

Octobre 2006

POINT D'ETAPE SUR L'UTILISATION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION NICOTINIQUE (TSN) CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

I. La problématique

Bien que la consommation de tabac soit en forte diminution dans la population générale et notamment chez les femmes enceintes, entre 20 et 24 % d'entre elles continuent de fumer tout au long de la grossesse. Depuis 1997 l'utilisation des TSN est possible au cours de la grossesse. En effet il est communément admis que l'exposition à la nicotine seule est moins dangereuse pour le fœtus que l'exposition à la fumée de cigarette, et que l'efficacité thérapeutique (abstinence tabagique) des TSN chez la femme enceinte est probablement identique à celle des TSN chez les autres populations de fumeur.

Par ailleurs, une publication récente (Morales-Suarez-Vazela ; 2006) (1) a mis en évidence une possible augmentation du risque malformatif lors de l'utilisation des substituts nicotiniques au cours du premier trimestre de la grossesse. Ainsi, la pertinence de l'utilisation des TSN au cours de la grossesse nécessite d'être confortée par des données cliniques ou épidémiologiques.

C'est pourquoi dans le cadre d'un appel d'offre de la DGS, un essai thérapeutique coordonné par I. Berlin (CHU Pitié salpêtrière) doit débuter en janvier 2007. Son objectif est d'évaluer l'efficacité thérapeutique des TSN sur le poids de naissance et sur l'abstinence des femmes enceintes. Si un impact positif est démontré, ces données chiffrées conforteront l'attitude de substitution communément reconnue au cours de la grossesse.

Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place un groupe d'experts afin de faire un état des lieux actualisé de l'ensemble des données, aussi bien animales que cliniques, concernant l'utilisation des substituts nicotiniques au cours de la grossesse et de réévaluer, si besoin, la balance bénéfice/risque de ces traitements.

Le présent point d'étape s'appuie sur les travaux de ce groupe, qui s'est réuni au printemps 2006.

II. Les traitements de substitution nicotinique en France et en Europe

1. Position française

La nicotine est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Dès 1997, les gommes à mâcher à 2 mg ont été exonérées de la liste des substances vénéneuses (boîte de 20 unités). Cette exonération s'est ensuite étendue à toutes les autres présentations. De fait, actuellement tous les TSN sont donc accessibles en officine sans ordonnance (spécialités dites de Prescription Médicale Facultative).

Avant 1997, dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), la grossesse et l'allaitement étaient une contre indication à l'utilisation des TSN. En septembre 1997, la contre indication a été supprimée, sur la base de données précliniques rassurantes.

En 1999, le libellé de l'information a été à nouveau modifié. Il mentionne clairement les données précliniques, les données cliniques et autorise le recours aux TSN, en cas d'échec du sevrage tabagique par des méthodes non pharmacologiques, chez les femmes enceintes fortement dépendantes. Ces mentions figurent dans tous les RCP (cf. RCP en ligne) des spécialités à base de nicotine, enregistrées selon une procédure nationale.

2. Position européenne

Les conditions de délivrance des substituts nicotiniques sont variables en fonction des formes pharmaceutiques et selon les états membres.

L'information contenue dans les RCP des spécialités enregistrées selon une procédure européenne est homogène et reprend pour partie l'information française. La conduite à tenir est la même, à savoir, utilisation en seconde intention après échec des méthodes non pharmacologiques.

III. Données sur le risque tératogène et foetotoxique de la nicotine

1. Les données précliniques

Dans les études animales, sont observés :

- une absence d'effet tératogène,
- un retard de croissance fœtal lors d'administration d'un bolus de nicotine. Cet effet semble résulter des épisodes d'hypoxie/ischémie induits par ce mode d'administration, qui est plus représentatif d'un apport de nicotine par la cigarette que par l'intermédiaire d'un substitut nicotinique (Dempsey ; 2001) (2),
- des altérations du poids et du volume des poumons et de la fonction pulmonaires dans une publication (LOAEL (low observable adverse effect level) de 1,5 mg/kg/j chez le singe, voie Sous Cutanée par Mini Pompe (SCMP) (Sekhon ; 2001)) (3),
- des effets sur le développement cérébral, pour lesquels il a été déterminé des LOAEL chez le rat de 0,35 mg/kg/jour par voie SC (Onal ; 2004) (4), et de 2 mg/kg/jour par voie SCMP (Navarro ; 1989, cité par Slotkin, 1998) (5)(6). Pour ce dernier effet, aucune dose sans effet n'a pu être déterminée mais l'exposition systémique des animaux à la nicotine semble être légèrement supérieure aux nicotémies rapportées chez des sujets utilisant un substitut nicotinique. Ce fait plaiderait pour limiter l'apport de nicotine chez la femme enceinte.

Il faut noter que les travaux rapportant ces effets sur les poumons et le système nerveux central (SNC) fœtaux n'ont pas été conduits dans un contexte réglementaire, selon les bonnes pratiques de laboratoire et les lignes directrices en vigueur (études académiques, pas de recherche de relation effet-dose, petits effectifs). Donc, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats issus d'études ne répondant pas aux critères des bonnes pratiques de laboratoires.

2. Les données cliniques

Chez les femmes enceintes fumeuses, le taux global de malformations n'est pas modifié par rapport à celui de la population générale. Cependant, certaines malformations (fentes faciales, craniosténoses, laparoschisis, pieds bots) verraient leur fréquence, au plus, doublée. Ces résultats doivent néanmoins être confirmés du fait de problèmes méthodologiques rencontrés pour l'analyse épidémiologique.

Les effets foetotoxiques rapportés en cas de tabagisme maternel sont des retards de croissance intra-utérin, des prématurités et des morts fœtales *in utero* ou des souffrances fœtales.

• Aspect tératogène des TSN

Seule l'étude de Morales-Suarez-Vazela et coll (1), récemment publiée, rapporte une augmentation du risque tératogène lié à l'utilisation des TSN au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les résultats de cette étude sont issus d'une cohorte de Naissances Nationales Danoises entre janvier 1997 et décembre 2003 regroupant 20 603 femmes fumeuses suivies pendant les 12 premières semaines de la grossesse versus 56 165 femmes enceintes non fumeuses ou utilisatrices de substituts nicotiniques pour la même période de grossesse. La prévalence globale des malformations est comparable entre le groupe des fumeuses et celui des non fumeuses (5,0 % versus 4,9 %). 19 malformations dont 14 malformations musculo-squelettiques sont rapportées chez les femmes initialement fumeuses utilisant des substituts nicotiniques pendant les 12 premières semaines de la grossesse par rapport aux femmes non fumeuses, ce qui représente un Risque Relatif global de 1,61 (1,01-2,58). Si les malformations mineures sont retirées, conformément aux critères d'EUROCAT¹, les Risques Relatifs pour les malformations majeures et les malformations musculo-squelettiques ne sont plus significatifs avec comme valeurs respectives RR = 1,13 (0,62-2,07) et RR = 2,05 (0,91-4,63).

¹ EUROCAT : European Register of Congenital Anomalies.

De nombreux biais ont été recensés :

- seuls les enfants vivants ont été pris en compte et aucune information n'est disponible sur les enfants morts *in utero* ou les avortements. Il faut rappeler que précédemment, dans cette cohorte, il avait été montré un doublement de la mortalité chez les mères fumeuses par rapport aux non fumeuses (7). Dans les pays nordiques, dont le Danemark, la pratique d'examen anatomopathologiques étant interdite lorsque l'interruption de grossesse a lieu avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, ce biais se reporte de manière comparable quel que soit le groupe de femmes considéré,
- la population des utilisatrices de substituts n'est pas identifiée notamment par rapport à un éventuel tabagisme associé,
- les femmes utilisatrices de substituts n'ont pas été comparées aux femmes fumeuses, mais à des non fumeuses. Il n'est donc pas possible de comparer les risques liés au tabac et ceux liés aux substituts nicotiniques,
- la répartition entre les populations des femmes fumeuses, utilisant des substituts et non fumeuses est faite selon un mode déclaratif, sans vérification. Un contrôle de l'imprégnation tabagique par la mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré aurait pu être pratiqué,
- aucun détail sur la nature des anomalies musculo-squelettiques n'est retrouvé dans l'étude, ce qui est d'autant plus regrettable que ce sont les malformations les plus fréquentes dans l'espèce humaine,
- 3791 femmes fumeuses ont été perdues de vue en cours d'étude, ce qui représente une perte de 18% par rapport à l'effectif initial.

Au total, les conclusions alarmistes de cette étude appellent de nombreuses réserves.

- Aspects fœtotoxiques des TSN

Seules 2 études évoquent de possibles effets des TSN sur les paramètres fœtaux :

- Etude d'Oncken, 1997 (8) : c'est un essai croisé randomisé comprenant 2 bras dans lequel les 2 modalités de traitement suivantes ont été comparées : 1 patch 21mg/24h pendant 8 heures versus consommation habituelle de tabac pendant 8 heures. Une semaine de wash-out a été observée entre les 2 séquences de traitement. L'essai a été mené chez des femmes enceintes (24 à 36 semaines de grossesse) fumant en moyenne 20 cigarettes/j. Les résultats n'ont pas mis en évidence de modification des index de résistance des artères cérébrales fœtales, ombilicales et utérine, mais, dans le groupe patch, une légère augmentation, non significative, du nombre de fœtus ayant une réactivité du rythme cardiaque fœtal diminuée a été observée. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée compte tenu du fait de l'absence de mesures biophysiques complètes visant à évaluer le bien être fœtal.

- Etude de Wisborg, 2000 (9) : étude randomisée en double aveugle incluant des fumeuses d'au moins 10 cigarettes/jour depuis au moins la fin du premier trimestre de la grossesse. A plus de 22 semaines d'aménorrhée, 120 femmes reçoivent un patch de nicotine et 122 un patch de placebo. Les résultats ne rapportent pas de différence en termes de prématurité mais un poids moyen de naissance supérieur de 186 g dans le groupe patch nicotinique. Ce gain de poids augmente avec la durée de la substitution sans significativité, probablement du fait des faibles effectifs, mais une tendance claire se dessine. Cette étude est un élément de plus pour confirmer le fait que l'exposition au monoxyde de carbone et aux hydrocarbures est plus dommageable sur le poids de naissance que la nicotine.

Une revue de la littérature (8 à 13) portant sur des études analysant les répercussions de la substitution nicotinique maternelle au-delà de 12 semaines d'aménorrhée sur les paramètres fœtaux, a permis d'identifier 205 femmes bénéficiant d'une substitution nicotinique en fin de grossesse. **Aucun effet fœtotoxique n'est retrouvé quelle que soit la forme pharmaceutique du substitut utilisée. Les paramètres étudiés ont été les suivants : le rythme cardiaque fœtal et sa variabilité, le doppler fœtal (artères cérébrales, aorte, artère ombilicale, veine ombilicale...), et divers tests fœtaux (réactivité, mouvements actifs, mouvements respiratoires, tonus...).**

- Données de pharmacovigilance

L'analyse des données rapportées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la base nationale de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de signal lié à l'utilisation de substituts nicotiniques au cours de la grossesse. Seuls 2 cas d'effets indésirables ont été collectés : 1 cas d'hygroma kystique après exposition en début de grossesse à un TSN ayant conduit à une interruption de grossesse et 1 cas de bébé né 10 jours avant terme, exposé toute la grossesse à un TSN et ayant présenté un poids de naissance de 2,5 kg. Dans la base de données qui collige spécifiquement les questions « médicaments et grossesse » reçues par les CRPV, Terappel, (20000 demandes jusqu'en avril 2006), 27 demandes concernent la nicotine (tabac exclu) dont 14 correspondent à une exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Parmi ces 14 grossesses 3 fausses couches spontanées ont été enregistrées. Aucun cas de malformation n'a été rapporté. Le poids moyen pour les 11 naissances vivantes est de 3340g (de 2650 g à 4400 g). Il est à noter qu'aucun cas de prématurité n'a été observé parmi les 8 cas où le terme de l'accouchement est connu.

En conclusion, les données de pharmacovigilance disponibles sont rassurantes mais très limitées. Elles seront actualisées avant la fin de l'année 2006.

Aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'est attribuable, ce jour, à l'utilisation des TSN au cours de la grossesse quelle que soit la forme pharmaceutique considérée (patch, gomme, cartouche pour inhalation buccale...). Les résultats d'une seule étude (Wisborg ; 2000) (9) indiquent un effet bénéfique possible de la substitution nicotinique par rapport à un timbre placebo sur le poids de naissance. Toutefois ces données cliniques sont globalement peu nombreuses et méritent d'être étoffées par d'autres études.

Dans l'attente de ces données, le recours aux substituts nicotiniques paraît être aujourd'hui l'attitude thérapeutique la plus sûre chez les femmes enceintes en échec de sevrage avec des méthodes autres que médicamenteuses.

IV. Conclusions et recommandations

Concernant le rapport bénéfice/risque des TSN utilisés au cours de la grossesse

L'analyse de l'étude de Morales-Suarez-Vazela et coll (1) n'apporte aucun élément solide en faveur d'une augmentation du risque malformatif lié à l'utilisation des TSN au cours du premier trimestre de la grossesse et ne remet donc pas en cause les recommandations actuelles de prise en charge médicamenteuse de l'aide à l'arrêt du tabac au cours de la grossesse. En l'état actuel des connaissances aussi bien précliniques que cliniques, aucune modification de l'information contenue dans le RCP n'est nécessaire. Toutefois, les notices patient des TSN, enregistrés selon une procédure nationale, seront revues et modifiées, si nécessaire, pour les rendre plus informatives, et contribuer ainsi à l'amélioration du conseil sanitaire.

Concernant la nécessité de données complémentaires

Dans l'état actuel du dossier, aucune nouvelle étude animale n'est envisagée. L'essai thérapeutique, à l'initiative de la DGS, fournira des données cliniques sur l'efficacité des substituts nicotiniques sur le sevrage en cours de grossesse et sur les effets éventuels sur le fœtus. La pertinence de mettre en place une étude prospective pour évaluer la sécurité d'emploi des TSN chez la femme enceinte, sur la base des données actualisées de pharmacovigilance, sera discutée prochainement au sein d'un groupe ad hoc.

Bibliographie

- 1: Morales-Suares-Varela M, Bille C, Christensen K et Olsen J. « Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations ». *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 :51-7.
- 2: Dempsey DA, Benowitz NL, Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug safety*, 2001. 24: p. 277-322.
- 3: Sekhon HS, Keller JA, Benowitz NL, Spindel ER «Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn Rhesus monkeys». *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001, 164, 989-94.
- 4: Onal A, Uysal A, Ulker S, Delen Y, Yurtseven ME, Evinc A. «Alterations of brain tissue in fetal rats exposed to nicotine in utero : possible involvement of nitric oxide and catecholamines. » *Neurotoxicology and teratology*, 2004. 26: p. 103-12.
- 5: Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA, Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Research Bulletin*, 1989. 23: 187-92.
- 6: Slotkin TA. « Fetal nicotine or cocaine exposure : which one is worse ? » *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1998. 285: p. 931-45.
- 7: Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen T-B, Olsen S-F, Secher N-J. «Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in first year of life» *American Journal of Epidemiology*, 2001. 154, 4.
- 8: Oncken C-A, Hardardottir H, Hatsukami D-K, Lupo V-R, Rodis J-F, Smeltzer J-S. « Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics» *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 , 569-74.
- 9: Wisborg K, Henriksen T-B, Jespersen L-B, Secher N-J. « Nicotine patches for pregnant smokers : a randomized controlled study. » *Obstet Gynecol* 2000 ; 96 , 967-71.
- 10: Ogburn PL Jr, Hurt RD, Croghan IT, Schroeder DR, Ramin KD, Offord KP, Moyer TP. « Nicotine patch use in pregnant smokers: nicotine and cotinine levels and fetal effects. » *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep; 181(3):736-43.
- 11: 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.
- 12: Lindblad A, Marsal K. « Influence of nicotine chewing gum on fetal blood flow. » *J Perinat Med*. 1987; 15(1):13-9.
- 13: 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.

Liste des participants du groupe expert du 27 avril 2006 modéré par le Pr. A. BAUMELOU et le Dr. A. CASTOT

Du groupe d'experts : M. A. BAUMELOU, M. I. BERLIN, M. J. BOUILLIÉ, M. J-R. CLAUDE, M. B. DAUTZENBERG, M. M. DELCROIX, Mme E. ELEFANT, Mme C. FLOCH-TUDAL, Mme I. LACROIX, Mme B. LEBRUN VIGNES, Mme A. STREUX, Mme D. WAROT.

De la DGS (Direction Générale de la Santé) : Mme D. MARTIN.

De l'Afssaps : Mme S. CHOULIKA, M. J-P. FAGOT, M. F. LAVERGNE, M. D. MASSET, Mme S. TACHOT.

Coordination scientifique et technique : Mme A. CASTOT, Mme S. LAURAIRE, Mme M. UZZAN, Mme N. THEBAULT, Mme M. SEYNAT