FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2026

Lu pour vous

Médicaments d'aide au sevrage tabagique pendant la grossesse : quel risque de malformations congénitales?

Une large étude de cohorte a évalué le risque de malformations congénitales majeures avec les substituts nicotiniques, la varénicline et la bupropione pendant la grossesse. Dans cet article, nous décrivons les principaux résultats.[1]

Messages clés

- Le tabagisme durant la grossesse entraîne de nombreux effets indésirables, comme des malformations congénitales, un risque accru de fausse couche, de prématurité et de faible poids de naissance. Les données concernant l'innocuité pendant la grossesse des médicaments utilisés dans le sevrage tabagique sont limitées.
- Cette étude de cohorte a évalué le risque de malformations congénitales majeures (MCM) lié à l'utilisation de substituts nicotiniques, de varénicline et de bupropione pendant la grossesse.
- Les trois traitements évalués ne montrent pas d'augmentation significative du risque global de malformations par rapport aux femmes qui fumaient et qui n'ont pas reçu de traitement pour arrêter de fumer, ayant elles aussi un risque augmenté de malformations.
- **Commentaire/Conclusion du CBIP:** Cette étude apporte des résultats rassurants quant à l'utilisation de ces traitements médicamenteux pendant la grossesse. Cependant, des études avec des données plus précises quant aux sous-groupes de malformations sont nécessaires. De plus, la réalisation de RCT à ce sujet n'est pratiquement et éthiquement pas possible.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Le tabagisme durant la grossesse est associé à de nombreux effets indésirables : risque accru de fausse couche, de prématurité, de faible poids de naissance mais aussi de malformations congénitales majeures (MCM). L'arrêt du tabac est une priorité.
Les substituts nicotiniques, la bupropione et la varénicline ont démontré leur efficacité pour le sevrage tabagique en dehors de la grossesse.[2] Cependant, les données concernant leur innocuité fœtale sont limitées, ce qui complique leur utilisation en pratique clinique.

Cette étude de cohorte basée sur la population publiée dans le *JAMA* a été menée afin de surmonter les limites des études antérieures: manque de puissance statistique et absence de prise en compte du tabagisme maternel peu avant et pendant la grossesse.

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude de **cohorte rétrospective** qui a examiné le risque de malformations congénitales majeures liées à l'utilisation de divers produits destinés à l'arrêt du tabac pendant la grossesse **(*substitution nicotinique (patch ou forme à action rapide), varénicline* et *bupropione*)** par rapport au tabagisme pendant la grossesse.

Toutes les naissances enregistrées entre 2001 et 2020 dans quatre pays (Nouvelle-Zélande, Australie, Norvège et Suède) ont été couplées aux données de délivrance de médicaments sur ordonnance, d'hospitalisations, de consultations spécialisées et de décès. La cohorte de base comprenait 391 474 enfants nés de 267 522 mères **ayant fumé pendant le premier trimestre ou ayant reçu un médicament pour le sevrage tabagique dans les 90 jours précédant la conception ou durant le premier trimestre.**

L'exposition était définie comme une **délivrance de substitut nicotinique, de varénicline ou de bupropione** dont la durée de traitement chevauchait le premier trimestre, que la délivrance ait lieu pendant le premier trimestre ou juste avant la conception.
Le groupe « **non exposé** » était constitué de nourrissons nés de femmes fumeuses **n'ayant pas reçu de traitement pour le sevrage tabagique** pendant les 90 jours avant la conception et le premier trimestre. Un appariement par score de propension a été réalisé afin de limiter les facteurs de confusion.

Les critères d'évaluation primaires étaient la prévalence globale des malformations congénitales majeures (MCM), ainsi que leur prévalence par système anatomique (cœur, membres, fentes oro-faciales, organes génitaux, reins et voies urinaires, système digestif, respiratoire, nerveux, paroi abdominale, œil et oreille et autres).

Les critères d'exclusion incluaient, entre autres, les grossesses multiples et les mortinaissances, les naissances avec des données insuffisantes pour estimer la date de conception, ainsi que les malformations congénitales majeures liées à des anomalies chromosomiques, syndromes génétiques ou infections tératogènes. Étaient également exclues les naissances de femmes ayant reçu un médicament potentiellement ou connu pour être tératogène dans les 90 jours précédant la conception ou durant le premier trimestre, ou ayant reçu deux traitements pharmacologiques ou plus de sevrage tabagique au cours du premier trimestre.

Résultats en bref

Parmi les 14 241 naissances exposées à un traitement de sevrage tabagique au cours du premier trimestre, 10 004 étaient exposées à un traitement de substitution nicotinique, 3 062 à la varénicline et 1 175 à la bupropione. Le groupe témoin comprenait 326 220 naissances de femmes qui fumaient mais n'avaient pas reçu de traitement pour arrêter de fumer.

- **Risque de malformations globales**
  - Substitution nicotinique : aucune augmentation significative du risque de malformations globales (37,6 pour 1 000 naissances vivantes) par rapport au groupe non exposé (34,4 pour 1 000 naissances vivantes) (RR ajusté 1,10 ; IC à 95% 0,98 à 1,22).
  - Varénicline : aucune augmentation significative du risque de malformations globales (32,7 vs 36,6 pour 1 000 naissances vivantes ; RR ajusté 0,90 ; IC à 95% 0,73 à 1,10).
  - Bupropione : aucune augmentation significative du risque de malformations globales (35,5 vs 38,8 pour 1 000 naissances vivantes ; RR ajusté 0,93 ; IC à 95% 0,67 à 1,29).
- **Risque de malformations spécifiques**
  - **Substitution nicotinique** : augmentation du nombre de malformations congénitales majeures du système digestif par rapport au groupe non exposé (3,8 vs 2,5 pour 1 000 naissances vivantes ; RR ajusté 1,53 ; IC à 95% 1,05 à 2,23). Cette différence n'était plus significative après ajustement pour comparaisons multiples, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'une observation due au hasard.
  - Varénicline : une augmentation du risque de malformations congénitales majeures du rein et des voies urinaires dans le groupe exposé (11,5 pour 1 000 naissances vivantes) par rapport au groupe non exposé (4,2 pour 1 000 naissances vivantes) (RR ajusté 2,75 ; IC à 95% 1,42 à 5,34), mais ce résultat reposait sur un très faible effectif d'enfants (11 nourrissons exposés et 40 nourrissons non exposés). Ce résultat n'était plus significatif après correction pour comparaisons multiples.
  - Bupropione : données trop rares pour estimer le risque dans les sous-groupes de malformations congénitales majeures.

Limites de l'étude

Cette étude ne permet pas d'évaluer les **effets à long terme,** notamment les troubles neurodéveloppementaux.

Aucune donnée n'est disponible quant à la poursuite du tabagisme durant le premier trimestre. Les auteurs ont considéré que toutes les femmes incluses avaient fumé à un moment donné au cours du premier trimestre, sans pouvoir préciser si le tabagisme s'était poursuivi durant toute cette période.

De plus, certains nourrissons du groupe non exposé ont **potentiellement été exposés à des substituts nicotiniques en vente**

libre, bien que ce biais soit jugé limité. En effet, les analyses concernant les substituts nicotiniques ont été limitées aux pays où ceux-ci étaient principalement disponibles sur prescription. En Belgique, les substituts nicotiniques sont disponibles en vente libre.

Par ailleurs, certaines femmes pourraient avoir **interrompu leur traitement** dès la découverte de leur grossesse ; néanmoins, cette découverte survenant généralement autour de la sixième semaine de gestation, une exposition précoce reste possible pendant une période critique du développement embryonnaire.

L'exclusion des mortinaissances constitue également une limite, bien que celles-ci aient été rares dans cette étude. Par ailleurs, l'absence d'information sur les interruptions de grossesse pour malformations pourrait également avoir influencé les résultats. Des analyses de biais quantitatives ont été réalisées, en simulant des scénarios dans lesquels des grossesses avec MCM auraient abouti à une fausse couche ou une interruption de grossesse plutôt qu'à une naissance vivante. Ces analyses suggèrent que les résultats auraient été peu modifiés. De plus, les femmes ayant reçu deux traitements pharmacologiques ou plus de sevrage tabagique au cours du premier trimestre ont également été exclues.

Commentaire du CBIP

Cette étude apporte des données dans un domaine encore trop peu documenté mais pourtant souvent rencontré : les traitements de substitution évalués ne montrent pas d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales majeures par rapport aux femmes qui fumaient mais qui n'ont pas reçu de traitement de sevrage tabagique.

Bien qu'ils aient observé un risque accru de malformations congénitales majeures des organes digestifs avec les traitements de substitution nicotinique et de malformations rénales et des voies urinaires avec la varénicline, le nombre de nourrissons concernés était très faible, et ces résultats sont probablement dus au hasard.

Pour rappel, dans le cadre d'un sevrage tabagique pendant la grossesse, il est préférable d'appliquer des mesures non médicamenteuses, notamment un soutien comportemental. Cependant, étant donné l'importance de l'arrêt tabagique chez la femme enceinte, il est parfois nécessaire d'y associer un traitement médicamenteux (voir guideline WOREL « Arrêter de fumer »).

Cette étude apporte donc des résultats globalement rassurants quant à l'utilisation de ces traitements médicamenteux pendant la grossesse. Cependant, des études avec des données plus précises quant aux sous-groupes de malformations et à la poursuite du tabagisme durant le premier trimestre ainsi que des données comparatives avec des femmes non fumeuses sont nécessaires.

La cigarette électronique et la cytisinicline n'ont pas été abordées dans cette étude. La cigarette électronique est déconseillée par le WOREL. La cytisinicline est disponible en Belgique mais il n'est pas possible de se prononcer sur sa sécurité d'emploi durant la grossesse. Le RCP contre-indique son utilisation pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Noms des spécialités concernées:

- Bupropione : Zyban® (voir Répertoire).
- Cytisinicline : Decigatan® (voir Répertoire).
- Substitution nicotinique : Nicorette®, Nicotinell®, NiQuitin® (voir Répertoire).
- Varénicline : Champix® (voir Répertoire).

Bronnen/Sources

1. Tran D.T. et al. Risk of major congenital malformations following prenatal exposure to smoking cessation medicines. JAMA Internal Medicine 2025;185:656-667 (doi: 10.1001/jamainternmed.2025.0290).

2. Van Cauwenbergh S, Excelmans E, Cooreman J, et al. Stoppen met roken: partiële update. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). Februari 2026.

3. Coleman, Tim, and Sophie Orton. "Using Pharmacologic Smoking Cessation Treatments in Pregnancy." JAMA Internal Medicine 185.6 (2025): 667-668.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.