



Que peut-on dire aujourd'hui de l'efficacité des substituts nicotiques chez la femme enceinte fumeuse ?

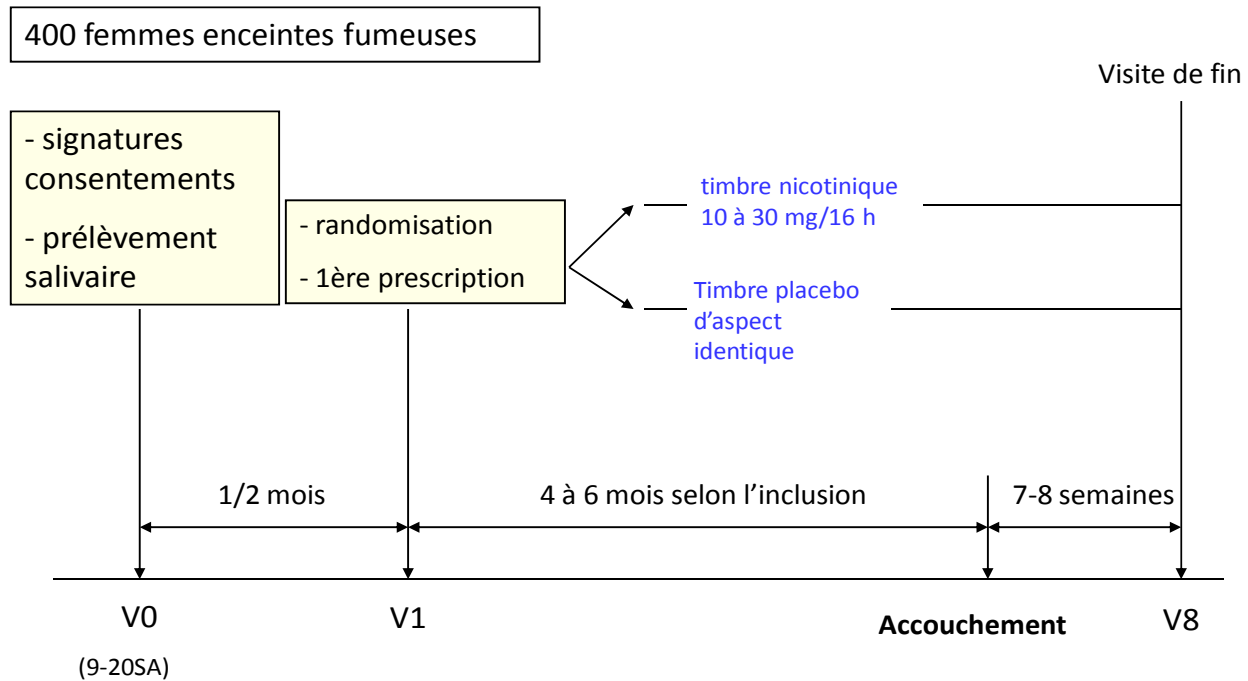
A propos de SNIPP: Essai randomisé en double aveugle contre placebo de timbre nicotinique chez la femme enceinte fumeuse (Study of Nicotine Patch in Pregnancy).

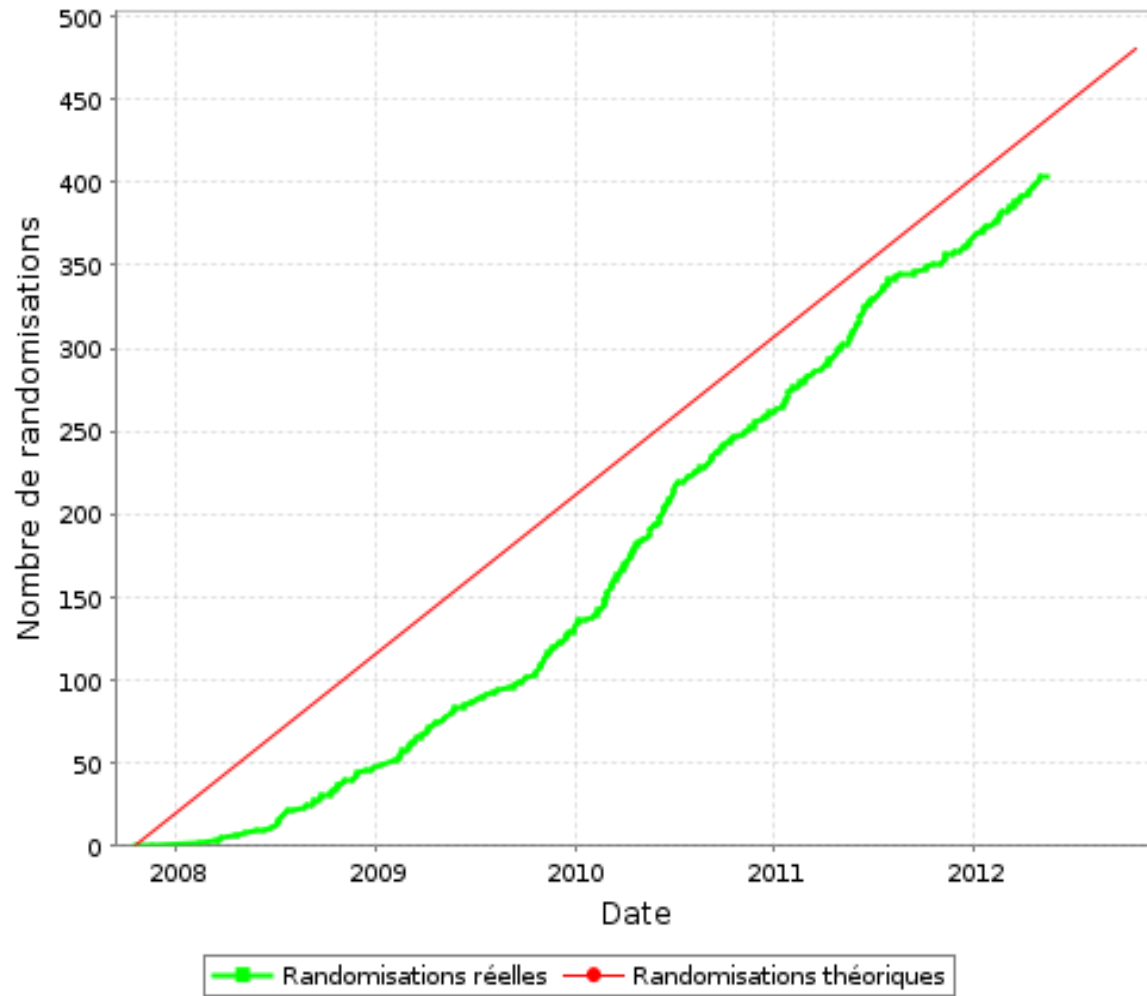
21 septembre 2013

Ivan Berlin

Hôpital Pitié-Salpêtrière – Université P. & M. Curie,
Faculté de médecine - INSERM 669, Paris

Schéma de l'étude





L'évolution des randomisations pendant la durée totale de l'étude

Randomisations

- 28 centres ouverts
- 23 centres ont randomisé 1 à 112 femmes

0 : 5 centres

1 à 2 : 8 centres

3 à 10 : 8 centres

10 à 30 : 3 centres

>30 : 4 centres

100 000 patchs utilisés

Contributions, investissement de temps

1. Travail dans les centres (maternités), tabacologues, sages-femmes (tabacologues)

Environ 777 h de travail effectué pour [la réalisation des visites](#)

+ les heures de saisie

+ les contacts téléphoniques et courriers de relance aux participants

+ 6 réunions d'investigateurs

+ les contacts avec le centre de coordination (Pitié-Salpêtrière)

Pharmaciens: pharmacie centrale APHP +distribution et collecte des traitements dans les pharmacies des centres

2. Réunions annuelles de 3 personnes du **Comité de surveillance indépendant d'effets indésirables**

3. Travail d'assistante de recherche clinique – [l'unique salariée de l'étude](#)

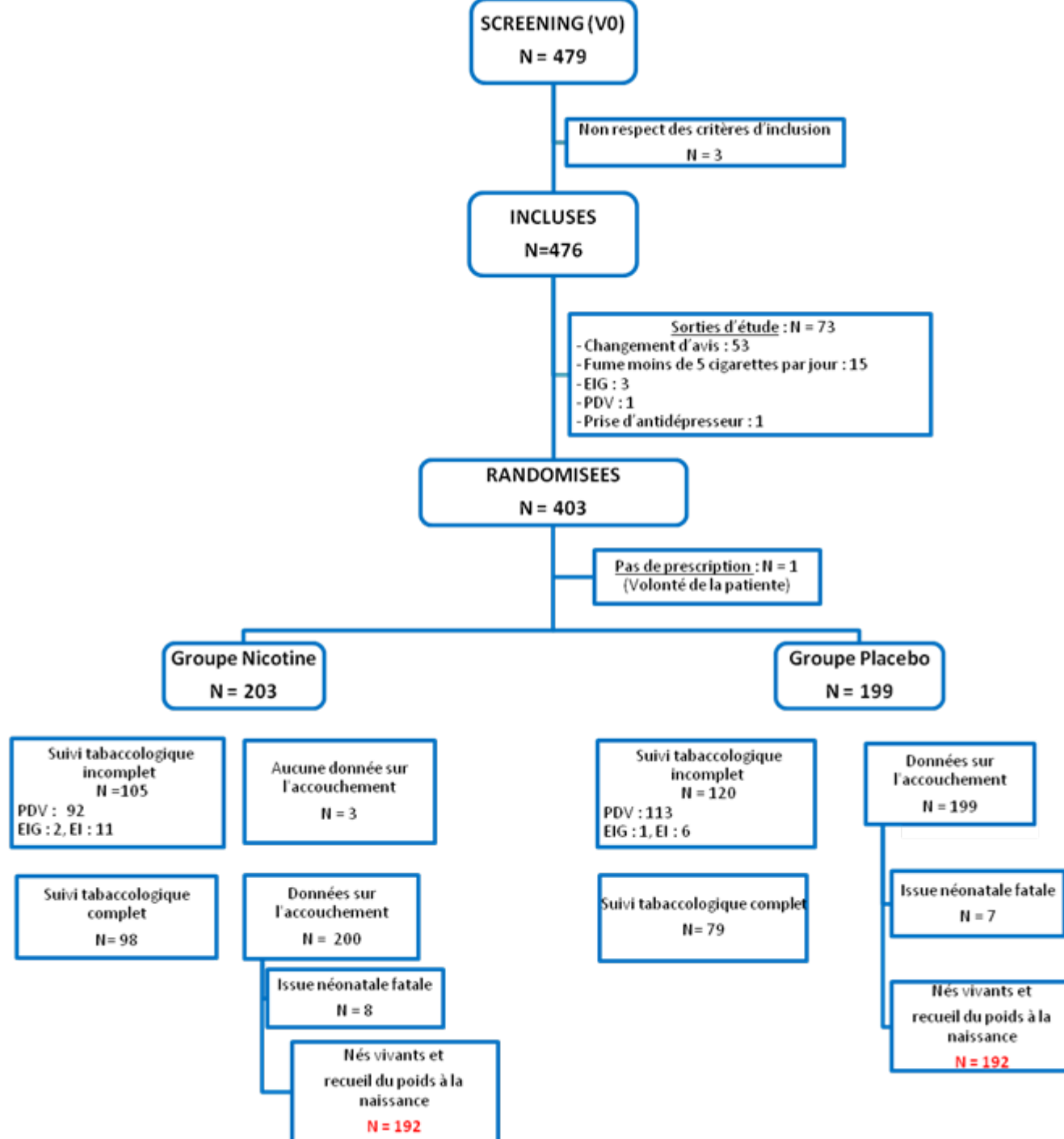
4. **Biologiste des Hôpitaux** – dosages de cotinine salivaire

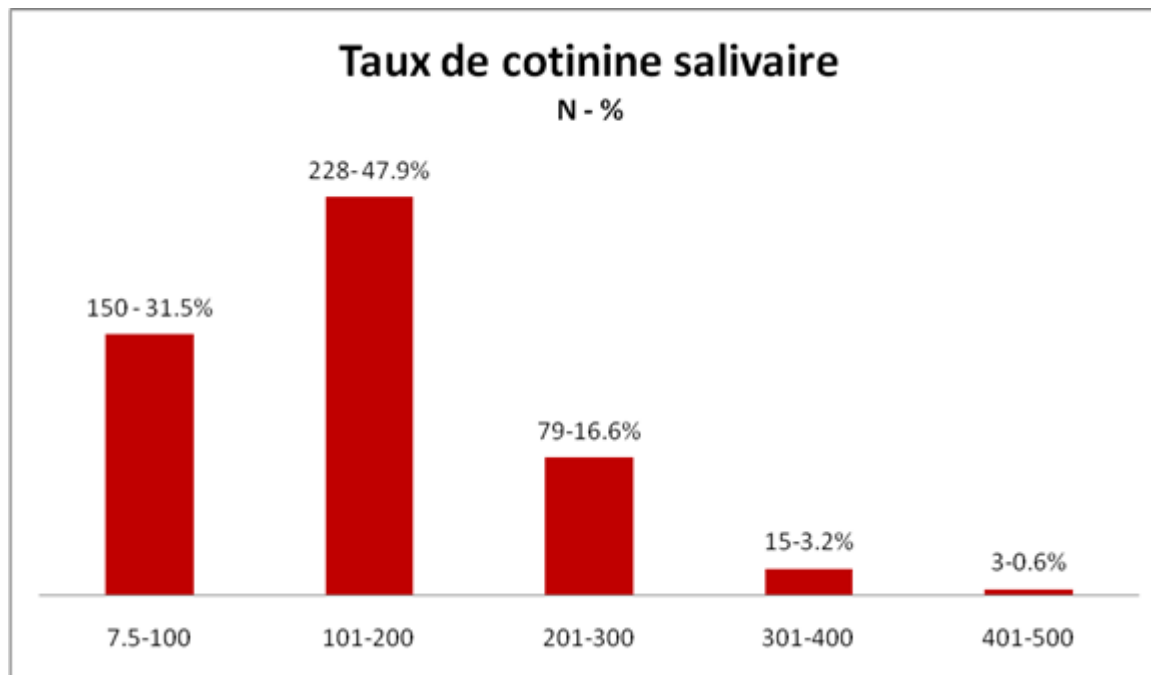
5. **Ingénieur informaticien** – création et maintenance d'eCRF (cahier d'observation Électronique)

6. **Statisticienne**

7. **Chef de projet APHP**

8. Société de transport: échantillons de cotinine salivaire



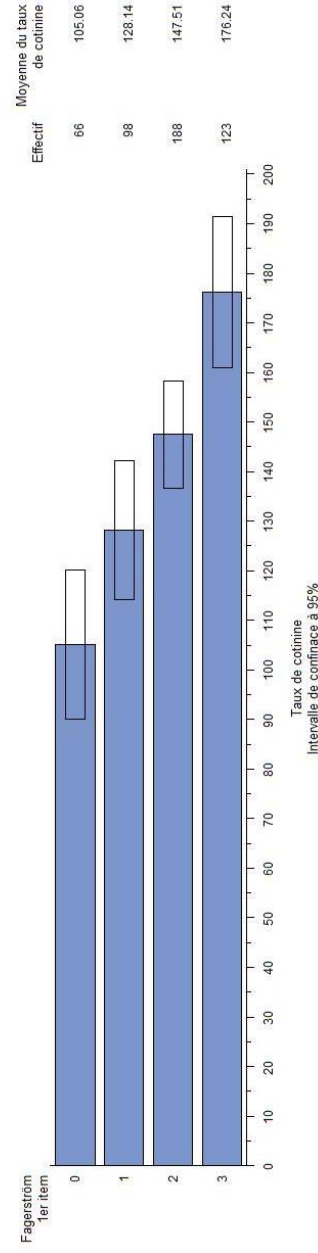


Cotinine salivaire à l'inclusion

Question: Combien de temps après votre réveil fumez-vous la première cigarette?

LA VRAI question de la dépendance (n'inclue pas la consommation)

Moyenne du taux de cotinine en fonction du 1er item de Fagerström



Comparabilité des groupes au départ:

Aucune différence entre le groupe patch nicotinique et placebo

Smoking		
Previous quit attempts*	1; 0-2	1; 0-2
Age of the first cigarette (years)*	15; 13-16	14; 13-16
Age of regular smoking (years)*	16; 15-18	16; 14-18
Cigarettes per day*	11; 8-15	10; 8-15
Expired air carbon monoxide (ppm)*	11; 7-15	11; 7-14
Fagerström Test for Nicotine Dependence Total score* (min.: 0, max. : 10)	5; 3-6	4; 3-6
Time to first cigarette after waking up in the morning		
>60 minutes	31 (15.3); 10.6-21	20 (10); 6.3-15.1
31 - 60 minutes	36 (17.7); 12.7-23.7	48 (24); 18.4-30.7
6 - 30 minutes	74 (36.5); 29.8-43.5	85 (43); 35.7-49.9
≤ 5 minutes	62 (30.5); 24.3-37.4	46 (23); 17.5-29.6
Cigarettes per day		
≤ 10	88 (43.4); 36.5-50.1	92 (46.2); 39.2-53.4
11 - 20	96 (47.3); 40.3-54.4	81 (40.7); 33.9-47.5
21 - 30	14 (6.9); 3.8-11.3	20 (10); 6.3-15.1
>30	5 (2.5); 0.08-5.7	6 (3); 1.1-6.5
CAGE ^a questionnaire At least one "Yes"	22 (10.8); 6.95-15.95	28 (14.1); 9.6-19.8
Spouse smokes	145 (71.4); 64.7-77.5	151 (76); 69.3-81.7
Other smoker in the household	50 (24.8); 19-31.3	42 (21.1); 15.7-27.4
Secondhand smoke exposure at work or at leisure	135 (66.8); 60-73.3	129 (64.8); 57.8-71.4
Cannabis use last 30 days	4 (2); 0.5-5	6 (3); 1.1-6.5
Medication use	59 (29.1); 23-35.8	67 (33.7); 27.1-40.2
First nicotine or placebo patch dose per day	15; 10-20	15; 10-20

Demographic and Clinical	Nicotine Patch N = 203	Placebo Patch N = 199
Age (years)*	29.1 ;25-34	29.4;25 - 33
Professional situation		
Employed	112 (55.2);48.1-62.1	115 (57.8);50.6-64.7
Housewife	44 (21.7);16.2–28	45 (22.6);17-29.1
Unemployed	45 (22.2);16.7-28.5	38 (19);13.9-25.3
Student	2 (1);0.1-3.5	1 (0.5);0.01-2.77
Marital status		
Cohabiting	150 (73.9);67.3-79.8	148 (74.4);67.7-80.3
Married	21 (10.3);6.5–15.4	23 (11.6);7.5-16.8
Separated	1 (0.5);0.01-2.7	3 (1.5);0.3-4.3
Divorced	1 (0.5);0.01-2.7	3 (1.5);0.3-4.3
Single	30 (14.8);10.2-20.4	22 (11.1);7.1-16.3
Annual household income (euros)		
< 12,000	62 (30.5); 24.3-37.4	69 (34.7); 28.1-41.7
12,000 – 30,000	98 (48.3); 41.2 – 55.4	103 (51.8); 44.6-58.9
30,000 – 100,000	41 (20.2); 14.9-26.4	26 (13.1); 8.7-18.6
> 100,000	2 (1); 0.1-3.5	1 (0.5); 0.01-2.77

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

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

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

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

Substitution nicotinique, médiane ; IQR (%)

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

*Groupe nicotine > placebo

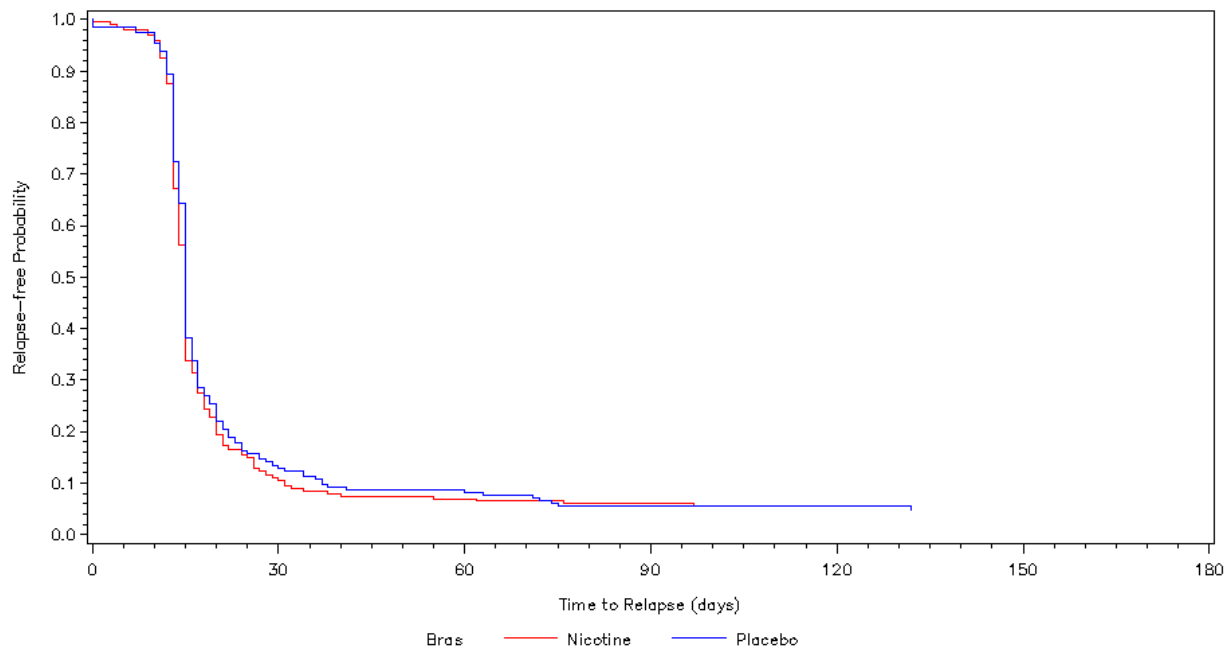
Abstinence

**Critère principal d'efficacité 1: abstinence
complète et continue depuis la date d'arrêt
prédéfinie**

	Groupe Nicotine N = 203	Groupe Placebo N = 199	P-value
Abstinence complète et continue N (%)	11 (5.5)	10 (5.1)	0.87

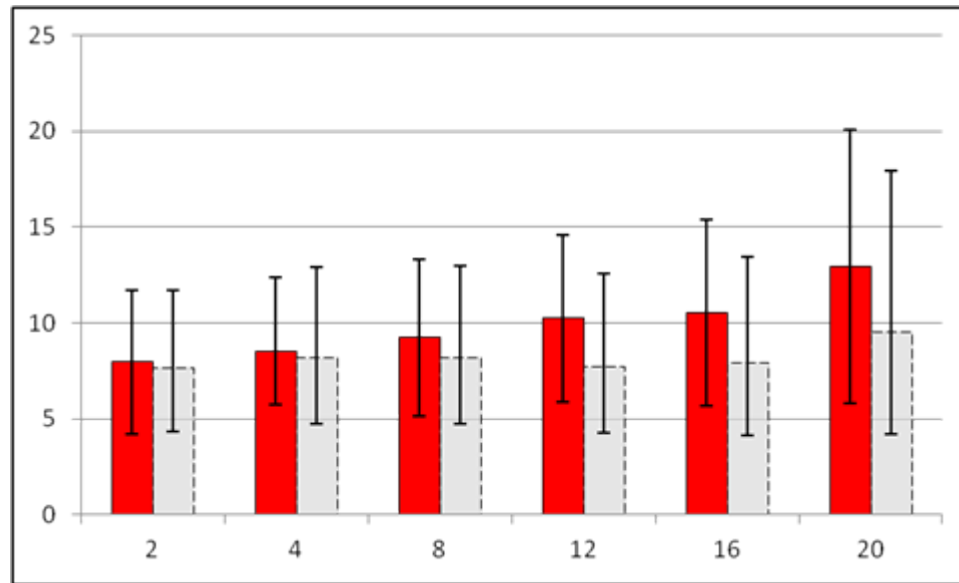
Délai jusqu'à la rechute

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



Critère secondaire d'efficacité:

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



Semaines après date d'arrêt

Colonnes grises: placebo, colonnes rouges: nicotine

Consommation des cigarettes/semaine (7 jours), moyennes (SD)

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

Diminution dans les 2 groupes mais sans différence

Abstinence complète et continue depuis la date d'arrêt prédéfinie chez les completers

	Groupe Nicotine N = 96	Groupe Placebo N = 76	P-value
Abstinence complète et continue N (%)	11 (11.5)	10 (13.2)	0.74

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

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

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

*selon AUDIPOG

Naissances

Critère principal d'efficacité 2:

Poids de naissance chez l'ensemble des nouveau-nés

modèle mixte sur données clustérisées

(jumeaux inclus) avec effet groupe de traitement

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

P=0.41

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

Caractéristiques de naissance

	Nicotine N=192	Placebo N=192	Difference (least squares means ; IC 95%)	Odds ratio; CI 95%	p- value
Poids de naissance (g)	3065 (44)	3015 (44)	50 ; -71.1 à 172.3		0.41
z-score ^b	-0.40 (0.08)	-0.49 (0.08)	0.09 ; -0.13 à 0.32		0.41
Percentile ^b	40.7 (2.1)	37.6 (2.1)	3.18 ; -2.57 à 8.94		0.28
Hypotrophie ^{b*}	0.18 (0.19)	0.24 (0.17)		0.68 ; 0.41 à 1.11	0.12
Petit poids de naissance**	0.14 (0.21)	0.17 (0.19)		0.79 ; 0.45 à 1.39	0.42
Taille (cm)	48.3 (0.23)	48 (0.23)	0.34 ; -0.31 à 0.98		0.31
Périmètre crânien (cm)	33.7 (0.16)	33.9 (0.16)	-0.2 ; -0.63 à 0.24		0.37
pH artériel, sang du cordon	7.26 (0.008)	7.25 (0.008)	0.004 ; -0.02 à 0.03		0.75
Apgar à 5 minutes <10	0.07 (0.28)	0.06 (0.3)		1.2 ; 0.54 à 2.63	0.65

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

^bselon AUDIPOG

*poids de naissance < 10^e percentile

** poids de naissance < 2500 g

Poids de naissance chez les completers

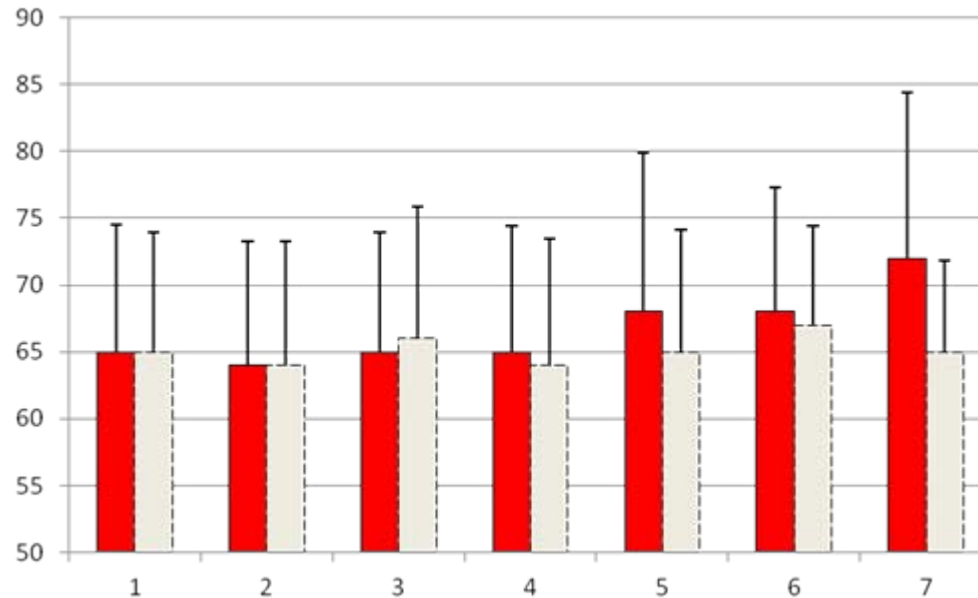
	Nicotine	Placebo	P-value
Poids de naissance (g)	3149 (67)	3111 (74)	0.71
z-score*	-0.24 (0.11)	-0.33 (0.13)	0.58
Percentile* ^a	44.6 (3.14)	42 (3.5)	0.58
Hypotrophie* (s.e. de %)	16.3 (0.28)	21.1 (0.28)	0.43

*selon AUDIPOG

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

Tolérance

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) ($p=0.02$)

Caractéristiques de l'accouchement

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

*Différence moyenne

Effets indésirables graves	Nicotine	Placebo
Mort foetale in utéro	4	5
Fausse couche	1	1
Décès néonatal	2	0
Interruption de grossesse pour cause médicale	1	1
Total décès (3,76%)	8	7
Nombre total d'EIG hors décès	52	47
Nombre total de femmes avec au moins 1 effet indésirable grave	39/203 (19%)	32/199 (16%)
Effets indésirables non gynéco-obstétricaux	121 (61%)	78 (39%)
Effets indésirables gynéco-obstétricaux	83 (50%)	84 (50%)

Résultats des études antérieures principales

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

*abst. 1 sem.; **abst. jusqu'à l'accouchement \$seulement si abst.

arrêtée: EIG; ## arrêtée: inefficacité ;

différence significative

Conclusions

Le timbre nicotinique malgré

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

n'augmente pas

- le pourcentage d'abstinentes
- le poids de naissance

❑ Vu le contexte de l'ensemble des études, la substitution nicotinique ne semble pas être efficace chez la femme enceinte fumeuse

❑ L'augmentation de la PAD est observée la première fois (non mesurée dans les autres études), un suivi de pression artérielle des femmes enceintes sous SN paraît nécessaire

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

Remerciements

Aux investigateurs

- Dr Marion Adler, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
- Dr Michel Artus, CHU de Rouen
- Dr Frédérique Aubourg, Maternité Port Royal, Paris
- Dr Christine Beillard, CHU de Brest
- Mme Lydie Bernhard, CHU Caremeau, Nîmes
- Dr Fabienne Bottet, CHU Cote de Nacre, Caen
- Pr Pierre Boulot, CHU de Montpellier
- Mme Martine Breton, CHU de Brest
- Dr Christine Camus, Hôpital A. Mignot, Le Chesnay
- Pr Michel Collet, CHU de Brest
- Mme Sophie Forest, CH Laennec, Creil
- Mme Dominique Fourez, CH de Valenciennes
- Mme Nathalie Hochedé, Polyclinique de la Clarence, Divion
- Dr Sophie Kalamarides, Hôpital Beaujon, Clichy
- Mme Catherine Marçais-Espiand, CHU Montpellier
- Mme Brigitte Mollé-Guilliani, CHU d'Angers
- Mme Marie-Christine Pavia, CHU de Poitiers
- Pr Fabrice Pierre, CHU de Poitiers
- Dr Stephanie Pozzi-Gaudin, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart
- Dr Laurette Schultz-Martini, CH de Valenciennes
- Dr Remi Targhetta, CHU Caremeau, Nîmes
- Dr Van Trung To, Polyclinique de la Clarence, Divion
- Dr Corinne Vannimenes, CHRU de Lille
- Dr Catherine Wiard, CHI d'Evreux
-

Aux membres du Comité indépendant de surveillance d'effets et d'évènements indésirables ou inattendus

- Dr Corinne Alberti, Biostaticienne, Unité d'Epidémiologie clinique, Hôpital Robert Debré
- Dr Elisabeth Elefant, Pharmacologue, Centre de renseignements sur les agents tératogènes, Hôpital Trousseau
- Pr François Goffinet, Gynécologue Obstétricien, Hôpital Cochin
-

Aux pharmaciennes de l'AGEPS

- Dr Blandine Lehmann
- Dr Sabrina Salhi
-

A l'équipe de coordination

- Mme Shohreh Azimi, Direction de la Recherche Clinique et du Développement, APHP
- Dr Gilles Grangé, Centre d'explorations fonctionnelles, Maternité Port Royal
- Dr Nelly Jacob, Fédération de Biochimie, Hôpital Pitié-Salpêtrière
- Dr Nadia Lichani, Hôpital Pitié-Salpêtrière
- M. Nicolas Rodon, ingénieur informaticien, Département de Santé publique
- UFR Broussais-Hôtel Dieu
- Marie-Laure Tanguy, statisticienne, URC, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Questions

