

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Retentissement postnatal du tabagisme pendant la grossesse. Connaissances actuelles sur les interventions visant à aider les femmes à ne pas fumer pendant la grossesse

I. BERLIN *
(Paris)

Résumé

Les effets périnataux du tabagisme maternel pendant la grossesse sont bien connus ; ses effets à long terme commencent à être identifiés grâce à un certain nombre d'études longitudinales montrant de façon convaincante que l'exposition in utero à la fumée du tabac peut avoir des conséquences postnatales à long terme.

La première partie de cette communication va traiter deux exemples : la relation entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et des troubles d'ordre psychiatrique dans l'enfance et dans l'adolescence, ainsi que le risque de l'obésité dans l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte en fonction du tabagisme maternel pendant la grossesse.

La deuxième partie traitera des connaissances actuelles sur les traitements substitutifs nicotiques (TSN) comme unique moyen pharmacologique actuellement disponible pour réduire l'exposition in utero aux constituants de la fumée du tabac.

Mots clés : grossesse, tabagisme maternel, retentissement à long terme, troubles psychiatriques, obésité, substitution nicotinique

* Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service de pharmacologie - Université Pierre et Marie Curie - Faculté de médecine - INSERM 894 - 47 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

E-mail : ivan.berlin@psl.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Ivan Berlin, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

En 2003, 22 % des femmes déclaraient avoir fumé au moins une cigarette par jour au cours du troisième trimestre de leur grossesse. La prévalence est la plus importante chez les 15-25 ans (32,2 %), elle est de 19,4 % chez les 25-34 ans et de 20,3 % chez les plus de 35 ans. La prévalence est la plus élevée chez les ouvrières qualifiées (33 %) ou non qualifiées (38 %) et la plus faible chez les cadres (9 %) [1]. On estime qu'il existe des différences régionales mais les prévalences régionales exactes ne sont pas établies.

Selon une étude réalisée dans les maternités françaises, le monoxyde de carbone dans l'air expiré entre le premier trimestre et le moment de l'accouchement ne baisse en dessous de 5 ppm que chez un faible pourcentage de femmes (5 à 10 %) [2] mettant en doute l'efficacité des interventions.

Les effets périnataux du tabagisme maternel pendant la grossesse sont bien connus ; ses effets à long terme commencent à être identifiés grâce à un certain nombre d'études longitudinales montrant d'une façon convaincante que l'exposition *in utero* à la fumée du tabac peut avoir des conséquences postnatales à long terme.

L'INSEE rapporte 793 420 naissances en France en 2009 [3]. Si on fait l'hypothèse d'une prévalence de tabagisme pendant la grossesse de 20 %, 158 684 enfants nés ont été exposés directement à la fumée du tabac en 2009. Bien entendu, ce chiffre ne tient pas compte des fausses couches ou des décès *in utero*. De plus, une partie des fœtus et nouveau-nés de mères non fumeuses sont aussi exposés *in utero* au tabagisme passif.

La population à risque d'exposition *in utero* est donc considérable et les conséquences postnatales de cette exposition ne sont pas parfaitement connues.

Exemple 1 - Tabagisme maternel pendant la grossesse et troubles de la santé mentale chez les enfants

Le tabagisme maternel pendant la grossesse augmente le risque de l'initiation aux cigarettes [4], du développement de la dépendance à la nicotine [5] et du tabagisme quotidien [6]. Le tabagisme maternel a été fortement évoqué dans le développement des comportements violents [7], antisociaux [8] et des dépendances aux drogues [9].

Une étude récente finlandaise rapporte une association convaincante entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et les troubles psychiatriques [10]. 175 869 naissances ont été suivies jusqu'à l'âge de 20 ans. Ajusté sur plusieurs facteurs de confusion, le risque de diagnostiquer un trouble de santé mental était de 1,55 (odds ratio, OR) (IC 95 % : 1,48-1,61) si la mère fumait < 10 cigarettes/j et de 1,87 (IC 95 % : 1,77-1,97) si la mère fumait ≥ 10 cigarettes/j. Chez les enfants, le risque de l'utilisation des substances psychoactives, de l'alcoolisme, de troubles de l'humeur, des troubles de la conduite et des émotions ainsi que l'hyperactivité (diagnostics selon l'International Classification of Diseases, Tenth Revision) ont montré une relation dose-dépendante avec la consommation de cigarettes pendant la grossesse. Les différences entre enfants de mères non fumeuses et fumeuses commençaient à apparaître après l'âge de 10 ans. Il n'y avait pas de différence entre filles et garçons et l'antécédent psychiatrique des mères n'influait pas la relation tabagisme maternel pendant la grossesse et l'apparition de troubles psychiatriques chez l'enfant. Plus inquiétante encore, la mortalité des enfants des femmes fumant ≥ 10 cigarettes/j était augmentée (OR : 1,69 ; IC 95 % : 1,31-2,19) ; ces décès étant majoritairement liés aux troubles psychiatriques.

Exemple 2 - Tabagisme maternel pendant la grossesse et obésité des enfants

Deux méta-analyses ont étudié la relation entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'obésité des enfants. L'analyse d'Oken *et al.* [11] porte sur 14 études et celle d'Ino sur 17. Ajusté sur les prédicteurs connus d'obésité de l'enfance (surcharge pondérale de la mère, absence d'allaitement maternel, statut socio-économique bas, poids de naissance bas ou élevé, habitudes de vie de l'enfant), la méta-analyse d'Oken *et al.* trouve un OR de 1,50 (IC 95 % : 1,36-1,65) et celle d'Ino [12] de 1,52 (IC 95 % : 1,36-1,70). Les preuves sont donc

suffisamment fortes pour dire que le tabagisme maternel pendant la grossesse est un prédicteur indépendant de l'obésité de l'enfant.

Quelle est l'efficacité des moyens disponibles actuellement pour réduire le tabagisme maternel pendant la grossesse ?

Une méta-analyse Cochrane de 72 études dont 56 randomisées a été publiée en 2009 [13]. Elle incluait des interventions d'intensité très différente : conseil bref, brochures, conseils spécifiques de stratégies d'arrêt, visites à la maison, rémunération financière si arrêt tabagique, TSN. L'arrêt tabagique est rare, 6 % en fin de grossesse (risque relatif (RR) = 0,94 ; IC 95% : 0,92-0,96). Les interventions visant à prévenir les rechutes semblent inefficaces ainsi que les interventions visant la réduction de la consommation. Malgré cette faible efficacité en termes d'abstinence, on constate un bénéfice au niveau des critères périnataux : poids de naissance bas moins fréquents (RR = 0,83 ; 95 % IC : 0,73-0,95) ; accouchements prématurés moins fréquents (RR = 0,86 ; 95 % IC : 0,74-0,98). Globalement, les interventions augmentent le poids de naissance en moyenne de 39,26 g (IC 95 % : 15,77-62,74 g).

Que sait-on de l'efficacité des TSN chez la femme enceinte ?

La France a autorisé les TSN chez la femme enceinte en 1997. L'AMM concerne les dispositifs transdermiques délivrant la nicotine pendant 16 ou 24 h et toutes les formes galéniques à absorption buccale de la nicotine (gommes, pastilles, comprimés à sucer, inhalateur). L'AMM des TSN précise :

« on ne dispose cependant d'aucune étude épidémiologique précisant l'impact réel de la nicotine apportée par les traitements de substitution sur le fœtus ou le nouveau-né » ;

« ...le risque encouru par le fœtus, en cas de poursuite du tabagisme durant la grossesse, est vraisemblablement supérieur à celui attendu lors d'un traitement de substitution nicotinique, puisque se surajoute avec le tabac l'exposition aux hydrocarbures polycycliques et à l'oxyde de carbone et puisque l'exposition à la nicotine apportée par le traitement de substitution est inférieure ou n'est pas supérieure à celle liée à la consommation tabagique ».

Puisque la nicotine n'est pas indemne de toxicité chez les rongeurs, la pharmacovigilance française a examiné les effets indésirables

recueillis depuis l'AMM. Le groupe de travail de l'AFSSAPS a conclu dans son rapport de 2006 qu'il n'y a aucun signal inquiétant d'effet indésirable nécessitant la modification de l'AMM des TSN [14]. Ceci est confirmé par une étude de grande cohorte danoise qui montre que les TSN, par n'importe quelle voie d'administration, n'influencent pas le poids de naissance contrairement à la consommation des cigarettes qui fait baisser le poids de naissance d'une façon évidente et dose-dépendante [15].

Au niveau de l'efficacité en termes d'abstinence tabagique, les connaissances sont moins évidentes. Nous ne disposons que de 3 études randomisées, publiées.

La première étude date de 2000 et incluait les femmes enceintes fumant au moins 10 cigarettes/j et étant à ≤ 22 SA. Elles ont été randomisées pour recevoir en double aveugle un timbre nicotinique de 15 mg/16 h pendant 8 semaines, puis de 10 mg/16 h pendant 3 semaines (N = 124) ou un placebo correspondant (N = 126). Le critère principal de jugement d'efficacité était la déclaration d'abstinence de 7 jours. L'observance était médiocre, le nombre médian de timbres utilisés était de 14/77 jours dans le groupe nicotine et de 7/77 jours dans le groupe placebo. Malgré une absence de différence pour l'abstinence tabagique (nicotine 21 % ; placebo : 19 %), le poids de naissance était significativement plus élevé dans le groupe patch nicotinique que dans le groupe placebo (3 457 g *versus* 3 271 g, différence : 186 g, $p < 0,05$) [16].

La deuxième étude de 2007 est une étude en ouvert. Toutes les femmes enceintes participaient à un programme de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ; elles ont été randomisées pour recevoir un TSN (N = 122) ou rien (N = 59). L'abstinence tabagique déclarée de 7 jours était plus fréquente dans le groupe nicotine + TCC (24 %) que dans le groupe TCC seule (8 %, $p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence de poids de naissance [17].

La troisième étude incluait des femmes enceintes qui fumaient au moins 1 cigarette par jour. Elles ont été randomisées pour recevoir en double aveugle des gommes nicotiniques à 2 mg ou des gommes placebo pendant 6 semaines. L'observance était médiocre aussi dans cette étude, seulement 30 % des femmes utilisaient des gommes à la 6^e semaine. Il n'y avait pas de différence au niveau de l'abstinence tabagique de 7 jours (l'étude a été arrêtée pour inefficacité) mais le

poids de naissance était significativement plus élevé dans le groupe gomme nicotinique que dans le groupe placebo (3 287 g contre 2 950 g, $p < 0,05$) [18].

Ces études ne donnent pas une réponse claire concernant l'efficacité des TSN en termes d'abstinence tabagique ou de poids de naissance comme critères principaux de jugement d'efficacité. Elles suggèrent quand même qu'une abstinence tabagique de courte durée ou intermittente peut potentiellement améliorer le poids de naissance.

Le ministère de la santé finance l'étude SNIPP (Study of Nicotine Patch in Pregnancy, voir : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00507975?term=nicotine+replacement+therapy+AND++pregnancy+AND+smoking&rank=5, NCT00507975>), une étude française, randomisée, multicentrique de timbre nicotinique délivrant la nicotine pendant 16 h contre son placebo. L'objectif principal est de déterminer si cette substitution nicotinique augmente ou non le poids de naissance et, secondairement, l'abstinence tabagique. Les détails de cette étude sont accessibles sur <http://www.snipp.fr/>. À ce jour, 242 femmes enceintes ont été randomisées sur les 400 prévues. Les résultats sont attendus en 2013.

Bibliographie

- [1] Prévalence du tabagisme quotidien. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique - Rapport 2007. <http://www.sante.gouv.fr/drees/santepop2007/objectifs/03-obj-03.pdf> accédé le 10 octobre 2010.
- [2] Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Preventive Medicine* 2005;40:10-15.
- [3] INSEE. Base de données. Indices et séries chronologiques.
- [4] http://www.indices.insee.fr/bsweb/serolet/bsweb?action=BS_SERIE&BS_IDBANK=000436391&BS_IDARBO=01000000000000
- [5] Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27:267-277.
- [6] Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1978-1984.
- [7] Al Mamun A, O'Callaghan FV, Alati R, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Does maternal smoking during pregnancy predict the smoking patterns of young adult offspring? A birth cohort study. *Tob Control* 2006;15:452-457.
- [8] Räsänen P, Hakko H, Isohanni M, Hodgins S, Järvelin MR, Tiihonen J. Maternal smoking during pregnancy and risk of criminal behavior among adult male offspring in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Am J Psychiatry* 1999;156:857-862.
- [9] Maughan B, Taylor A, Caspi A, Moffitt TE. Prenatal smoking and early childhood conduct problems: testing genetic and environmental explanations of the association. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:836-843.
- [10] Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, Kandel DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:892-899.
- [11] Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila J. Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:841-849.
- [12] Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:201-210.
- [13] Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatrics International* 2010;52:94-99.
- [14] Lumey J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8;(3): CD001055.
- [15] AFSSAPS. Traitements de Substituts Nicotiques (TSN) et femmes enceintes. 06/10/2006 [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Traitements-de-Substituts-Nicotiques-TSN-et-femmes-enceintes/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Traitements-de-Substituts-Nicotiques-TSN-et-femmes-enceintes/(language)/fre-FR) accédé le 10 octobre 2010.
- [16] Lassen TH, Madsen M, Skovgaard LT *et al*. Maternal use of nicotine replacement therapy during pregnancy and offspring birthweight: a study within the Danish National Birth Cohort Paediatric and Perinatal Epidemiology 2010; 24:272-281.
- [17] Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-971.
- [18] Pollak KI, Oncken C, Lipkus IM *et al*. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007;33:297-305.
- [19] Oncken C, Dornelas E, Greene J *et al*. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2008;112:859-867.