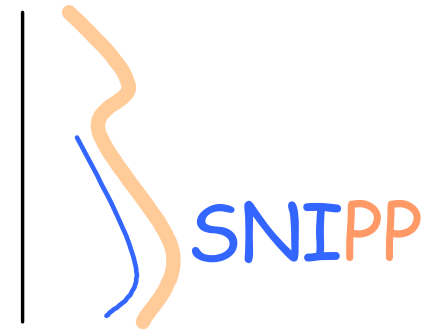




**Effet du patch nicotinique sur le poids de  
naissance et  
sur l'abstinence maternel.  
Essai multicentrique, randomisé, contre  
Placebo, en double aveugle: (SNIPP)**

**Ivan Berlin**

Hôpital Pitié-Salpêtrière – Université P. & M. Curie,  
Faculté de médecine - INSERM 894, Paris, France



**Randomized placebo controlled, double blind  
study of nicotine patch  
in 400 pregnant smoking  
women: SNIPP (Study of Nicotine Patch in Pregnancy)**

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00507975**

# Traitements substitutifs nicotiques chez la femme enceinte

AMM pour

- Timbre 16 h et 24 h
- Gomme 2 et 4 mg
- Cp à sucer 2 et 4 mg
- Cp sublingual 2 mg
- Inhalateur 10 mg
- Pastille à sucer 1.5 mg

D'importance majeure:

Répondre aux questions suivantes - TSN versus pas de TSN:

**Bénéfices (réduction de risque) en terme de**

**1. Caractéristiques de naissance**

**1.1. poids, taille, périmètre crânien, etc**

**1.2. évènements périnataux (mère, enfant)**

**2. Abstinance maternelle pendant la grossesse**

**3. Relation entre 1 et 2**

**4. Doses optimales**

**5. Voie d'administration optimale**

- **Timbre 16 h** –  
fenêtre d'exposition du fœtus de 16 h (SNIPP)
- **Timbre 24 h** –  
pas de fenêtre de 8 h, exposition du fœtus 24h/24
- **Formes buccales** –  
augmentation et décroissance rapide des taux  
plasmatisques nicotiques, l'exposition globale du fœtus  
est fonction de nombre de pièces utilisées

**L'efficacité (caractéristiques de naissance/abstinence  
maternelle) ou toxicité fœtale (si elle existe) pic ou  
temps dépendant?**

**Les connaissances actuelles**

# Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers.

Dempsey et al. JPET 2002; 301: 594

10 femmes enceintes fumeuses; perfusion de nicotine et cotinine entre 16 - 40 SA puis au moins 12 sem. après l'accouchement.

	Nicotine		Cotinine	
	Grossesse	Post-partum	Grossesse	Postpartum
<b>Clairance tot.</b>	<b>27*</b>	<b>16.9</b>	<b>1.46*</b>	<b>0.62</b>
(ml/min/kg)				
Cl.non-ren.	26.6*	16.2	1.2*	0.5
Cl.ren.	0.3	0.7	0.3	0.2
t1/2 (min)	97	111	527*	998
Cl.nic. <i>via</i> cot.	20.1*	13.1		

Concentration plasmatique de nicotine pendant tabagisme *ad lib.*

Grossesse: 119 ng/ml

Post-partum: 202 ng/ml\*

à consommation tabagique égale

\*p<0.05

**Conclusion: métabolisme accéléré de la nicotine chez la femme enceinte.**

## Nicotine patches for pregnant smokers: A randomized controlled study. Wisborg et al. Obstet Gynecol 2000;96:967

- $\geq 10$  cig/j;  $\leq 22$  SA
- Randomisation: Nicorette® (N=124), Pl. (N=126)  
15 mg/16h 8 sem; 10 mg/16 h 3 sem. → Exposition: 11 sem.  
4 visites, dernière 4 sem. avant l'accouchement  
**Critère principal: déclaration d'abstinence de 7 j**  
Analyse ITT mais 7 fausses couches et 1 grossesse gémellaire exclues  
(??!)

**Médiane N° de timbres utilisés: groupe N: 14/77, groupe Pl: 7/77 (!)**

**Guess: N-N: 44% Pl-N: 11% (p<0.05)**

**Abstinence: N: 21%; Pl: 19%**

**MAIS: Poids de naissance: N: 3457 g; Pl: 3271 g (diff: 186 g, p<0.05)**

Poids de naissance accouchement >37 sem.: N: 3539 g, Pl: 3381 g  
(p<0.05)

**Accouchement prématuré: N: 8%; Pl: 10 %**

# Nicotine Gum for Pregnant Smokers: A Randomized Controlled Trial

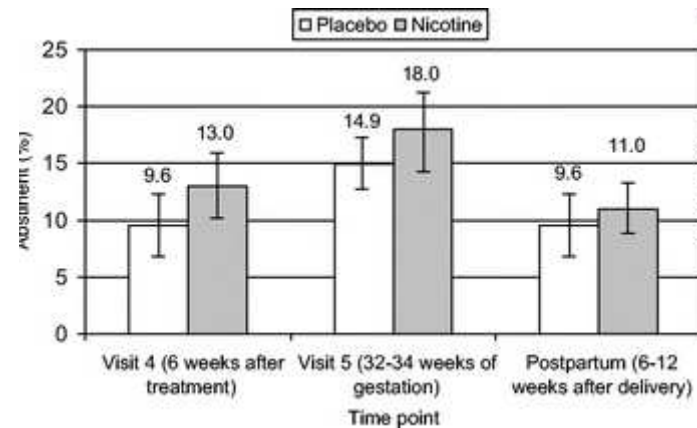
Oncken et al. Obstetrics & Gynecology 2008; 112: 859-867

- 1 cigarette/j
- 26 SA ou moins
- Abstinence de 7 jours
- 6 semaines de gommes
- Gommes Pl, N= 94, Gommes N.2 mg: N= 100
- Utilisation de gommes: visite 1: 90%; visite 5: 30 %, Active=PI

## Comité de surveillance:

Étude arrêtée pour inefficacité après avoir randomisé seulement 147 participants.

## Abstinence de 7 jours



## MAIS

Table 3. Birth Outcomes\*

	Placebo/Nicotine Number of Participants	Placebo Mean (SD)	Nicotine Mean (SD)	P†
Birth weight, g	84/93	2,950 (653)	3,287 (566)	<.001‡
Gestational age, wk	84/93	38.0 (3.3)	38.9 (1.7)	.014‡
Neonatal length, cm	80/92	49.0 (4.4)	50.0 (2.7)	.065‡
Head circumference, cm	72/90	33.5 (2.0)	34.0 (1.7)	.075‡
Apgar score‡				
1 min	84/93	8 (8, 9)	8 (8, 9)	.62
5 min		9 (9, 9)	9 (9, 9)	.061
Neonatal length of stay, d	81/91	5.46 (11.5)	3.60 (5.6)	.24§

\* Outcomes obtained on liveborn neonates.

† *t* test with nonequal variance adjustment when necessary.

‡ Median value (interquartile range) with *P* value from Mann-Whitney *U* test.

§ *P* value from square root transformation because of excessive skewness.

**Conclusion: pas de différence d'abstinence mais poids de naissance plus élevé avec la gomme nicotinique.**

Pollak et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. Am J Prev Med 2007;33:297. »Baby Step »

- En ouvert, randomisée (1:2), stratifié selon SA  $\leq$  16 SA vs  $>16$  SA
- TCC, N=59 vs TCC+TSN (au choix),N=122
- Plan: N=300, étude **arrêtée** quand 181 femmes randomisées: **EIG**: acc. prématurés 2 fois plus fréquents avec TSN que sans.
- Mais plus d'ATCD d'acc. prématuré dans le groupe TSN

## Abstinence de 7 jours

Table 3. Unadjusted and adjusted percentages of biochemically validated 7-day point prevalent abstinence

Time point	Arm, % unadjusted (adjusted)		p value	
	CBT-only (n=59)	CBT+NRT (n=122)	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
7 weeks post-randomization	3 (8)	18 (24)	0.006	0.02
38 weeks of pregnancy	2 (7)	14 (18)	0.01	0.04

<sup>a</sup>Analysis controlled for number of completed counseling sessions.  
CBT, cognitive-behavioral therapy; NRT, nicotine replacement therapy.

Utilisation moyenne de patchs: 3 sem.; gomme: 8 jours, cp: 3 jours (!)

**MAIS** (1): Plus de femmes abstinentes avec TSN que sans TSN

**Mais** (2): **Poids de naissance similaire**

**TCC seule :**

**3061 g SD=661**

**TCC+TSN**

**3132 g SD=688, NS**

**Conclusion: pas de différence de poids de naissance mais plus de femmes abstinentes avec TSN.**

Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight: a study within the Danish National Birth Cohort  
Lassen et al. Paed Perinat Epidemiol **2010**; 24:272

- Étude cas-témoins (1996-2002)
- <27 SA
- 2 interviews téléphoniques
- Méthodologiquement correcte
- 1828 utilisatrices de TSN - 72 761 grossesses
- Durée médiane d'utilisation: 2 semaines
- 56.3 % gommes; 30.4 % patchs; 27.3 % inhalateur; 10 % plus qu'un TSN

Table 4. The association between smoking status (pack-weeks) measured within the first 27 completed weeks of gestation and mean birthweight ( $n = 68\ 156$ )

	<b>Poids de naissance/non-fumeuse (g)</b>	
<b>État tabagique (paquetxsemaine)</b>	<b>Moy</b>	<b>[95% CI]</b>
<b>0</b>	<b>0.00</b>	<b>Reference</b>
<b>&gt;0-&lt;3</b>	<b>8.38</b>	<b>[-4.59, 21.36]</b>
<b>3-&lt;6</b>	<b>-36.07</b>	<b>[-52.71, -19.43]</b>
<b>6-&lt;10</b>	<b>-136.50</b>	<b>[-152.92, -120.09]</b>
<b>10-&lt;15</b>	<b>-202.64</b>	<b>[-218.51, -186.76]</b>
<b>15-&lt;20</b>	<b>-215.98</b>	<b>[-239.60, -192.37]</b>
<b>20+</b>	<b>-266.18</b>	<b>[-289.02, -243.34]</b>

Table 3. The association between NRT used within the first 27 completed weeks of gestation and mean birthweight ( $n = 68\ 156$ )

	<b>Poids de naissance/non-fumeuse (g)</b>	
		<b>[95% CI]</b>
<b>Total NRT use<sup>b</sup></b>	<b>0.25</b>	<b>[-2.31, 2.81]</b>
<b>Nicotine patch</b>	<b>-4.37</b>	<b>[-13.34, 4.60]</b>
<b>Nicotine gum</b>	<b>0.48</b>	<b>[-2.51, 3.48]</b>
<b>Nicotine inhaler</b>	<b>6.19</b>	<b>[-0.40, 12.79]</b>
<b>Simultaneous use of more than one product</b>	<b>-10.73</b>	<b>[-26.51, 5.05]</b>

Adjusted for gestational age, smoking status (pack-weeks), smoking status of partner, parity, pre-pregnancy body mass index, maternal height, alcohol consumption, coffee intake, physical exercise, infant sex, socio-economic status, weight loss, eating disorder, fertility problems, vaginal bleeding, nausea, hypertension.

<sup>b</sup> modification de poids de naissance pour **une semaine de TSN** < 27 SA  
N=1828



## L'étude SNIPP (Study of Nicotine Patch in Pregnancy)

essaie de répondre aux questions suivantes et aboutir à des

**conclusions fermes:**

Le patch nicotinique de 16 h comparé à son placebo améliore –t-il

1. le poids de naissance?

2. l'abstinence de la mère?

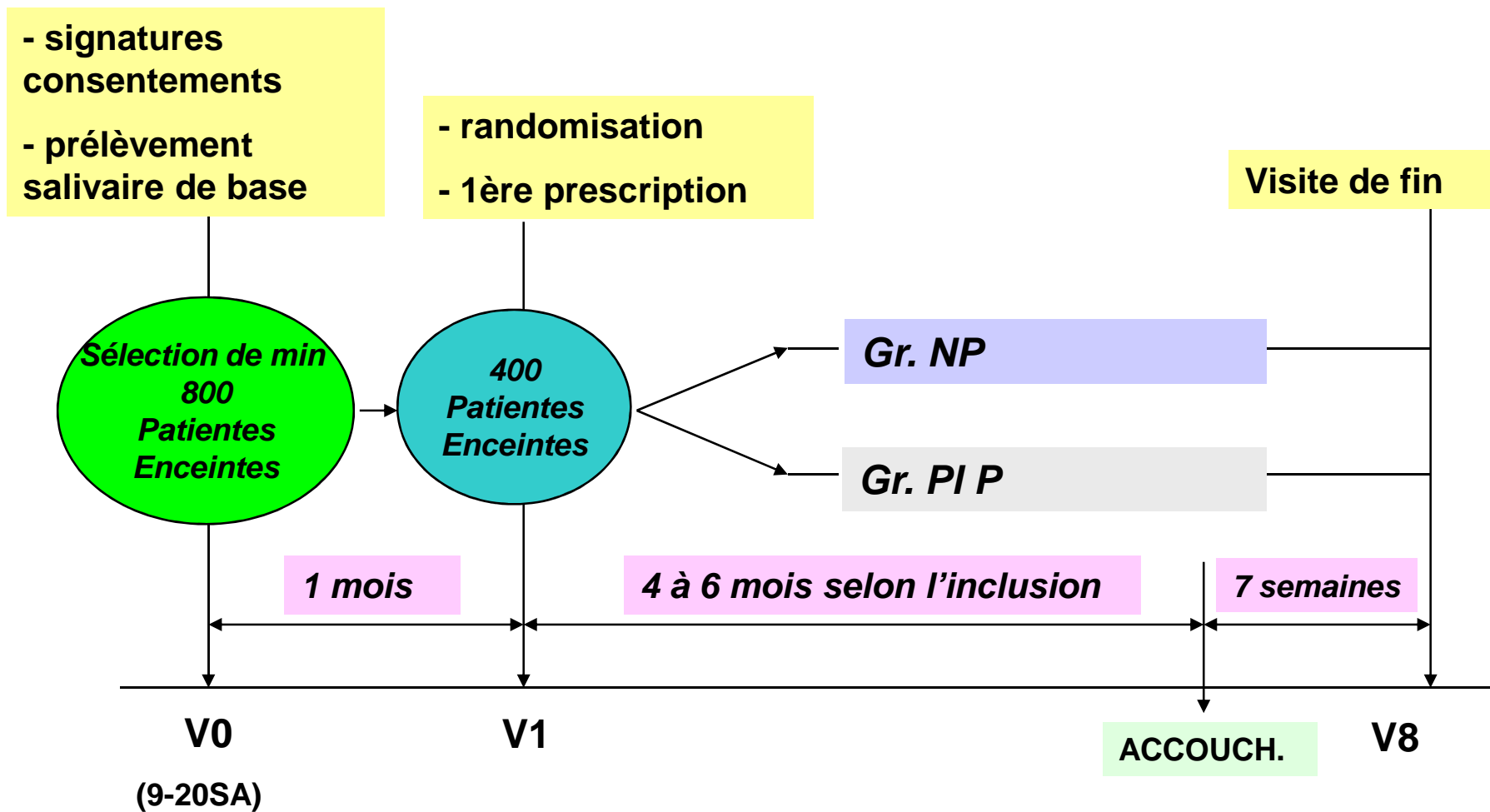
avec une adaptation posologique d'optimisation de doses basée sur la cotinine salivaire.

-pourra estimer s'il y a une relation entre 1 et 2.

-pourra lister les événements/symptômes indésirables dans les 2 groupes

Le Comité de surveillance d'EI veille à la sécurité des participants (mère/enfant) et peut arrêter l'étude à tout moment s'il le juge nécessaire.

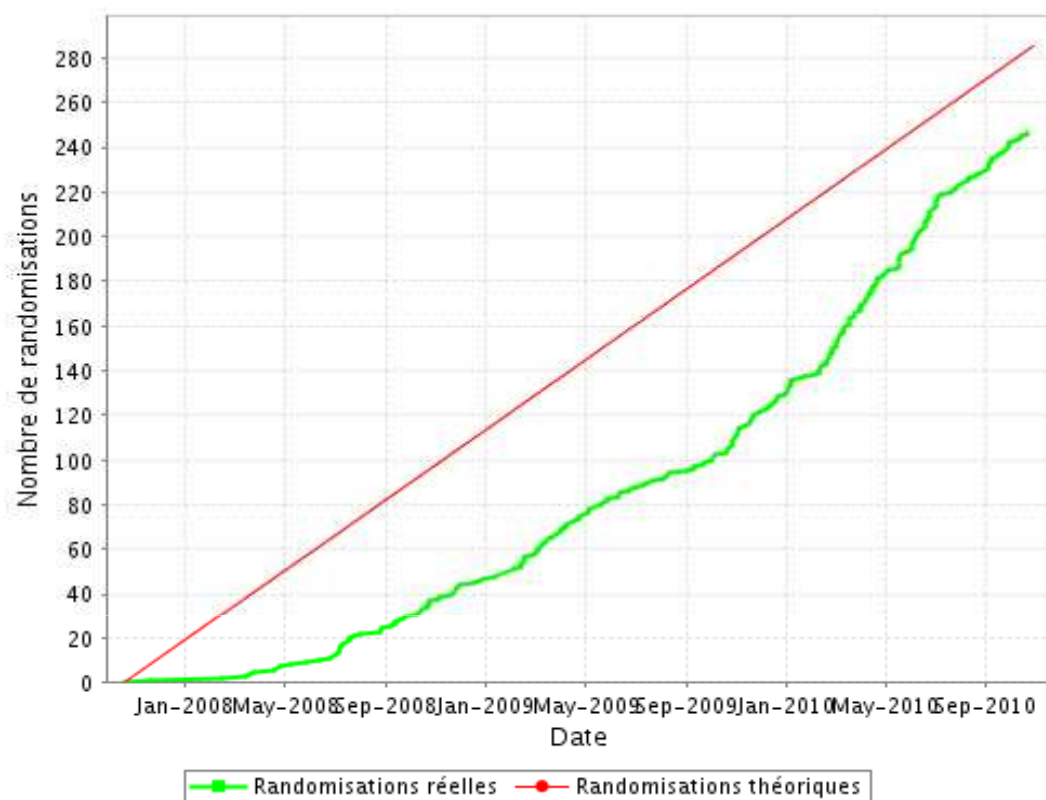
# Schéma général de l'étude



# Qui fait quoi ?



- **Promoteur**
  - Direction Départementale de la Recherche Clinique (Chef de projet et Attachée de Recherche Clinique) pour l'APHP
- **Collaborations**
  - Traitements: fournis par Mc Neil; gestion: Unité Essai Clinique AGEPS (Pharmacie centrale de l'APHP)
  - Fédération de Biochimie GHPS: dosage cotinine
  - Sce de pharmacologie GHPS: coordination
  - Laboratoire SPIM Jussieu – site web: cahiers d'obs. électroniques et [snippforum.com](http://snippforum.com)
  - INPES – information pour augmenter le recrutement
  - Société TSE Express Médical (transporteur d'échantillon)
- **Sponsor:**
  - Direction Générale de la Santé (Appel d'Offres J.O. janvier 2005)



**Au 28/10/2010**

FE incluses: 305

Randomisées: **247**

Centres ouverts: 24

Centres exclus pour inactivité: 5

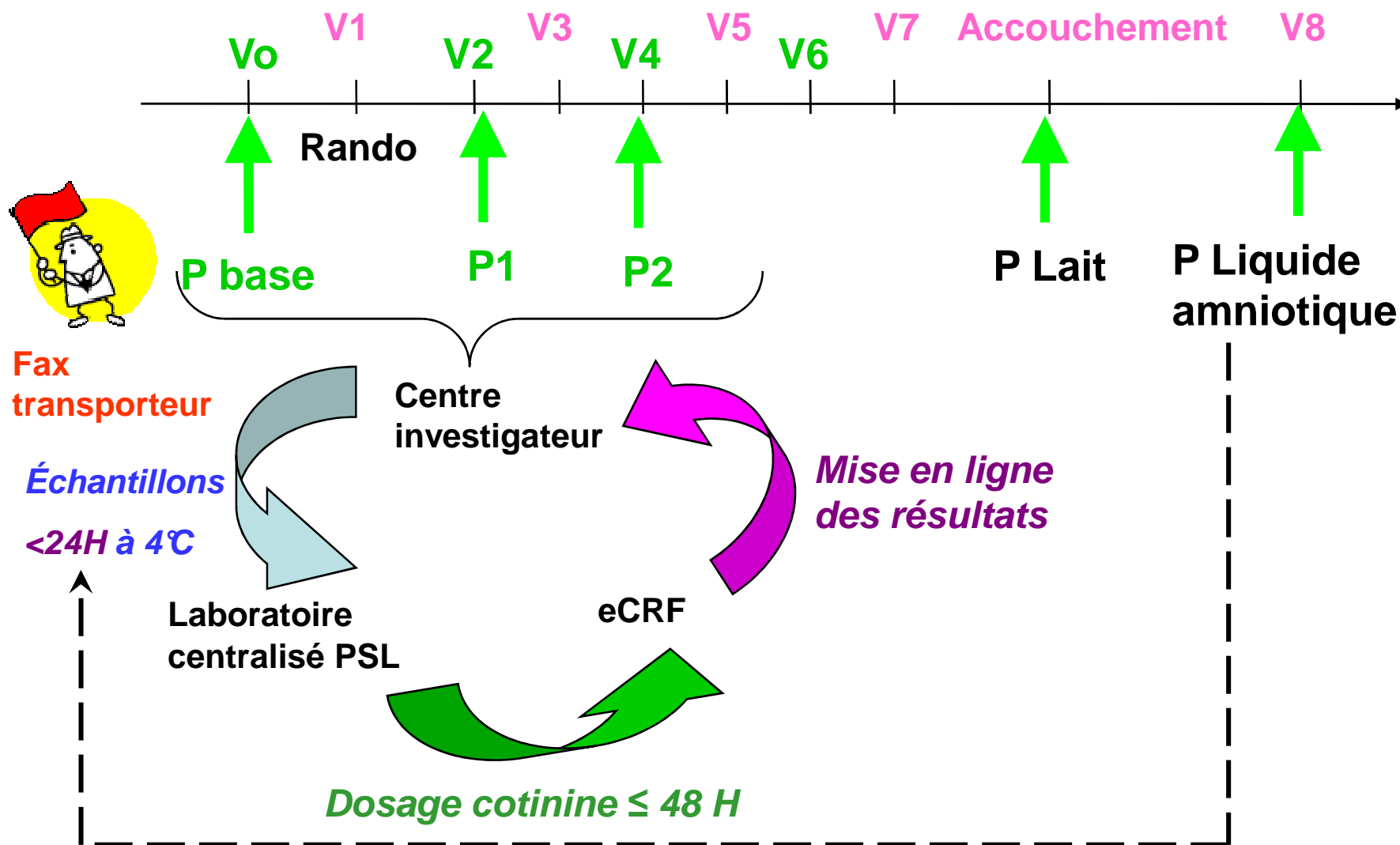
Centres « dormants »: 5

**14 centres actifs; 3 centres  
assurent  $\frac{3}{4}$  du recrutement**

[www.snipp.fr](http://www.snipp.fr)

Je vous remercie de votre attention

# Circuit des Prélèvements



# **Tobacco Craving Questionnaire**

## **« Questionnaire de manque tabagique »**

- **Auto-questionnaire destiné au patient**
- **A faire remplir sur formulaire qui se trouve dans la pochette patient**
- **Il s'agit de recueillir l'Accord ou le désaccord avec chacune des affirmations au moment du remplissage**
- **Bien vérifier qu'aucune réponse ne manque**