ou cigarette électronique

Articles éliminés: Objectif efficacité et non sécurité
Revue type narrative ou opinion d'expert, guides de pratique

2 Études randomisées éliminées car pas de contrôle placebo

5 ECR contrôlés inclus

Article 1. Am J Obstet Gynecol MFM. 2019

Original Research

Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers

Cheryl Oncken MD, MPH ^{a, b}  , Ellen A. Dornelas PhD ^{a, d}, Chia-Ling Kuo PhD ^c, Heather Z. Sankey MD, MEd ^e, Henry R. Kranzler MD ^f, Erin L. Mead PhD ^a, Sheila D. Thurlow RN, MSN ^a

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.006>

[Get rights and content](#)

Article 1. Am J Obstet Gynecol MFM. 2019

Type d'étude	Essai clinique randomisé. Double insu
Place et date	Etats Unis- 2019
N et duration	N: 137 6 semaines (plus 6 semaines de sevrage juste si abstinente)
Population	Femmes enceintes T2 qui fument ≥ 5 cigarettes DIE. Exclusion maladie psy instable, TLU substances sauf substitution méthadone
Intervention	Inhalateur de nicotine Nicotrol: (4 mg de nicotine) + aide comportementale Si >10 cigarettes: 4-12 cartouches DIE (16-48 mg) Si 5-9 cigarettes: 1-4 cartouches DIE (4-16 mg)
Contrôle	Inhalateur placebo + aide comportementale
Issue primaire	Arrêt tabagique à 32-34 semaines de gestation
Issue secondaire	Poids à la naissance, âge gestationnel, incidence de bas poids à la naissance, incidence de prématurité, abstinence à 6 semaines de Rx, abstinence post partum, réduction du nombre de cigarettes
Analyse	Intention de traiter

Article 1. 2019. Résultats

	Nicotine (n=70)	Placebo (n=67)	P
Abstinence à 6 semaines	3 (4%)	2 (3%)	>0.99
Abstinence à 32 semaines	7 (10%)	12 (18%)	0.22
Nombre de cigarettes semaine 0-2-5-6 (Moyenne)	0 sem: 8.66 2 sem: 3.48 ↓ 5 sem: 2.37 ↓ 6 sem: 2.43 ↓	0 sem: 8.04 2 sem: 5.03 5 sem: 3.51 6 sem: 2.85	2 sem: 0.022 5 sem: 0.042 6 sem: 0.108
Observance	70%	69%	0.99
Effets secondaires graves	8(12)	4 (6)	0.305

2 femmes ont dû arrêter l'étude dans le groupe nicotine car leur niveau de cotinine (métabolite de nicotine) avait augmenté plus de 40% x 2

Article 1. 2019. Résultats

	Nicotine (n=67)	Placebo(n=67)	p
Prématurité	3 (4%)	10 (15%)	0.030
Poids bas (<2500g)	4(6)	10 (15)	0.035*
Avortement spontané	0(0)	1 (1)	0.552
Mortalité périnatale	0	0	>0.99

* Non significatif après ajustement pour naissance prématurée

Article 1. 2019. Forces et limites

Forces	Limites
❖ Dose de nicotine ajustée selon le nombre de cigarettes et suivi avec niveau de cotinine ❖ Inclusion de femmes avec dépression et TLU drogues, donc augmentation de validité externe ❖ Pas beaucoup de pertes d'issue périnatal: 3 ❖ Analyse par intention de traiter ❖ Financement NIH	❖ Puissance moins de 80% (N souhaité 360 vs N obtenu 137)

Article 2. BMJ. 2014

BMJ 2014;348:g1622 doi: 10.1136/bmj.g1622 (Published 11 March 2014)

Page 1 of 16

RESEARCH

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



OPEN ACCESS

Ivan Berlin *senior lecturer, hospital practitioner*¹, Gilles Grangé *hospital practitioner*², Nelly Jacob *hospital practitioner*³, Marie-Laure Tanguy *statistician*⁴

Article 2. BMJ. 2014

Type d'étude	Essai clinique randomisé. Double insu. Multicentre
Place et date	France 2014
Population	Femmes enceintes T2 qui fument ≥ 5 cigarettes DIE
N et duration	402 Ad fin de grossesse
Intervention	Patch de nicotine de 10-15 mg x 16 hs DIE (Dose 10-30 mg dependant du niveau de cotinine dans la salive) + Intervention comportementale
Contrôle	Patch placebo + Intervention comportementale
Issue primaire	Abstinence totale ad accouchement + Poids a la naissance
Issue secondaire	Nombre de cigarettes, caractéristiques a la naissance, sécurité
Analyse	Intention de traiter

Article 2. 2014. Résultats

	Nicotine 203	Placebo 199		p
Abstinence ad accouchement	11 (5.5)%	10 (5.1)%	OR 1.08 (0.45-2.6)	0.87
Diminution nombre de cigarettes 50%	42%	37%	/	0.31
Observance	85%	83%	/	0.39
C/S	51 (25.5%)	44 (22.3%)	OR 1.21 (0.76 to 1.91)	0.48
Effets secondaire graves *	60	54	/	/

* Non specifié dans l'étude mais surveillé par conseil de securité independant. Mort foetal non inclus

Article 2. 2014. Résultats

	Nicotine n=192	Placebo n=192	OR 95%	p
Poids a la naissance	3065	3015	50(-71 a 172.3)	0.41
Age gestationnel	38.3(3.1)	38.5(2.99)	-0.22(-0.82 a 0.38)	0.16
Poids bas<2500g	0.14(0.21)	0.17(0.19)	0.79(0.45 a 1.39)	0.42
Prématurité	27(13.5)	26(13)	1.04(0.58-1.85)	0.99
Avortement spontané + mort foetal+ néonatale	8	7	/	/

Article 2. 2014. Forces et limites

Forces	Limites
❖ Multicentre ❖ Confondants ajustés ❖ Dose de remplacement selon niveau de cotinine ❖ Analyse par intention de traiter ❖ Juste 3 pertes de issue périnatal ❖ Financé par le ministère de la santé de France	❖ Ont été exclues les patientes qui prenaient Rx psy pour une maladie chronique (affectation validité externe)

Article 3. NEJM. 2012

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Nicotine-Replacement Therapy Patches in Pregnancy

Tim Coleman, M.D., Sue Cooper, Ph.D., James G. Thornton, M.D.,
Matthew J. Grainge, Ph.D., Kim Watts, Ph.D., John Britton, M.D.,
and Sarah Lewis, Ph.D., for the Smoking, Nicotine,
and Pregnancy (SNAP) Trial Team*

Article 3. NEJM. 2012

Type d'étude	Essai clinique randomisé. Double insu
Place	Angleterre
Date	2012
N	1050
Population	Femmes enceinte T2 qui fument ≥ 5 cig DIE. Exclusion TLU-drogue et ROH
Intervention	Patch de nicotine 15 mg x 4 semaines (4 semaines de plus si abstinence) + intervention comportementale
Contrôle	Patch placebo + intervention comportementale
Issue	1) Abstinence ad fin grossesse 2) Secondaire: Poids à la naissance, prématurité, complications périnatales 3) Etude dérivée: développement des enfants a 2 ans
Analyse	Intention de traiter

Article 3. 2012. Résultats

	Nicotine 521	Placebo 529	OR 95%*
Abstinence ad accouchement	49 (9.4%)	40 (7.6%)	1.27 (0.82–1.98)
Abstinence 1 mois après début Rx	111 (21.3%)	62 (11.7%)	2.10 (1.49–2.97)
Observance	7.2%	2.8	/
Mort maternelle	0	0	

- OR ajusté pour place étude, niveau de cotinine au début, partenaire fumeur/non fumeur
- Effets secondaires graves: décès maternel, foetal et néonatale

Article 3. 2012. Résultats

	Nicotine 515	Placebo 521	OR 95%
Prématurité	40/507 (7.9%)	45/517 (8.7%)	0.90 (0.58 to 1.41)
Poids <2500 g	56/507 (11.0%)	43/517 (8.3%)	1.38 (0.90 to 2.09)
Avortement spontané	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1.52 (0.25 to 9.13)
Mort foetal	5/512 (1.0%)	2/519 (0.4%)	2.59 (0.50 to 13.4)
C/S	105/507 (20.7%)	79/517 (15.3%)	1.45 (1.05 to 2.01)
Survie sans trouble de développement à 2 ans	323/445 (73%)	290/443 (65%)	1.40 (1.05–1.86) p 0.023

Article 3. 2012. Forces et limitations

Forces	Limites
❖ Bon N, puissance 93% ❖ Autre étude dérivé. Suivi des enfants 2 ans après naissance pour développement ❖ Peu de pertes des issues périnatales (4 groupe nicotine et 10 placebo) ❖ Analyse par intention de traiter ❖ Financé par NIH	❖ Faible observance

Article 4. Obstet Gynecol. 2008

NIH Public Access

Author Manuscript

Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2009 October 1.

Published in final edited form as:

Obstet Gynecol. 2008 October ; 112(4): 859–867. doi:10.1097/AOG.0b013e318187e1ec.

Nicotine Gum for Pregnant Smokers:

A Randomized Controlled Trial

Cheryl Oncken, MD, MPH^{1,2}, Ellen Dornelas, Ph.D.^{1,3}, John Greene, M.D.^{2,4}, Heather Sankey, M.D.⁵, Allen Glasmann, M.D.^{2,6}, Richard Feinn, Ph.D.⁷, and Henry R. Kranzler, M.D.⁸

Article 4. Obstet Gynecol. 2008

Type d'étude	Essai Clinique randomisé. Double insu
Place	États Unis
Date	2008
N	194
Population	Femmes enceintes qui fument ≥ 1 cig die, moins de 26 semaines (T2)
Intervention	Gomme de nicotine 2mg selon le nombre de cigarettes (max 20 pièces DIE) x 12 semaines. Exclusion TLU-drogue-ROH sauf substitution méthadone, maladie psy instable, pré-éclampsie +Intervention comportementale. Ont été incluses les grossesses à haut risque (ex Db, HIV)
Contrôle	Gomme placebo + Intervention comportementale
Issue	1) Abstinence à 6 semaines de traitement, à 32 semaines de grossesse et post partum 2) Sécurité: Hospitalisation maternelle, faible poids, prématurité, décès foetal
Analyse	Intention de traiter

Article 4. 2008. Résultats

	Nicotine N 100	Placebo 94	p
Abstinence à 6 semaines	13%	9.6%	0.45
Abstinence à 32-34 semaines	18%	14.9%	0.56
Diminution nombre de cigarettes (Début et visite 32-34 semaines)	9.99→4.59	8.84→5.04	0.035
Observance début-visite 32-34 sem	90%-30%	90%-30%	/
Effets secondaires graves mère-foetus*	24 (24.7%)	33 (37.9%)	0.06

* Non spécifié

Article 4. 2008. Résultats

	Nicotine 84/100	Placebo 93/94	p
Poids	3287	2950	<0.001
Age gestationnel	38.9	38.0	0.014
Poids < 2500 g	2 (2%)	16 (18 %)	<0.001
Prématurité	7 (7.2%)	16 (18 %)	0.027
Décès foetal/avortement spontané	5	4	/

Article 4. 2008. Forces et limites

Forces	Limites
❖ Analyse par intention de traiter ❖ 95% de résultats périnataux, peu de pertes des issues périnatales (3 au groupe nicotine et 5 placebo) ❖ Financé par NIH	❖ Puissance moins de 80 % (N souhaité 268 vs N obtenu 194)

Article 5. Obstet Gynecol. 2000

Nicotine Patches for Pregnant Smokers: A Randomized Controlled Study

*KIRSTEN WISBORG, MD, TINE BRINK HENRIKSEN, MD, PhD, LONE BIRK JESPERSEN,
AND NIELS JØRGEN SECHER, MD*

Article 5. Obstet Gynecol. 2000

Type d'étude	Essai Clinique randomisé double insu
Place	Danemark
Date	2000
N	250
Population	Femmes enceinte T2 qui fument ≥ 10 cig DIE
Intervention	Patch de nicotine 15 mg x 11 semaines, puis 10 mg x 3 semaines + Intervention comportementale
Contrôle	Patch placebo + Intervention comportementale
Issue	1) Abstinence à la 2ème, 3ème et 4ème visite (8, 11 semaines après début Rx et 1 mois avant l'accouchement) 2) Poids de naissance et prématurité
Analyse	Intention de traiter

Article 5. 2000. Résultats

	Nicotine N=124	Placebo N=126	95% CI ou p
Abstinence 8 semaines après début Rx	37%	29%	P 0.15
Abstinence 1 mois avant accouchement	28%	25%	P 0.52
Abstinence 1 an postpartum	15%	14%	P 0.92
Diminution du nombre de cigarettes début → 1 mois avant accouchement	13.4—6.7	14.2—6.5	P 0.56
Observance	17%	8%	/
Moyenne poids	3539 g N 120	3381 g N122	157 g 95% CI (25-291)*
Poids <2500g	3%	9%	RR 0.4 (0.1-1.1)
Prématurité	8%	10%	RR 0.8 (0.4-1.7)

* Après ajustement pour prématurité

Article 5. 2000. Forces et limites

Forces	Limites
❖ Pas perte au suivi pour résultat périnatals (9 exclus car avortement et jumeaux dans les 2 groupes ❖ Financé par le ministère de la santé du Danemark	❖ Faible observance ❖ Pas de données sur les effets secondaires graves, 7 avortements spontanés dans les 2 groupes. Notion de 0 effet secondaire grave dans la section discussion

Conclusion

- ❖ Faible taux d'arrêt du tabac avec TRN pendant la grossesse même avec une bonne observance
- ❖ La plupart des études montrent un effet positif sur le poids et l'âge gestationnel dans le groupe nicotine, ce qui peut être expliqué par une diminution plus significative du nombre de cigarettes dans ce dernier vs effet anti-thromboxane de la nicotine?
- ❖ Pas d'effet négatif ni positif sur d'autres issues périnatales: Avortement spontané, décès fœtal et néonatal, Apgar, détresse respiratoire, hémorragie, PH, admission aux soins néonataux, décès et hospitalisation maternelle
- ❖ Plus de C/S dans 1 étude (Coleman 2012 N: 1050) mais pas dans un autre (Berlin, 2014 N:402)

Conclusion

- ❖ Option valide suite à l'échec d'intervention comportementale, profil sécuritaire dans la plupart des études
- ❖ Attention à haute dose de patch et TA
- ❖ Traitement combiné (ex, patch et gomme) non étudié dans ECR pendant la grossesse
- ❖ Je donnerai idem à partir de T2 car même si 1 étude positive 2 ans après sur le développement, la nicotine est neurotoxique si elle est donnée en début de gestation dans des études sur les animaux et associé à TDAH dans des cohortes
- ❖ 1 Meta-analyse publiée en 07/2020 n'a pas trouvé d'évidence que la TRN durant la grossesse est dangereuse pour le fœtus

Messages clés

- ❖ Ce n'est pas dangereux pour le fœtus/nouveau né
- ❖ Ce n'est pas efficace
- ❖ Il manque plus de suivi à long terme pour des effets du neuro-développement, et, idéalement comparer TRN sans cigarette avec zéro exposition à la nicotine mais difficile car la plupart qui reçoit TRN continue aussi à fumer

Merci Dr Pless!

Et Merci Dre ME Fontaine et
Dre Tétreault-Deslandes
d'avoir répondu a mes
questions =)

A solid orange horizontal bar at the bottom of the slide.

Questions?

Sur Facebook



A la maison



Même si pas
d'exposition à
la cigarette...

Références

- 1) Oncken C, Dornelas E, Chia-Ling K, Sankey H, Kranzler H, Mead E, Thurlow S. Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers. AJOG MFM. 2019
- 2) Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy M. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ. 2014
- 3) Coleman T, Cooper S, Thornton J, Grainge M, Watts K, Britton J, Lewis S. A Randomized Trial of Nicotine-Replacement Therapy Patches in Pregnancy. N Engl J Med. 2012
- 4) Cooper S, Taggar J, Lewis S, Marlow N, Dickinson A, Whitemore R, Coleman T. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. Lancet Respir Med. 2014
- 5) Oncken C, Dornelas E, Greene J, Sankey H, Glasmann A, Feinn R, Kranzler H. Nicotine Gum for Pregnant Smokers: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2008
- 6) Wisborg K, Brink T, Jespersen, Sécher N. Nicotine Patches for Pregnant Smokers: A Randomized Controlled Study. Obstet Gynecol. 2000