Risques associés au tabagisme maternel pendant la grossesse. Attention particulière aux risques postnataux

Ivan Berlin

► To cite this version:

Ivan Berlin. Risques associés au tabagisme maternel pendant la grossesse. Attention particulière aux risques postnataux. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2019, 203 (7), pp.528-534. 10.1016/j.banm.2019.07.011 . hal-02433513

HAL Id: hal-02433513

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02433513>

Submitted on 9 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Risques associés au tabagisme maternel pendant la grossesse.

Attention particulière aux risques postnataux.

Mots-Clés : tabagisme pendant la grossesse, risque périnatal, risque post-natal de l'enfant

Key-words : maternal smoking during pregnancy, perinatal risks, post-natal risk in the offspring

Ivan Berlin

Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, Paris, Centre Universitaire de Médecine
Générale et Santé Publique (UNISANTE), Lausanne, CESP-INSERM 1018

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Nombre de mots

Abstract : 124

Texte : 2481

Nombre de références : 43

Nombre de figures : 1

Nombre de tableaux : 3

Correspondances : Dr Ivan Berlin, Département de pharmacologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
47-83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris

E-mail : ivan.berlin@aphp.fr

Résumé

Le tabagisme maternel pendant la grossesse (TMPG) est un facteur de risque évitable de troubles de santé pré- et périnataux. Des données récentes indiquent que le TMPG peut aussi avoir un retentissement négatif sur la santé de l'enfant, chez l'adolescent et même chez l'adulte. De grandes études de cohortes des 10 dernières années mettent en évidence que le TMPG est un facteur de risque indépendant de mortalité postnatale, et de plusieurs troubles de santé de l'enfant tels que l'asthme, l'obésité, le tabagisme, trouble d'attention d'hyperactivité. L'hypoxie fœtale, ou une toxicité épigénétique sont les hypothèses évoquées pour expliquer ces effets à long-terme. L'éradication du TMPG pourrait contribuer à la réduction de la mortalité infantile et l'incidence des troubles de santé de toute une génération suivante.

Summary

Maternal smoking during pregnancy (MSDP) is an avoidable risk factor of pre- and peri-natal health disorders. Recent data suggest that MSDP may have also negative effects on the health of the child, in adolescents and event in adults. Large cohort studies over the past 10 years have shown that MSDP is an independent risk factor of the offspring's mortality and of several health problems such as asthma, obesity, smoking, attention deficit/hyperactivity disorder. Fetal hypoxia or epigenetic toxicity are the most frequently raised hypotheses to explain these long-term effects. The eradication of MSDP could contribute to the reduction of childhood mortality and could reduce the incidence of health disorders of the next generations.

Introduction

Malgré les efforts des autorités et des professionnels de santé, la prévalence du tabagisme maternel pendant la grossesse (TMPG) est une des plus élevées en Europe [1].

Selon l'INSEE, il y a eu 832 800 naissances vivantes en France en 2010 [2]. L'Enquête nationale périnatale de 2010 suggère que 17 % des femmes enceintes françaises fumaient au 3ème trimestre [3] ce qui correspond à 141 576 fœtus exposés *in utero* en 2010. Parmi ces fumeuses, 72% rapportaient avoir fumé 1 à 9 cigarettes/jour (cpj) et 18% 10 cpj ou plus. L'Enquête nationale périnatale de 2016 [4] n'indique pas de changement par rapport à 2010. 16,6 % des femmes fumaient au dernier trimestre, 11,9 % des fumeuses fumaient 1 à 9 cpj et 18,2 % plus que 10 cpj. En 2016, il y a eu 784 000 naissances [5]. En tenant compte du pourcentage plutôt optimiste du dernier trimestre (16,6 %) on peut estimer que 130 144 nouveau-nés étaient exposés au TMPG en 2016.

Selon un échantillon plus récent de 3 603 femmes enceintes ou ayant récemment accouché 18,9 % déclaraient avoir fumé au 2ème et 13,4 % au 3ème trimestre [6]. Les chiffres des enquêtes périnatales ne décrivent probablement pas la réalité : on ne connaît pas la prévalence du TMPG pendant le premier trimestre, on ne connaît pas exactement le nombre de femmes enceintes qui arrêtent de fumer pendant la grossesse et nous ne savons pas quelle est la validité de la déclaration. Ce point est important parce qu'il est bien établi que les femmes enceintes sont enclines à sous-déclarer leur tabagisme de 20 à 25 % [7]. Or, pour évaluer avec précision l'impact du TMPG sur le développement *in utero* et après la naissance, nous avons besoin des connaissances exactes. De plus, nous ne disposons pas de données françaises sur l'exposition passive d'une femme enceinte dont la cotininurie est augmentée par le tabagisme du conjoint aussi bien chez les non-fumeuses que chez les fumeuses [8] ce qui peut aussi contribuer à des altérations développementales.

Les composants du tabac et de la fumée du tabac peuvent traverser le placenta. La nicotine ou son métabolite principale, la cotinine se trouvent dans le liquide amniotique [9]. Le tabac et la fumée du tabac contiennent d'autres composants pharmacologiquement actifs. Le harmane et le norharmane sont des substances responsables de l'inhibition des monoamines oxydases, par ce mécanisme, ils potentialisent l'effet addictif de la nicotine. L'inhibition des monoamines oxydases peut être détectée dans le sang du cordon et associée à des altérations du comportement du nouveau-né pendant les premières heures après la naissance [10].

Aujourd'hui c'est une évidence que le TMPG augmente le risque d'un grand nombre de troubles périnataux (Tableau I). L'arrêt complet des cigarettes pendant la grossesse augmente le poids de naissance [11]. Il est à noter que même la consommation de 1 à 4 cigarettes/jour réduit le poids de naissance [11] et augmente le risque de mort subite inattendu du nourrisson (MSIN) pendant la première année de vie [12].

Le TMPG est aussi un facteur de risque des événements de santé apparaissant après la naissance : chez l'enfant, chez l'adolescent et même chez l'adulte. Ces données relativement récentes concordent avec l'hypothèse de la contribution fœtale aux troubles de santé suite à des conditions intra-utérines défavorables [13,14].

Dans les paragraphes suivants nous revoyons brièvement les troubles de santé postnataux potentiellement associés au TMPG pour attirer l'attention du lecteur sur ce nouvel axe de recherche d'importance de santé publique.

Tabagisme maternel pendant la grossesse et mortalité de l'enfant né vivant

En 1997 aux Etats Unis, sur 3 004 616 de naissances, 13,2 % des mères fumaient pendant la grossesse. Ces naissances ont été reliées à des données de mortalité des enfants de 0 à 1 an. La mortalité infantile des femmes fumant pendant la grossesse était de 40 % plus élevée que chez les enfants dont la mère n'a pas fumé pendant la grossesse. La mortalité infantile augmentait d'une façon dose-dépendante avec le nombre de cigarettes fumées par jour (Tableau II). Les auteurs ont calculé que 5 % des décès des enfants de moins d'un an pourrait être attribués au TMPG [15].

Lawder et al. [16] ont analysé les données de 697 003 enfants nés en Ecosse entre 1997 et 2009. Les auteurs qualifient les résultats ainsi : ils sont dévastateurs. La mortalité néonatale était de 32 % plus élevée (OR (Odds ratio) : ajustée : 1,32, IC 95% : 1,17-1,49), la mortalité post-néonatale jusqu'à l'âge de 5 ans plus que doublée (OR ajustée : 2,18, IC 95% : 1,87-2,53) chez les enfants de mères fumant pendant la grossesse. Le TMPG était respectivement responsable de 6,7 % et 22,3 % des décès dans ces tranches d'âge. La prévalence du TMPG en Ecosse est proche de celle de la France : 15,5 % en 2015 [17] ce qui permet une extrapolation approximative de ces résultats à la France.

Ekblad et al. [18] rapportent les données de mortalité d'enfants nés entre 1987 et 1989 en Finlande. La prévalence du TMPG était de 15,3%. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 20 ans. La mortalité toute cause était augmentée de 34 % si la mère fumait 1 à 10 cpj (OR ajusté : 1,34, IC 95% : 1,08-1,80) et de 93 % si la mère fumait plus que 10 cpj (OR ajustée : 1,93, 95% CI : 1,53-2,43) pendant la grossesse.

La mort subite inattendue de nourrisson (MSIN) est définie comme une mort subite, inattendue d'un enfant de moins d'un an, apparaissant pendant le sommeil et sans aucune cause identifiable. Un grand nombre de facteurs de risque extrinsèques et intrinsèques ont été identifiés [19]. Parmi les facteurs prénataux, et à part les facteurs liés à la grossesse et à l'accouchement, les facteurs modifiables de mode de vie sont : le tabagisme et la consommation d'alcool pendant la grossesse qui sont le plus fortement associés à la MSIN [20].

Un grand nombre de travaux ont confirmé que le TMPG est un facteur de risque indépendant de MSIN. Selon les données les plus récentes, le TMPG augmente le risque de MSIN de plus que deux fois (OR ajustée : 2,44, IC 95 % : 2,31-2,57) et la relation est dose-dépendante : le risque augmente même avec une seule cpj (Tableau III). Chaque cigarette fumée par jour augmente le risque de MSIN par 0,07 (OR ajustée=0,07 x cpj+1,91). Selon les auteurs le TMPG est responsable de 22 % des MSIN aux Etats Unis [12].

Association du tabagisme maternel pendant la grossesse et troubles de santé de l'enfant après la naissance

Troubles respiratoires

Le Surgeon General Report de 2006 [21] a examiné la première fois l'association entre TMPG et la fonction pulmonaire de l'enfant et a conclu que les preuves sont suffisantes pour

inférer une relation causale entre TMPG et l'altération des fonctions pulmonaires de l'enfant. Depuis les données se sont accumulées pour confirmer que le TMPG est un facteur de risque de l'asthme, de la difficulté respiratoire (voir la revue [22]). Trois méta-analyses ont confirmé que le TMPG est un facteur de risque de l'asthme de l'enfant et du sifflement thoracique [23, 24, 25].

Le développement du système respiratoire est en partie défini par des facteurs génétiques mais aussi fortement influencé pendant la vie fœtale et après la naissance par les facteurs environnementaux. Par exemple, l'arborisation bronchique commence à se développer à 5 semaines d'aménorrhée (SA) et se termine vers 16 SA [26]. Il n'est donc pas étonnant que l'exposition directe du fœtus aux composants de la fumée du tabac dont la biodisponibilité par absorption pulmonaire (bronchique et alvéolaire) est proche de 100 %, entraîne des altérations du développement pulmonaire pouvant être responsables pour les troubles respiratoires et par conséquent des hospitalisations pendant les premières années de vie [16].

Il n'est pas évident que l'exposition prénatale au tabac a des effets postnataux similaires en fonction des moments d'exposition par trimestres. Neuman et coll. [24] ont analysé les données de huit cohortes européennes avec l'objectif de différencier l'effet de l'exposition prénatale de celle de l'exposition postnatale sur les troubles respiratoires des enfants âgés de 4 à 6 ans. Sur les 21 600 enfants suivis 3,4 % ont été exposés au TMPG. Les enfants exposés au TMPG mais pas pendant la première année de vie avaient un risque augmenté de 39 % d'avoir une difficulté respiratoire et de 65 % d'avoir de l'asthme diagnostiqué par un médecin. Les enfants exposés au TMPG mais plus jamais après leur naissance jusqu'à l'âge de 4-6 ans avait une augmentation de risque de 63 % et de 95 %, pour la difficulté respiratoire et l'asthme, respectivement. Les enfants exposés au TMPG *exclusivement* pendant le 1^{er} trimestre avaient un risque augmenté de difficulté respiratoire (OR ajustée : 1,45, IC 95 % : 1,00-2,12) et d'asthme (OR ajustée : 2,10, IC 95 % : 1,38-3,21) indiquant que la période critique pourrait être l'exposition prénatale au tabac pendant le 1^{er} trimestre.

De plus, certaines études laissent penser que l'effet du TMPG sur le système respiratoire est transmissible d'une génération à l'autre. Le tabagisme des grand-mères pendant la grossesse en l'absence du tabagisme de la mère était un prédicteur significatif du risque accru de l'asthme chez les petits-enfants (OR= 2,1, IC 95 % : 1,4-3,2) [27]. Ce dernier résultat n'a pas été confirmé par une étude de réplication mais d'un échantillon différent [28]. Toutefois, une étude plus récente semble confirmer que le tabagisme de la grand-mère pendant la grossesse est associé à l'asthme des petits-enfants (à l'âge de 36 mois, risque relatif : RR=1,15, IC 95% : 1,06-1,24), à 7 ans, RR=1,21, IC 95% : 1,07 – 1,37) et cela indépendamment du tabagisme pendant la grossesse de la mère de l'enfant [29].

Troubles métaboliques

Un des troubles de santé dont la relation avec TMPG est le mieux établi est l'obésité [30-35]. Le poids de l'enfant après la naissance augmente d'une façon linéaire avec le nombre de cpj entre 1 à 5 [35]. Le TMPG semble être un facteur de risque d'obésité chez les jeunes (<18 ans) mais semble également jouer un rôle dans l'obésité de l'adulte [34].

Troubles psychiatriques

Trouble de déficit d'attention/hyperactivité (TDAH)

Deux méta-analyses récentes ont montré une association entre TMPG et TDAH [36, 37].

L'une [36] a trouvé que non seulement le tabagisme maternel pendant toute la grossesse mais aussi si la femme arrête de fumer pendant le premier trimestre augmentent le risque de TDAH. Par contre, il n'y a pas d'association si l'arrêt tabagique survient avant la grossesse de l'enfant.

L'autre méta-analyse a inclus 50 044 cas et 2 998 059 participants. Le TMPG augmente le risque de TDAH de l'enfant par 60 % (OR ajustée: 1,60; IC 95%: 1,45–1,76), le risque est plus élevé si la mère avait fumé 10 cpj ou plus (OR ajustée: 1,75; 95% IC: 1,51–2,02) que si la mère avait fumé <10 cpj (OR ajustée: 1,54; IC 95%: 1,40–1,70) par rapport aux enfants de mères non-fumeuses. L'association est restée significative même après l'ajustement sur la consommation d'alcool de la mère (OR ajustée: 1,43, 95% IC: 1,31–1,57). Le tabagisme du père a aussi augmenté, d'une façon indépendante, le risque de TDAH de l'enfant (OR ajustée : 1,20, CI 95 % :1,08-1,32) [37].

Troubles d'abus de substance

Le TMPG augmente le risque de la consommation d'alcool, de tabac et d'autres substances addictives. Nous nous concentrons ici seulement sur le risque que le TMPG peut représenter pour le tabagisme de l'enfant.

La première étude date de 1994 par Denise Kandel [38]. Depuis un grand nombre d'études a établi l'association entre le TMPG et le comportement tabagique. Le TMPG augmente le risque de l'initiation, de la précocité du tabagisme quotidien, de l'intensité de la dépendance tabagique et accélère la progression vers une dépendance tabagique (Figure 1). Ces caractéristiques tabagiques sont connues pour être des prédicteurs négatifs de la capacité à arrêter de fumer. On peut donc assumer que l'exposition prénatale au TMPG est un prédicteur négatif de l'arrêt de la consommation tabagique.

L'effet transgénérationnel de l'exposition prénatale au TMPG est souligné par un résultat récent montrant que les femmes exposées *in utero* au tabagisme de leur mère pendant la grossesse sont plus à risque de fumer à leur tour pendant leur grossesse que les femmes dont la mère n'avait pas fumé pendant sa grossesse. 29,4 % (6022/20473) des femmes dont la mère fumait pendant sa grossesse dont est née sa fille contre 11,9 % (5209/43639) dont la mère ne fumait pas pendant sa grossesse dont est née sa fille fumaient pendant leur propre grossesse résultant à un risque relatif de 1,78 (IC 95 % : 1,72-1,84) après ajustement sur un grand nombre de confondants [39]. Si cet effet transgénérationnel est confirmé par des recherches futures, il faudra accepter que le TMPG peut perpétuer l'épidémie du tabac rendant des générations futures consommatrices ou dépendantes au tabac [40].

Par ailleurs, il est concevable que l'exposition prénatale à l'alcool a des conséquences similaire sur la consommation d'alcool de l'enfant avec une sensibilité accrue au 1^{er} trimestre [41].

Quels peuvent être les mécanismes potentiels par lesquels le TMPG exerce son effet à long-terme sur l'enfant ?

Tout tabagisme est associé, à des degrés différents, à une hypoxie. L'hémoglobine fœtale a une plus forte affinité pour le monoxyde de carbone que l'hémoglobine de l'adulte contribuant à l'hypoxie fœtale déjà présente en raison de l'effet vasoconstricteur de la

nicotine. L'hypoxie fœtale est, en grande partie, responsable du retard de croissance intra-utérin observé régulièrement chez les bébés des mères qui fumaient pendant la grossesse. Des récepteurs nicotiniques cholinergiques $\alpha 7$ sont présents dans les poumons fœtaux et semblent contribuer à des altérations du tissu pulmonaire [26].

Des recherches récentes s'orientent vers les modifications épigénétiques essentiellement au niveau de la méthylation de l'ADN survenant pendant la vie fœtale. Une méta-analyse récente de 22 études impliquant 18 212 personnes montre que la méthylation réduite de l'ADN (locus GFI1) est associée au TMPG, au tabagisme chez l'adulte et à l'augmentation de certains facteurs de risque cardiovasculaires (indice de masse corporelle, le périmètre abdominal, la pression artérielle, les lipides plasmatiques augmentés) [43]. Les modifications épigénétiques peuvent expliquer, associées à l'hypoxie fœtale, le poids de naissance faible, un facteur de risque reconnu de l'obésité. L'effet toxique du TMPG peut toucher d'une façon aléatoire le développement de différents systèmes organes aboutissant à des risques très variés liés à l'exposition prénatale au tabac.

Conclusions

Le TMPG n'est pas seulement un facteur de risque indépendant de troubles de santé pré- et périnataux mais il peut avoir un retentissement négatif sur la santé de l'enfant, chez l'adolescent et même chez l'adulte. S'il s'agit effectivement d'une toxicité épigénétique, il est concevable qu'il existe un effet transgénérationnel, et si cela concerne le tabagisme de la fille, une augmentation potentielle de risque de fumer pendant leur propre grossesse pourrait perpétuer ainsi la transmission d'un facteur de risque évitable. L'éradication du TMPG devrait être une priorité de santé publique ce qui améliorerait la santé de la génération future.

Références

1. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2018/11/Peristat-web-2018.pdf>. Accès le 12 avril 2019.
2. Bilan démographique 2012. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281416> Accès le 14 avril 2019.
3. Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête nationale périnatale 2010. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf Accès le 4 août 2017.
4. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016 http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf. Accès le 14 avril 2019
5. Les naissances en 2016. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2898646>. Accès le 14 avril 2019.
6. Dumas A. Tabac, grossesse et allaitement: exposition, connaissance et perceptions des risques. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2015; 17-18 : 301-307

7. Shipton D, Tappin DM, Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA, Chalmers J et al. Reliability of self-reported smoking status by pregnant women for estimating smoking prevalence: a retrospective, cross sectional study. *BMJ*; 2009;339:b4347.
8. Taylor AE, Davey Smith G, Bares CB, Edwards AC, Munafò MR. Partner smoking and maternal cotinine during pregnancy: implications for negative control methods. *Drug Alcohol Depend.* 2014;139:159-63. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.03.012. Epub 2014 Mar 19.
9. Jacob N, Golmard JL, Berlin I. Fetal exposure to tobacco: nicotine and cotinine concentration in amniotic fluid and maternal saliva. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(2):233-239. Epub 2016 Apr 19.
10. Berlin I, Heilbronner C, Georgieu S, Meier C, Launay JM, Spreux-Varoquaux O. Reduced monoamine oxidase A activity in pregnant smokers and in their newborns. *Biol Psychiatry.* 2009; 66; 728–733.
11. Berlin I, Golmard JL, Jacob N, Tanguy ML, Heishman SJ. Cigarette smoking during pregnancy: Do complete abstinence and low level cigarette smoking have similar impact on birth weight? *Nicotine Tob Res.* 2017;19(5):518-524. doi: 10.1093/ntr/ntx033.
12. Anderson TM, Lavista Ferres JM, Ren SY, Moon RY, Goldstein RD, Ramirez JM Mitchell EA. Maternal Smoking Before and During Pregnancy and the Risk of Sudden Unexpected Infant Death. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4). pii: e20183325. doi: 10.1542/peds.2018-3325. Epub 2019 Mar 11.
13. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
14. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430(6998):419-421.
15. Salihu HM, Muktar H, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR. Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Maternal and Child Health Journal*, 2003; 7(4): 219–227.
16. Lawder R, Whyte B, Wood R, Fischbacher C, Tappin DM. Impact of maternal smoking on early childhood health: a retrospective cohort linked dataset analysis of 697 003 children born in Scotland 1997–2009. *BMJ Open* 2019;9:e023213. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023213.
17. ISD Scotland. Maternity and birth. <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Maternity-and-Births/Publications/data-tables.asp?id=1791#1791> Accès le 13 avril 2019.
18. Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *J Arch Gen Psychiatry.* 2010 Aug;67(8):841-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.92.
19. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):795-805. doi: 10.1056/NEJMra0803836.
20. Hakeem G., Oddy L, Holcroft CA. Abenhaim HA. Incidence and determinants of sudden infant death syndrome: a population-based study on 37 million births *World J Pediatr* 2015; 11: 41-47. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0530-9>

21. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke—A Report of the Surgeon General, 2006.
www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/index.htm. Accès le 13 janvier 2019.
22. Berlin I. Tabagisme maternel pendant la grossesse: un facteur de risque des troubles respiratoires de l'enfant après la naissance. *Rev Mal Respir.* 2018 Jun;35(6):686-693. doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.011.
23. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012 Apr;129(4):735-744. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
24. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. ENRIECO Consortium. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov 15;186(10):1037-1043. doi: 10.1164/rccm.201203-0501OC.
25. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(4):353-362. doi: 10.1002/ppul.23037.
26. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003; 8: 266–285.
27. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest.* 2005;127(4):1232-41
28. Miller LL, Henderson J, Northstone K, Pembrey M, Golding J. Do grandmaternal smoking patterns influence the etiology of childhood asthma? *Chest.* 2014 ;145(6):1213-1218. doi: 10.1378/chest.13-1371.
29. Magnus MC, Håberg SE, Karlstad Ø, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax.* 2015;70(3):237-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206438.
30. Durmus B, Kruithof CJ, Gillman MH, Willemsen SP, Hofman A, Raat H, et al. Parental smoking during pregnancy, early growth, and risk of obesity in preschool children: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):164-171. doi: 10.3945/ajcn.110.009225.
31. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 201–210.
32. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int.* 2010;52(1):94-99. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02883.x.
33. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking--a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2014 Oct;43(5):1593-1606. doi: 10.1093/ije/dyu150. Epub 2014 Jul 29.

34. Harris HR, Willett WC, Michels KB. Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Oct;37(10):1356-1363. doi: 10.1038/ijo.2013.101.
35. Albers L, Sobotzki C, Kuß O, Ajslev T, Batista RFL, Bettiol H et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a dose-response relationship? An individual patient data meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Feb 28. doi: 10.1038/s41366-018-0050-0.
36. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, Lv W, Geng Q, Xia Y Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2018 Mar;76:63-70. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.12.010. Epub 2017 Dec 30.
37. Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, Mu D. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1). pii: e20172465. doi: 10.1542/peds.2017-2465.
38. Kandel D.B., Wu P., Davies M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *Am. J. Public Health*. 1994;84:1407–1413.
39. Ncube CN, Mueller BA. Daughters of Mothers Who Smoke: A Population-based Cohort Study of Maternal Prenatal Tobacco use and Subsequent Prenatal Smoking in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(1):14-20. doi: 10.1111/ppe.12330.
40. Berlin I, Oncken C. Maternal Smoking During Pregnancy and Negative Health Outcomes in the Offspring. *Nicotine Tob Res*. 2018 May 3;20(6):663-664. doi: 10.1093/ntr/nty035.
41. Goldschmidt L, Richardson GA, De Genna NM, Cornelius MD, Day NL. Prenatal alcohol exposure and offspring alcohol use and misuse at 22 years of age: A prospective longitudinal study. *Neurotoxicol Teratol*. 2019 Jan - Feb;71:1-5. doi: 10.1016/j.ntt.2018.11.001. Epub 2018 Nov 3
42. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol*. 2012;24:1377-1390. doi: 10.1017/S0954579412000776.
43. Parmar P1, Lowry E1, Cugliari G2, Suderman M3, Wilson R4, Karhunen V et al. GLOBAL Meth QTL Consortium. Association of maternal prenatal smoking GFI1-locus and cardio-metabolic phenotypes in 18,212 adults. *EBioMedicine*. 2018 Dec;38:206-216. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.066. Epub 2018 Nov 13.

Tableau I. Risques pré-, péri- et postnataux associés au tabagisme maternel pendant la grossesse.

Tabagisme maternel (cigarettes) pendant la grossesse

Risque accru de troubles périnataux

- Poids de naissance faible
- Périmètre crânien petit
- Fausses couches
- Mort in utéro
- Prématurité
- Rupture prématurée des membranes
- Travail prématuré
- Décollement du placenta
- Placenta previa
- Retard de croissance intrautérin
- Hématome retroplacentaire
- Césarienne
- Grossesse extrautérine
- Malformations (labio-palatales, cardiaques)

Risque accru de troubles de santé après la naissance

- ☐ Comorbidité psychiatrique*
- Troubles d'utilisation de substances* (*initiation au tabac, dépendance tabagique, tabagisme quotidien, drogues illicites*)
- ADHD (trouble de l'attention, d'hyperactivité)*
- Difficultés d'apprentissage
- ☐ Obésité*
- ☐ Mort subite du nourrisson*
- ☐ Asthme, difficulté respiratoire*
- ☐ Diabète de type 2
- ☐ Mort subite de nourrisson
- ☐ Cancers de l'enfant (leucémie, lymphome, retinoblastome, tumeurs du cerveau)
- Mécanismes potentiels:
 - Par poids de naissance bas
 - Par toxicité épigénétique
 - Par hypoxie foetale

*Niveau de preuves élevé

Tableau II. Risque de mortalité infantine toute cause en fonction du tabagisme maternel pendant la grossesse, Etats Unis, 1997. (A partir de la référence 15)

Tabagisme pendant la grossesse	Nombre	HR	Intervalle de confiance à 95 %
Non-fumeuses	15 384	1	
Fumeuses	3 950	1,40	1,32-1,48
Cigarettes par jour			
1 à 5	950	1,22	1,13-1,32
6 à 10	1 539	1,44	1,34-1,54
11 à 20	1 090	1,54	1,42-1,66
>20	174	1,68	1,44-1,97

HR: Hazard ratio , ajustée sur : âge de la mère, parité, état marital, ethnicité, complication de grossesse, niveau d'éducation, niveau de soins prénatals, consommation d'alcool pendant la grossesse, malformations congénitales.

Tableau III. Tabagisme maternel pendant la grossesse (cigarettes par jour) et risque de mort subite inattendue du nourrisson. Etats Unis 2007-2011; 20 685 463 naissances, 19 127 morts subites inattendue de nourrisson. (A partir de la référence 12)

Cigarettes par jour	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%
0	1	
1	1,98	1,73 – 2 28
3	2	1,8 – 2 22
6	2, 35	2,11 -2 56
10	2,69	2,5 -2,98
13	2,83	2,43 - 3,24
20	3,17	2,87 - 3,51

Figure 1. Conséquences potentielles de l'exposition prénatale au tabac. Un cercle vicieux.

4