

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 5 janvier 2016 à Poitiers

par Aude MOOTHOOCARPEN

Méta-analyse sur l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique
des femmes enceintes.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Membres : Monsieur le Professeur Xavier FRITEL

Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François BIRAULT



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

À Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Présidente du jury de thèse et chef de service de pharmacologie clinique du CHU de Poitiers.

Je vous remercie pour votre recherche dans votre base de données pharmacologiques. Merci de me faire l'honneur d'évaluer mon travail et de présider à mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Xavier FRITEL, Service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction du CHU de Poitiers, responsable du secteur de chirurgie gynécologique.

Je vous remercie d'évaluer mon travail. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI, médecin coordinateur dans le service de psychiatrie au sein du centre hospitalier Henri Laborit à Poitiers.

Merci de me faire l'honneur d'évaluer mon travail. Je vous remercie de participer à mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur François BIRAULT, Directeur de thèse, professeur associé de médecine générale, médecin généraliste à Poitiers.

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre investissement, votre accompagnement et vos conseils. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

À Monsieur Nicolas DOUX, documentaliste responsable de la section médecine-pharmacie de la bibliothèque universitaire de Poitiers.

Je vous remercie de m'avoir aidé à la réalisation de la revue de la littérature. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

À Monsieur François PRUNEAU, infirmier diplômé d'état, référent du centre de dépistage anonyme et gratuit du centre hospitalier de Cognac.

Je te remercie pour toute la documentation sur « Tabac et Grossesse » que tu m'as gentiment prêtée pour démarrer mon projet de recherche.

À Mademoiselle le Docteur Lénaïc PLACIDE, médecin généraliste à Cayenne, Guyane.

Je te remercie pour les conseils que tu m'as donnés concernant ce travail. Nous avons fait nos études de médecine ensemble, traverser beaucoup d'épreuves ensemble... Je te remercie pour ton soutien tout au long de ces années. Plus qu'une amie, tu es ma sœur de cœur.

À mon père.

Tu m'as toujours fait confiance et soutenue tout au long de mes études. Si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi. Je te remercie pour ton soutien, tes conseils, tes encouragements. Je te dédie ce travail, avec tout mon amour. Force et Honneur !

À ma mère.

Je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi chaque jour, pour ton soutien et tout l'amour que tu me portes. Tu es pour moi une force qui m'a permis d'arriver au bout de ce parcours. Je te dédie ce travail, avec tout mon amour.

À mon frère David.

Merci d'être toujours là pour moi, pour tous ces beaux moments de complicité que nous avons ensemble, et qui ont été une force tout au long de mes études. Je te dédie ce travail, avec tout mon amour.

À mon conjoint Lionel.

Ta présence à mes côtés est une force qui m'aide à avancer chaque jour. Je te remercie pour ton soutien, ta patience, tes encouragements. Je t'aime...

À Toi.

À qui nous devons tout, et sans qui rien ne serait possible ici-bas...

TABLE DES MATIÈRES :

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Table des figures

INTRODUCTION

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- 1) Type d'étude
- 2) Stratégie de recherche documentaire
- 3) Critères de sélection des articles
- 4) Population étudiée
- 5) Critères d'inclusion
- 6) Critères d'exclusion
- 7) Critère de jugement principal et critères de jugement secondaire
- 8) Traitement étudié
- 9) Méthode statistique

RÉSULTATS

- 1) Sélections des études pertinentes
- 2) Effectifs et caractéristiques des études incluses
- 3) Efficacité globale des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses
- 4) Efficacité globale des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses :
méta-analyse incluant uniquement les essais cliniques randomisés (ECR)
- 5) Effets indésirables des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses
- 6) Effets des patchs de nicotine sur l'état de santé des enfants issus de mères fumeuses

DISCUSSION

CONCLUSION

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

SERMENT D'HIPPOCRATE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BDB : Base de données bibliographiques

BDSP : Banque de données de santé publique

CO : Monoxyde de carbone

ECR : Essais cliniques randomisés

HAS : Haute autorité de santé

Ic 95 % : Intervalle de confiance à 95%

N°Ref : Numéro de référence bibliographique

ppm : partie par million

RR : Risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

SUDOC : Catalogue du système universitaire de documentation

TCS : Taux de cotinine salivaire

TCU : Taux de cotinine urinaire

TSN : Traitement de substitution nicotinique

vs : versus

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse finale (n = 7)

Tableau 2 : Effets indésirables des patchs de nicotine et leurs impacts sur l'état de santé des enfants à la naissance

TABLES DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de sélection des études pertinentes

Figure 2. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'article de Wisborg (n = 7)

Figure 3. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'article de Wisborg (n = 7)

Figure 4. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg (n = 7)

Figure 5. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg (n = 7)

Figure 6. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

Figure 7. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

Figure 8. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

Figure 9. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

Figure 10. Effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance

Figure 11. Effet des patchs de nicotine sur le nombre d'enfants de moins de 2500 g à la naissance

Figure 12. Effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants prématurés

INTRODUCTION :

La prévalence du tabac reste globalement élevée en France avec 34% de fumeurs actuels chez les 15-75 ans. Elle reste largement supérieure à celle de nombreux pays occidentaux (1). Devant ces chiffres, le gouvernement mène depuis septembre 2014 une politique visant à faire reculer le tabagisme en France. C'est l'enjeu du Programme national de réduction du tabagisme lancé le 25 septembre 2014 (2).

La consommation de tabac chez les femmes de 20 à 25 ans est passée de 39% en 2010 à 32,5% en 2014, et de 35,7% à 28,7% pour les femmes de 26 à 34 ans (3).

Les effets toxiques du tabac sur la fécondité, le déroulement de la grossesse et le développement fœtal sont bien connus (4).

Le 24 février 2015, le Ministère de la santé a lancé une alerte dans les médias (5) sur le fait que 17% des femmes enceintes continuent toujours à fumer au troisième trimestre de leur grossesse (6). Il s'agit d'un des taux les plus élevés en Europe (7). Le tabagisme de la femme enceinte est donc un problème de santé publique.

Il existe à ce jour différents traitements pharmacologiques pour l'aide au sevrage tabagique : les traitements de substitution nicotinique (TSN) (regroupant les patchs, les gommes, les inhalateurs), la varénicline (CHAMPIX) et le bupropion (ZYBAN). Ces traitements ont fait leur preuve dans la population générale (8,9).

En août 2012, une méta-analyse réalisée par Myung (10), incluant sept études, (quatre essais cliniques randomisés (ECR), un quasi-ECR, une étude ouverte et une étude prospective) a conclu à l'efficacité des TSN (patchs et/ou gommes de nicotine) et du bupropion dans le sevrage tabagique des femmes enceintes, et encourage donc leur utilisation parmi cette population. Un mois et demi plus tard, Coleman et al (11) ont publié une méta-analyse plus pertinente qui incluait cette fois uniquement des ECR sur l'efficacité des TSN : pour eux, les preuves sont insuffisantes pour déterminer si les TSN (patchs et/ou gommes de nicotine) sont efficaces dans le sevrage tabagique des femmes enceintes. Ce résultat peut s'expliquer par la faible puissance de leur méta-analyse qui ne comprenait que cinq ECR. Les résultats des différentes méta-analyses sur l'efficacité des traitements pharmacologiques dans le sevrage tabagique des femmes enceintes demeurent donc incertains, sans doute par le manque d'essais cliniques réalisés dans cette population.

Le bupropion présente de nombreux effets indésirables graves (12), avec notamment des risques de malformations cardiaques congénitales (13,14). La balance bénéfice-risque de ce traitement est défavorable de part ses nombreux effets secondaires. D'ailleurs, lors de la conférence de consensus de 2004 sur le thème « Tabac et Grossesse », la Haute Autorité de Santé (HAS) déconseille fortement l'utilisation du bupropion (15). Les patchs de nicotine ne présentent pas ces risques, et permettraient même d'augmenter le poids de naissance des nouveau-nés issus de mères fumeuses (16). Il serait donc plus bénéfique et beaucoup moins dangereux de prescrire les patchs de nicotine plutôt que le bupropion comme traitement de sevrage tabagique chez les femmes enceintes.

Depuis la parution des méta-analyses de Myung et Coleman en 2012, deux autres ECR sur l'efficacité des patchs de nicotine chez la femme enceinte ont été publiés en 2013 et 2014. (17, 18). La publication de ces nouvelles études permet-elle de trancher sur l'efficacité réelle des patchs de nicotine durant la grossesse ?

L'objectif principal de ce travail était donc d'évaluer l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes par une méta-analyse récente incluant deux nouveaux ECR publiés en 2013 et 2014. L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet de ce traitement sur l'état de santé des enfants issus de mères fumeuses (poids moyen à la naissance, enfants de moins de 2500 g et enfants prématurés).

MATERIEL ET MÉTHODE :

1) Type d'étude :

Il s'agit d'une méta-analyse portant sur des études publiées.

2) Stratégie de recherche documentaire :

La revue de la littérature, menée jusqu'au premier septembre 2015, a été réalisée en collaboration avec un documentaliste universitaire, responsable de la section Médecine et Pharmacie de l'université de Poitiers.

Les études incluses ont été recueillies à partir d'une recherche bibliographique menée à partir des grandes bases de données (Pubmed, Cismef, Cismef Bonnes Pratiques, Google Scholar, BDSP (Banque de Données de Santé Publique), BDB (Base de Données Bibliographiques) et SUDOC (Catalogue du Système Universitaire de Documentation)).

* Base de données Pubmed :

Les mots clefs suivants ont été utilisés : (((("pregnant women"[MH] OR ("pregnant women"[TW] OR "women, pregnant"[TW] OR "pregnant woman"[TW] OR "woman, pregnant"[TW]))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]))) OR (((("pregnancy"[MH] OR ("pregnancy"[TW] OR "gestation"[TW] OR "pregnancies"[TW] OR "Pregnancy NOS"[TW] OR "pregnancy, nos"[TW]))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]))) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]))) AND (("tobacco use cessation products"[MH:noexp] OR ("tobacco use cessation products"[TW] OR "nasal sprays, nicotine"[TW] OR "inhalant, nicotine"[TW] OR "nicotine polacrilices"[TW] OR "inhalants, nicotine"[TW] OR "smoking cessation product"[TW] OR "replacement product, nicotine"[TW] OR "nicotine replacement product"[TW] OR "replacement products, nicotine"[TW] OR "product, nicotine replacement"[TW] OR "gums, nicotine chewing"[TW] OR "polacrilex, nicotine"[TW] OR "nicotine lozenge"[TW] OR "cessation product, smoking"[TW] OR "nasal spray, nicotine"[TW] OR "patch, nicotine"[TW] OR "chewing gums, nicotine"[TW] OR "nicotine chewing gums"[TW] OR "cessation products, smoking"[TW] OR "polacrilices, nicotine"[TW] OR "nicotine nasal sprays"[TW] OR "chewing gum,

nicotine"[TW] OR "transdermal patch, nicotine"[TW] OR "product, smoking cessation"[TW] OR "nicotine nasal spray"[TW] OR "lozenges, nicotine"[TW] OR "nicotine replacement products"[TW] OR "commit"[TW] OR "sprays, nicotine nasal"[TW] OR "nicotine inhalant"[TW] OR "products, smoking cessation"[TW] OR "nicotine inhalants"[TW] OR "spray, nicotine nasal"[TW] OR "lozenge, nicotine"[TW] OR "nicotine transdermal patch"[TW] OR "nicotine lozenges"[TW] OR "nicotine chewing gum"[TW] OR "patch, nicotine transdermal"[TW] OR "nicorette"[TW] OR "gum, nicotine chewing"[TW] OR "nicotine patch"[TW] OR "smoking cessation products"[TW] OR "products, nicotine replacement"[TW] OR "nicotine polacrilex"[TW])) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])))

* Base de données Google Scholar :

L'équation suivante a été utilisée :

https://scholar.google.fr/scholar?q=%28pregnant+or+pregnancy+OR+enceinte+OR+grossesse%29+AND+%28%22patch+%C3%A0+la+nicotine%22+OR+%22patch+anti-tabac%22+OR+%22patch+transdermique+%C3%A0+la+nicotine%22+OR+%22nicotine+transdermal+patch%22+OR+%22nicotine+patch%22%29+AND+%28efficacity+OR+efficacit%C3%A9+OR+benefice%29&btnG=&hl=fr&as_sdt=1%2C5&as_vis=1

Une recherche sur les gommes de nicotine a été ajoutée selon les mots clefs suivants :

https://scholar.google.fr/scholar?lr=&q=%28pregnant+or+pregnancy+OR+enceinte+OR+grossesse%29+AND+%28%28gum+OR+gomme%29+AND+nicotine%29+AND+%28efficacity+OR+efficacit%C3%A9+OR+benefice%29&hl=fr&as_sdt=1,5&as_vis=1

* Base de données BDSP :

Les mots clefs suivants ont été utilisés :

http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/Search?_equation=%28%28patch*+OR+timbre*%29+AND+nicotine%29+AND+%28grossesse*+OR+enceinte*%29&_sort=auto

* Base de données SUDOC :

L'équation suivante a été utilisée :

http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1/SET=1/TTL=1/CMD?ACT=SRCHA&IKT=1016&SRT=RLV&TRM=%28grossesse+|+enceinte*%29+%26+nicotin*+%26+%28patch*+|+timbre*%29&COOKIE=U10178,Klecteurweb,D2.1,E0acb01d1-71d,I250,B341720009+,SY,A\9008+1,,J,H2-26,,29,,34,,39,,44,,49-50,,53-78,,80-87,NLECTEUR+PSI,R195.220.223.244,FN

* Autres bases de données:

Aucune étude n'a été retrouvée dans les bases de données Cismef, Cismef Bonnes Pratiques et BDB.

Une requête a été faite dans la base de données pharmacologiques Drugdex permettant l'accès aux données de résultats d'études non publiées par le laboratoire de pharmaco-clinique et vigilance du centre hospitalier universitaire de Poitiers : aucune nouvelle étude autre que celles sélectionnées, n'a été retrouvée.

3) *Critères de sélection des articles* :

Les ECR permettant d'évaluer l'efficacité des patchs de nicotine ont été sélectionnés. Les ECR avec patchs de nicotine versus patchs placebos ou conseils de sevrage tabagique, et les ECR avec patchs de nicotine et thérapie cognitivo-comportementale (TCC) versus TCC seule ont été inclus.

Un quasi-ECR (Hegaard et al, 19) testant l'efficacité des patchs de nicotine et/ou des gommes versus conseils de sevrage tabagique a également été retenu. Dans ce travail, l'allocation des traitements est basée sur la date de naissance des femmes enceintes et non sur une randomisation. Cependant, les groupes traités et témoins sont comparables en terme de caractéristiques physiologiques, style de vie et habitude tabagique : le risque de biais de sélection est fortement diminué et justifie l'inclusion de cet article dans notre étude.

4) *Population étudiée :*

L'étude portait sur des femmes enceintes fumeuses âgées au minimum de 16 ans. L'âge de la grossesse variait entre 9 et 37 semaines d'aménorrhée (SA).

5) *Critères d'inclusion :*

Les patientes incluses dans les études présentent les critères suivants :

- Fumer au minimum 5 à 10 cigarettes par jour.
- Avoir un taux de monoxyde de carbone (CO) expiré supérieur ou égal à 8 parties par million (ppm), et/ou un taux de cotinine salivaire (TCS) supérieur à 20 ng/ml, et/ou un taux de cotinine urinaire (TCU) supérieur ou égal à 100 ng/ml.

6) *Critères d'exclusion :*

Les critères d'exclusion sont variables selon les études :

- L'impossibilité d'obtenir un consentement éclairé.
- La présence d'anomalie fœtale majeure.
- Le refus d'utiliser des patchs de nicotine ou des patchs placebos.
- Les patientes traitées par neuroleptiques, antidépresseurs ou anxiolytiques pour une maladie chronique psychiatrique.
- Les patientes toxicomanes, consommatrices de produits stupéfiants ou alcooliques.
- La consommation d'autres formes de tabac hors cigarettes.
- Les patientes présentant des contre-indications médicales à l'utilisation de patchs transdermiques : pathologies dermatologiques, hypersensibilité aux patchs de nicotine.
- Les patientes présentant des contre-indications médicales à la mise sous TSN :
accident vasculaire cérébral récent, accident ischémique transitoire récent.
- Un traitement par TSN dans le mois précédent l'étude.
- L'utilisation de bupropion ou de varéclique.
- Les patientes ne parlant pas la langue du pays où l'essai a été réalisé.

7) *Critère de jugement principal et critères de jugement secondaire :*

Le critère de jugement principal est le sevrage tabagique défini par un taux de CO expiré inférieur à 8 ppm, ou un TCS inférieur à 26 ng/ml, ou inférieur ou égal à 30 ng/ml.

Les critères de jugement secondaire sont l'effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance, le nombre d'enfants de moins de 2500 g et le nombre d'enfants prématurés issus de mères fumeuses.

8) *Le traitement étudié :*

La méta-analyse teste l'efficacité des patchs de nicotine à différentes doses selon les études (7mg/16h, 14 mg/16h, 15 mg/16h, 15 mg/18h, 21 mg/16h) sur des périodes allant de 2 semaines à 11 semaines.

9) *Méthode statistique :*

La méta-analyse a été réalisée avec le logiciel Review Manager 5.3. Deux groupes ont été constitués :

- Un groupe « Expérimental » où ont été additionnés les effectifs des femmes enceintes fumeuses de chaque étude, traitées par patchs de nicotine.

- Un groupe « Contrôle » où ont été additionnés les effectifs des femmes enceintes fumeuses de chaque étude, ayant reçu les patchs placebos, ou des conseils de sevrage tabagique, ou suivi uniquement une TCC.

L'événement (« Event ») est le sevrage tabagique. Pour chaque groupe, les effectifs de femmes enceintes ayant arrêté de fumer après traitement ou placebo, ont été additionnés.

L'efficacité des patchs de nicotine est explorée par le risque relatif (RR) accompagné de son intervalle de confiance à 95% (Ic 95%).

Le score Z associé à la valeur p montre le niveau de signification total de tous les résultats inclus dans la méta-analyse. Pour un Ic 95%, l'effet sera considéré comme significatif si le score Z est inférieur à -1,96 ou supérieur à + 1,96, avec p inférieur à 0,05.

Afin de s'assurer que l'effet du traitement étudié est le même dans tous les essais, le test d'hétérogénéité I^2 a été réalisé : une valeur de I^2 supérieure à 50% correspond à une hétérogénéité.

Le logiciel Review Manager 5.3 a aussi été utilisé pour étudier l'effet des patchs de nicotine sur l'état de santé des enfants issus de mères fumeuses (poids moyen des enfants à la naissance, enfants de moins de 2500 g, et prématurité).

RÉSULTATS:

1) Sélection des études pertinentes :

La revue de la littérature réalisée à partir des différentes bases de données citées précédemment, a permis d'extraire un total de 2168 articles. Parmi ces études, seuls 13 articles étaient des ECR (dont un quasi-ECR). Un article en doublon a été exclu.

Après application des critères de sélection, 7 études ont été retenues : 6 ECR et un quasi-ECR.

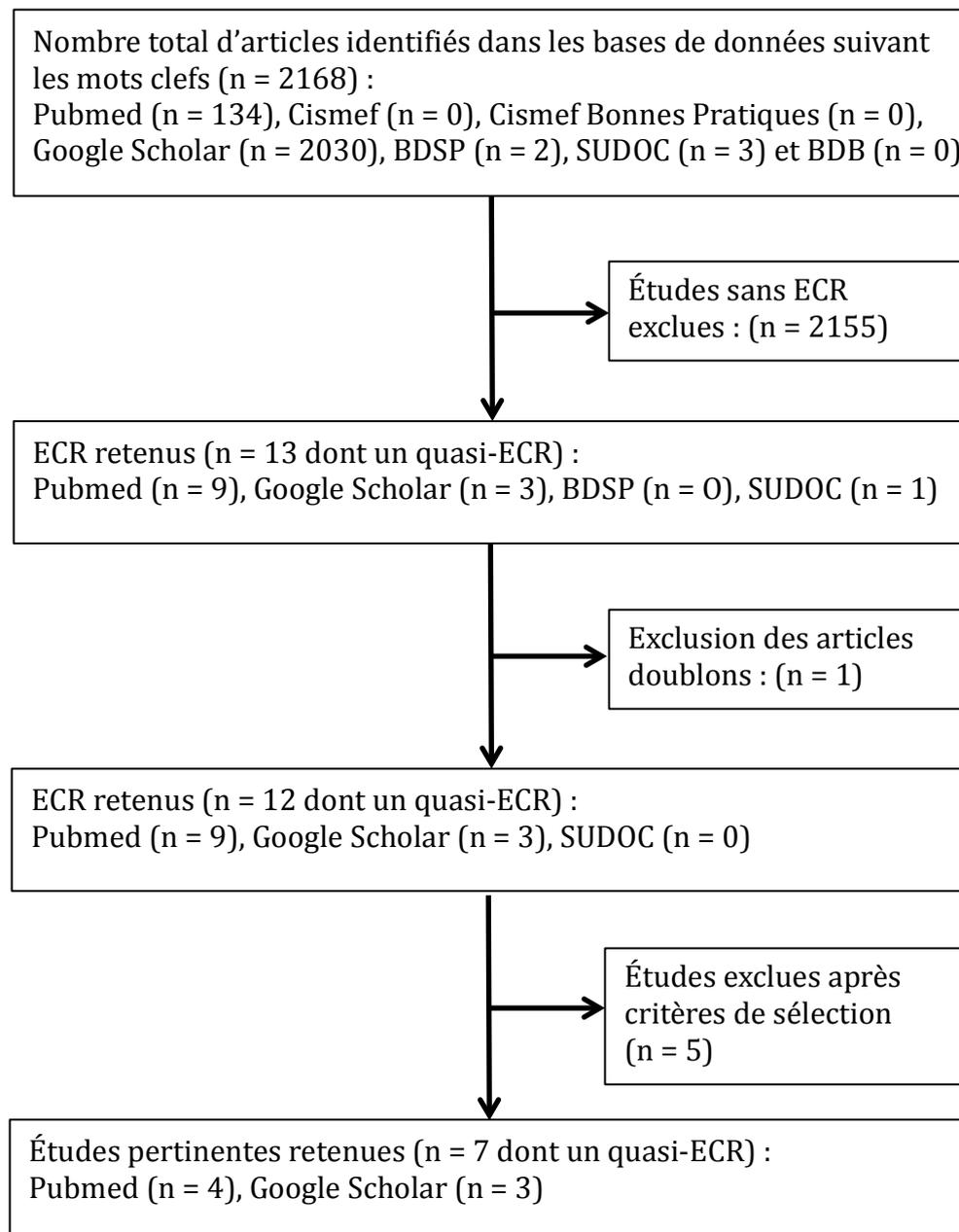


Figure 1. Diagramme de sélection des études pertinentes.

2) *Effectifs et caractéristiques des études incluses :*

* Effectifs des études sélectionnées:

Dans l'étude de Wisborg et al (16) sélectionnée dans notre méta-analyse, le nombre de femmes enceintes ayant arrêté de fumer après intervention est donné en pourcentage (soit 28% de femmes enceintes ayant arrêté de fumer dans le groupe ayant reçu les patchs de nicotine, et 25% dans le groupe placebo). Ces données ont été converties en valeur absolue à partir des effectifs de chaque groupe et correspondent aux données rapportées (tableau 1). Les données validées par l'auteur ont été récupérées à partir de la méta-analyse réalisée par Coleman et al en 2012 (11).

Les sept études sélectionnées incluent un total de 2471 femmes enceintes fumeuses, (soit 1238 femmes dans le groupe Expérimental, et 1233 femmes dans le groupe Contrôle), si l'on considère les données rapportées de l'étude de Wisborg. À partir des données validées par l'auteur, le total de femmes enceintes incluses est de 2467 (1238 femmes dans le groupe Expérimental et 1229 dans le groupe Contrôle).

* Caractéristiques des études incluses:

Le tableau 1 résume les caractéristiques des participantes de chaque groupe dans chaque étude : âge, datation de la grossesse, nombre de cigarettes consommées par jour et/ou le taux de CO expiré, ou le TCS et/ou le TCU. Le type d'intervention réalisée (patchs de nicotine versus (*vs*) patchs placebos, ou patchs de nicotine + TCC *vs* TCC seule, ou patchs de nicotine *vs* conseils pour cesser de fumer), ainsi que les critères de sevrage tabagique sont également décrits.

Les caractéristiques générales des sept études retenues sont résumées dans le tableau 1. Six ECR et un quasi-ECR ont été inclus dans la méta-analyse finale. Les essais inclus ont été publiés entre 2000 et 2014, soit sur une période de quatorze ans. Les pays où les études ont été réalisées sont : le Danemark (n = 2), la France (n = 1), le Canada (n = 1), l'Angleterre (n = 1), les Etats-Unis (n = 1) et l'Australie (n = 1). Les périodes de recrutement des femmes enceintes fumeuses vont de 1995 à 2013. Les doses de patchs de nicotine administrées sont en moyenne de 15 mg par jour, sauf pour l'étude de El-Mohandes et al (17) où la dose de patchs de nicotine a été délivrée en fonction du TCS.

Seul le quasi-ECR de l'étude d'Hegaard et al (19) conclut à l'efficacité des patchs de nicotine en complément de conseils pour cesser de fumer. Les six autres études ont montré qu'il n'y a pas d'effet significatif des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes.

N°	Études (N°Ref)	Pays	Types d'études	Période de recrutement	Participant·es	Intervention vs Placebo ou TCC	Sevrage Tabagique	RR [IC 95%]	Groupe expérimental		Groupe contrôle	
									A	B (%)	A	B (%)
1	Wisborg & al (16)	Danemark	ECR double à aveugle	Octobre 1995 à octobre 1997	250 femmes enceintes (<22 SA) de plus de 18 ans, fumant plus de 10 cigarettes/j	Patchs de 15 mg/16h pendant 8 semaines, 10 mg les 2 semaines suivantes. vs patchs placebos	TCS<26	1,09 [0,55-2,16]	Données rapportées			
									124	35 (28)	126	32 (25)
									Données validées			
									124	22 (18)	122	17 (14)
2	Kapur & al (20)	Canada	ECR double à aveugle	Non renseignée	30 femmes enceintes (12 à 24 SA) fumant plus de 15 cigarettes/j	Patchs de 15 mg/18h pendant 8 semaines, 10 mg les 2 semaines suivantes et 5mg les 2 dernières semaines. vs patchs placebos	Diminution du Nombre de cigarettes	7 [0,40-119,7]	17	4 (23,7)	13	0 (0)
3	Hegaard & al (19)	Danemark	Quasi ECR	Novembre 1996 à Avril 1998	647 femmes enceintes (>20 SA) de plus de 18 ans fumeuses	Patchs de 15 mg/16h et/ou gommes de nicotine 2 mg vs uniquement conseils pour arrêter de fumer	TCS ≤ 30	3,22 [1,40-7,39]	327	23 (7,0)	320	7 (2,2)
4	Hotham & al (21)	Australie	ECR	Non renseignée	40 femmes enceintes (12 à 28 SA) fumant plus de 15 cigarettes/j, taux de CO expiré>8ppm	Patchs de 15 mg/16h pendant 12 semaines vs uniquement conseils pour arrêter de fumer	TCS non renseigné	7 [0,39-127,3]	20	3 (15,0)	20	0 (0)
5	Coleman & al (22)	Angleterre	ECR double à aveugle	mai 2007 à février 2010	1052 femmes enceintes (12 à 24 SA) de 16 ans à 50 ans fumant au moins 10 cigarettes/jour avant la grossesse, et au moins 5 cigarettes/jour pendant la grossesse	Patchs de 15 mg/16h pendant 4 Semaines vs patchs placebos	Taux de CO expiré < 8ppm	1,26 [0,82-1,96]	521	49 (9,4)	529	40 (7,6)
6	El-Mohandes & al (17)	États-Unis	ECR	juin 2006 à mai 2010	52 femmes enceintes (<30SA) de plus de 18 ans. TCS ≥ 20 ou TCU ≥ 100	Si TCS≥100 : patchs de 21mg pendant 2 semaines, 14 mg pendant 4 semaines, 7 mg pendant 4 semaines + TCC. Si 20≤TCS≤100 : Patchs de 14 mg pendant 6 semaines, 7 mg pendant 4 semaines + TCC vs TCC seule	Taux de CO expiré < 8ppm	11,00 [0,64-189,31]	26	5 (19,2)	26	0 (0)
7	Berlin & al (18)	France	ECR double à aveugle	octobre 2007 à janvier 2013	402 femmes enceintes (12 à 20 SA) de plus de 18 ans fumant au moins 5 cigarettes/jour	Patchs de 10 et 15 mg/16h adapté aux Taux de cotinine salivaire vs patchs placebo	Taux de CO expiré < 8ppm	1,08 [0,45-2,06]	203	11 (5,5)	199	10 (5,1)

A : Nombre de femmes enceintes fumeuses avant intervention.

B : Nombres de femmes enceintes fumeuses ayant arrêté de fumer après intervention.

TCS : Taux de cotinine salivaire (ng/ml).

TCU : Taux de cotinine urinaire (ng/ml).

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

vs : versus.

N°Ref : numéro de référence bibliographique.

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse finale (n = 7)

3) *Efficacité globale des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses :*

* Avec les données rapportées de l'article de Wisborg:

La figure 2 montre l'effet global des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes estimé à partir des sept études sélectionnées.

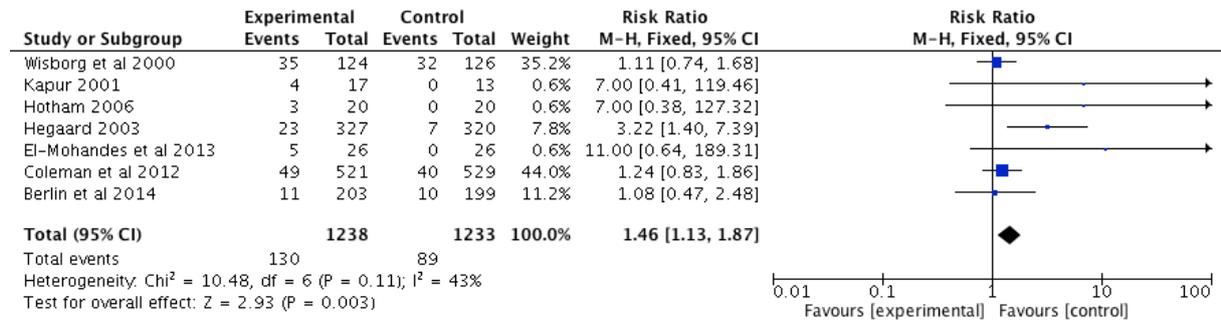


Figure 2. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'article de Wisborg (n = 7)

La méta-analyse montre une efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (RR 1,46 ; Ic 95% [1,13-1,87]).

L'effet observé est significatif (Score Z = 2,93, p = 0,003).

Le test d'hétérogénéité I^2 à 43% montre l'absence d'hétérogénéité.

La figure 3 représente le funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse précédente.

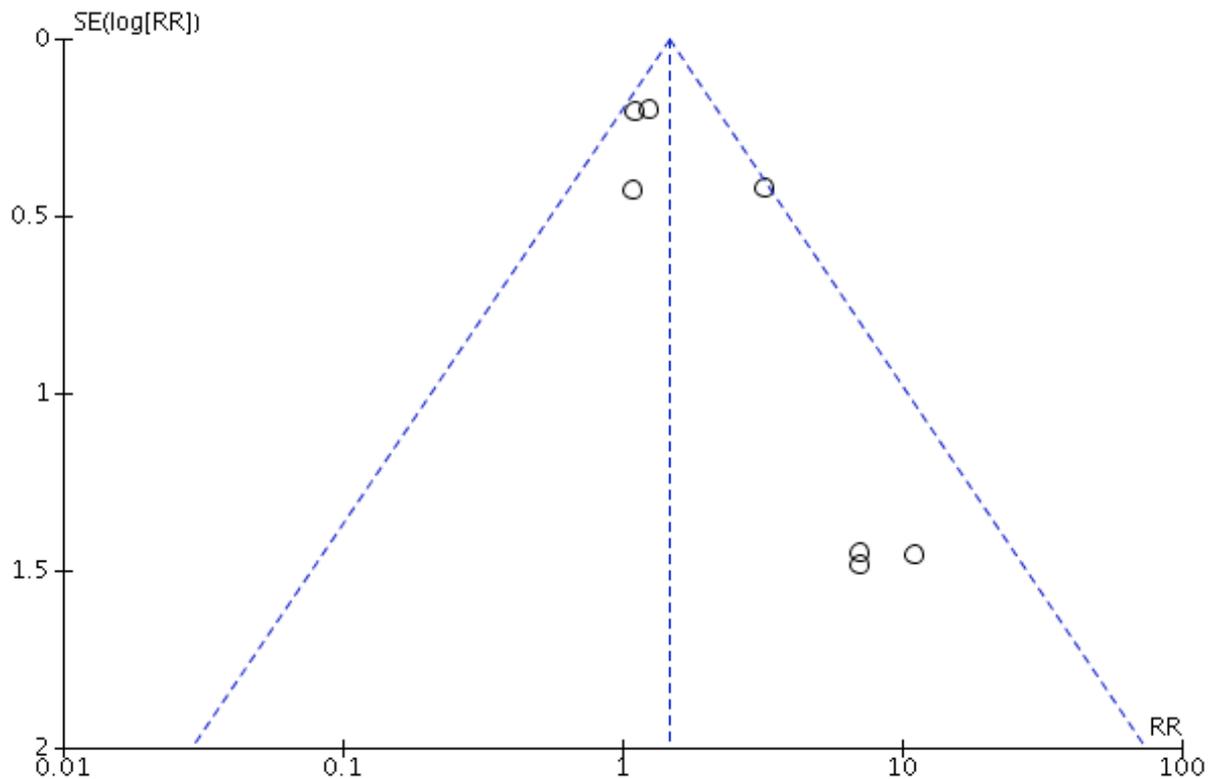


Figure 3. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'article de Wisborg (n = 7)

Il s'agit de la représentation, pour chaque étude, de la valeur estimée de l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes, en fonction de la taille de l'échantillon. L'axe des x correspond aux RR des différentes études avec le RR moyen de la méta-analyse ($RR = 1,46$). L'axe des y correspond à l'inverse de l'erreur standard.

Trois études sont situées à gauche de la moyenne de la méta-analyse et quatre études sont situées à droite. Cette répartition peut être considérée comme symétrique autour de la valeur moyenne de la méta-analyse, et permet de fortement diminuer le risque de biais de sélection.

Les trois études situées en bas à droite du graphe correspondent aux études de faibles effectifs.

Les erreurs standards, calculées respectivement pour les limites supérieures et inférieures de l'ic 95% du RR moyen, sont représentées dans la figure 3, par la pyramide en pointillé sous laquelle devraient se situer 95% des essais sélectionnés. L'absence d'études en dehors de cette zone confirme l'absence d'hétérogénéité (test d'hétérogénéité $I^2 < 50\%$).

* Avec les données validées par Wisborg:

La méta-analyse réalisée avec les données validées de l'étude de Wisborg (figure 4) montre également une efficacité significative des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (RR = 1,56 ; Ic 95% [1,18-2,06] ; Score Z = 3,14 ; p = 0,002) . Le test d'hétérogénéité I² à 35% montre l'absence d'hétérogénéité.

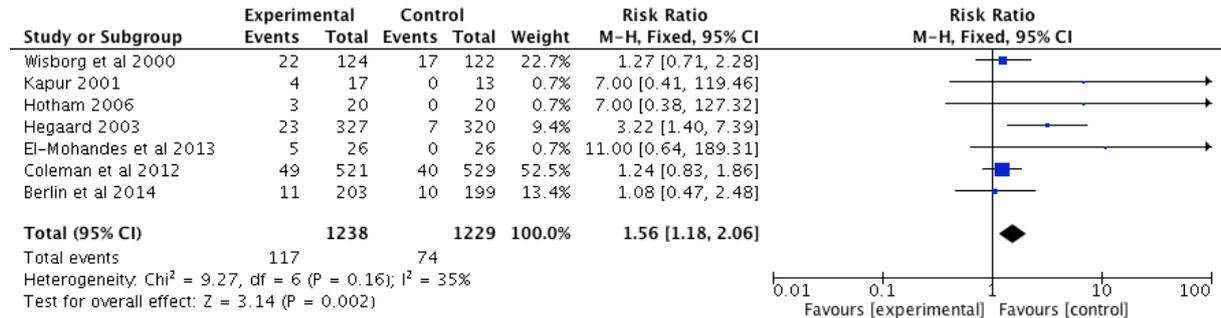


Figure 4. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg (n = 7)

Le risque de biais de publication reste minimale, et l'absence d'hétérogénéité est confirmée par le funnel plot correspondant (figure 5).

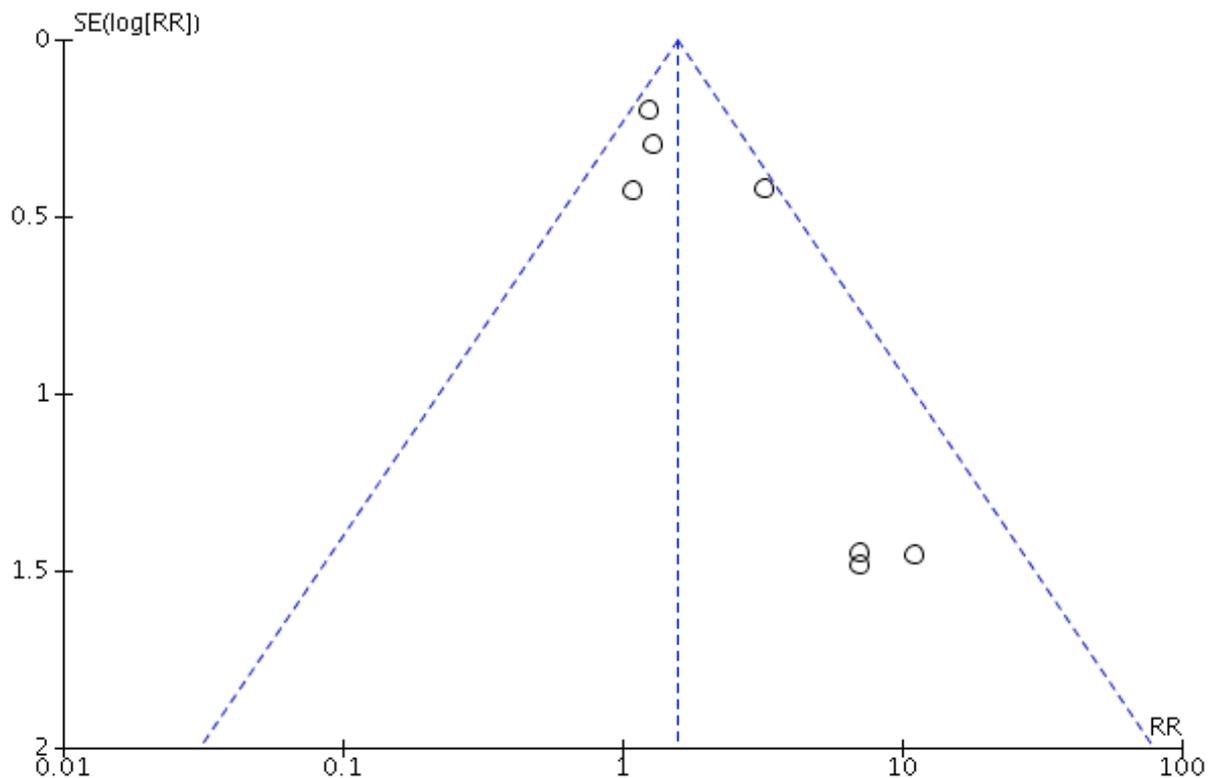


Figure 5. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg (n = 7)

4) *Efficacité globale des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses : méta-analyse incluant uniquement les ECR*

La méta-analyse précédente a été réalisée à partir de six ECR et un quasi ECR. Dans le quasi-ECR, les groupes traités et contrôles sont comparables, ce qui réduit la présence d'un biais de sélection. Cependant, ce risque ne peut être totalement écarté. Les résultats de la méta-analyse sont-ils modifiés si nous incluons uniquement les ECR ?

* Avec les données rapportées de l'article de Wisborg:

La figure 6 représente les résultats de la méta-analyse incluant uniquement les six ECR.

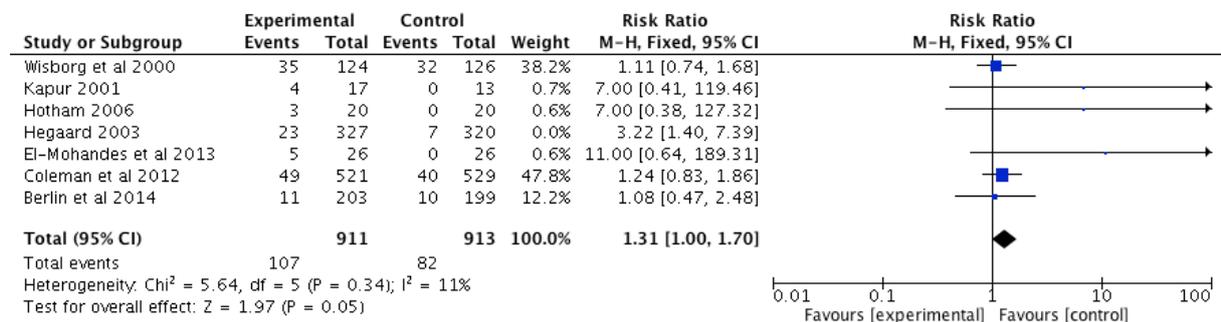


Figure 6. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

La méta-analyse ne permet pas de conclure sur l'effet des patchs de nicotine chez la femme enceinte. Bien que le RR total soit en faveur d'une efficacité du traitement (RR = 1,31), l'effet n'est pas statistiquement significatif (Ic 95% [1,00-1,70] ; Score Z = 1,97 ; p = 0,05). Le test d'hétérogénéité I² à 11% montre l'absence d'hétérogénéité.

Le risque de biais de publication reste minime, et l'absence d'hétérogénéité est confirmée par le funnel plot correspondant (figure 7).

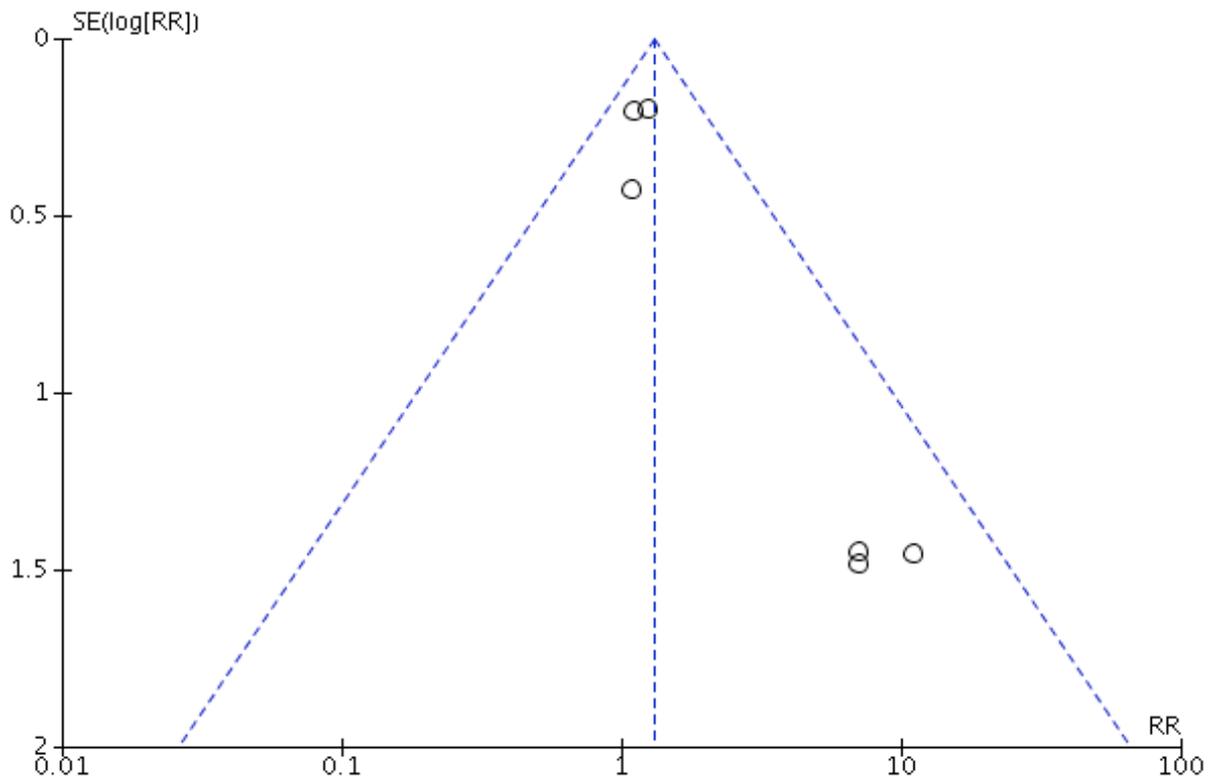


Figure 7. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patches de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données rapportées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

* Avec les données validées de l'article de Wisborg:

La méta-analyse montre cette fois une efficacité significative des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (RR = 1,39 ; Ic 95% [1,03-1,87] ; Score Z = 2,17 ; p = 0,03). Le test d'hétérogénéité I² à 4% montre l'absence d'hétérogénéité (figure 8).

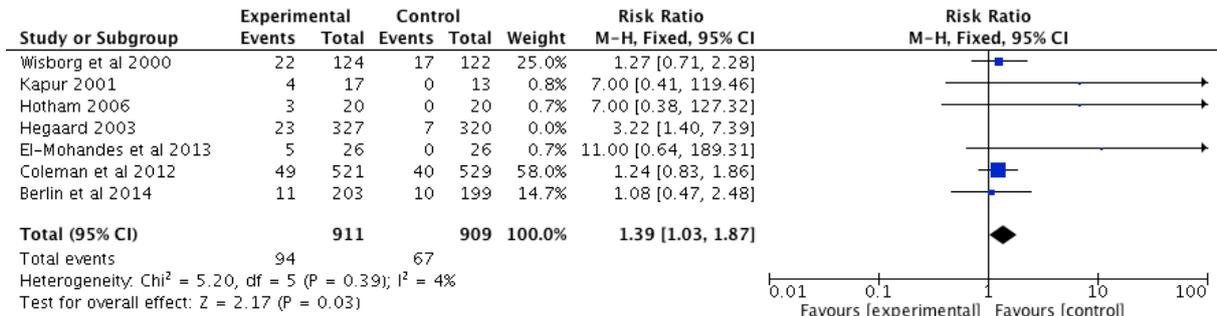


Figure 8. Méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

Le risque de biais de publication reste minime, et l'absence d'hétérogénéité est confirmée par le funnel plot correspondant (figure 9).

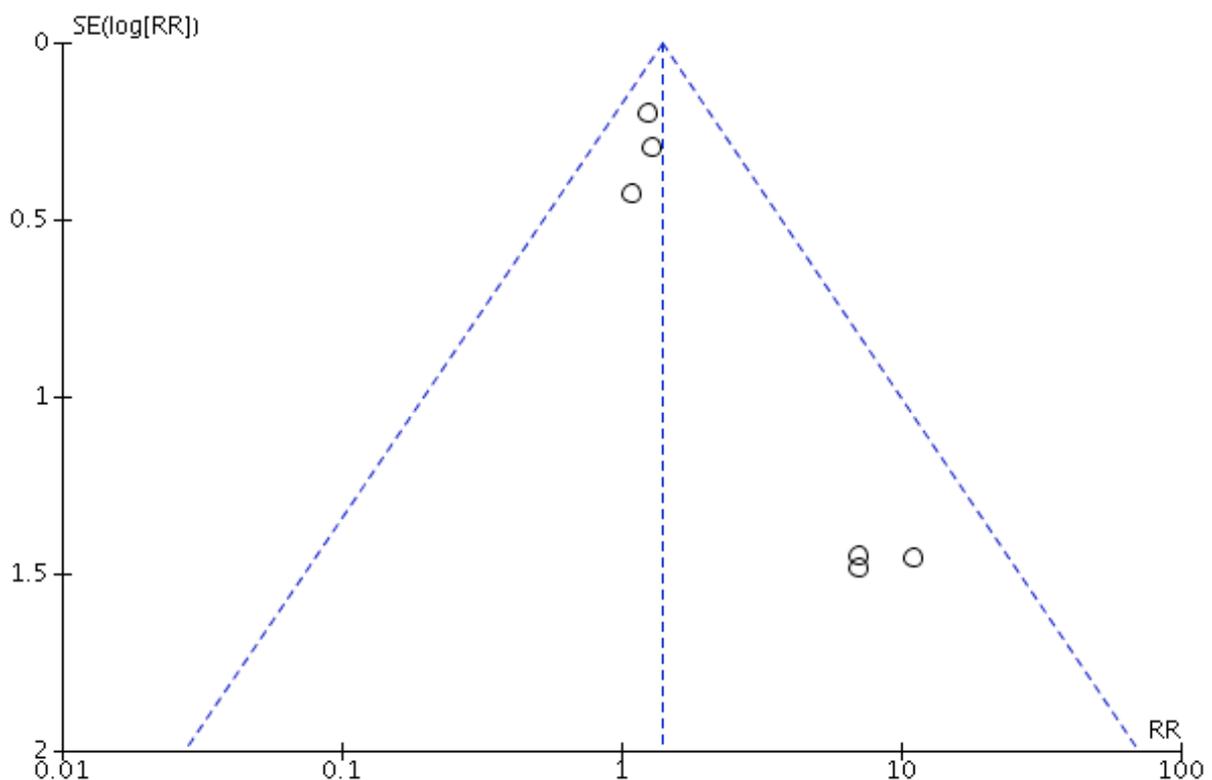


Figure 9. Funnel plot (ou graphe en entonnoir) de la méta-analyse sur l'effet des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes avec les données validées de l'étude de Wisborg : inclusion uniquement des ECR (n = 6)

5) Effets indésirables des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses :

Sur les sept études sélectionnées, seules trois répertorient les effets indésirables des patchs de nicotine chez les femmes enceintes (tableau 2). Il s'agit surtout de réactions cutanées. Chez certaines patientes, d'autres effets indésirables ont été retrouvés : céphalées, nausées, palpitations.

N°	Études (N°Ref)	Effet indésirables des patchs	Poids moyen des enfants à la naissance			
			Variables	Groupe expérimental	Groupe contrôle	Comparaison
1	Wisborg & al (16)	Irruptions cutanées, céphalées, palpitations, nausées	Poids moyen (Écart-type) Enfants de moins de 2500g Enfants prématurés (<37 SA)	3457 g (605) 3% (4/120) 8% (10/120)	3271 g (605) 9% (11/122) 10% (12/122)	DM : 186 g, IC 95% = [35-336g] RR = 0,4, IC 95% [0,1-1,1] RR = 0,8, IC 95% [0,4-1,17]
2	Kapur & al (20)	Non mentionné	Non mentionné			
3	Hegaard & al (19)	Non mentionné	Poids moyen (Écart-type) Enfants de moins de 2500g	3401 g (Non mentionné) 3,6% (12/327)	3433 g (Non mentionné) 3% (10/320)	DM : -32 g, P = 0,6 P = 0,7
4	Hotham & al (21)	Rash cutané, « sentir son bras mort », nausée, augmentation des nausées matinales	Non mentionné			
5	Coleman & al (22)	Non mentionné	Poids moyen (Écart-type) Enfants de moins de 2500g Enfants prématurés (<37 SA)	3180 g (61) 11% (56/507) 7,9% (40/507)	3200 g (59) 8,3% (43/517) 8,7% (45/517)	DM : -20 g, IC 95% = [-0,10-0,05g] RR = 1,38, IC 95% [0,90-2,09] RR = 0,90, IC 95% [0,58-1,51]
6	El-Mohandes & al (17)	Non mentionné	Prise de poids moyenne Enfants prématurés (terme non mentionné)	8000 g 17% (4/26)	6900 g 9% (2/26)	P = 0,87 P = 0,67
7	Berlin & al (18)	Réactions cutanées	Poids moyen (Écart-type) Enfants de moins de 2500g Enfants prématurés (<37 SA)	3065 g (610) 21% (40/192) 13,5% (27/192)	3015 g (610) 19% (36/192) 26% (26/192)	DM : 50 g, IC 95% = [-71,1-172,3g] RR = 0,79, IC 95% [0,45-1,39] RR = 1,04, IC 95% [0,58-1,85]

Tableau 2 : Effets indésirables des patchs de nicotine et leurs impacts sur l'état de santé des enfants à la naissance

6) *Effet des patchs de nicotine sur l'état de santé des enfants issus de mères fumeuses:*

Le tableau 2 montre l'effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance, le nombre d'enfants de moins de 2500 g et le nombre d'enfants prématurés issus de mères fumeuses traitées ou non par les patchs de nicotine.

* Effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance:

Quatre essais étudient les effets des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance (tableau 2). L'étude de El-Mohandes et al (17) n'est pas exploitable car l'auteur ne mentionne pas les poids moyens des enfants, mais la prise de poids moyenne. Seule l'étude de Wisborg et al (16) conclut à une augmentation statistiquement significative du poids moyen des enfants issus de mères fumeuses traitées par patchs de nicotine.

La figure 10 montre l'effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance.

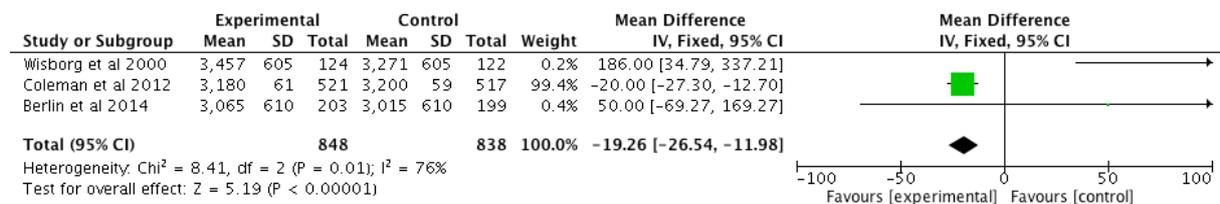


Figure 10 : effet des patchs de nicotine sur le poids moyen des enfants à la naissance

La méta-analyse réalisée à partir des trois études restantes montre une diminution du poids moyen des enfants issus de mères fumeuses traitées par les patchs de nicotine (différence de poids moyenne = -19,26 g, Ic 95% [-26,54- -11,98] ; Score Z = 5,19 ; p < 0,00001). L'effet n'est pas le même dans toutes les études (présence d'une hétérogénéité, test I² d'hétérogénéité à 76%).

* Effet des patchs de nicotine sur le nombre d'enfants de moins de 2500 g à la naissance:

La méta-analyse réalisée ne permet pas de conclure sur l'effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants ayant un poids de moins de 2500 g (RR = 1,13 ; Ic 95% [0,88-1,45] ; Score Z = 0,94 ; p = 0,35). Le test I² d'hétérogénéité à 34% montre l'absence d'hétérogénéité (figure 11).

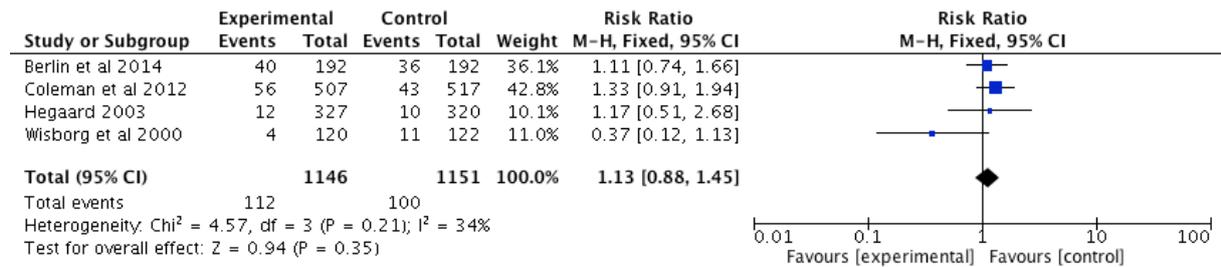


Figure 11 : effet des patchs de nicotine sur le nombre d'enfants de moins de 2500 g à la naissance

* Effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants prématurés :

Quatre essais étudient l'effet des patchs de nicotine sur le taux de prématurité (moins de 37 SA) chez les mères fumeuses. L'étude de El-Mohandes (17) ne mentionne pas le terme (tableau 2).

La méta-analyse réalisée à partir des quatre études (figure 12) ne permet pas de conclure sur l'effet des patchs de nicotine sur le taux de prématurité des enfants issus de mères fumeuses (RR = 0,96 ; Ic 95% [0,72-1,29] ; Score Z = 0,24 ; P = 0,81). Le test I² à 0% montre l'absence d'hétérogénéité.



Figure 12 : effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants prématurés

DISCUSSION :

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes par une méta-analyse récente incluant deux nouvelles études. Le résultat de ce travail est en faveur d'une efficacité des patchs de nicotine dans cette population.

Dans un deuxième temps, nous avons observé que les patchs de nicotine n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur le taux d'enfants de faible poids, ni sur le taux de prématurité. Une diminution du poids moyen de naissance des enfants issus de mères fumeuses traitées par patchs de nicotine a été observée. Mais ce résultat est à relativiser en raison du haut niveau d'hétérogénéité retrouvé dans la méta-analyse.

* Analyse des résultats

Depuis la publication des méta-analyses de Myung et Coleman en 2012 (10,11), d'autres ECR testant l'efficacité des patchs de nicotine chez les femmes enceintes fumeuses sont parus en 2013 et 2014 (17,18) et justifient la réalisation de notre méta-analyse.

La revue de la littérature n'a pas montré de nouveaux ECR testant l'efficacité des gommes de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes. Seul l'ECR d'Oncken et al (23), sélectionné dans les études Myung et Coleman, a été retrouvé. C'est pourquoi notre étude s'intéresse aux patchs de nicotine, bien que dans l'étude d'Hegaard, les femmes avaient le choix entre les patchs de nicotine et/ou les gommes de nicotine.

► *Concernant l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes :*

Sept études au total ont été retenues dans la méta-analyse : six ECR et un quasi-ECR. Dans le quasi-ECR d'Hegaard (19), l'allocation des traitements est basée sur la date de naissance des femmes enceintes et non sur une randomisation. Il y a donc un risque de biais de sélection. Cependant, l'absence de différences significatives entre les groupes contrôle et témoin en terme d'âge, niveau d'étude, statut marital, parité, indice de masse corporelle avant grossesse, nombre de cigarettes consommées par jour avant et pendant la grossesse, consommation tabagique du conjoint, score de Fagerström, exposition passive au tabac à domicile, consommation d'alcool et de caféine, âge de la grossesse et taux de cotinine salivaire, permettent de conclure à des groupes comparables. Cela permet de fortement

diminuer le risque de biais de sélection dans cet essai. C'est pourquoi cette étude a été retenue dans la méta-analyse.

L'étude de Wisborg et al (16) présente la particularité de donner le taux de femmes enceintes ayant arrêté de fumer après intervention en pourcentage. Deux méta-analyses incluant les sept études ont donc été réalisées : l'une avec les données rapportées de l'article et converties en valeur absolue, et l'autre avec les données validées par l'auteur. Dans les deux cas, les résultats sont en faveur d'une efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (avec les données rapportées, RR 1,46 ; Ic 95% [1,13-1,87], avec les données validées, RR = 1,56 ; Ic 95% [1,18-2,06]). Dans les deux méta-analyses, l'effet du traitement est le même dans toutes les études (test d'hétérogénéité $I^2 < 50\%$).

Bien que le risque de biais de sélection soit fortement diminué dans notre méta-analyse, l'inclusion d'un quasi-ECR peut fausser les résultats. Pour s'assurer de la validité des résultats précédents, deux autres méta-analyses ont été réalisées en incluant cette fois uniquement les ECR. Il est plus pertinent de tenir compte des données validées par Wisborg. Ainsi, en prenant les données validées par l'auteur, les patchs de nicotine ont un effet statistiquement significatif dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (RR = 1,39 ; Ic 95% [1,03-1,87]). Ceci est confirmé par le score Z et la valeur de p (Score Z = 2,17 ; p = 0,03). Le test d'hétérogénéité I^2 à 4% montre que l'effet reste le même dans toutes les études.

La méta-analyse de Myung et al parue le premier août 2012 (10) a conclu à l'efficacité des traitements pharmacologiques dans le sevrage tabagique des femmes enceintes, à savoir les patchs de nicotine, les gommes de nicotine et le bupropion (RR = 1,80, Ic 95% [1,32-2,44]). Les auteurs préconisent donc leur prescription pendant la grossesse. Mais ces résultats doivent être nuancés. En effet, leur conclusion peut être remise en question de part la qualité des études sélectionnées. Les auteurs ont retenu sept études : trois ECR testant l'efficacité des patchs de nicotine (Wisborg et al (16), Kapur et al (20) et Hotham et al (21)), un ECR testant l'efficacité des gommes de nicotine (Oncken et al (23)), un quasi ECR testant l'efficacité des patchs de nicotine et/ou des gommes de nicotine (Hegaard et al (19)), une étude ouverte (ou étude open-label) testant l'efficacité des patchs ou des gommes de nicotine (Pollak et al (24)), et une étude prospective testant l'efficacité du bupropion (Chan et al (25)). Leur étude ne comprend donc pas uniquement des ECR : la sélection d'une étude ouverte et d'une étude prospective (non retenues dans notre méta-analyse) a pu fausser leurs résultats.

De plus, il y a une erreur dans le relevé de données numériques de Myung concernant l'étude de Wisborg. En effet, pour le nombre de femmes enceintes ayant arrêté de fumer après intervention, les auteurs ont reporté les données en pourcentage sans les avoir converties en valeur absolue. Donc la méta-analyse de Myung semble peu valide, et ne permet pas de conclure à l'efficacité des traitements pharmacologiques (TSN et bupropion) pendant la grossesse.

L'efficacité des TSN et du bupropion a été reconnue dans la population générale (8, 9, 26). Le bupropion, de part ses nombreux effets indésirables (11), ne devrait pas être prescrit chez la femme enceinte comme le suggère l'étude de Myung. D'ailleurs, lors de la conférence de consensus de 2004 sur le thème « Tabac et Grossesse », l'HAS déconseille fortement l'utilisation du bupropion (15). Un article de la revue *Prescrire* paru en mars 2015 (28) va également dans ce sens : les auteurs conseillent fortement de ne pas exposer les femmes enceintes à cette substance du fait des risques de malformations cardiaques fœtales (13,14).

Un mois et demi après la parution de l'étude de Myung, Coleman et al ont publié le 12 septembre 2012 une méta-analyse sur l'efficacité des pharmacothérapies de sevrage tabagique (patchs et gommes de nicotine) chez la femme enceinte (11). Dans ce travail, les études de Wisborg et al (16), Kapur et al (20), Hotham et al (21), Pollak et al (24), Oncken et al (23) et Coleman et al (22) ont été sélectionnées. Contrairement à Myung, l'étude prospective sur le bupropion n'a pas été retenue. Dans cette méta-analyse, cinq ECR et une étude ouverte ont donc été inclus. Les auteurs ont conclu que les preuves étaient insuffisantes pour déterminer si les TSN sont efficaces ou sûres lorsqu'ils sont utilisés dans le sevrage tabagique pendant la grossesse (RR = 1,33, Ic 95% [0,93-1,91] avec les données rapportées de Wisborg, et RR = 1,40, Ic 95% [0,97-2,04] avec les données validées par l'auteur). Les différentes méta-analyses réalisées dans notre travail ne comprennent pas d'étude ouverte, et permettent de conclure à l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique des femmes enceintes.

Le 20 octobre 2015, Patnode et al (29) ont publié une méta-analyse sur l'efficacité des TSN (patchs de nicotine ou gommes de nicotine) dans le sevrage tabagique des femmes enceintes. Cinq ECR ont été retenus : Wisborg et al (16), Kapur et al (20), Oncken et al (23), Coleman et al (22) et Berlin et al (18). Les résultats de cette étude obtenus à partir des données validées par Wisborg, ne permettent pas de conclure à l'efficacité des patchs durant la grossesse (RR = 1,24 Ic 95% [0,95-1,64]). Les auteurs expliquent ce résultat par la faible puissance de leur étude qui ne comprend que cinq essais. Les ECR d'Hotham et al (21) et El-

Mohandes (17) n'ont pas été inclus. Dans l'étude d'Hotham et al (21), le groupe Contrôle a bénéficié uniquement de conseils pour arrêter de fumer. Dans celle de El-Mohandes et al (17), les auteurs comparaient l'efficacité des patchs de nicotine combinés à la TCC versus la TCC seule. Dans aucune de ces deux études, les patchs placebos n'avaient été utilisés. Dans l'étude de Patnode et al (29), les auteurs souhaitaient étudier uniquement l'effet pharmacologique des patchs de nicotine, indépendamment de toute autre intervention ou facteur pouvant influencer l'effet du traitement. L'un des critères d'inclusion des études était que dans tous les ECR, le niveau de soutien psycho-comportemental soit similaire voir identique, afin de pouvoir correctement interpréter les résultats. Ainsi dans tous les ECR retenus par Patnode et al (29), les conseils pour arrêter de fumer étaient délivrés par des professionnels de santé (médecin ou sage-femme ou psychothérapeute) et toutes les patientes des groupes témoins avaient bénéficié de patchs placebos. Mais le soutien psycho-comportemental est praticien dépendant, il est donc difficile d'affirmer que le niveau est le même dans toutes les études. Dans l'étude de Berlin et al (18), les patientes avaient bénéficié d'un entretien motivationnel, ce qui n'est pas mentionné dans les autres ECR.

L'inclusion des études d'Hotham et al (21) et El-Mohandes et al (17) dans notre méta-analyse produit un test d'hétérogénéité I^2 inférieur à 50%. Le traitement est supposé homogène dans toutes les études, indépendamment de l'intervention de la TCC ou des conseils pour arrêter de fumer. Inclure l'étude de Berlin et al (18) avec entretien motivationnel, et exclure celle de El-Mohandes et al (17) avec TCC nous semble peu logique. La pression d'un mode d'intervention comportementale est identique sur le groupe Expérimental et le groupe Contrôle dans les deux cas.

Chez la femme enceinte, la première étape de la stratégie de sevrage tabagique est la prise en charge psychologique et/ou comportementale. L'approche par TCC et la prise en charge psychologique doivent être proposées en première intention (accord professionnel) (12,15). Ainsi dans tous les articles sélectionnés dans cette méta-analyse, toutes les participantes ont bénéficié de conseils pour arrêter de fumer soit sous forme d'entretien avec une sage-femme, soit sous forme de brochure, soit sous forme de groupe de parole.

L'efficacité du conseil minimal par les professionnels de santé est moins bien démontrée chez la femme enceinte que dans la population générale (30). En cas de forte consommation tabagique pendant la grossesse, une approche psychologique n'est pas suffisante et les traitements pharmacologiques peuvent être proposés (12). Dans une revue de la littérature réalisée en 2009 (31), les auteurs conseillent la TCC seule chez les femmes enceintes fumant

au plus 5 cigarettes par jour, et le recours concomitant de la TCC et des TSN chez les femmes enceintes qui présentent une plus forte dépendance. L'étude de El-Mohandes de 2013 (17) a évalué l'efficacité des patchs de nicotine combinés à la TCC par rapport à la TCC seule parmi les femmes enceintes de catégories socio-professionnelles minoritaires de Washington : l'action combinée des patchs de nicotine et de la TCC n'améliore pas de façon significative le sevrage tabagique dans cette population. Ce résultat peut s'expliquer par la petite taille de l'échantillon (n = 52). D'autres essais randomisés de plus grande taille seraient nécessaires pour vérifier ce résultat.

► *Concernant l'effet des patchs de nicotine sur l'état de santé des enfants à la naissance :*

- Pour le poids moyen des enfants à la naissance :

La méta-analyse de Coleman et al (11) inclut les études de Wisborg et al (16), Oncken et al (23) Pollak et al (24), et Coleman et al (22). Les auteurs retrouvent un haut niveau d'hétérogénéité (test I^2 d'hétérogénéité à 87%) empêchant de conclure sur l'effet des patchs de nicotine. Leur explication est que les groupes témoins ne sont pas comparables du fait que certaines femmes ont reçu des patchs placebos et d'autre uniquement des conseils pour arrêter de fumer. La méta-analyse de Patnode et al (29) rejoint ce résultat : en effet, les auteurs n'ayant inclus que quatre essais (Wisborg et al (16), Oncken et al (23), Coleman et al (22) et Berlin et al (18)), n'apportent pas de conclusion sur l'effet statistique des TSN sur le poids moyen des enfants à la naissance.

Notre méta-analyse inclut uniquement trois essais (Wisborg et al (16), Coleman et al (22) et Berlin et al (18)), et montre une diminution du poids moyen des enfants à la naissance issus de mères fumeuses traités avec les patchs de nicotine. Mais l'effet n'est pas le même dans toutes les études au vu du test d'hétérogénéité I^2 à 76%. En effet, seule l'étude de Wisborg et al (16) montre une augmentation significative du poids moyen des enfants. L'étude de Coleman et al (22) montre que les enfants issus de mères fumeuses traitées par patchs de nicotine sont plus maigres. L'étude de Berlin et al (18) ne montre pas d'effet significatif. Contrairement à la méta-analyse de Coleman et al, les groupes témoins sont comparables puisque toutes les femmes ont reçu des patchs placebos. Par contre, la consommation tabagique et le dosage des patchs de nicotine ne sont pas les mêmes selon les études. La puissance de notre méta-analyse est faible : d'autres ECR sont nécessaires pour mieux évaluer l'effet des patchs sur le poids moyen des enfants à la naissance.

- Pour le taux d'enfants de moins de 2500 g :

Notre étude ne permet pas de conclure sur l'effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants de moins de 2500 g. Dans toutes les études (Wisborg et al (16), Hegaard et al (19), Coleman et al (22) et Berlin et al (18)), les patchs de nicotine n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur le taux d'enfants de bas poids à la naissance. Cela est confirmé par le test I^2 d'hétérogénéité inférieur à 50%. Cela peut s'expliquer par le manque d'études (uniquement quatre essais inclus) et par la présence du quasi-ECR d'Hegaard (19).

L'étude de Coleman et al (11) ne conclue pas non plus sur l'effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants de moins de 2500 g. Comme dans notre travail, leur méta-analyse, qui ne comprend aussi que quatre études (Wisborg et al (16), Oncken et al (23), Pollak et al (24) et Coleman et al (22)) est de faible puissance. De plus, les auteurs incluent l'étude ouverte de Pollak (24). D'autres ECR sont donc nécessaires pour trancher sur l'effet des patchs de nicotine sur le taux d'enfants de bas poids à la naissance.

- Pour le taux d'enfants prématurés :

Dans notre travail, le nombre d'enfants prématurés est plus faible dans le groupe Expérimental que dans le groupe Contrôle, mais cet effet n'est pas statistiquement significatif. Notre méta-analyse inclut seulement quatre ECR (Wisborg et al (16), Coleman et al (22), El-Mohandes (17) et al, et Berlin et al (18)), tous en faveur d'un effet non significatif des patchs de nicotine (test I^2 d'hétérogénéité inférieur à 50%).

La méta-analyse de Coleman et al (11) comprend les études de Wisborg et al (16), Oncken et al (23), Pollak et al (24) et Coleman et al (22), et ne permet pas non plus de conclure sur l'effet des patchs de nicotine (RR = 0,85, Ic 95% [0,57-1,26]). Contrairement à Coleman qui a inclus l'étude ouverte de Pollak (24), notre méta-analyse comprend uniquement des ECR. Le résultat reste cependant identique.

La méta-analyse de Patnode et al (29), qui inclut les études de Wisborg et al (16), Oncken et al (23), Coleman et al (22), et Berlin et al (18), ne permet pas non plus de conclure à un effet statistique des patchs de nicotine.

D'autres ECR sont donc nécessaires pour déterminer si les patchs de nicotine permettent de diminuer de façon statistiquement significative le taux d'enfants prématurés chez les femmes enceintes fumeuses.

► *Concernant les effets indésirables des patchs de nicotine pendant la grossesse :*

Les effets indésirables retrouvés chez les patients porteurs de patchs de nicotine sont : nausées, vomissements, céphalées, insomnies, palpitations, hypotensions artérielles et hypersalivation (32).

Dans les études sélectionnées, sont retrouvées comme effets indésirables les réactions cutanées, les nausées, une hypoesthésie du bras, les céphalées, les palpitations, avec en particulier une augmentation des nausées matinales de la femme enceinte.

* Limites de l'étude

► *Le nombre d'études :*

La revue de la littérature n'a permis de sélectionner que sept études permettant d'inclure 2467 femmes. Le manque de travaux publiés à ce jour peut s'expliquer par le fait qu'il est difficile de recruter des femmes enceintes.

► *Le risque de biais de publication :*

Il est minime, mais cependant, il ne peut être complètement exclu. En effet, les funnels plot montrent une forme symétrique moins nette probablement due au manque d'étude ($n < 10$). De plus, certaines bases de données comme EMBASE ou CENTRAL n'ont pu être explorées par manque d'accès. Cependant, la revue de la littérature a été réalisée en collaboration avec un documentaliste, et peut être considérée de qualité. En effet, nous avons retrouvé les mêmes études que celles retenues dans les autres méta-analyses. Patnode et al (29) ont réalisé une méta-analyse récente parue le 20 octobre 2015, avec une revue de la littérature allant jusqu'au premier août 2014 dans les bases de données suivantes : Pubmed , PsycInfo, The Data Base of Abstract of Reviews of Effects, The Cochrane Database of Systematic Reviews, et The Center of Reviews and Dissemination Health Technology Assessment. Il n'a pas été retrouvé de nouvelles études autres que celles que nous avons sélectionnées. De plus, notre revue de la littérature couvre une période plus large allant jusqu'au premier septembre 2015.

D'autre part, une recherche d'articles non publiés a été réalisée dans la base de données pharmacologiques Drugdex, et n'a retrouvé aucun nouveau résultat. Tous ces arguments permettent de fortement diminuer le risque de biais de publication.

► *Le risque de biais de sélection :*

Les méta-analyses de Coleman et al (11) et de Patnode et al (29) n'ont pas inclus le quasi-ECR d'Hegaard (19), car l'inclusion de ce type d'étude peut être une source de biais de sélection.

Dans l'étude d'Hedgaard et al (19), le groupe Expérimental a bénéficié de conseils pour arrêter de fumer prodigués par une sage-femme ayant reçu une formation spécialisée, ainsi qu'une invitation à rejoindre un programme de sevrage tabagique (groupe de parole ou consultation individuelle) animé par une sage-femme spécialisée dans ce domaine. Le groupe Contrôle a reçu des conseils pour arrêter de fumer prodigués par une sage-femme n'ayant reçu aucune formation spécialisée. Ceci peut expliquer que dans notre méta-analyse, seule l'étude d'Hegaard (19) montre une efficacité statistiquement significative des patches de nicotine pendant la grossesse. Cela est probablement dû à l'action synergique du traitement pharmacologique et de l'accompagnement psychologique.

Cette étude a été retenue dans notre travail car les groupes traités et témoins sont comparables en terme de caractéristiques physiologiques, style de vie et habitude tabagique. Même si cela diminue le risque de biais de sélection, il ne peut être complètement exclus. C'est pourquoi nous avons réalisé une autre méta-analyse incluant uniquement les ECR : les résultats restent en faveur d'une efficacité des patches de nicotine pendant la grossesse.

D'autre part, il y a une différence entre les études sélectionnées en terme de placebo. Dans notre travail, seules quatre études ont confronté les patches de nicotine à des patches placebos. Les autres études utilisaient soit l'absence de traitement, soit les conseils pour cesser de fumer ou encore la TCC. Cependant, l'absence d'hétérogénéité (test I^2 et funnel plot) nous indique que l'effet des patches de nicotine est le même dans toutes les études. Mais d'autres ECR en double aveugle, patches de nicotine vs patches placebos, sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

CONCLUSION :

Le tabagisme de la femme enceinte est un problème de santé publique. Les pharmacothérapies de sevrage tabagique ont fait leur preuve dans la population générale. Cependant, les travaux réalisés sur leur efficacité chez les femmes enceintes sont incertains en raison du faible nombre d'études publiées.

La publication de deux nouveaux essais cliniques randomisés a permis la réalisation d'une nouvelle méta-analyse qui a démontré que les patchs de nicotine sont efficaces pendant la grossesse, et ne semblent pas avoir d'effets nocifs sur l'état de santé des enfants issus de mères fumeuses. Cependant, d'autres essais sont nécessaires pour conforter nos résultats, et pour mieux préciser les effets des patchs de nicotine sur l'état de santé des nouveau-nés. En attendant, le recours aux patchs de nicotine semble la stratégie la plus efficace et la moins dangereuse pour le sevrage tabagique des femmes enceintes.

La prise en charge de la femme enceinte fumeuse passe dans un premier temps par une prise en charge psychologique et/ou comportementale. La prescription de traitement pharmacologique n'intervient qu'en cas d'échec du soutien psycho-comportemental. Dans le cas des femmes enceintes chez qui, ni l'approche psycho-comportementale, ni les patchs de nicotine ne sont efficaces, l'utilisation concomitante du soutien psycho-comportemental et des patchs de nicotine pourrait être une option thérapeutique à étudier par la réalisation de nouveaux essais cliniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guignard R, Beck F, Richard JB et al. Le tabagisme en France : analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis, Inpes, coll. Baromètre santé, 2013 : 56 p. Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1513.pdf>
2. Programme national de réduction du tabagisme lancé le 25 septembre 2014. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/marisol-touraine-presente-le-programme-national-de-reduction-du-tabagisme.html>
3. Guignard R, Beck F, Richard JB. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes. Évolution n°31, décembre 2014, 10 p. Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1623.pdf>
4. Colau J-C, Delcroix M, Guibert J et al. Tabac et grossesse. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Gynécologie/Obstétrique. Mise à jour 2000, 5-048-M-30, 10 p.
5. Communiqué de presse : Consommation de tabac en France en 2014 : Marisol TOURAINE annonce des premiers résultats encourageants et confirme sa détermination dans la lutte contre le tabagisme. Disponible sur <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/consommation-de-tabac-en-france-en,17688.html>
6. Dumas A, Simmat-Durand L, Lejeune C : Grossesse et usage de substances psychoactives en France. Synthèse de la littérature. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, novembre 2014, 43, (9) : 649-656.
7. Euro-Peristat Project, SCPE, EUROCAT. European Perinatal Health Report. The Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. 2013. 252 p. Disponible sur https://www.tno.nl/media/1975/european_perinatal_health_report_2010.pdf
8. Silagy C, Mant D, Fower G et al. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. The Lancet, 15 janvier 2014, 343, (8890) : 139-42.
9. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N et al. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence (Review). Cochrane Data Base of Systematic Reviews, 23 février 2015. Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009164.pub2/abstract>
10. Myung S-K, Ju W, Jung H-S et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation among pregnant smokers : a meta-analysis. BJOG : An international Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1^{er} août 2012, 119, (9) : 1029-1039.
11. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA. Pharmacological intervention for promoting smoking cessation during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 12 septembre 2012, 9, CD010078. Disponible sur http://www.researchgate.net/profile/Catherine_Chamberlain2/publication/236680456_Pharmacological_interventions_for_promoting_smoking_cessation_during_pregnancy/links/0c9605251ff2842fc700000.pdf
12. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations de bonne pratique. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac : argumentaire, mai 2003. Disponible sur https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/24.AfSSAPS_reco_de_bone_pratique.pdf

13. Cole JA, Modell JG, Haight BR. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, mai 2007, 16, (5) : 474-484.
14. Louik C, Kerr S, Mitchell AA et al. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, octobre 2014, 23, (10) :1066-75.
15. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus grossesse et tabac, Lille, Grand Palais, 7 et 8 octobre 2004. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf
16. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB et al. Nicotine patches for pregnant smokers : a randomized controlled study. *Obstetrics and Gynecology*, décembre 2000, 96, (6) : 967-971.
17. El-Mohandes AE, Windsor R, Tan S et al. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. *The Matern and Child Health Journal*, juillet 2013, 17, (5) : 897-906.
18. Berlin I, Grangé G, Jacob N et al. Nicotine patches in pregnant smokers : randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ : British Journal of Clinical Pharmacology*, 11 mars 2014, 77, (2) : 324-336.
19. Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF et al. Multinodal intervention raises smoking cessation rate during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, septembre 2003, 82, (9) : 813-819.
20. Kapur B, Hackman R, Selby P et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Curent Therapeutic Research*, 1^{er} avril 2001, 62, (4), 274-278.
21. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER et al. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. *Addictive Behaviors*, avril 2006, 31, (4) : 641-648.
22. Coleman T, Cooper S, Thornton JG et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 1^{er} mars 2012, 366 (9) : 808-818.
23. Oncken C, Dornelas E, Greene J et al. Nicotine gum for pregnant smokers. A randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, octobre 2008, 112, (4) : 859-867.
24. Pollak KI, Oncken C, Lipkus IM et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *American journal of preventive medicine*, octobre 2010, 33, (4) : 297-305.
25. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *Journal of Addictive Diseases*, 2005, 24, (2) : 19-23.
26. Piper ME, Ferderman EB, Mc Carthy DE et al. Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. *Nicotine and tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, septembre 2007, 9, (9) : 947-954.
28. Femmes enceintes : choisir un moyen de sevrage du tabac. *Revue Prescrire*, mars 2015, 35, (377) : 204-210.
29. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women : a review of reviews for the U.S Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 20 octobre 2015, 163, (8) : 608-621.

30. Le Houezec J. Quelles sont les interventions efficaces d'aide à l'arrêt du tabac chez la femme enceintes. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (supplément 1) : 182-193.

31. Osadchy A, Kazmin A, Koren G. Nicotine replacement therapy during pregnancy : recommended or not recommended ? Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada (JOGC), août 2009, 31, (8) : 744-747.

32. Auriacombe M, Fatseas M, Franques-Rénéric P. Thérapeutique de substitution dans les addictions. La Revue du Praticien, 30 juin 2003, 53, (12) : 1327-1334.

ANNEXES : PHYSIOPATHOLOGIE TABAC ET GROSSESSE

Annexe 1 : les composants de la fumée de cigarette

La fumée de cigarette est composée de plus de 4000 substances toxiques qui se répartissent dans les deux phases de la fumée : la phase gazeuse et la phase particulaire [1].

* La phase gazeuse :

Azote	68-72%
Oxygène	12-14%
CO ₂ (gaz carbonique) = 30 mg	7-10 %
CO (monoxyde de carbone) = 16,5 mg	2-4 %
Hydrogène	1-1,8 %
Méthane	0,2-0,3 %
Hydrocarbures	0,57 %
Vapeur d'eau	1,5-2 %
Argon	0,6-1 %

* La phase particulaire :

3-4 benzopyrène	25-35 µg
Benzoanthracène	40-50 µg
Naphtalène	1-10 µg
N4-nitrosonocortine	100-250 µg
B-naphtylamine	0-25 µg
Arsenic	1-25 µg
Cadmium	100-120 µg
Nicotine	0,8-3,0 mg
Alcaloïdes mineurs du tabac	10-200 ng
Phénol	10-200 µg
Crésols	10-150 µg

Annexe 2 : le mécanisme d'action de la nicotine

Parmi les nombreux composés toxiques présents dans la fumée de cigarette, la nicotine est le principal facteur de dépendance. Sa structure chimique est très proche de celle d'un neurotransmetteur : l'acétylcholine.

L'acétylcholine a deux types de récepteurs cholinergiques : les récepteurs nicotiniques sur lesquels la nicotine peut se fixer, et les récepteurs muscariniques activés par la muscarine. La nicotine fonctionne comme un leurre en se fixant sur les récepteurs cholinergiques et en générant ses propres récepteurs. Elle joue ainsi le rôle d'agoniste de l'acétylcholine [2].

En condition normale, l'acétylcholine se fixe sur les récepteurs nicotiniques cholinergiques composés de récepteurs canaux qui vont alors changer de conformation et s'ouvrir. L'ouverture de ces canaux, sélectifs des cations (en particulier des ions sodium), vont entraîner une brève dépolarisation de la membrane. Puis le canal se referme, et devient provisoirement réfractaire aux autres agonistes : c'est l'état de désensibilisation. Cet état est ensuite suivi d'un retour au repos, où le canal est fermé et de nouveau sensible aux agonistes (figure 1).

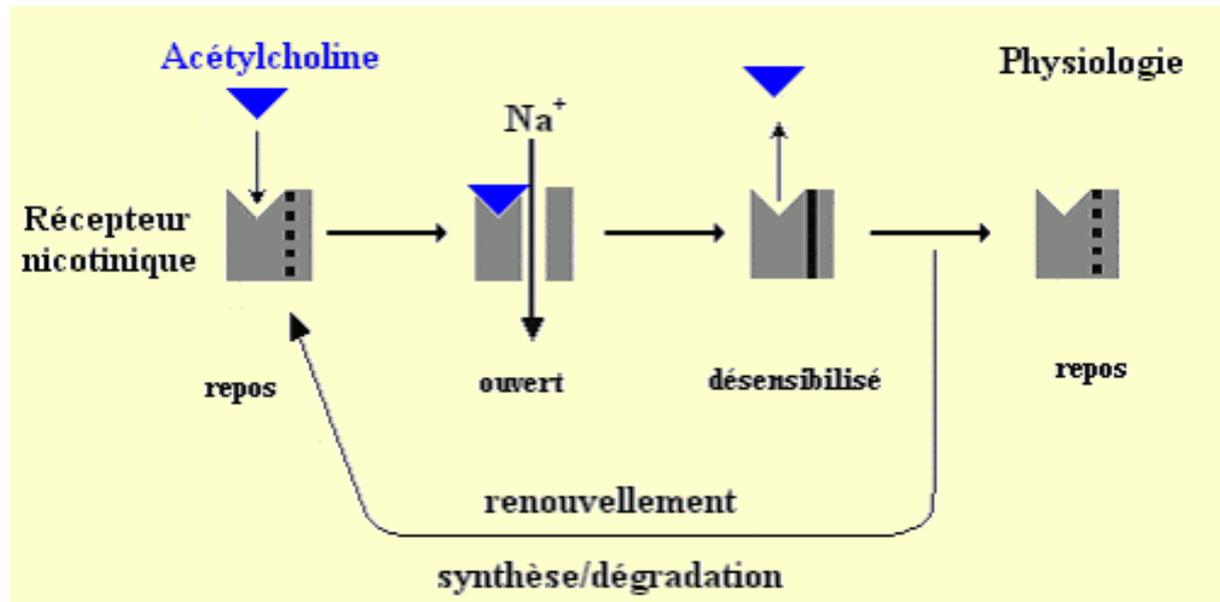


Figure 1 : fonctionnement physiologique d'un récepteur nicotinique activé par l'acétylcholine. (Source : <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/nicotine/metabolisme.html>)

En condition d'intoxication tabagique, la nicotine entraîne un allongement artificiel de la phase de désensibilisation. Le récepteur nicotinique est alors saturé par la nicotine, et n'est plus sensible aux autres agonistes (figure 2).

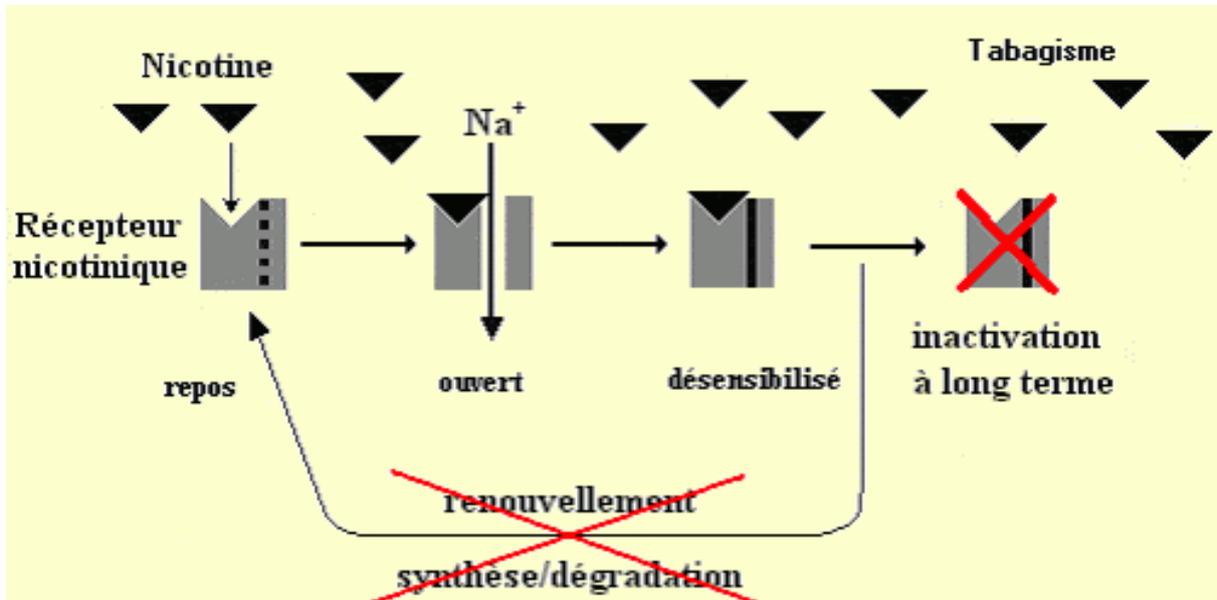


Figure 2 : fonctionnement d'un récepteur nicotinique saturé par la nicotine.
(Source : <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/nicotine/metabolisme.html>)

* Les critères de dépendance à la nicotine :

La dépendance à la nicotine s'explique par le phénomène de « neuro-adaptation à la nicotine ». Il existe une « up-regulation » des récepteurs nicotiniques, due vraisemblablement à une désensibilisation de leur fonction par la nicotine.

Les récepteurs nicotiniques se situent au niveau des cellules qui présentent à leur surface des récepteurs à l'acétylcholine (analogie de structure entre nicotine et acétylcholine) en prenant la place de celle-ci sur les récepteurs. La nicotine se fixe préférentiellement sur la zone de récompense du cerveau (région mésolimbique ou locus coeruleus (figure 3)) où elle stimule les neurones dopaminergiques qui ont des propriétés psychoactives (plaisir, stimulation des fonctions cognitives, action anti-stress, régulation de l'appétit). Les autres drogues comme l'alcool, le cannabis, l'ecstasy, l'héroïne, la cocaïne ou les amphétamines se fixent dans cette même région cérébrale. La fixation de la nicotine au niveau de ces récepteurs explique la dépendance. Après une bouffée de cigarette, la cigarette parvient au cerveau en 7 à 10 secondes, c'est à dire deux fois plus vite qu'après injection intraveineuse [2].

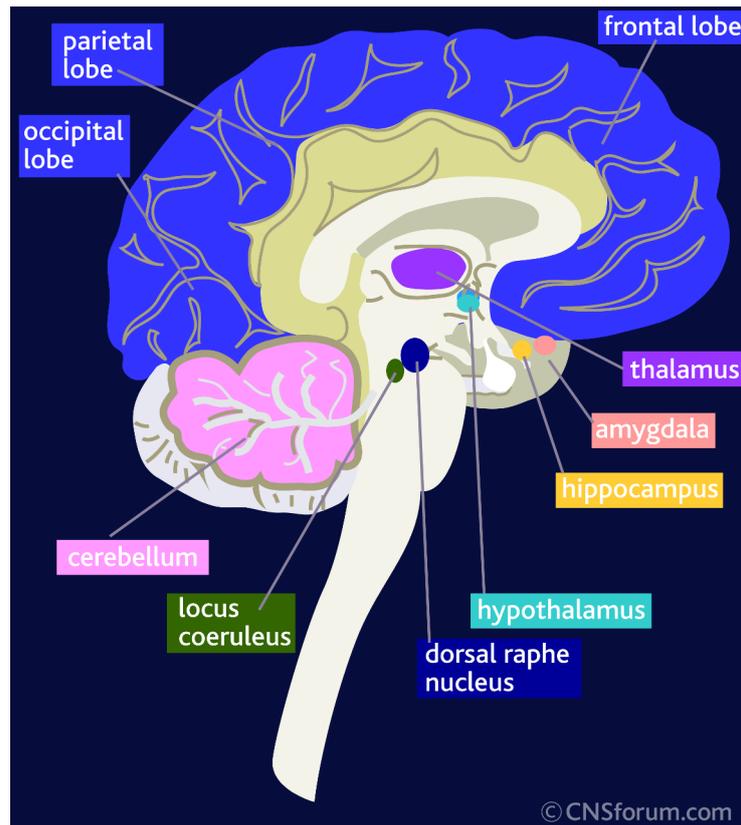


Figure 3 : le locus coeruleus.

(Source : https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/brain_struc_anxiety)

Le DSM IV a établi une grille spécifique pour évaluer le niveau de dépendance du tabac (tableau 1). Trois critères sur sept portent le diagnostic de dépendance.

-
1. Tolérance : besoin d'accroître les doses consommées pour atteindre l'effet désiré ou diminution des effets à dose consommée constante
 2. Symptômes de sevrage à la suite d'une période d'abstinence
 3. Fumer d'avantage ou plus longtemps que prévu
 4. Désir persistant de fumer et efforts infructueux de diminution ou de contrôle de la consommation
 5. Beaucoup de temps à passer à fumer ou se procurer du tabac
 6. Abandonner ou réduire son activité sociale, professionnelle ou de loisir à cause du tabac
 7. Continuer à fumer malgré la connaissance des risques pour la santé
-

Tableau 1 : Critères de dépendance à la nicotine selon le DSM IV

(Source : <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tabac/TabacNicotineDependanceManque.asp>)

* Le renforcement positif et le renforcement négatif :

Le renforcement positif correspond à la satisfaction immédiate provoquée par le shoot de nicotine (inhalation d'une bouffée de cigarette) et est responsable de l'envie de fumer : sensation de plaisir, gestion du stress, soutien pour le moral, effet sur la concentration intellectuelle, effet coupe-faim. L'environnement, le mimétisme, le besoin du geste convivial contribuent aussi au renforcement positif. La tolérance (ou accoutumance) diminue cette sensation de plaisir, ce qui oblige à fumer de plus en plus pour obtenir un niveau de satisfaction identique [2].

Le renforcement négatif est une autre explication de l'envie irrésistible de fumer. L'absence de la nicotine entraîne le syndrome de manque : anxiété, irritabilité, fatigabilité, tension nerveuse, troubles dépressifs, troubles du sommeil, difficulté de concentration [2].

* Le syndrome de manque :

Le taux de nicotine augmente avec les premières cigarettes de la matinée, pour atteindre un plateau en début d'après-midi avec désensibilisation des récepteurs nicotiques. L'absence d'apport de nicotine pendant plusieurs heures (notamment la nuit), entraîne une resensibilisation de certains de ces récepteurs.

Le phénomène de désensibilisation et de resensibilisation qui a lieu durant un cycle de 24 heures, explique l'augmentation du nombre de récepteurs nicotiques au fur et à mesure de l'évolution des habitudes de consommation. En cas d'abstinence, les récepteurs disponibles vont provoquer une sensation de manque : c'est le syndrome de manque ou de sevrage. Son intensité varie selon le délai par rapport à l'absorption nicotinique [2].

Les symptômes du syndrome de manque sont :

- Perturbations psychologiques : irritabilité, colère, impatience, anxiété,
- Baisse des performances cognitives,
- Faim, comportement alimentaire incontrôlé, prise de poids,
- Envie impérieuse de fumer, besoin compulsif de cigarettes,
- Apparition d'un état dépressif [1].

Ce phénomène échappe totalement à la volonté de l'individu. Cela explique que des femmes enceintes hospitalisées pour des complications graves ne peuvent s'empêcher de fumer, tout en sachant qu'elles mettent en danger leur enfant, ainsi que leur propre santé [2].

Le test de Fagerström permet d'évaluer la dépendance pharmacologique à la nicotine.

Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
6 - 30 minutes	2
31 - 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

Trouvez vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où cela est interdit ?

Oui	1
Non	0

A quelle cigarette renonceriez vous le plus difficilement ?

A la première de la journée	1
A une autre	0

Combien de cigarette fumez-vous par jour en moyenne ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
Plus de 30	3

Degré de dépendance à la nicotine :

- ❖ 0 - 2 : pas de dépendance
- ❖ 3 - 4 : dépendance faible
- ❖ 5 - 6 : dépendance moyenne
- ❖ 7 - 10 : dépendance forte

Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

Oui	1
Non	0

Fumez vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

Oui	1
Non	0

Tableau 2 : le test de Fagerström (Source : <http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardiologie2/site/html/images/fig4.jpg>)

Ce test est à utiliser avec précaution chez la femme enceinte : en effet, beaucoup de femmes réduisent le nombre de cigarettes fumées pour préserver, selon elles, la santé de leur enfant. Mais elles n'ont pas conscience que pour éviter le syndrome de manque, elles tirent plus fort sur la cigarette. Elles ne diminuent donc pas leur taux de nicotémie, ni leur niveau d'intoxication [2].

Il existe des marqueurs biologiques du tabac permettant d'évaluer quantitativement le niveau d'intoxication tabagique dans la population générale, mais aussi chez la femme enceinte.

Annexe 3 : Les marqueurs biologiques du tabagisme

L'exploration de la consommation ou de l'arrêt du tabagisme peut être quantifiée à l'aide de marqueurs spécifiques issus de la fumée de tabac : la cotinine et le taux de CO expiré.

*** La cotinine :**

La demi-vie d'élimination de la nicotine est de deux à trois heures. 80 % est métabolisé en cotinine qui se retrouve dans tous les milieux biologiques (sang, urine, salive, lait, liquide amniotique, placenta, cheveux, méconium...). De façon pratique, la cotinine se dose dans les urines, le sang et la salive, et constitue le moyen le plus efficace pour quantifier le tabagisme actif ou passif de la journée précédent le dosage. Une cotinémie supérieure à 10 ng/ml est considérée comme significative d'une intoxication tabagique [1].

Chez les femmes enceintes fumeuses, le métabolisme de la nicotine en cotinine est accéléré. La clairance de la nicotine et de la cotinine est significativement plus élevée, respectivement de 60 % et 140 % que chez la femme fumeuse non enceinte. La demi-vie de la cotinine est plus courte (8,8 heures versus 16,6 heures) chez la femme fumeuse non enceinte et le nouveau né exposé passivement au tabagisme maternel. Les concentrations plasmatiques de la cotinine sont inférieures durant la grossesse d'environ la moitié [3].

Il existe une corrélation étroite entre les dosages de cotinine et les paramètres néonataux (poids de naissance, taille et périmètre crânien) : le poids de naissance diminue en fonction de la cotinémie (environ 1g pour un dosage de cotinine de 1 ng/ml) [1].

Le dosage de la cotinine, bien que très pertinent (sensibilité et spécificité supérieures à 90% [2]), est peu utilisé en pratique [4]. Il existe un autre marqueur, d'utilisation plus simple et non invasif : la mesure du CO expiré.

* La mesure du CO expiré :

Il s'agit d'un moyen facile d'évaluer le degré d'intoxication tabagique, de faible coût et de lecture instantanée : après une inspiration suivie d'une apnée de 10 secondes, la patiente doit souffler le plus longtemps dans l'analyseur, par l'intermédiaire d'un embout en carton. La concentration de CO dans l'air expiré s'exprime en nombre de particules de monoxyde de carbone (partie par million (ppm)) et reflète le degré d'imprégnation tabagique des heures précédant la mesure [5]. Les valeurs se normalisent après une journée d'abstinence.



Testeur de CO expiré dédié aux femmes enceintes (Sources : photographies disponibles sur <http://www.eolys.fr/equipements-de-mesure/29-testeur-de-co-expire-femmes-enceintes-garanti-3ans.html>)

Un taux de CO inférieur à 5 ppm correspond à une femme non fumeuse. Un taux compris entre 6 et 10 ppm est témoin d'un tabagisme passif, et un taux supérieur à 11 ppm correspond à un tabagisme actif [4].

Mesurer le degré d'intoxication au CO inhalé permet :

- De faire prendre conscience du tabagisme, qu'il soit actif ou résultant d'une exposition passive,
- D'évaluer le statut réel vis à vis du tabac,
- D'encourager le sevrage complet (en démontrant le phénomène d'auto-titration observé lors de la seule réduction du nombre de cigarettes fumées habituellement),
- Puis pendant le suivi de sevrage, la mesure du taux de CO expiré permet de s'assurer de la réalité de l'arrêt, en surveillant son retour à la normale [5].

Annexe 4 : les risques du tabagisme gravidique

*** Tabac et fécondité :**

• *La fertilité masculine* :

Chez l'homme, le tabagisme masculin serait à l'origine d'une dysfonction érectile réversible à l'arrêt du tabac [4]. Il provoque également une altération des paramètres spermioologiques faisant craindre une diminution du pouvoir fécondant, avec :

- Une altération de la mobilité des spermatozoïdes,
- Une augmentation de la tératospermie avec une prévalence plus importante des anomalies de la tête, lesquelles sont associées à une augmentation du risque d'hypofertilité,
- Une leucospermie,
- Une tendance à la diminution du nombre de spermatozoïdes et une altération de la vitalité des spermatozoïdes [4,6].

Le tabagisme chez l'homme est responsable d'une atteinte du matériel nucléaire des spermatozoïdes. En effet, il existe chez les fumeurs, une fragmentation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) des spermatozoïdes. Ces altérations nucléaires seraient liées au stress oxydatif provoqué par le tabac, et compromettent les chances de grossesse à partir d'un certain taux [6].

• *La fertilité féminine* :

Chez la femme, le tabagisme actif et passif est responsable d'un retard à la conception indépendant des facteurs tubaires d'infertilité. Cet effet est réversible à l'arrêt du tabac [4]. En procréation médicalement assistée, le tabagisme maternel est associé à une diminution du recueil d'ovocytes, voir du taux d'implantation (6,7 % malgré le transfert d'au moins trois embryons) [2,4].

Les femmes fumeuses voient l'âge de la ménopause avancé (2 ans en moyenne). La fécondité des filles exposées au tabagisme de leur mère in utero, est aussi diminuée de manière statistiquement significative [2,4].

La diminution de la fertilité chez la femme fumeuse peut s'expliquer par plusieurs hypothèses :

- La nicotine a une action antiœstrogénique qui pourrait provoquer une altération de la glaire cervicale,
- Les dérivés du tabac auraient une action toxique directe sur les ovaires,
- La fonction ciliaire des trompes serait altérée par le tabac [2,4].

* Tabac et déroulement de la grossesse :

• *La grossesse extra-utérine* :

Le tabagisme est associé de manière statistiquement significative à une augmentation du taux de grossesse extra-utérine (GEU) (environ 35% des GEU seraient attribuables aux tabac) [7]. Le tabac a plusieurs effets sur les trompes :

- Un allongement du temps de transit tubaire dû à une diminution de la fréquence de battement des cils tubaires,
- Une altération de l'adhésion de l'ovocyte entouré de son cumulus oophorus aux cils pavillonnaires,
- Une altération de la contractilité tubaire allongeant aussi le temps de transit tubaire [7].

• *Les fausses couches spontanées* :

Le taux de fausses couches spontanées est multiplié par trois chez les femmes fumeuses. Plusieurs mécanismes sont en cause : une diminution du flux sanguin utérin due à la vasoconstriction provoquée par la nicotine, un endomètre impropre à la nidation, ou encore une mauvaise qualité ovocytaire [8].

• *Le placenta praevia (ou bas inséré)* :

Fumer au cours de la grossesse multiplie par deux à trois le risque de présenter un placenta praevia. L'hypothèse est que l'hypoxémie causée par le tabac entraîne une hypertrophie placentaire et une altération de l'endomètre [8].

• *L'hématome rétro-placentaire* :

Le taux d'hématome rétro-placentaire (HRP) est plus important chez la femme enceinte fumeuse. Au moins un HRP sur cinq serait directement attribuable au tabagisme (risque relatif multiplié par 1,5 dose-dépendant) [8,9]. Cela s'explique par une augmentation significative des résistances vasculaires au niveau de l'artère ombilicale, corrélée au taux de cotinine plasmatique.

• *La rupture prématurée des membranes* :

Le tabagisme maternel multiplie par deux le risque de rupture prématurée des membranes (RPM) avant le terme, et par trois ce même risque avant 34 semaines d'aménorrhée. Pour les femmes ayant cessé de fumer au premier trimestre, le risque relatif est de 1,6 [9]. Plusieurs hypothèses expliquent ce phénomène :

- Chez les femmes enceintes fumeuses, il y a une augmentation de la concentration locale en PAF (Platelet Activation Factor) stimulant ainsi la production de prostaglandine au sein de des membranes fœtales, à l'origine des contractions utérines,
- La carboxyhémoglobine entraîne une vasoconstriction placentaire à l'origine d'une diminution de l'oxygénation des membranes, ce qui les rend plus fragile,
- La prévalence des vaginoses bactériennes, responsables d'une fragilisation des membranes, est plus importante chez les femmes enceintes fumeuses (par l'immunodépression provoquée par le tabac),
- Enfin, le tabagisme féminin est à l'origine d'une réduction du taux sérique d'acide ascorbique (vitamine D) essentiel à la synthèse et au maintien du collagène. Cela peut aussi fragiliser les membranes [9].

* Conséquence du tabac sur le fœtus :

• *Le retard de croissance intra-utérin :*

L'incidence du retard de croissance intra-utérin (RCIU) correspond à 8,5 % des grossesses en générale. Ce taux n'augmente pas ou peu si la mère fume pendant le premier trimestre, voir le deuxième trimestre, mais se majore à 15,4 % si l'intoxication tabagique se poursuit au troisième trimestre, et à 17,7 % si la femme fume pendant toute la grossesse. C'est donc durant le troisième trimestre que le tabagisme provoque un retentissement maximal sur le poids des naissances. Un arrêt du tabac au cours du deuxième trimestre diminue de façon importante cette incidence [9].

Chez la femme enceinte, la nicotine entraîne une vasoconstriction responsable d'une réduction des flux sanguins dans l'utérus et le cordon ombilical [10].

Le CO a une affinité pour l'hémoglobine 200 fois supérieure à celle de l'oxygène. Il passe la barrière placentaire, et l'exposition fœtale est d'autant plus importante que l'hémoglobine fœtale a une affinité pour le CO encore bien supérieure à celle de l'hémoglobine adulte. L'inhalation du CO par la future mère provoque chez l'enfant une intoxication oxycarbonée, entraînant une hypoxie subaiguë ou chronique chez le fœtus, responsable d'un RCIU [5]. Les concentrations de CO mesurées à la délivrance sont dose-dépendantes et inversement associées au poids de naissances. Ainsi, le poids des naissances est significativement diminué pour des valeurs de CO expiré comprises entre 6 et 10 ppm, et par le tabagisme environnemental de la mère (c'est à dire lorsque son conjoint fumeur a des valeurs de CO expiré comprises entre 10 et 20 ppm) [3].

Le RCIU observé chez les femmes fumeuses est typique des retards d'origine toxique. Il s'agit d'un RCIU dit harmonieux : le poids (déficit de 200 grammes en moyenne), la taille (moins 1 cm), le diamètre thoracique et le périmètre crânien (moins 0,3 cm) sont diminués. Dans le cas d'une intoxication tabagique, la perte de poids porte plus sur la masse musculaire que sur le tissu adipeux sous cutané [9].

- *La prématurité :*

Le tabagisme maternel augmente par deux le risque d'accouchement prématuré. Les femmes fumeuses âgées de plus de 35 ans sont plus à risque d'accoucher prématurément que les femmes plus jeunes, à nombre de cigarettes égales. La cause de ces accouchements est le plus souvent une rupture prématurée des membranes. Lorsqu'une femme arrête de fumer avant la conception, elle n'est pas plus à risque d'accoucher prématurément qu'une femme qui n'a jamais fumé. Les causes physiopathologiques de la prématurité sont celles de la rupture prématurée des membranes [8].

- *La mort fœtale in utero :*

L'intoxication tabagique est associée à une augmentation des morts fœtales au cours du troisième trimestre. Cela s'explique par les complications placentaires et le RCIU [8]. D'autre part, la stimulation répétée des récepteurs cérébraux à la nicotine impliqués dans le contrôle de la respiration et du sommeil, joue un rôle dans la survenue des morts fœtales in utero. Le tabagisme maternel a aussi un retentissement cardio-vasculaire sur le fœtus : l'inhalation maternelle de fumée de cigarette produit immédiatement une augmentation du rythme et du débit cardiaque fœtal, ainsi qu'une vasoconstriction. Cela peut entraîner une cardiomyopathie pouvant mener à la mort fœtale in utero [10].

- * Tabac et malformations fœtales :

Le taux global de malformations fœtales chez les femmes fumeuses ne semble pas différent de celui de la population générale. Mais certaines malformations spécifiques sont plus nombreuses chez les enfants de femmes fumeuses en cours de grossesse.

- *Les fentes faciales :*

Le risque de fentes faciales est légèrement plus important chez les femmes fumeuses. Cette augmentation est faible mais statistiquement significative dans plusieurs études [11].

- *Les craniosténoses :*

Il a été montré une augmentation faible mais statistiquement significative du risque de survenue de craniosténose chez les femmes fumeuses [11].

- *Les gastroschisis ou laparoschisis :*

Certaines études ont montré une augmentation significative du risque de gastroschisis chez les femmes enceintes fumeuses [11].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES ANNEXES

1. Colau J-C, Delcroix M, Guibert J et al. Tabac et grossesse. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Gynécologie/Obstétrique. Mise à jour 2000, 5-048-M-30, 10 p.
2. Delcroix M. La grossesse et le tabac. 3^e éd. Paris : Presses Universitaires de France, juin 2004, 127 p. (Collection Que sais-je ; 3490).
3. Gourlain H, Galliot M. Quels sont les marqueurs du tabagisme ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 154-170.
4. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus grossesse et tabac, Lille, Grand Palais, 7 et 8 octobre 2004. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf
5. Gomez C, Marquis P. Quelle est la place des marqueurs du tabagisme pendant la grossesse ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 171-181.
6. Sepaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Conséquences du tabac sur la fertilité masculine. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 102-111.
7. Dekeyser-Bocarra J, Milliez J. Tabac et grossesse extra-utérine : y a-t-il un lien de causalité ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 119-123.
8. Marpeau L. Tabagisme et complications gravidiques. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 130-134.
9. Collet M, Beillard C. Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale in utero. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 135-145.
10. Femmes enceintes : choisir un moyen de sevrage du tabac. Revue Prescrire, mars 2015, 35, (377) : 204-210.
11. Cournot MP, Assari-Merabtene F, Vauzelle-Gardier C et al. Quels sont les risques d'embryo-fœtopathie liés à l'exposition au tabagisme pendant la grossesse ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, avril 2005, 34, (Supplément 1), 124-129.

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

INTRODUCTION :

Le tabagisme de la femme enceinte, problème important en santé publique, peut bénéficier de différents traitements pharmacologiques de sevrage tabagique, dont les patchs de nicotine. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'efficacité des patchs de nicotine dans cette population.

MATERIEL ET MÉTHODE :

La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager 5.3. La revue de la littérature, menée jusqu'au premier septembre 2015, a été réalisée dans huit bases de données. Seuls les ECR et quasi-ECR testant l'efficacité des patchs de nicotine dans le sevrage tabagique ont été sélectionnés.

RÉSULTATS:

Sept études incluant un total de 2467 femmes enceintes fumeuses (1238 femmes dans le groupe Expérimental traité par patchs de nicotine et 1229 femmes dans le groupe Contrôle) ont été sélectionnées. Les patchs de nicotine ont une efficacité statistiquement significative dans le sevrage tabagique des femmes enceintes (RR = 1,56 ; Ic 95% [1,18-2,06]). Une méta-analyse incluant uniquement les six ECR a été réalisée : les patchs de nicotine semblent efficaces pendant la grossesse (RR = 1,39 ; Ic 95% [1,03-1,87]).

DISCUSSION :

Le recours aux patchs de nicotine montre une efficacité faible, une absence d'amélioration prouvée sur les conséquences fœtales. L'absence de iatrogénie justifie malgré cela cette thérapeutique au regard du gain possible pour la santé des femmes en l'absence d'alternative acceptable. Les résistances doivent être intégrées dans cette prise en charge.

MOTS CLÉS : méta-analyse, patchs de nicotine, femmes enceintes, sevrage tabagique.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

