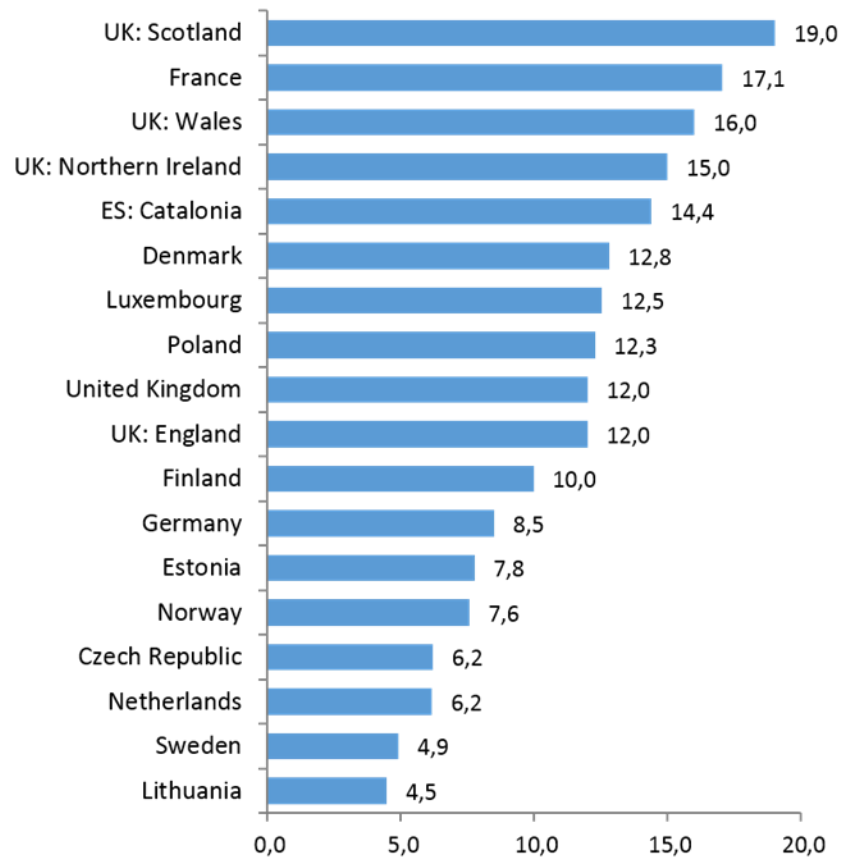


Retentissement post-natal du tabagisme maternel pendant la grossesse

Biarritz
18 octobre 2017

Ivan Berlin
Département de pharmacologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière – Université P. & M. Curie,
Faculté de médecine – INSERM 1018, Paris, France

Estimates of proportion of women smoking during pregnancy in European countries in 2010



- Exposition passive
- Exposition directe

Supposons que 10% FE fument pendant la grossesse - 21 million d'enfants exposés prénatalement dans le monde par an*.

*Berlin I. Commentary on Niemelä et al. (2017): Maternal smoking during pregnancy-an independent risk factor of postnatal health disorders. *Addiction*. 2017 Jan;112(1):144-145. doi: 10.1111/add.13642

Exposition directe. Constats

Femmes enceintes fumeuses

a) Grande population

2009: 793 420 naissances

2010: 802 224 naissances

Si prévalence du tabagisme pendant la grossesse: 20 %

→ 158 684 NN exposés *in utero* en 2009 et 160 440 en 2010.

Enquête périnatalité 2010: 17 % fument 3ième trimestre – 137180 fetus exposés *in utero* (72% 1-9 cpj; 18% ≥10 cpj).

2012: 822 000

18.9 % 2ième et 13.4 % 3ième trimestre (Dumas BEH 2015)

1er trimestre?? Environ 20% =164 400 NN exposition directe prénatale

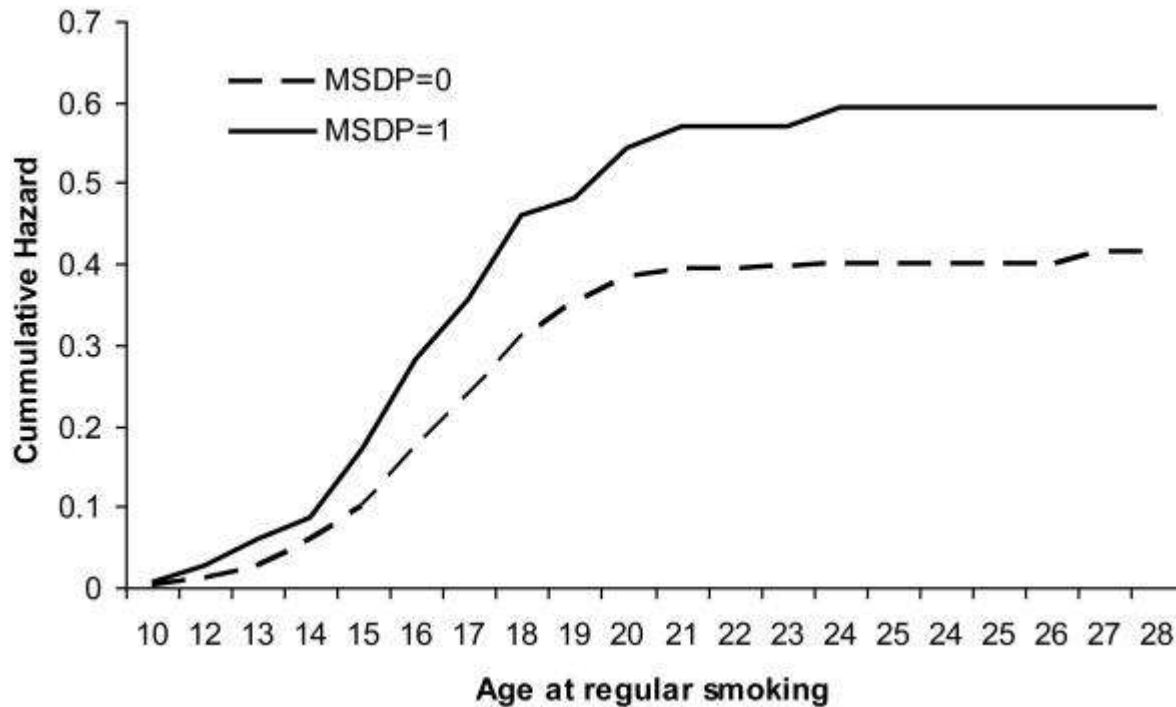
b) **Retentissement potentiel sur la génération suivante?**

- Retentissement périnatal – pas abordé aujourd’hui
- Retentissement post-natal: enfant, adolescent, adulte

Tabagisme pendant la grossesse: exposition *in utero*: troubles psychiatriques

- **9 & 30 jours** NN: hypertonicité, excitation (Freid et al. 1987)
- **Adolescence**: initiation plus fréquente (OR: 2.58, Porath & Fried 2005)
- **9-12 ans**: relation dose-dépendante inverse avec intelligence global (Fried et al. 1998)
- Progression vers une **dépendance nicotinique** et **tabagisme quotidien** (Buka et al. 2003, Lieb et al. 2003)
- risque accru de **comportement**
 - **violent** (Räsänen et al. 1999)
 - **antisocial** (Maughan et al. 2004, Weissman et al. 1999)
 - dépendance aux **drogues illicite** survenue à adolescence (Weissman et al. 1999)

Si exposition in utéro: on commence à fumer régulièrement à un âge plus jeune (plus de fumeurs quotidiens à un âge donné).



MSDP: maternal smoking during pregnancy

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
- Hématoma retroplacentaire
- Césarienne
- GEU
- 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*
 - ❑ 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 (A)

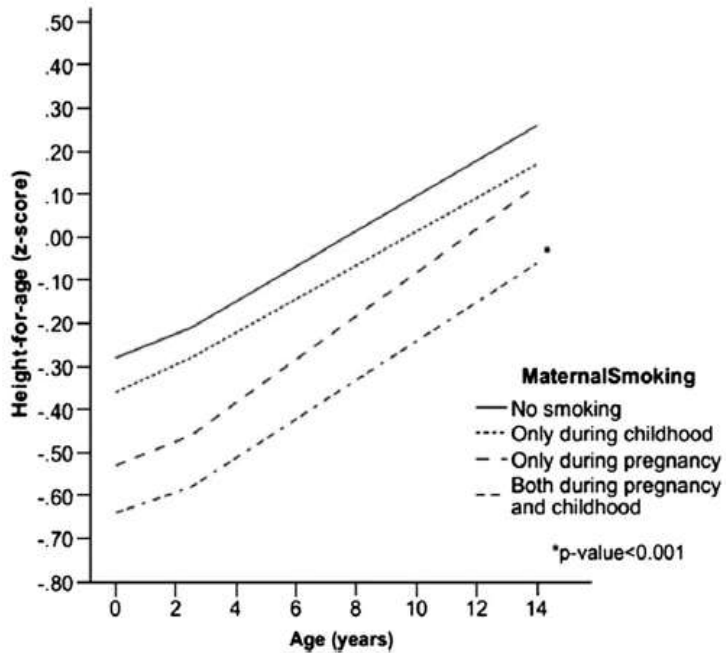


Figure 2 Predicted means of z-score of height-for-age from birth to adolescence, for exposure to maternal smoking during pregnancy adjusted for sex, maternal height, socioeconomic position at preschool age, and breastfeeding.

Évolution **de la taille** de l'enfant de la naissance à l'adolescence :

Réduction « dose-dépendante » en fonction de l'exposition :

- Seulement dans l'enfance
- Seulement pendant la grossesse
- Pendant la grossesse et pendant l'enfance

Retentissement post-natal: enfant, adolescent, potentiellement: adulte

Facteur de risque indépendant

- de la réduction du **flux respiratoire** à l'âge 10-14 (Gilliland et al. Thorax 2000;55:271-6)
- de **troubles de dépendance/abus d'alcool** vie entière (Nomoura et al. J Stud Alcohol Drugs 2011; 72:199-209)
- de **pression artérielle augmentée** chez l'adolescent (Högberg et al. J. Hypertension 2012;30:693-99.)
- **ADHD (trouble de l'attention et d'hyperactivité)**
- **Cancers de l'enfant** (Mucci et al. Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; Brooks et al. Cancer Causes Control. 2004, etc)

Ekblad et al. *Arch Gen Psychiatry* *Arch Gen Psychiatry*.
2010;67(8):841-849

- Cohorte finlandaise
- N= 175 869 naissances (jumeaux exclus)
- Suivi jusqu'à 20 ans
- Critère principal: morbidité psychiatrique et mortalité
- Exposition active: mère fume 0, <10, >10 cig/j
- Limitation: pas de données d'exposition passive
- Dg psychiatrique: » data include all inpatient episodes from birth until 18 to 20 years of age and all outpatient visits of the children beginning from 9 to 11 years of age »

Enfants avec diagnostic psychiatrique par tabagisme maternel

	Maternal Smoking Data		
	No Smoking	<10 Cigarettes/d	>10 Cigarettes/d
Total crude OR (95% CI)	1 [Reference]	1.44 (1.39-1.50)	1.65 (1.57-1.74)
Total adjusted OR (95% CI) ^b	1 [Reference]	1.55 (1.48-1.61)	1.87 (1.77-1.97)

^bAdjusted by the child's sex, gestational age, birth weight, and 5-minute Apgar score and maternal age, parity, and psychiatric diagnosis before the child's birth.

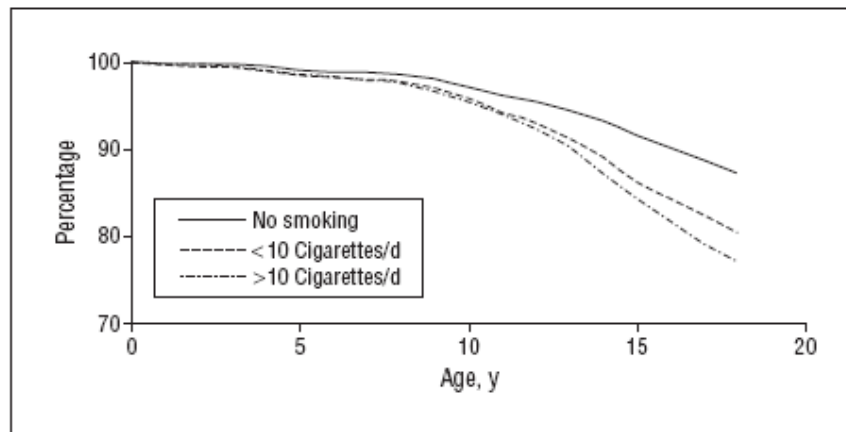


Figure 1. Psychiatric morbidity-free survival by age and maternal smoking.

Même la mortalité des enfants nés de mères fumant pendant la grossesse est augmentée d'une façon dose-dépendante.

Table 4. Mortality Among Children Exposed and Unexposed to Maternal Smoking^a

	No Smoking		<10 Cigarettes		>10 Cigarettes		Total	
	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000	No. of Children	Rate per 1000
All deaths								
Male children	414	5.6	69	7.8	56	12.3	539	6.2
Female children	266	3.8	40	4.8	25	5.8	331	4.0
Total	680	4.7	109	6.3	81	9.1	870	5.1
	No Smoking	<10 Cigarettes	>10 Cigarettes					
Crude OR (95% CI)								
Male children	1 [Reference]	1.39 (1.08-1.80)	2.18 (1.65-2.89)					
Female children	1 [Reference]	1.26 (0.90-1.76)	1.53 (1.01-2.31)					
Total	1 [Reference]	1.34 (1.08-1.80)	1.93 (1.53-2.43)					
Adjusted total OR (95% CI) ^b	1 [Reference]	1.17 (0.93-1.45)	1.69 (1.31-2.19)					

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aExcludes those with unknown maternal smoking data (n=5487).

^bAdjusted by the child's sex, gestational age, birth weight, and 5-minute Apgar score and maternal age, parity, and psychiatric diagnosis before the child's birth.

Relation of Prenatal Smoking Exposure and Use of Psychotropic Medication up to Young Adulthood

Ekblad et al. Am J Epidemiol (2011) 174 (6): 681-690.

DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr150>

Utilisation de médicaments psychotropes

Enfants nés entre 1987 et 1989; suivi 13 ans

Mère ne fume pas pendant la grossesse: 8,3 %

<10 cpj: 11,3 % aOR: 1.36 (1.29-1.43)

>10 cpj: 13,6 % aOR: 1.63 (1.53-1.74)

Relation évidentes avec:

antidépresseurs,

antipsychotiques,

hypnotiques/anxiolytiques

Obésité

1. **Oken et al. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis.** *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 201–210.
2. **Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis** *Pediatrics International* (2010) **52**, 94–99

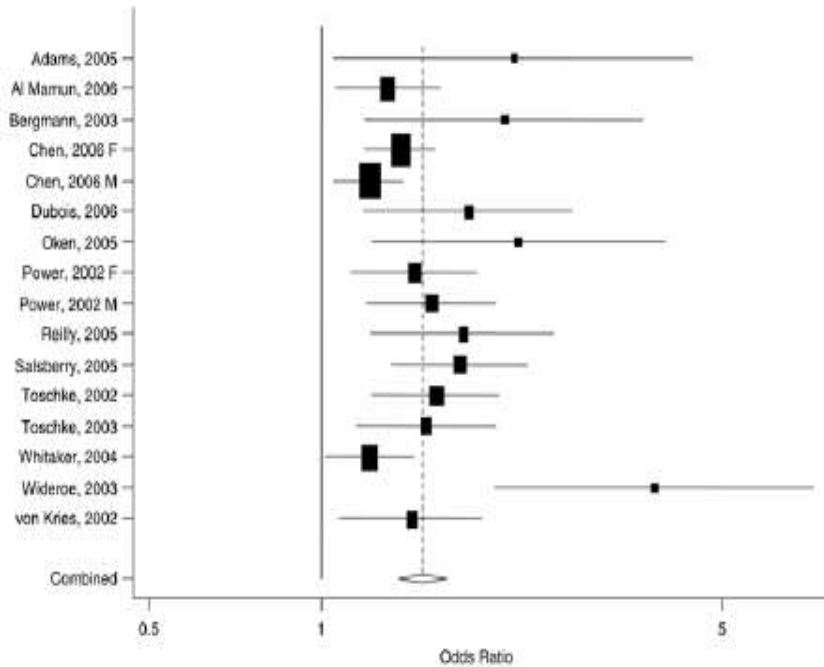
Prédicteurs connus de l'obésité:

- surcharge pondérale de la mère, des parents,
- absence d'allaitement maternel,
- statuts socioéconomique bas,
- poids de naissance bas ou élevé;
- facteurs plus tardifs: habitudes/mode de vie

ET tabagisme de la mère pendant la grossesse?

Oken: 14 études; 84 563
enfants; 3 - 33 ans

Ino: 17 études, 94997
enfants; 3 - 33 ans



OR (pooled) :1.5
(95% CI: 1.36-1.65)

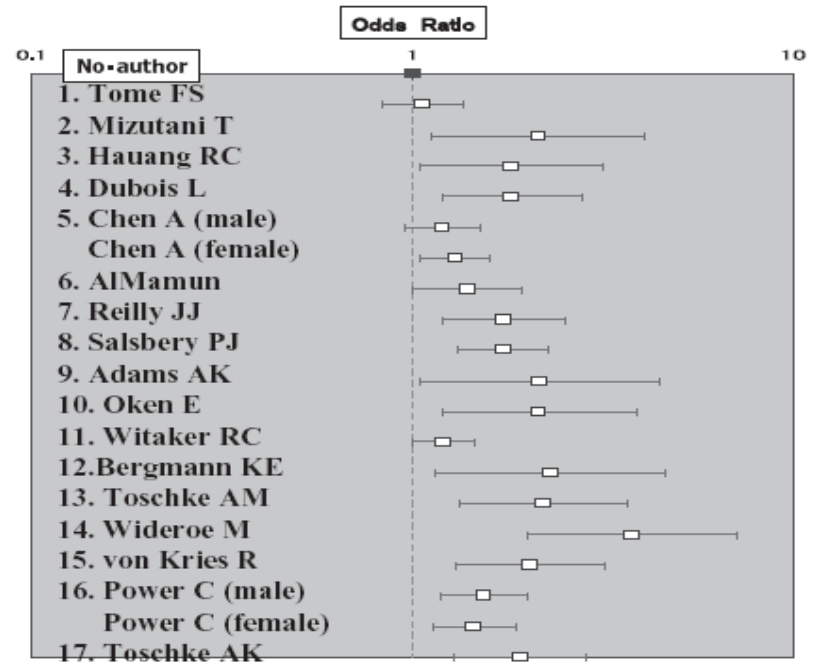


Fig. 2 Odds ratio in meta-analysis of association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. (□) Odds ratios; (—) 95% confidence intervals.

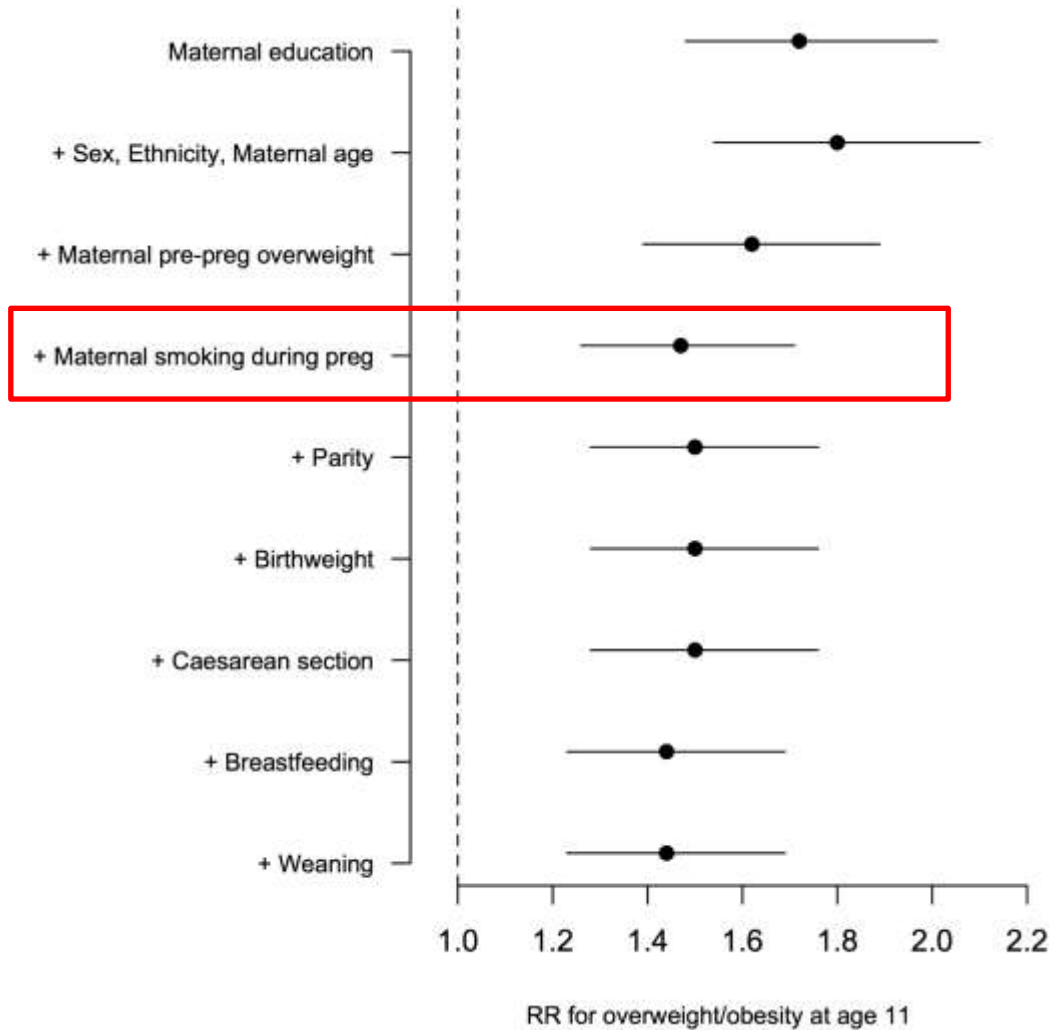
OR (pooled) :1.52
(95% CI: 1.36-1.70)

Estimation: US: ~ 715 000 enfants obèses dûs au tabagisme pendant la grossesse.

Obésité à 11 ans

Relative Risk for obesity comparing lowest maternal academic qualification group to highest in sequentially adjusted model.

Approché autrement



Samuel Massion et al. Arch Dis Child 2016;101:724-730



Pression artérielle

L'augmentation de la pression artérielle chez les jeunes Suédois (hommes) est associée au tabagisme maternel pendant la grossesse.

Mère pendant la grossesse	PAS (mmHg)*	PAD (mmHg)*
Non fumeuse	Référence	Référence
1 à 9 cig/j	0.08 (-0.13 à 0.29)	0.33 (0.17 à 0.49)**
≥ 10 cig/j	0.44 (0.17 à 0.71)**	0.64 (0.43 à 0.85)**

* Augmentation moyenne (IC 95%) par rapport aux non-exposés

** Augmentation significative

Difficulté respiratoire/asthme

Burke H et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;129(4):735-44

- Exposition directe prénatale

Difficulté respiratoire risque augmentée

À ≤ 2 ans: OR = 1.41, 95% IC = 1.20–1.67

À 3-4 ans: OR = 1.28, 95% IC = 1.14–1.44

Asthme risque augmenté

À ≤ 2 ans: OR = 1.85, 95% CI = 1.35–2.53

A 5-18 ans: OR = 1.23, 95% CI = 1.12–1.36

- Exposition passive prénatale

Difficulté respiratoire risque augmenté à 5 à 18 years:

OR = 1.52, 95% IC = 1.23–1.87

Mère fume pendant la grossesse (mfpg) mais aucune exposition de l'enfant après l'accouchement à 4 à 6 ans. 21 600 enfants européens suivis

Augmentation du risque pour

- **difficulté respiratoire**

ORa: **1.39** (95% IC:1.08–1.77)

- **asthme**

ORa: **1.65** (95% IC: 1.18–2.31)

Mfpg pendant le 1er trimestre:

- Augmentation du risque pour difficulté respiratoire

ORa: **1.45** (95% IC: 1.00–2.12)

- Asthme

ORa, **2.10** (95% IC 1.38–3.21)

Si elle fume pendant le dernier trimestre:
pas d'augmentation de risque de difficulté respiratoire ou asthme.

Augmentation du risque dose-dépendante si exposition pendant le premier trimestre.

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
- Hématoma retroplacentaire
- Césarienne
- GEU
- 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*
 - ❑ 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 (A)

Mécanismes potentiels

1. Poids de naissance bas vs normal (sans tenir compte du tabagisme maternel pendant la grossesse) :

À l'âge de 50 ans risque augmenté de

- **Asthme:** + 109 %
- **HTA:** + 74 %
- **DT2:** + 88%
- **AVC/Syndrome coronaire aigu/maladie du coeur :** + 94 %

Johnson RC, Schoeni RF. **Early-life origins of adult disease:** national longitudinal population-based study of the United States. Am J Public Health 2011;101(12):2317-24.

Exposition *in utero* : facteur de risque majeur et le plus fréquent de faible poids de naissance.

2. **Modifications épigénétiques** dues à la toxicité ADN du tabac :
Effets transgénérationnels

3. Hypoxie foetale due au CO/vasoconstriction placentaire (nicotine?)

Merci de votre attention

