

Cigarettes électroniques versus patches à la nicotine pour le sevrage tabagique pendant la grossesse : un essai contrôlé randomisé

Auteurs : Peter Hajek, Dunja Przulj, Francesca Pesola, Chris Griffiths, Robert Walton, Hayden McRobbie, Tim Coleman, Sarah Lewis, Rachel Whitemore, Miranda Clark, Michael Ussher, Lesley Sinclair, Emily Seager, Sue Cooper, Linda Bauld, Felix Naughton, Peter Sasieni, Isaac Manyonda & Katie Myers Smith

Résumé

La thérapie de remplacement de la nicotine, sous forme de patches à la nicotine, est couramment proposée aux femmes enceintes qui fument pour les aider à arrêter de fumer, mais cette approche a une efficacité limitée dans cette population. Les cigarettes électroniques (e-cigarettes) sont également utilisées par les femmes enceintes qui fument, mais leur sécurité et leur efficacité pendant la grossesse sont inconnues. Nous rapportons ici les résultats d'un essai contrôlé randomisé mené auprès de 1 140 participants et comparant les e-cigarettes rechargeables aux patches à la nicotine. Les femmes enceintes qui fumaient ont été randomisées entre les e-cigarettes (n = 569) et les patches à la nicotine (n = 571). Dans l'analyse non ajustée du résultat primaire, les taux d'arrêt prolongé validés à la fin de la grossesse dans les deux groupes d'étude n'étaient pas significativement différents (6,8 % contre 4,4 % dans les groupes e-cigarettes et patches, respectivement ; risque relatif (RR) = 1,55, 95 % IC : 0,95-2,53, P = 0,08). Cependant, certains participants du groupe patch à la nicotine ont également utilisé des e-cigarettes pendant l'étude. Dans une analyse de sensibilité pré-spécifiée excluant les participants abstinents qui utilisaient des produits non attribués, les e-cigarettes étaient plus efficaces que les patches (6,8% contre 3,6% ; RR = 1,93, 95%CI : 1,14-3,26, P = 0,02). Les critères de sécurité comprenaient les événements indésirables et les résultats pour la mère et l'enfant. Le profil de sécurité s'est avéré similaire pour les deux produits de l'étude, cependant, l'insuffisance pondérale à la naissance (<2 500 g) était moins fréquente dans le groupe de l'e-cigarette (14,8 % contre 9,6 % ; RR = 0,65, IC95 % : 0,47-0,90, P = 0,01). Les autres événements indésirables et les résultats de l'accouchement étaient similaires dans les deux groupes d'étude. Les e-cigarettes pourraient aider les femmes enceintes à arrêter de fumer, et leur sécurité d'utilisation pendant la grossesse est similaire à celle des patches à la nicotine. ISRCTN62025374.

Principal

Le tabagisme pendant la grossesse augmente le risque de résultats défavorables à la naissance, tels que l'insuffisance pondérale, le décollement placentaire, la naissance prématurée, la fausse couche et la mort néonatale ou subite du nourrisson^{1,2,3,4}. La nécessité d'identifier des interventions d'arrêt du tabac qui aident les femmes enceintes qui fument est rendue encore plus urgente par le fait que le lien entre le tabagisme et le désavantage socio-économique est particulièrement fort chez les femmes enceintes⁵.

À ce jour, deux médicaments pour arrêter de fumer ont été testés auprès de femmes enceintes fumeuses. Neuf essais contrôlés par placebo ont évalué l'efficacité de la thérapie de remplacement de la nicotine (TSN)^{6,7,8,9,10,11,12,13,14} et deux essais ont évalué le bupropion^{15,16}, ne montrant que des effets limités pour la TSN et aucun effet pour le bupropion¹⁷. Ces résultats pourraient être dus à une faible adhésion au traitement et, dans le cas des TSN, à une diffusion limitée de la nicotine. La nicotine est métabolisée plus rapidement chez les femmes enceintes qui fument que chez les femmes qui fument et ne sont pas enceintes, et le dosage standard des TSN pourrait être trop faible^{8,18,19,20,21}.

Les cigarettes électroniques (e-cigarettes) sont des dispositifs qui délivrent de la nicotine et des arômes dans un aérosol créé en chauffant du propylène glycol et de la glycérine végétale²². Les e-cigarettes peuvent être considérées comme une forme de TSN, bien qu'elles soient un produit de consommation plutôt qu'un produit pharmaceutique. Les e-cigarettes peuvent présenter plusieurs avantages potentiels par rapport aux produits traditionnels de TSN, tels que les timbres et les gommes à la nicotine, en ce sens qu'elles permettent aux fumeurs d'adapter l'apport en nicotine à leurs besoins, de choisir des saveurs qu'ils aiment et de conserver un certain plaisir qu'ils obtenaient auparavant en fumant^{22,23,24,25,26}. Les e-cigarettes sont plus populaires que les produits traditionnels de TSN parmi les personnes qui essaient d'arrêter de fumer^{27,28}, et les quelques premiers essais comparant les deux traitements chez des participantes non enceintes suggèrent que les e-cigarettes sont plus efficaces que les TSN pour aider à l'arrêt du tabac^{29,30}. L'utilisation des e-cigarettes comme aide à l'arrêt du tabac a également augmenté chez les femmes enceintes qui fument^{31,32,33}, bien que l'efficacité et la sécurité de cette utilisation soient inconnues.

L'utilisation d'e-cigarettes chez les femmes enceintes soulève des préoccupations similaires à celles concernant l'utilisation de patches ou de chewing-gum à la nicotine quant aux effets nocifs potentiels de la nicotine sur le développement du fœtus. L'utilisation de produits médicinaux de TSN pour aider les femmes enceintes à arrêter de fumer est approuvée dans un certain nombre de pays car, bien que les TSN contiennent de la nicotine, la fumée de tabac contient également de nombreuses autres toxines dont les effets tératogènes sont documentés^{34,35,36,37,38,39}. Les preuves que la nicotine est

tératogène ne sont également disponibles qu'à partir d'études sur les animaux³⁶. On ne sait pas actuellement si la nicotine a des effets néfastes sur la grossesse lorsqu'elle est utilisée aux doses consommées par les humains qui fument. Deux examens récents ont conclu que les données existantes ne fournissent pas de preuves claires quant à la question de savoir si l'utilisation de TSN pendant la grossesse est nocive pour le fœtus^{1,40}. Étant donné que la question n'a pas été définitivement tranchée et que l'aérosol des e-cigarettes contient d'autres substances chimiques en plus de la nicotine⁴¹, il est urgent de disposer de données objectives sur l'issue de la grossesse chez les femmes qui passent du tabagisme à l'utilisation des e-cigarettes.

Dans cet article, nous comparons l'efficacité et la sécurité de l'e-cigarette et des patchs de TSN lorsqu'ils sont utilisés pour aider les femmes enceintes fumeuses à atteindre une abstinence prolongée du tabac dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

Résultats

Le recrutement a eu lieu entre le 11 janvier 2018 et le 7 novembre 2019. Les participants ont été recrutés dans 23 sites hospitaliers à travers l'Angleterre et dans un service national de santé Stop Smoking Service en Écosse. Les caractéristiques des participants sont indiquées dans le Tableau 1. Les participantes avaient un âge médian de 27 ans, fumaient 10 cigarettes par jour et étaient en moyenne enceintes de 15,7 semaines. Les profils des participants des deux groupes de l'étude étaient similaires. La figure 1 montre le cheminement des participants tout au long de l'essai. Nous avons pu établir le statut tabagique autodéclaré à la fin de la grossesse, par contact direct ou par le biais des dossiers hospitaliers, chez 531 (93 %) et 516 (91 %) participantes des groupes e-cigarette et TSN, respectivement.

Tableau 1: Caractéristiques de base de l'échantillon

	E-cigarettes (n=571)	NRT (n=569)
Age (years), median (IQR)	26.6 (22.5–30.9)	27.3 (23.6–31.1)
Education, n (%)		
Primary and secondary school	229 (40.1)	234 (41.1)
Further education	288 (50.4)	273 (48.0)
Higher education	54 (9.5)	62 (10.9)
Employed, n (%)	274 (48.0)	257 (45.2)
Ethnicity, n (%)		
White British	513 (89.8)	495 (87.0)
Other	58 (10.2)	74 (13.0)
Cigarettes per day, median (IQR)	10 (7–15)	10 (7–15)
FTCD score, mean (s.d.)	4.0 (2.1)	4.3 (2.1)
Cotinine (ng ml ⁻¹) median (IQR) ^a	111 (75.8–165)	118 (73.9–176)
Lives with person who smokes, n (%)	342 (59.9)	328 (57.6)
Past treatment, n (%) ^b		
Champix	69 (12.1)	79 (13.9)
NRT	268 (46.9)	273 (48.0)
Zyban	7 (1.2)	5 (0.9)
None	272 (47.6)	267 (46.9)
Tried e-cigarettes in the past, n (%)	288 (50.4)	267 (46.9)

FTCD, test de Fagerstrom sur la dépendance à la cigarette.

- E-cigarettes, n = 529 ; TSN, n = 531 (la cotinine au début de l'étude était manquante pour 80 participants (7,0 %), 53 en raison d'échantillons insuffisants et 27 en raison d'une perte à l'hôpital ou dans le courrier).
- Plusieurs traitements pouvaient être sélectionnés.

Figure 1: Flux de participants.

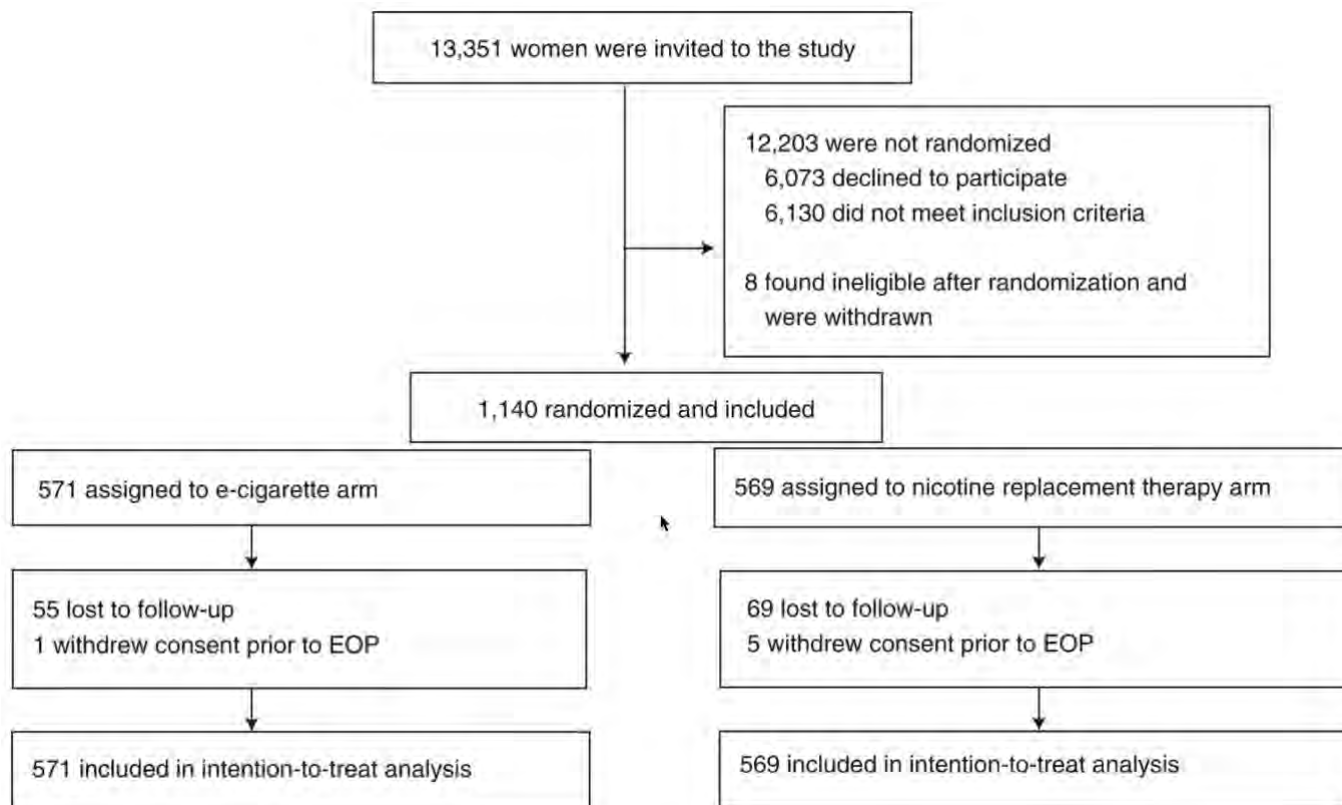


Diagramme du flux des participants à l'essai. Les participants ont été recrutés dans 23 sites hospitaliers en Angleterre et dans un NHS Stop Smoking Service en Écosse.

Résultat primaire

Des échantillons de salive utilisables ont été obtenus auprès de 108 des 196 participantes qui se sont déclarées abstinentes à la fin de la grossesse (55,1% ; 66 dans le groupe e-cigarette et 42 dans le groupe TSN). Parmi celles qui ont fourni des échantillons de salive, 13 ont également fourni une lecture du monoxyde de carbone, tandis que sept participantes ont fourni uniquement une lecture du monoxyde de carbone.

En raison du faible retour des échantillons de salive, les taux d'abstinence prolongée validés dans l'analyse en intention de traiter étaient faibles (39 sur 571 (6,8 %) contre 25 sur 569 (4,4 %) dans les groupes e-cigarette et TSN, respectivement) et ne différaient pas significativement entre les deux groupes de l'étude (Tableau 2, facteur de Bayes = 2,69, indiquant que les données sont insensibles). Les analyses pré-spécifiées par protocole et à imputations multiples ont donné des résultats similaires, mais dans l'analyse de sensibilité pré-spécifiée excluant les participants abstinents qui utilisaient régulièrement des produits non attribués, la différence entre les deux groupes d'étude était significative (39 sur 571 (6,8 %) contre 20 sur 569 (3,6 %), Tableau 2, facteur de Bayes = 10,0).

Tableau 2: Résultats du sevrage tabagique

	E-cigarettes (n=571)	NRT (n=569)	RR (95%CI) ^a
Primary outcome			
Validated prolonged abstinence at EOP, n (%)	39 (6.8)	25 (4.4)	1.55 (0.95–2.53) P=0.08
Sensitivity analyses			
Per protocol, n (%) (n=483 and 382, respectively)	39 (8.1)	23 (6.0)	1.34 (0.82–2.21) P=0.25
Multiple imputation (%)	(9.9)	(7.1)	1.39 (0.90–2.14) P=0.13
Abstinent participants using non-allocated products excluded, n (%) (n=571 and 564, respectively)	39 (6.8)	20 (3.6)	1.93 (1.14–3.26) P=0.02
Secondary outcomes			
Self-reported abstinence at 4 weeks, n (%)	89 (15.6)	61 (10.7)	1.45 (1.07–1.97) P=0.02
Self-reported prolonged abstinence at EOP, n (%)	63 (11.0)	44 (7.7)	1.43 (0.99–2.06) P=0.06
Validated PP abstinence at EOP, n (%)	58 (10.2)	40 (7.0)	1.44 (0.98–2.13) P=0.06
Self-reported PP abstinence at EOP, n (%)	118 (20.7)	78 (13.7)	1.51 (1.16–1.96) P=0.002
Sensitivity analyses with exclusion of abstinent participants using non-allocated products			
Self-reported abstinence at 4 weeks, n (%) (n=570 and 556, respectively)	88 (15.4)	48 (8.6)	1.79 (1.28–2.49) P=0.001
Self-reported prolonged abstinence at EOP, n (%) (n=569 and 556, respectively)	61 (10.7)	31 (5.6)	1.92 (1.27–2.92) P=0.002
Validated PP abstinence at EOP, n (%) (n=569 and 558, respectively)	56 (9.8)	29 (5.2)	1.89 (1.23–2.92) P=0.004
Self-reported PP abstinence at EOP, n (%) (n=565 and 544, respectively)	112 (19.8)	53 (9.7)	2.03 (1.50–2.76) P<0.001

EOP, fin de grossesse ; PP, prévalence ponctuelle.

a. Risque relatif obtenu en utilisant une régression binomiale avec un lien logarithmique avec des valeurs P bilatérales.

En gras, résultats statistiquement significatifs.

Résultats secondaires

Le risque relatif (RR) a favorisé le groupe e-cigarette dans une mesure similaire pour l'abstinence autodéclarée (63 sur 171 (11,0 %) dans le groupe e-cigarette contre 44 sur 569 (7,7 %) dans le groupe TSN ; P = 0,06) et pour l'abstinence à prévalence ponctuelle validée à la fin de la grossesse (58 sur 571 (10,2 %) dans le groupe e-cigarette contre 40 sur 569 (7,0 %) dans le groupe TSN ; P = 0,06) (Tableau 2). Toutefois, la signification statistique n'a été atteinte que pour l'abstinence autodéclarée à 4 semaines (89 sur 571 (15,6 %) dans le groupe e-cigarette contre 61 sur 569 (10,7 %) dans le groupe TSN ; RR = 1,45, IC à 95 % : 1,07-1,97, P = 0. 02) et pour la prévalence ponctuelle d'abstinence autodéclarée à la fin de la grossesse (118 sur 571 (20,7 %) dans le groupe e-cigarette contre 78 sur 569 (13,7 %) dans le groupe TSN ; RR = 1,51, IC95 % : 1,16-1,96, P = 0,002).

Dans une analyse de sensibilité pré-spécifiée, nous avons exclu les participants abstinents qui utilisaient des produits non alloués. Parmi les participantes qui ont déclaré une abstinence à prévalence ponctuelle à la fin de la grossesse, six dans le groupe e-cigarette et 25 dans le groupe TSN utilisaient régulièrement des produits non attribués (Tableau supplémentaire 1). Les différences entre les deux groupes d'étude dans cette analyse de sensibilité étaient significatives pour tous les résultats : abstinence autodéclarée à 4 semaines (88 sur 570 (15,4 %) dans le groupe e-cigarette contre 48 sur 556 (8,6 %) dans le groupe TSN ; P = 0,001), abstinence prolongée autodéclarée à la fin de la grossesse (61 sur 569 (10,7 %) dans le groupe e-cigarette contre 31 sur 556 (5. 6 %) dans le groupe TSN ; P = 0,002), abstinence validée à la fin de la grossesse (56 sur 569 (9,8 %) dans le groupe e-cigarette contre 29 sur 558 (5,2 %) dans le groupe TSN ; P = 0,004) et abstinence ponctuelle autodéclarée à la fin de la grossesse (112 sur 565 (19,8 %) dans le groupe e-cigarette contre 53 sur 544 (9,7 %) dans le groupe TSN ; P < 0,001) (Tableau 2).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes d'étude en ce qui concerne la proportion de femmes n'ayant pas cessé de fumer et ayant validé une réduction d'au moins 50 % de leur consommation de tabac à la fin de la grossesse par rapport au début de l'étude (12 sur 453 (2,7 %) dans le groupe de l'e-cigarette contre 12 sur 491 (2,4 %) dans le groupe du TSN ; P = 0,84). La réduction du tabagisme auto-déclarée était significativement plus fréquente dans le groupe e-cigarette que dans le groupe TSN (192 sur 453 (42,4 %) dans le groupe e-cigarette contre 166 sur 491 (33,8 %) dans le groupe TSN ; P = 0,007) (Tableau supplémentaire 2).

Le Tableau 3 présente les données sur l'adhésion au traitement dans les deux groupes d'étude. Environ 30 % des participants n'ont pas fixé de date cible pour l'arrêt du tabac, et cette proportion était similaire dans les deux groupes d'étude. Le taux d'utilisation des appels téléphoniques de soutien était faible dans les deux groupes d'étude. L'utilisation des produits était initialement également faible dans les deux groupes d'étude, mais plus élevée dans le groupe des e-cigarettes. Les participantes des deux groupes ont été plus nombreuses à utiliser leurs produits pendant la grossesse, l'utilisation étant plus élevée dans le groupe de l'e-cigarette, où un tiers des participantes ont utilisé l'e-cigarette à la fin de la grossesse.

Tableau 3: Adhésion au traitement

	E-cigarettes (n=571)	NRT (n=569)	RR (95%CI) ^a
TQD set, n (%)	418 (73.2)	394 (69.2)	1.06 (0.98–1.14) P=0.14
Support sessions completed, median (IQR)	1 (0–3)	1 (0–2)	0 (–0.31 to 31) ^b P=1.00
Allocated product use, n (%)			
Did not use allocated product at all	88 (15.4)	184 (32.3)	0.48 (0.38–0.60) P<0.001
Request after the initial 2 week supply	315 (55.2)	207 (36.4)	1.52 (1.33–1.73) P<0.001
Current use at 4 weeks	228 (39.9)	128 (22.5)	1.78 (1.48–2.13) P<0.001
Regular use during study ^c	438 (76.7)	292 (51.3)	1.49 (1.36–1.64) P<0.001
Current use at end of pregnancy	193 (33.8)	32 (5.6)	6.01 (4.21–8.58) P<0.001
Non-allocated product use, n (%)			
Current use at 4 weeks	11 (1.9)	56 (9.8)	0.20 (0.10–0.37) P<0.001
Regular use during study ^c	16 (2.8)	101 (17.8)	0.16 (0.09–0.26) P<0.001
Current use at EOP	4 (0.7)	49 (8.6)	0.08 (0.03–0.22) P<0.001

EOP, fin de la grossesse ; TQD, date cible d'abandon.

En gras, résultats statistiquement significatifs.

- Risque relatif obtenu en utilisant une régression binomiale avec un lien logarithmique avec des valeurs P bilatérales.
- Différence médiane (IC95%).
- Utilisé pendant 5+ jours au cours des 4 premières semaines ou à la fin de la grossesse, utilisant actuellement ou ayant utilisé régulièrement pendant au moins 1 semaine ou occasionnellement pendant au moins 3 semaines.

Le Tableau 3 présente également les données sur l'utilisation des produits pendant l'étude. En ce qui concerne l'utilisation actuelle de tout produit à base de nicotine (alloué ou non alloué) à la fin de la grossesse par les participantes déclarant une abstinence tabagique à prévalence ponctuelle, 58 des 118 participantes abstinentes dans le groupe e-cigarette (49,2 %) ont déclaré utiliser un produit à base de nicotine (57 allouées et 1 non allouée), tandis que 15 des 78 participantes abstinentes du groupe TSN (19,2 %) ont déclaré une telle utilisation (5 allouées, 8 non allouées et 2 les deux) ($\chi^2(1 \text{ d.f.}) = 18,0, P < 0,001$).

Sur les 238 participants du groupe de TSN qui ont déclaré avoir utilisé un TSN depuis le dernier appel de soutien, 236 (99,2 %) ont utilisé des timbres, dont 16 ont utilisé une combinaison de timbres et d'autres produits de TSN ; un a utilisé uniquement un inhalateur et un a utilisé uniquement un spray buccal. Sur les 351 patchs délivrés par l'équipe de l'étude, seuls 29 (8,3 %) étaient des patchs à 10 mg de nicotine, les autres étant des patchs à 15 mg de nicotine.

Les 344 participants du groupe de l'e-cigarette qui ont utilisé des e-cigarettes pendant au moins une des 4 premières semaines ont presque exclusivement utilisé des e-cigarettes rechargeables (94,2 %) (Tableau supplémentaire 3). La plupart ont utilisé des e-cigarettes liquides à forte teneur en nicotine (11-20 mg ml⁻¹) et aux arômes de tabac et de fruits. Pour les 244 participantes qui ont fourni des informations sur leurs produits à 4 semaines et à la fin de la grossesse, la concentration en nicotine de leurs liquides d'e-cigarette a diminué de manière significative au fil du temps (Bhapkar $\chi^2(2 \text{ d.f.}) = 32,0, P < 0,001$).

Des données de sécurité étaient disponibles pour 1 110 des 1 140 femmes de l'étude (97,4 % de l'échantillon ; 556 sur 571 dans le groupe e-cigarette contre 554 sur 569 dans le groupe TSN, 97,4 % dans chaque groupe). Un total de 39 participantes (20 dans le groupe de l'e-cigarette et 19 dans le groupe du TSN) ont accouché dans des sites non étudiés et aucune donnée n'était disponible sur le poids de naissance pour 10 d'entre elles et sur l'âge gestationnel et le poids de naissance pour 29. Deux femmes (une dans chaque groupe) ont subi une interruption volontaire de grossesse et ont été exclues des analyses. Il y a eu 1 095 naissances simples et 13 paires de jumeaux (9 paires dans le groupe e-cigarette et 4 paires dans le groupe TSN).

En ce qui concerne les naissances simples, le poids moyen à la naissance et les taux d'issues défavorables à la naissance étaient similaires dans les deux groupes d'étude, à l'exception du groupe TSN qui comptait plus de nourrissons de faible poids à la naissance (52 sur 541 (9,6 %) dans le groupe e-cigarette contre 80 sur 541 (14,8 %) dans le groupe TSN) (Tableau 4, facteur de Bayes = 10,3). L'analyse incluant les jumeaux n'a pas modifié ces résultats (Tableau supplémentaire 4).

Tableau 4: Résultats des naissances dans les deux groupes d'étude

	E-cigarettes (n=546) ^{a,b}	NRT (n=549) ^{a,b}	RR (95% CI) ^c
Miscarriage, n (%)	2 (0.4)	3 (0.6)	0.67 (0.11–4.00) P=0.66
Stillbirth, n (%)	2 (0.4)	0 (0)	NC
Neonatal death, n (%)	2 (0.4)	3 (0.6)	0.67 (0.11–4.00) P=0.66
Post-neonatal death, n (%)	0	3 (0.6)	NC
Maternal death, n (%)	0	0	NC
Preterm birth, n (%)	46 (8.4)	63 (11.5)	0.73 (0.51–1.05) P=0.09
Low birthweight, n (%) (n=541 and 541, respectively)	52 (9.6)	80 (14.8)	0.65 (0.47–0.90) P=0.01
NICU admission, n (%)	51 (9.3)	46 (8.4)	1.11 (0.76–1.63) P=0.58
Congenital abnormalities, n (%) ^d	25 (4.6)	15 (2.7)	1.68 (0.89–3.14) P=0.11
Terminations, n (%)			
Due to congenital abnormalities	1 (0.2)	2 (0.4)	1.51 (0.25–9.00) P=0.65
Due to premature rupture of membranes	2 (0.4)	0	NC
Number of women with adverse birth outcomes, n (%)	112 (20.5)	119 (21.7)	0.95 (0.75–1.19) P=0.64
Delivery by cesarean section, n (%)	131 (24.0)	148 (27.0)	0.89 (0.73–1.09) P=0.26
Gestational age (weeks), mean (s.d.) (n=545 and 547, respectively)	38.4 (3.0)	38.2 (3.1)	0.23 (–0.14 to 0.59) ^e P=0.22
Birthweight (kg), mean (s.d.) (n=541 and 541, respectively)	3.1 (0.60)	3.1 (0.62)	0.03 (–0.04 to 0.10) ^e P=0.45

NC, non calculé ; USIN, unité de soins intensifs néonataux.

En gras, résultats statistiquement significatifs.

- Les participants sont inclus plus d'une fois s'ils ont eu plus d'un événement.
- Naissances en célibataire uniquement.
- Risque relatif obtenu en utilisant une régression binomiale avec un lien logarithmique avec des valeurs P bilatérales.
- Deux nourrissons dans le groupe e-cigarette et un dans le groupe TSN présentaient deux anomalies congénitales.
- Différence moyenne (IC95%).

Les taux des autres effets indésirables étaient également similaires dans les deux groupes (Tableau supplémentaire 5). Les effets indésirables liés aux produits étudiés consistaient principalement en une irritation de la peau et des nausées dans le groupe TSN, et en une toux et une irritation de la gorge dans le groupe e-cigarette (Tableau supplémentaire 5).

Le nombre total d'événements indésirables graves et de manifestations indésirables était de 476 dans le groupe de l'e-cigarette et de 479 dans le groupe des TSN. Le nombre de participants ayant présenté des effets indésirables graves ou des événements indésirables était de 285 dans le groupe de l'e-cigarette et de 292 dans le groupe du TSN (RR = 0,97, 95 % IC : 0,87-1,09, Tableaux supplémentaires 5 et 6).

Discussion

Dans l'analyse primaire, les taux d'abstinence prolongée validée dans les deux groupes de l'étude n'étaient pas significativement différents. Les résultats en matière de sécurité étaient similaires dans les deux groupes d'étude, à l'exception de l'insuffisance pondérale à la naissance (<2 500 g), qui était moins fréquente dans le groupe de l'e-cigarette.

Bien que les deux groupes d'étude ne diffèrent pas dans l'analyse primaire non ajustée, dans une analyse de sensibilité pré-spécifiée excluant les participants abstinentes qui utilisaient régulièrement des produits non attribués, les e-cigarettes étaient significativement plus efficaces que les TSN. Cette analyse de sensibilité peut avoir surestimé l'effet du traitement si certains " switchers " avaient réussi même s'ils n'utilisaient pas de produits non attribués, mais d'autres approches pour contrôler les différents taux d'utilisation de produits non attribués dans les deux groupes de l'étude sont difficiles (Méthodes).

L'une des limites de notre étude est que la validation biochimique de l'abstinence par le biais d'échantillons de salive postés s'est avérée difficile. Les résultats de la validation n'étaient disponibles que pour environ la moitié des participantes se déclarant abstinentes. Le fait de demander aux femmes en fin de grossesse ou qui s'occupent d'un nouveau-né de s'auto-échantillonner et de renvoyer les échantillons par la poste a suscité une réponse limitée. Le volume de certains échantillons était également insuffisant pour l'analyse et certaines participantes qui étaient abstinentes pendant la grossesse n'ont été contactées qu'après l'accouchement, lorsqu'elles ont recommencé à fumer, et la validation n'a donc pas pu être effectuée. Au cours de la période de l'étude de suivi, le verrouillage du COVID-19 a encore réduit le taux de retour des échantillons, mais pas de façon substantielle. Ces facteurs ont entraîné de faibles taux d'abandon validés et ont réduit la puissance de détection d'une différence entre les deux groupes de l'étude. Les études futures pourraient envisager des fenêtres de suivi plus courtes et viser à collecter les échantillons de validation en personne.

Les résultats de l'étude pourraient également avoir été affectés par un événement externe survenu pendant l'essai. En 2019, une maladie pulmonaire s'est déclarée chez de jeunes fumeurs aux États-Unis. Cette maladie a été qualifiée de " lésion pulmonaire associée à l'utilisation d'une e-cigarette ou d'un produit de vapotage " (EVALI) et, bien qu'elle ait finalement été attribuée à l'ajout d'acétate de vitamine E à des produits locaux illicites à base de marijuana^{42,43}, elle a été largement

rapportée au niveau international, y compris au Royaume-Uni, comme étant liée au vapotage à la nicotine⁴⁴. Des preuves anecdotiques provenant d'appels de suivi ont suggéré que l'avertissement médiatique sur les dangers de l'utilisation des e-cigarettes a conduit certains participants à cesser d'utiliser les e-cigarettes et à recommencer à fumer.

Les taux d'adhésion au traitement et d'abstinence globale étaient faibles, comme dans d'autres études sur l'abandon du tabac pendant la grossesse^{6,9,11,13,14,45,46}. Par rapport à d'autres personnes qui fument, les femmes qui souhaitent arrêter mais qui fument encore à 12 semaines de gestation sont susceptibles d'avoir une plus grande dépendance à la nicotine et de ressentir des symptômes de sevrage et des envies plus sévères que les autres adultes⁴⁷. Elles peuvent également avoir une motivation plus incertaine et/ou des priorités concurrentes. Près de 30 % des participants n'ont pas fixé de date d'arrêt, le taux d'assiduité aux séances de soutien était faible, et seuls 40 % et 23 % ont utilisé leurs produits pendant au moins 4 semaines dans les groupes e-cigarette et TSN, respectivement. Il est donc possible qu'une proportion importante de participants n'ait pas suffisamment utilisé le soutien qui leur était proposé pour en tirer profit.

Dans le cadre de la participation relativement faible au traitement, l'utilisation des e-cigarettes était plus importante et de plus longue durée que celle des TSN. Et ce, malgré le fait que le coût pour les participants favorisait les TSN, étant donné qu'ils étaient fournis gratuitement, alors que dans le volet e-cigarettes, les participants devaient payer leur propre approvisionnement en e-cigarettes après la fourniture initiale. Cet avantage, cependant, pourrait avoir été atténué par le fait que les participants avaient besoin d'une ordonnance pour les TSN mais pas pour les e-cigarettes. Le constat d'une meilleure utilisation des e-cigarettes concorde avec le fait que les e-cigarettes sont une aide au sevrage tabagique plus populaire que les TSN parmi les fumeurs au niveau de la population²⁷. Il convient de noter que si le coût pour les participants était plus élevé pour les e-cigarettes, le coût pour les prestataires de traitement était plus élevé pour les TSN.

Il existe plusieurs autres limites à la généralisation des résultats de l'étude. Les participants peuvent avoir eu des attentes différentes concernant les deux produits étudiés, même si leur expérience antérieure des e-cigarettes et des TSN était similaire (~50% ont essayé chaque produit auparavant). Nous avons essayé d'atténuer ce biais potentiel en n'incluant que les participants qui étaient prêts à utiliser l'un ou l'autre produit et en évitant toute indication de la supériorité d'un produit par rapport à l'autre dans les informations fournies aux participants. L'engagement envers le traitement pouvait également influencer sur la réponse aux appels de suivi. Un plus grand nombre de participants du groupe TSN ont répondu aux appels de suivi seulement après la livraison, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative et que le délai entre la livraison et le suivi soit plus court dans le groupe TSN (Tableau supplémentaire 7). Les participants ont reçu plusieurs appels de soutien tout au long de la période d'étude. Bien que le taux d'achèvement des appels ait été faible, il est possible que les résultats ne puissent pas être généralisés à des environnements dans lesquels aucun soutien n'est disponible. En ce qui concerne l'aveuglement lors des appels de suivi, des équipes différentes ont mené les appels de soutien et de suivi, mais elles se sont parfois remplacées. On ne peut pas exclure la possibilité d'un nouveau contact, mais dans un essai avec un grand échantillon mené sur une période de plus de 2 ans, il serait peu probable que les chercheurs puissent se souvenir des noms des participants ou de leur allocation. Les participants ont presque exclusivement utilisé des e-cigarettes rechargeables contenant un maximum de 20 mg/ml de nicotine, étant donné que les concentrations de nicotine plus élevées sont interdites dans l'UE. Il est donc possible que les résultats ne puissent pas être généralisés aux e-cigarettes rechargeables modernes qui délivrent une plus grande quantité de nicotine. Le groupe de traitement non conventionnel utilisait presque exclusivement des patchs à la nicotine. Dans les études qui excluaient les femmes enceintes fumeuses, l'association des patchs avec d'autres produits de TSN s'est avérée plus efficace que l'utilisation d'un seul TSN⁴⁸.

En ce qui concerne les résultats en matière de sécurité, un nombre significativement plus élevé de nourrissons avaient un faible poids à la naissance (<2 500 g) dans le groupe TSN. Il pourrait s'agir d'une découverte fortuite, mais dans une étude précédente de grande envergure qui comparait les timbres à la nicotine et les timbres placebo, le groupe nicotine présentait de meilleurs résultats à la naissance et chez les nourrissons que le groupe placebo pendant les deux années suivant l'accouchement⁴⁹. Ces deux résultats pourraient être dus à une réduction plus importante du tabagisme dans les groupes d'étude présentant des résultats plus favorables en matière de sécurité. Il y avait plus d'anomalies congénitales chez les enfants dans le groupe de l'e-cigarette, mais la différence entre les groupes d'étude n'était pas significative. L'incidence globale des effets indésirables était similaire dans les deux groupes d'étude. Les résultats ne suggèrent pas que l'utilisation de l'e-cigarette pendant la grossesse présente des risques plus importants que l'utilisation des TSN, malgré le fait que les e-cigarettes étaient plus susceptibles d'être utilisées et l'ont été pendant des périodes plus longues que les TSN.

Les effets indésirables liés aux produits étudiés consistaient principalement en une irritation de la peau et des nausées dans le groupe des TSN et en une irritation de la gorge et une toux dans le groupe des e-cigarettes. Les e-cigarettes pourraient avoir été plus acceptables pour les femmes enceintes qui fument, étant donné que davantage de participantes ont interrompu l'utilisation du produit en raison d'effets indésirables dans le groupe TSN.

Les données de l'étude peuvent contribuer à notre compréhension des effets de la nicotine seule à un stade ultérieur de la grossesse. Dans les études animales, le dosage de la nicotine pendant la grossesse a généré une série d'effets néfastes graves^{50,51,52} mais il n'est pas clair si cela s'applique aux doses de nicotine et aux schémas de dosage qui sont utilisés par les humains⁵³. Un rapport a trouvé une prévalence plus élevée de faible poids de naissance et de naissance prématurée chez les

femmes qui utilisaient des e-cigarettes par rapport à celles qui n'en utilisaient pas, mais l'échantillon de femmes n'utilisant pas d'e-cigarettes était composé presque exclusivement de participantes qui n'avaient jamais fumé, alors que les femmes qui utilisaient des e-cigarettes sont susceptibles d'avoir fumé à un moment ou à un autre de leur grossesse⁵⁴. Une autre étude de cohorte qui a comparé les femmes enceintes qui fumaient et qui sont passées complètement à l'utilisation de l'e-cigarette avec celles qui ne fumaient pas et celles qui fumaient a révélé que le poids à la naissance des enfants des mères qui utilisaient l'e-cigarette correspondait à celui des enfants des mères qui ne fumaient pas et était plus élevé que celui des enfants des mères qui fumaient⁵⁵. Dans cet essai, le poids moyen à la naissance était le même dans les deux groupes d'étude, malgré l'utilisation plus importante de produits à base de nicotine dans le groupe de l'e-cigarette, et l'incidence du faible poids à la naissance (<2 500 g) était en fait plus élevée dans le groupe du TSN. La nicotine en fin de grossesse ne semble donc pas avoir contribué à la restriction de la croissance prénatale causée par le tabagisme, mais cette constatation n'englobe pas la consommation de nicotine en début de grossesse, étant donné que toutes les participantes fumaient au cours du premier trimestre. La nicotine peut également présenter d'autres risques, et les e-cigarettes libèrent d'autres substances chimiques. Une étude de cohorte transversale a comparé les scores de l'échelle d'évaluation du comportement néonatal chez les femmes qui n'ont pas fumé, les femmes qui ont fumé et celles qui sont passées aux e-cigarettes, et a signalé un plus grand nombre de réflexes anormaux chez les nourrissons des femmes qui ont fumé et de celles qui ont utilisé des e-cigarettes par rapport à ceux des femmes qui n'ont pas fumé⁵⁶. Cela pourrait être lié à des différences entre les mères fumeuses et non fumeuses, ou à l'exposition au tabac en début de grossesse, mais pourrait également être dû à l'exposition à la nicotine.

Compte tenu des questions qui subsistent sur les risques potentiels de la nicotine pendant la grossesse, il est préférable d'arrêter de fumer sans recourir à des aides contenant de la nicotine plutôt que de passer à de tels produits. Ce n'est que lorsque le choix est entre l'utilisation de produits à base de nicotine comme les TSN ou les e-cigarettes ou la poursuite du tabagisme que l'utilisation des TSN ou des e-cigarettes serait l'option recommandée.

Comme indiqué ci-dessus, la consommation de nicotine beaucoup plus élevée après l'arrêt du tabac dans le groupe de l'e-cigarette n'a pas semblé affecter les résultats de la naissance. Comme dans les études précédentes^{30,57}, les femmes qui utilisaient des e-cigarettes réduisaient également la teneur en nicotine de leurs e-cigarettes au fil du temps. Cependant, si l'utilisation de l'e-cigarette devait persister à long terme, elle est susceptible de comporter certains risques pour la santé⁵⁸, ainsi que d'entretenir la dépendance à la nicotine. Dans ce scénario, les e-cigarettes représenteraient une approche de réduction des risques. On ne sait pas non plus si, sur une période prolongée, l'utilisation de l'e-cigarette a des effets positifs ou négatifs sur la qualité de vie des ex-fumeurs et sur leur taux de rechute. Des études longitudinales suivant des cohortes comparables d'ex-fumeurs qui utilisent ou non les e-cigarettes sont nécessaires pour fournir ces informations.

En résumé, dans l'analyse primaire non ajustée, les preuves sont insuffisantes pour démontrer avec certitude que les e-cigarettes sont plus efficaces que les TSN pour aider les femmes enceintes à arrêter de fumer. Les effets des e-cigarettes semblent avoir été masqués par l'utilisation de e-cigarettes dans le groupe TSN. Lorsque les participants abstinents utilisant des produits non attribués étaient exclus, les e-cigarettes étaient nettement plus efficaces que les patchs pour tous les résultats relatifs à l'abstinence. Les données sur l'innocuité rassurent quant au fait que, pour les femmes enceintes qui ne sont pas en mesure d'arrêter de fumer sans aide, les e-cigarettes ne semblent pas poser plus de risques pour les résultats de la naissance évalués dans cette étude que les patchs à la nicotine et peuvent réduire l'incidence d'un faible poids à la naissance.

Méthodes

Participants

Les critères d'inclusion comprenaient la grossesse (12-24 semaines de gestation), le fait de fumer quotidiennement, de vouloir être aidée pour arrêter de fumer, de ne pas avoir de préférence marquée pour les TSN ou les e-cigarettes, et d'accepter d'utiliser uniquement le produit d'arrêt du tabac attribué (et non le produit non attribué) pendant au moins les 4 premières semaines de leur tentative d'arrêt.

Les critères d'exclusion comprenaient l'âge <18 ans, l'allergie aux patchs cutanés à la nicotine, l'utilisation quotidienne actuelle de TSN ou d'e-cigarettes, ainsi que des problèmes médicaux graves ou une grossesse à haut risque.

Le recrutement a été géré par des sage-femmes de recherche en Angleterre et par le Stop Smoking Service en Écosse.

Procédures

Les participants potentiels ont reçu les détails de l'étude qui traitaient les deux groupes de l'étude de manière identique (données supplémentaires). Les personnes intéressées par l'essai ont été invitées à la visite de référence. Là, les sage-femmes de recherche vérifiaient l'éligibilité des participants et recueillaient leur consentement éclairé. Les participants ont ensuite rempli un questionnaire de base, fourni un échantillon de salive et ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes

d'étude. Le produit concerné a été présenté et son utilisation expliquée, et la date et l'heure du premier appel de soutien ont été fixées, généralement dans une semaine. Les participants étaient informés que le produit leur serait envoyé à temps pour le premier appel. Le chercheur principal du site a ensuite examiné la documentation du participant et a confirmé son éligibilité.

Les produits de l'étude ont été postés de manière centralisée par l'Unité de recherche sur la santé et le mode de vie (HAL). Les conseillers pour l'arrêt du tabac et les chercheurs de HAL ont également assuré jusqu'à six appels de soutien initiaux (voir la section Soutien comportemental ci-dessous) et ont recueilli les données de fin de grossesse et de suivi post-grossesse par téléphone ou via des questionnaires en ligne ou postaux. Si le personnel de HAL ne parvenait pas à joindre les participantes, leur statut tabagique à l'accouchement était obtenu auprès des sites d'étude lorsqu'il était disponible. Les sites d'étude ont également fait état des résultats de la grossesse.

Le premier suivi a été effectué vers la fin de la grossesse. Étant donné que la majorité des femmes enceintes qui fument, s'abstiennent pendant la grossesse et recommencent à fumer après l'accouchement^{46,59}, les appels de suivi de fin de grossesse ont été effectués à 35 semaines de gestation. Suivant l'exemple d'un essai récent⁶⁰, pour augmenter les chances d'atteindre les participantes, la période de collecte des données s'étendait de 35 semaines de gestation à 10 semaines après la date d'accouchement prévue. L'effort consacré à la collecte des données de suivi a été standardisé (données supplémentaires).

À la fin de la grossesse, les participantes ayant déclaré ne pas fumer, utiliser simultanément des cigarettes et des e-cigarettes ou des TSN (double usage) ou avoir réduit leur consommation de cigarettes de 50 % ou plus ont été invitées à fournir un échantillon de salive. Les kits d'échantillonnage leur ont été postés avec une enveloppe pré-adressée le jour où leur statut de fumeur a été établi. Une fois les échantillons retournés, les participants ont reçu 20£ pour leur temps et leurs efforts. Au cours des 14 derniers mois de l'étude, nous avons également demandé aux participants se déclarant abstinents et utilisant des produits contenant de la nicotine de se rendre sur les sites locaux de l'étude pour fournir une lecture du monoxyde de carbone.

Un appel de suivi supplémentaire a été effectué 3 mois après l'accouchement pour déterminer le statut tabagique à la fin de la grossesse si les tentatives précédentes de contact ne le permettaient pas, et pour recueillir les déclarations de tout nouveau problème de santé ou de toute aggravation d'anciens problèmes de santé chez la mère et l'enfant. Si l'un de ces problèmes de santé répondait à la définition d'un événement indésirable grave, des informations supplémentaires étaient récupérées dans les dossiers hospitaliers. Les appels de suivi ont eu lieu entre avril 2018 et septembre 2020.

L'étude a été approuvée par le comité du service national d'éthique de la recherche Londres - Sud-Est (réf : 17/LO/0962) et par la Medicines and Healthcare Regulatory Agency via le système de notification CTIMP (essai clinique d'un médicament expérimental). L'essai a été mené en conformité avec les Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031), le Research Governance Framework, les directives de bonnes pratiques cliniques et la Déclaration d'Helsinki (1996) de l'Association médicale mondiale. Un comité de contrôle des données et d'éthique et un comité directeur de l'essai ont supervisé l'étude. L'étude a été préenregistrée (le 21 mars 2017) dans le registre ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number) (ID n° ISRCTN62025374). Le protocole complet est disponible à l'adresse <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/15/57/85> et un résumé des modifications apportées au protocole après le début de l'étude est présenté dans les données supplémentaires.

Groupes d'étude

E-cigarette

Les participants ont reçu un kit de démarrage de e-cigarette rechargeable conforme à la directive européenne sur les produits du tabac (One Kit by the UK E-cig Store), ainsi que deux flacons de 10 ml de liquide de e-cigarette aromatisé au tabac (18 % de nicotine, 70 % de propylène glycol et 30 % de glycérol végétal), un paquet de cinq serpentins de rechange et une notice d'utilisation (données supplémentaires). D'autres fournitures de liquide pour e-cigarette ont été envoyées sur demande pendant 8 semaines. Un liquide pour e-cigarette moins fort (11 %) et un liquide pour e-cigarette à l'arôme de fruits étaient disponibles comme alternatives. Les participants étaient encouragés à se procurer des e-cigarettes liquides de la force et de la saveur qu'ils aimaient, ainsi que différents dispositifs d'e-cigarette, et à s'approvisionner eux-mêmes après 8 semaines si nécessaire. Le coût du kit fourni par l'étude était de 22,75 £ et le coût du liquide pour e-cigarette pouvait atteindre 24 £ pour un approvisionnement de 8 semaines.

Traitement de substitution de la nicotine

Les participants ont reçu un premier lot de 2 semaines de patchs à la nicotine Nicorette Invisi 15 mg 16 h, accompagné de la notice d'utilisation du fabricant, et ont reçu pour instruction d'appliquer les patchs tous les jours au réveil et de les retirer avant de se coucher. D'autres stocks ont été envoyés sur demande pour une durée maximale de 8 semaines. Un patch moins

fort (10 mg 16 h) était disponible comme alternative. Les participants étaient encouragés à se procurer eux-mêmes d'autres produits auprès de leur médecin généraliste ou de leur service local d'aide à l'arrêt du tabac. Il pouvait s'agir de patchs et/ou d'autres produits de TSN tels que des chewing-gums à la nicotine, un inhalateur ou un spray buccal, à utiliser en plus du patch seul si nécessaire. Au Royaume-Uni, les femmes enceintes qui fument reçoivent gratuitement des TSN. Le coût des patchs fournis par l'étude s'élevait à 93,58 £ pour un approvisionnement de 8 semaines.

Soutien comportemental qui accompagnait les deux groupes de l'étude

Les participants ont reçu six appels téléphoniques de conseillers pour l'arrêt du tabac qui ont suivi la pratique du UK Stop Smoking Service⁶¹. Le premier appel leur a expliqué l'utilisation du produit et les a aidés à se préparer à leur date cible d'arrêt (TQD). Le deuxième appel, effectué à la date ou à proximité de la date cible d'arrêt, permettait de vérifier les éventuels problèmes liés au produit et de fournir des conseils et des stratégies pour l'arrêt du tabac. Les appels hebdomadaires suivants ont permis de vérifier les progrès des participants, l'utilisation des produits et les fournitures, et ont offert des conseils pour maintenir l'abstinence ou arrêter de fumer. Le dernier appel a eu lieu 4 semaines après la TQD. Le premier appel a duré jusqu'à 20 minutes, les autres appels ont duré en moyenne 10 minutes.

Mesures

Au départ, les données démographiques et les antécédents de tabagisme ont été recueillis, notamment l'âge en années, le niveau d'éducation (école primaire et secondaire uniquement ; formation continue mais pas cours universitaires ; enseignement supérieur (universitaire)), l'exercice d'une activité rémunérée, l'origine ethnique (britannique blanche, blanche autre, bangladaise asiatique, indienne asiatique, pakistanaise asiatique, africaine noire, caraïbe noire, mixte, autre, ne souhaite pas répondre), le nombre de cigarettes fumées par jour, le test de Fagerstrom sur la dépendance à la cigarette (FTCD, score de 0 à 10 ; réf. ⁶²), le fait de vivre ou non avec une autre personne qui fume, l'utilisation ou non de TNS, de varénicline et de bupropion dans le passé, et l'essai ou non de e-cigarettes dans le passé. Les participants ont également fourni des échantillons de salive pour l'évaluation de leur taux de cotinine.

Lors des appels téléphoniques effectués aux semaines 1 à 4 après le TQD et à la fin de la grossesse, les participantes ont fait état de leur statut tabagique et de l'utilisation des produits alloués et non alloués. A la fin de la grossesse, des échantillons de salive et des relevés de monoxyde de carbone ont été collectés comme décrit ci-dessus.

À chaque contact, y compris lors de l'appel à 3 mois après l'accouchement, les participantes ont été interrogées sur tout problème de santé survenu depuis le dernier appel et les rapports ont été classés en tant qu'événements indésirables graves, événements indésirables ou réactions indésirables. Les sites ont été contactés si nécessaire pour vérifier les notes médicales et obtenir des éclaircissements. Les participantes qui n'utilisaient pas les produits alloués étaient invitées à en donner les raisons et si celles-ci incluaient des symptômes physiques, ceux-ci étaient également enregistrés. Les sage-femmes de recherche ont recueilli les résultats de la naissance et de la maternité par le biais des dossiers hospitaliers et ont signalé tout événement indésirable grave et tout effet indésirable lié à la naissance.

Résultats

Le critère d'évaluation principal était l'abstinence prolongée de tabac à partir de 2 semaines après le TQD jusqu'à la fin de la grossesse, définie selon la norme Russell⁶³ (jusqu'à cinq interruptions autorisées sans avoir fumé du tout au cours de la semaine précédente au moment du suivi final). Ceci a été validé en utilisant la cotinine salivaire (<10 ng ml⁻¹) (réf. ⁶⁴) pour celles qui ont déclaré ne pas utiliser de produit à base de nicotine, ou par l'anabasine salivaire (<1 ng ml⁻¹) (réf. ⁶⁵) ou le niveau de monoxyde de carbone <8 ppm pour celles qui ont déclaré utiliser actuellement des e-cigarettes ou des TSN⁶⁶. En cas de divergence entre les valeurs d'anabasine et de monoxyde de carbone, le résultat du monoxyde de carbone a été utilisé. Le moniteur de monoxyde de carbone Bedfont Pico a été utilisé sur tous les sites de l'étude. Les participants dont la validation était manquante ainsi que ceux perdus lors du suivi ont été inclus comme participants non abstinents.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'abstinence prolongée de tabac autodéclarée à la fin de la grossesse, l'abstinence ponctuelle autodéclarée (pas de tabagisme pendant au moins les 7 derniers jours) à 4 semaines et à la fin de la grossesse, l'abstinence ponctuelle validée à la fin de la grossesse, et la proportion de participantes non abstinentes réduisant leur consommation de cigarettes d'au moins 50 %. Les participantes qui n'ont été contactées qu'après l'accouchement et qui ont déclaré avoir recommencé à fumer, mais qui étaient abstinentes au moment de l'accouchement, ont été incluses comme participantes abstinentes en fin de grossesse, mais comme participantes non abstinentes dans les résultats validés.

En ce qui concerne les résultats relatifs à la sécurité, nous avons surveillé les événements indésirables graves, les événements indésirables et les effets indésirables, et plus particulièrement les éléments suivants interruption de grossesse, fausse couche (naissance non vivante avant 24 semaines de gestation), mortinaissance (naissance non vivante à 24 semaines de gestation ou plus tard), décès néonatal (de la naissance vivante à 28 jours), décès post-néonatal (à partir de 29 jours), naissance

prématurée (<37 semaines de gestation), faible poids de naissance (<2 500 g), admissions en soins intensifs néonataux, anomalies congénitales, accouchement par césarienne, poids de naissance et âge gestationnel.

Taille de l'échantillon

Sur la base d'essais antérieurs, le taux d'abandon à l'accouchement a été estimé à 8 % dans le groupe TSN (réf. ¹³) et à 14 % dans le groupe e-cigarette (réf. ⁵⁷) (odds ratio = 1,87, RR = 1,75). Pour avoir une puissance de 90% ($\alpha = 0,05$, test bilatéral) pour détecter cette différence, 1 140 participants (570 dans chaque condition) étaient nécessaires.

Randomisation et aveuglement

Un statisticien indépendant a élaboré la séquence de randomisation en utilisant la randomisation par blocs permutés avec une taille de bloc d'au moins 6 et d'au maximum 12. La liste de randomisation n'était accessible qu'au statisticien indépendant, sur un serveur sécurisé. Les chercheurs chargés de la randomisation utilisaient l'application de la base de données pour informer les participants de l'attribution de leur groupe d'étude. Les chercheurs effectuant les appels de suivi ne connaissaient pas l'affectation des traitements jusqu'à ce que le contact de suivi soit établi. Une fois le contact établi et l'application de l'essai ouverte, les questions spécifiques à la condition étaient visibles sur l'écran de l'ordinateur. Le statisticien de l'essai ne connaissait pas la répartition des participants jusqu'à ce que l'analyse des résultats primaires et secondaires soit terminée. Pour ce faire, il a extrait et importé dans Stata uniquement les caractéristiques de base, le groupe de l'étude et les variables relatives au statut tabagique au cours de la première étape de l'analyse. Les variables codant l'adhésion au traitement et l'utilisation des produits n'ont été extraites qu'une fois les analyses des résultats primaires et secondaires terminées.

Méthodes statistiques

Le plan d'analyse a été préenregistré sur l'Open Science Framework (<https://osf.io/dvh4a>). Nous rapportons la moyenne et l'écart-type pour les mesures continues qui sont approximativement symétriques, et la médiane et les quartiles si la distribution est asymétrique. Les résultats binaires ont été analysés à l'aide d'une régression binomiale avec un lien logarithmique, qui permet d'estimer le RR, calculé en utilisant le groupe TSN comme référence. Si le modèle ne convergait pas, nous utilisons un modèle de régression de Poisson avec des erreurs standard robustes. Tous les tests étaient bilatéraux.

Pour le résultat primaire, nous avons effectué trois analyses de sensibilité pré-spécifiées : une analyse per-protocole qui excluait les participants qui n'avaient pas commencé à utiliser le produit ou qui n'avaient jamais établi de contact avec l'équipe de l'étude, une analyse dans laquelle nous avons estimé les données manquantes en utilisant l'imputation multiple par équation chaînée, et une analyse dans laquelle nous avons exclu les participants abstinents qui ont utilisé des produits non attribués (c'est-à-dire des e-cigarettes dans le groupe TSN et des TSN dans le groupe e-cigarettes) pendant au moins 5 jours consécutifs au cours des 4 semaines suivant le TQD ou qui ont déclaré une utilisation actuelle en fin de grossesse ou une utilisation régulière pendant au moins 1 semaine ou une utilisation occasionnelle pendant au moins 3 semaines.

La décision d'exclure les participants abstinents utilisant des produits non attribués plutôt que tous ces participants, l'approche standard pour tenir compte de la contamination, a été prise pour fournir une estimation dans les deux groupes lorsque le traitement non attribué ne pouvait pas avoir contribué à l'abstinence, tout en évitant les biais. Étant donné que l'on s'attendait à des taux différents de changement de produit dans les deux groupes de l'étude (avec un taux plus élevé dans le groupe TSN), l'exclusion de tous les participants qui utilisaient des produits non attribués serait susceptible d'entraîner une surestimation du taux d'arrêt dans le groupe attribué au traitement le moins efficace et une sous-estimation de la différence entre les groupes. Pour illustrer l'effet de ce phénomène, supposons que le véritable taux d'abandon soit de 10% avec le traitement A et de 20% avec le traitement B et que l'intervention soit testée dans un échantillon de 100 participants dans chaque groupe de l'étude. Il y aura 10 personnes ayant réussi à arrêter de fumer dans le groupe A et 20 dans le groupe B. Si tous ceux qui échouent avec le groupe A ($n = 90$) essaient le groupe B et que 20 % d'entre eux réussissent ($n = 18$), tandis que la moitié de ceux qui échouent avec le groupe B essaient le groupe A ($n = 40$) et que 10 % d'entre eux réussissent ($n = 4$), les taux d'abandon seront de 28 % ($((10 + 18)/100)$) et de 24 % ($((20 + 4)/100)$) dans les groupes A et B, respectivement, masquant la différence réelle de 10 % et de 20 % entre les traitements. Si nous essayons de contrôler le biais en excluant tous les participants utilisant des produits non alloués ("switchers"), cela donne des taux de réussite encore moins précis de 10% ($10/(100 - 90)$) contre 33% ($20/(100 - 40)$). L'exclusion des seuls changeurs abstinents donne des taux d'abandon de 12 % ($10/(100 - 18)$) contre 21 % ($20/(100 - 4)$), les valeurs les plus proches du véritable effet du traitement.

En plus de l'analyse de sensibilité pré-spécifiée qui excluait les participants abstinents utilisant des produits non attribués, nous avons également effectué une analyse de sensibilité exploratoire qui supposait que les participants abstinents utilisant des produits non attribués ne parviendraient pas à arrêter de fumer sans cette utilisation, et nous les avons reclassés comme participants non abstinents (Tableau supplémentaire 8). Cette approche maintient la randomisation, permet l'inclusion de l'ensemble de l'échantillon et conserve la puissance statistique.

En ce qui concerne l'imputation multiple, son utilisation dans les essais de sevrage tabagique est problématique car les manques ne sont pas aléatoires⁶⁷, mais, étant donné qu'elle est souvent signalée, nous l'avons incluse par souci d'exhaustivité. À l'aide de l'imputation multiple par équation chaînée, nous avons imputé les données manquantes sur le statut autodéclaré de tabagisme soutenu (c'est-à-dire le participant qui fume par rapport au participant abstinent), les résultats de la validation biochimique et la consommation actuelle de nicotine (oui par rapport à non) pour obtenir l'abstinence soutenue validée (c'est-à-dire le résultat primaire). L'imputation a été effectuée séparément par groupe randomisé et nous avons généré 50 ensembles de données complets^{68,69}. Les variables auxiliaires suivantes ont été incluses dans le modèle d'imputation multiple, étant donné qu'elles étaient associées soit à l'abstinence autodéclarée, soit aux résultats des dosages salivaires, soit à leur absence : FTCD, le fait de vivre avec une personne qui fume, le nombre de cigarettes par jour, le niveau d'éducation, le statut professionnel, l'utilisation quotidienne des produits alloués au cours des 4 semaines d'intervention, et l'abstinence ponctuelle à la semaine 4.

Pour les résultats secondaires, comme pour le résultat primaire, des analyses de sensibilité ont été menées en excluant les participants abstinents qui utilisaient des produits non attribués. Nous avons également effectué une analyse exploratoire dans laquelle ces participants ont été classés comme des participants non abstinents (Tableau supplémentaire 8).

Les différences entre les deux groupes d'étude en matière d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et de réactions indésirables, codés comme présents ou absents, ont été évaluées à l'aide d'une régression binomiale avec lien logarithmique. L'analyse primaire portait sur les naissances simples. Une analyse de sensibilité incluant les naissances multiples a permis d'estimer les erreurs standard en tenant compte de la corrélation intragroupe et d'estimer des intervalles de confiance à 95%. Pour tenir compte du regroupement au niveau de la mère, un estimateur sandwich groupé de la variance a été appliqué.

Lorsqu'aucune issue défavorable à la naissance n'a été enregistrée, nous avons supposé qu'aucune ne s'était produite. Pour les analyses de sécurité, le dénominateur excluait les participants qui se sont retirés de l'étude avant l'accouchement (n = 6).

Nous avons calculé le facteur de Bayes pour les principaux résultats. Ce facteur n'était pas pré-spécifié, mais a été inclus pour clarifier si les données soutiennent l'hypothèse nulle ou sont insensibles. Le facteur de Bayes indique s'il existe des preuves de l'absence d'effet ou si les données sont insensibles dans le cas d'un résultat non significatif⁷⁰. Nous avons spécifié une distribution semi-normale (c'est-à-dire la moitié supérieure d'une distribution normale avec le mode = 0) avec l'écart type fixé à la taille de l'effet attendu (c'est-à-dire le logarithme du risque relatif). La taille de l'effet attendu était basée sur notre étude précédente sur les e-cigarettes par rapport aux TSN pour le sevrage tabagique⁵⁷ et sur une étude comparant les patches de nicotine et de placebo pour les effets de la nicotine sur le poids de naissance¹³. Pour le résultat primaire, les données ont été jugées insensibles (facteur de Bayes = 2,7). Pour le résultat excluant les participants abstinents utilisant des produits non alloués et pour la différence entre les deux groupes de l'étude en ce qui concerne l'incidence du faible poids de naissance, les effets étaient forts (facteur de Bayes = 10,0 et facteur de Bayes = 10,3, respectivement).

Résumé du rapport

De plus amples informations sur la conception de la recherche sont disponibles dans le Nature Research Reporting Summary lié à cet article.

Disponibilité des données

Les demandes de données émanant d'institutions universitaires doivent être soumises à l'auteur correspondant, en expliquant les analyses prévues. Des données anonymes seront fournies pour les analyses supplémentaires qui ne chevauchent pas les analyses que les auteurs prévoient de mener eux-mêmes.

Références

1. Salihu, H. M. & Wilson, R. E. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum. Dev.* **83**, 713–720 (2007).
[CAS PubMed Article Google Scholar](#)
2. Rogers, J. M. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects. *Birth Defects Res. C Embryo Today* **84**, 1–15 (2008).
[CAS PubMed Article Google Scholar](#)
3. Abraham, M. et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS One* **12**, e0170946 (2017).
[PubMed PubMed Central Article CAS Google Scholar](#)
4. Marufu, T. C., Ahankari, A., Coleman, T. & Lewis, S. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **15**, 239 (2015).
[PubMed PubMed Central Article Google Scholar](#)

5. Yang, I. & Hall, L. Factors related to prenatal smoking among socioeconomically disadvantaged women. *Women Health* **59**, 1026–1074 (2019)
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
6. Wisborg, K., Henriksen, T. B., Jespersen, L. B. & Secher, N. J. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet. Gynecol.* **96**, 967–971 (2000).
[CAS PubMed](#) [Google Scholar](#)
7. Pollak, K. I. et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am. J. Prev. Med.* **33**, 297–305 (2007).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
8. Oncken, C. et al. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* **112**, 859–867 (2008).
[CAS PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
9. Oncken, C. et al. Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **1**, 10–18 (2019).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
10. Kapur, B., Hackman, R., Selby, P., Klein, J. & Koren, G. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Curr. Therapeut. Res.* **62**, 274–278 (2001).
[CAS Article](#) [Google Scholar](#)
11. Hotham, E. D., Gilbert, A. L. & Atkinson, E. R. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. *Addict. Behav.* **31**, 641–648 (2006).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
12. El-Mohandes, A. A. et al. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. *Matern. Child Health J.* **17**, 897–906 (2013).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
13. Coleman, T. et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* **366**, 808–818 (2012).
[CAS PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
14. Berlin, I., Grangé, G., Jacob, N. & Tanguy, M.-L. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* **348**, g1622 (2014).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)
15. Stotts, A. L. et al. Randomized, controlled pilot trial of bupropion for pregnant smokers: challenges and future directions. *Am. J. Perinatol.* **32**, 351–356 (2015).
[PubMed](#) [Google Scholar](#)
16. Nanovskaya, T. N. et al. Bupropion sustained release for pregnant smokers: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **216**, 420.e1–420.e9 (2017).
[CAS Article](#) [Google Scholar](#)
17. Claire, R. et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD010078 (2020).
[PubMed](#) [Google Scholar](#)
18. Fish, L. J. et al. Adherence to nicotine replacement therapy among pregnant smokers. *Nicotine Tob. Res.* **11**, 514–518 (2009).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
19. Dempsey, D., Jacob, P. & Benowitz, N. L. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **301**, 594–598 (2002).
[CAS PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
20. Bowker, K., Lewis, S., Coleman, T. & Cooper, S. Changes in the rate of nicotine metabolism across pregnancy: a longitudinal study. *Addiction* **110**, 1827–1832 (2015).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
21. Coleman, T., Britton, J. & Thornton, J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ* **328**, 965–966 (2004).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
22. Hajek, P., Etter, J. F., Benowitz, N., Eissenberg, T. & McRobbie, H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* **109**, 1801–1810 (2014).
[PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
23. Saddleson, M. et al. Enjoyment and other reasons for electronic cigarette use: results from college students in New York. *Addict. Behav.* **54**, 33–39 (2016).
[CAS PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
24. Hajek, P., Przulj, D., Phillips, A., Anderson, R. & McRobbie, H. Nicotine delivery to users from cigarettes and from different types of e-cigarettes. *Psychopharmacology* **234**, 773–779 (2017).
[CAS PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)
25. Phillips-Waller, A., Przulj, D., Smith, K. M., Pesola, F. & Hajek, P. Nicotine delivery and user reactions to Juul EU (20 mg/ml) compared with Juul US (59 mg/ml), cigarettes and other e-cigarette products. *Psychopharmacology* **238**, 825–831 (2021).
[CAS PubMed Article](#) [Google Scholar](#)

26. Hajek, P., Przulj, D., Phillips-Waller, A., Anderson, R. & McRobbie, H. Initial ratings of different types of e-cigarettes and relationships between product appeal and nicotine delivery. *Psychopharmacology* **235**, 1083–1092 (2018).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
27. Carabello, R. S., Shafer, P. R., Patel, D., Davis, K. C. & McAfee, T. A. Quit methods used by US adult cigarette smokers, 2014–2016. *Prev. Chronic Dis.* **2017**, E32 (2017).
[Google Scholar](#)
28. McNeill, A., Brose, L. S., Calder, R., Simonavicius, E. & Robson, D. *Vaping in England: An Evidence Update February 2021* (Public Health England, 2021).
29. Hartmann-Boyce, J. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**, CD010216 (2021).
[PubMed](#) [Google Scholar](#)
30. Myers Smith, K. et al. E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomized controlled trial. *Addiction* **117**, 224–233 (2022).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
31. Whittington, J. R. et al. The use of electronic cigarettes in pregnancy: a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* **73**, 544–549 (2018).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
32. Bowker, K. et al. Pregnant women’s use of e-cigarettes in the UK: a cross-sectional survey. *BJOG* **128**, 984–993 (2021).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
33. Opondo, C., Harrison, S., Alderdice, F., Carson, C. & Quigley, M. A. Electronic cigarette use (vaping) and patterns of tobacco cigarette smoking in pregnancy: evidence from a population-based maternity survey in England. *PLoS One* **16**, e0252817 (2021).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
34. Dejmek, J., Solanský, I., Benes, I., Leníček, J. & Srám, R. J. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ. Health Perspect.* **108**, 1159–1164 (2000).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
35. Benowitz, N. L. et al. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tob. Control* **9**(Suppl. 3), III91–III94 (2000).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
36. Benowitz, N. L. & Dempsey, D. A. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine Tob. Res.* **6**(Suppl. 2), S189–S202 (2004).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
37. Bar-Zeev, Y., Lim, L. L., Bonevski, B., Gruppeta, M. & Gould, G. S. Nicotine replacement therapy for smoking cessation during pregnancy. *Med. J. Aust.* **208**, 46–51 (2018).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
38. Fahy, S. J., Cooper, S., Coleman, T., Naughton, F. & Bauld, L. Provision of smoking cessation support for pregnant women in England: results from an online survey of NHS Stop Smoking Services for pregnant women. *BMC Health Serv. Res.* **14**, 107 (2014).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
39. Myers, K., McRobbie, H., West, O. & Hajek, P. *Smoking Cessation Interventions in Acute and Maternity Services: Review of Barriers and Facilitators* (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012).
40. Taylor, L. et al. Fetal safety of nicotine replacement therapy in pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Addiction* **116**, 239–277 (2021).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
41. Eaton, D. L., Kwan, L. Y. & Stratton, K. (eds) *Public Health Consequences of E-Cigarettes* (National Academies Press, 2018).
42. Koslow, M. & Petrache, I. A finale on EVALI?: The abated but not forgotten outbreak of acute respiratory illness in individuals who vape. *JAMA Netw. Open* **3**, e2019366 (2020).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
43. Bates, C. The outbreak of lung injuries often known as ‘EVALI’ was nothing to do with nicotine vaping. *Qeios* <https://doi.org/10.32388/ZGVHM7.3> (2021).
44. Gartner, C., Bonevski, B. & Hall, W. Miscommunication about the causes of the US outbreak of lung diseases in vapers by public health authorities and the media. *Drug Alcohol Rev.* **39**, 3–6 (2020).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)
45. & Ussher, M. et al. Physical activity for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* **350**, h2145 (2015).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
46. Hajek, P. et al. Randomized controlled trial of a midwife-delivered brief smoking cessation intervention in pregnancy. *Addiction* **96**, 485–494 (2001).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
47. Berlin, I., Singleton, E. G. & Heishman, S. J. Craving and withdrawal symptoms during smoking cessation: comparison of pregnant and non-pregnant smokers. *J. Subst. Abuse Treat.* **63**, 18–24 (2016).
[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)

48. Lindson, N. et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**, CD013308 (2019).
[PubMed](#) [Google Scholar](#)
49. Cooper, S. et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *Lancet Respir. Med.* **2**, 728–737 (2014).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
50. Bruin, J. E., Gerstein, H. C. & Holloway, A. C. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol. Sci.* **116**, 364–374 (2010).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
51. Rowell, P. P. & Clark, M. J. The effect of chronic oral nicotine administration on fetal weight and placental amino acid accumulation in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **66**, 30–38 (1982).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
52. Cohen, G. et al. Perinatal exposure to nicotine causes deficits associated with a loss of nicotinic receptor function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 3817–3821 (2005).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
53. Dempsey, D. A. & Benowitz, N. L. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf.* **24**, 277–322 (2001).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
54. Regan, A. K. & Pereira, G. Patterns of combustible and electronic cigarette use during pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Sci. Rep.* **11**, 13508 (2021).
[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
55. McDonnell, B., Dicker, P. & Regan, C. Electronic cigarettes and obstetric outcomes: a prospective observational study. *BJOG* **127**, 750–756 (2020).
[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
56. Froggatt, S., Reissland, N. & Covey, J. The effects of prenatal cigarette and e-cigarette exposure on infant neurobehaviour: a comparison to a control group. *EClinicalMedicine* **28**, 100602 (2020).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
57. Hajek, P. et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* **380**, 629–637 (2019).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
58. McNeill, A., Brose, L., Calder, R., Bauld, L. & Robson, D. *Vaping in England: An Evidence Update Including Mental Health and Pregnancy* (Public Health England, 2020).
59. Jones, M., Lewis, S., Parrott, S., Wormall, S. & Coleman, T. Re-starting smoking in the postpartum period after receiving a smoking cessation intervention: a systematic review. *Addiction* **111**, 981–990 (2016).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
60. Whitmore, R. et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a tailored text-message programme (MiQuit) for smoking cessation in pregnancy: study protocol for a randomised controlled trial (RCT) and meta-analysis. *Trials* **20**, 280 (2019).
[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
61. McEwen, A., Hajek, P., McRobbie, H. & West, R. *Manual of Smoking Cessation: A Guide for Counsellors and Practitioners* (Blackwell Publishing, 2006).
62. Fagerström, K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob. Res.* **14**, 75–78 (2011).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
63. West, R., Hajek, P., Stead, L. & Stapleton, J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* **100**, 299–303 (2005).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
64. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob. Res.* **4**, 149–159 (2002).
[Article](#) [Google Scholar](#)
65. Brown, J. et al. Internet-based intervention for smoking cessation (StopAdvisor) in people with low and high socioeconomic status: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **2**, 997–1006 (2014).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
66. Benowitz, N. L. et al. Biochemical verification of tobacco use and abstinence: 2019 update. *Nicotine Tob. Res.* **22**, 1086–1097 (2020).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
67. Hajek, P. & West, R. Commentary on Smolkowski et al. (2010): why is it important to assume that non-responders in tobacco cessation trials have relapsed? *Addiction* **105**, 1016–1017 (2010).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)
68. Sullivan, T. R., White, I. R., Salter, A. B., Ryan, P. & Lee, K. J. Should multiple imputation be the method of choice for handling missing data in randomized trials? *Stat. Methods Med. Res.* **27**, 2610–2626 (2018).
[PubMed](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

69. White, I. R., Royston, P. & Wood, A. M. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat. Med.* **30**, 377–399 (2011).

[PubMed Article](#) [Google Scholar](#)

70. Beard, E., Dienes, Z., Muirhead, C. & West, R. Using Bayes factors for testing hypotheses about intervention effectiveness in addictions research. *Addiction* **111**, 2230–2247 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)