Tabagisme pendant la grossesse : impact sur l'enfant, de la naissance à l'âge adulte - Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse

Héloïse Torchin, M Le Lous, V Houdouin

▶ **To cite this version:**

Héloïse Torchin, M Le Lous, V Houdouin. Tabagisme pendant la grossesse : impact sur l'enfant, de la naissance à l'âge adulte - Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2020, 48 (7-8), pp.567-577. 10.1016/j.gofs.2020.03.026 . hal-02563158

HAL Id: hal-02563158

https://univ-rennes.hal.science/hal-02563158

Submitted on 18 May 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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NoDerivatives 4.0 International License

Journal Pre-proof

Rubrique d'occurrence : Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse

Titre : Tabagisme pendant la grossesse : Impact sur l'enfant, de la naissance à l'âge adulte - Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse

Titre traduit : In utero exposure to maternal smoking : Impact on the child from birth to adulthood - CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines on the management of smoking during pregnancy

Titre court : **Tabagisme pendant la grossesse : impact sur l'enfant**

Héloise Torchin[1,2], Maela Le Lous[3,4], Véronique Houdouin[5,6]

[1] Service de Médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 123 Boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France

[2] Université de Paris, Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France.

[3] Département de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la reproduction, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, 35000 Rennes, France.

[4] LTSI-INSERM, Université de Rennes 1, UMR 1099, 35000, Rennes, France.

[5] Service de Pneumologie, Allergologie et CRCM Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

[6] INSERM UMR S 976, Immunologie humaine, Physiologie et Immunothérapie, Faculté Paris Diderot, 75018 Paris, France

Correspondance :

Héloise Torchin, Service de médecine et réanimation néonatale Port Royal, 123 Boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France, e-mail : heloise.torchin@aphp.fr

ORCID : 0000-0003-4699-5384

Journal Pre-proof

Résumé

Introduction. Le tabagisme pendant la grossesse entraîne un tabagisme passif fœtal, est associé à différentes complications obstétricales et constitue un facteur modifiable majeur de morbidité maternelle et fœtale. Des conséquences à plus long terme existent également, mais sont moins connues des professionnels de santé et du grand public.

Méthodes. Consultation de la base de données Medline®.

Résultats. Le tabagisme maternel pendant la grossesse est associé aux morts inattendues du nourrisson (NP2), à une altération de la fonction respiratoire (NP2) et au risque d'infections respiratoires basses et d'asthme dans l'enfance (NP2), de surpoids et d'obésité (NP2), ainsi qu'à certains cancers (NP3), au risque de consommation tabagique, de dépendance à la nicotine et d'initiation précoce au tabac (NP2). Les analyses non ajustées retrouvent une association entre l'exposition au tabac in utero et les déficits cognitifs (NP3), des performances scolaires altérées (NP3) et les troubles du comportement chez l'enfant (en particulier les troubles de déficit de l'attention / hyperactivité (NP2)), mais ces associations sont en grande partie expliquées par des facteurs environnementaux. Il existe un effet trans-générationnel du tabagisme pendant la grossesse. Ainsi, une augmentation du risque d'asthme est observée chez les petits-enfants de femmes fumeuses (NP4). L'impact respectif du tabagisme anté- et postnatal reste difficile à déterminer.

Conclusion. Ces résultats soulignent l'importance de la prévention du tabagisme en population générale, ainsi que du dépistage et du soutien au sevrage tabagique avant ou en début de grossesse.

Abstract

Introduction. Smoking during pregnancy leads to fetal passive smoking. It is associated with several obstetrical complications and is a major modifiable factor of maternal and fetal morbidity.

Journal Pre-proof

Long-term consequences also exist but are less well known to health professionals and in the general population.

Methods. Consultation of the Medline® database.

Results. Maternal smoking during pregnancy is associated in the offspring with sudden infant death syndrome (NP2), impaired lung function (NP2), lower respiratory infections and asthma (NP2), overweight and obesity (NP2), cancers (NP3), risk of tobacco use, nicotine dependence and early smoking initiation (NP2). Unadjusted analyses show associations between in utero tobacco exposure and cognitive deficits (NP3), impaired school performance (NP3) and behavioral disorders in children (NP2), which are in a large part explained by environmental factors. There is a cross-generational effect of smoking during pregnancy. For example, an increased risk of asthma is observed in the grandchildren of smoking women (NP4). The respective roles of ante- and post-natal smoking remain difficult to assess.

Conclusion. These results highlight the importance of prevention measures against tobacco use in the general population, as well as screening measures and support for smoking cessation before or at the beginning of the pregnancy.

Mots clés : tabagisme pendant la grossesse, santé de l'enfant, mort inattendue du nourrisson, complications respiratoires, troubles du développement

Key words: smoking in pregnancy ; child health; sudden infant death syndrome; respiratory diseases; neurodevelopmental outcomes

Journal Pre-proof

1. Introduction

Malgré la mise en place de mesures visant à réduire la consommation de tabac, notamment chez les femmes enceintes, le tabagisme pendant la grossesse reste un problème de santé publique en France. D'après l'Enquête nationale périnatale de 2016, environ 30% des femmes fumaient juste

Journal Pre-proof

avant leur grossesse. Parmi elles, 46% avaient arrêté de fumer avant le 3ème trimestre, 37% avaient diminué leur consommation d'un facteur 2 ou plus, et 17% n'avaient pas ou peu diminué leur consommation (diminution inférieure à 50%). Environ 16% des femmes enceintes continuaient de fumer au 3ème trimestre [1]. La prévalence du tabagisme pendant la grossesse est élevée en France en comparaison avec d'autres pays d'Europe ou d'Amérique du Nord, qui relèvent des pourcentages entre 5 et 10% [2,3].

Le tabagisme maternel pendant la grossesse entraîne un tabagisme passif pour le fœtus. Les différents composants de la fumée du tabac sont en effet transmis au fœtus non par inhalation mais via la circulation fœtale et le liquide amniotique. Il n'existe pas de barrière placentaire pour ces substances. Ainsi, les concentrations de cotinine (métabolite de la nicotine) et des hydrocarbures aromatiques polycycliques chez le fœtus sont proches de ceux de sa mère [4].

Le tabagisme pendant la grossesse est un facteur modifiable majeur de morbidité maternelle et fœtale. Il est associé à différentes complications obstétricales (grossesses extra-utérines, fausses couches, …) et aux risques de mortalité périnatale, de prématurité et de petit poids de naissance [5]. Des conséquences à plus long terme, après la naissance, existent également, mais sont moins connues des professionnels de santé et du grand public.

Dans ce travail nous répondrons à la question du lien existant entre le tabagisme maternelle pendant la grossesse et le devenir des enfants à court, moyen et long terme. Les complications de la prématurité et du faible poids de naissance sont traitées au chapitre 3 [6].

La principale difficulté dans l'analyse du lien entre l'exposition anténatale au tabac et le devenir des enfants est de mesurer spécifiquement les conséquences de l'exposition in utero, et non celles du tabagisme environnemental pendant l'enfance, car la grande majorité des femmes fumant pendant leur grossesse continue de fumer après l'accouchement. Ces analyses sont rendues encore plus complexes par l'existence de facteurs génétiques et environnementaux partagés entre

Journal Pre-proof

la mère et l'enfant. Différentes stratégies sont possibles pour aborder cette problématique [7,8] ; elles seront exposées à partir d'exemples.

2. Méthodes

La recherche bibliographique a été effectuée à l'aide de la base de données informatisée Medline® jusqu'en 2019. Les mots clés suivants ont été utilisés : tobacco *or* smoking *and* pregnancy *and* offspring *and*: 1) sudden infant death syndrome, 2) bronchiolitis / low respiratory infection / lung function / respiratory function, 3) neurodevelopment / cognitive disorders / IQ / intellectual disability / mental retardation / behavior / ADHD / academic / school, 4) metabolic disorders / obesity / type 1 diabetes / type 2 diabetes / hypertension / blood pressure, 5) cancer, 6) substance abuse / smoking, 7) reproductive health / menarche, 8) transgenerational effect. Plusieurs revues de synthèse ont été consultées. La recherche informatisée a été complétée à l'aide des références des articles sélectionnés. Seuls les articles en langue anglaise ou française ont été retenus. L'objectif de ce travail n'étant pas de présenter une revue exhaustive de la littérature, seuls les résultats des méta-analyses et des études les plus marquantes ont été détaillés.

3. Résultats

3.1. Mort inattendue du nourrisson

Les morts inattendues du nourrisson (MIN), correspondant aux décès survenant avant l'âge de 2 ans restant inexpliqués après les investigations post mortem, sont la première cause de décès des enfants entre 1 mois et 1 an. Une enquête menée en 2007-2009 sous l'égide de l'Institut national de veille sanitaire (INVS) a permis d'estimer le taux de MIN avant l'âge de 1 an à 0,4/1000 naissances vivantes en France (enquête observationnelle réalisée auprès des SMUR pédiatriques et des centres de référence dans 17 départements en France métropolitaine, couvrant environ

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

38 % des naissances vivantes en France) [9]. Les facteurs associés à un risque augmenté de MIN sont principalement liés à l'enfant (prématurité, sexe masculin) et à l'environnement (position de couchage sur le ventre, conditions de couchage, température élevée dans la chambre, partage du lit avec les parents ou *co-sleeping*), et ce dans une fenêtre de vulnérabilité développementale [9, 10].

Parmi les facteurs environnementaux, l'exposition au tabagisme maternel est associée au risque de MIN. Une méta-analyse de 2006 (environ 60 études incluses) retrouvait en effet une multiplication par 4 du risque de MIN en cas de tabagisme maternel par rapport aux enfants de mères non fumeuses (RR non ajusté = 3,9, IC95% [3,8-4,1]), et ce toutes périodes d'exposition confondues (exposition in utero et/ou postnatale) (NP3) [11]. Une des principales difficultés dans l'interprétation de ces résultats est de distinguer l'effet propre du tabagisme pendant la grossesse indépendamment de l'exposition postnatale. Il est en effet probable qu'une grande partie des enfants exposés in utero est exposée également après la naissance, alors que le tabagisme passif postnatal est lui-même associé au risque de MIN (RR=1,5, IC95% [1,2-1,8] ; méta-analyse ayant inclus des enfants de mères non fumeuses et de pères fumeurs, 7 études) [11].

Plus récemment, une méta-analyse des études cas-témoins publiées entre 1990 et 2011 a tenté d'estimer l'impact plus spécifique de l'exposition in utero et a retrouvé une association significative entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et les MIN avant l'âge de 1 an (OR=2,2, IC95% [2,0–2,5] ; 23 études, 5,2 millions d'enfants, NP3). Cependant, le statut tabagique des parents en postnatal n'était pas précisé. Si cette méta-analyse ne permet pas non plus de conclure quant à l'impact spécifique de l'exposition anténatale au tabagisme maternel sur l'enfant, quelques éléments sont toutefois en faveur d'un lien de causalité entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de MIN :

Journal Pre-proof

- il semble exister une relation dose-effet entre la consommation tabagique pendant la grossesse et le risque de MIN. En cas de consommation tabagique importante pendant la grossesse (≥ 10 cigarettes / jour), les enfants avaient un risque plus élevé de MIN que ceux dont les mères fumaient entre 1 et 10 cigarettes par jour (OR=2,3, IC95 % [1,3-4,2] ; 6 études, environ 400 000 enfants) (NP3) [12]. Un résultat similaire a été retrouvé dans une cohorte rétrospective en population menée sur des bases de données médico-administratives et concernant environ 20 millions d'enfants nés entre 2007 et 2011 aux États-Unis, parmi lesquels 20 000 MIN avant 1 an étaient survenues. Par rapport aux enfants de mères non fumeuses, le risque de MIN en cas de consommation moyenne d'une cigarette par jour pendant la grossesse était multiplié par 2 (OR=2,0, IC95 % [1,7-2,3]) ; les auteurs retrouvaient une augmentation linéaire du risque pour des consommations moyennes journalières entre 1 et 20 cigarettes par jour et un « effet seuil » pour des consommations supérieures à 20 cigarettes / jour (OR=3,2, IC95 % [2,9-3,5], NP2) [13]. Ces analyses étaient ajustées sur un ensemble de facteurs de confusion potentiels incluant des variables liées à l'enfant (âge gestationnel de naissance) ou à sa famille (origine ethnique, âge, niveau d'éducation parental notamment) ;

- par ailleurs, la diminution ou l'arrêt de la consommation tabagique pendant la grossesse (quel que soit le statut tabagique en postnatal) étaient associés à une diminution du risque de MIN en comparaison avec les enfants dont les mères n'avaient pas modifié leur consommation en cours de grossesse (OR ajusté = 0,9, IC95% [0,8–0,98] et OR ajusté = 0,8, IC95% [0,7–0,9] respectivement) (NP2) [13] ;

- enfin, des arguments physiopathologiques rendent un tel lien de causalité plausible. Chez l'animal, des études expérimentales ont montré un effet dose-dépendant et précoce de la nicotine in utero sur l'activité sérotoninergique neuronale. Chez le nouveau-né, différents effets de l'exposition anténatale au tabac ont été montrés, comprenant, entre autres, des modifications du fonctionnement du système nerveux autonome [14] et de l'expression de neurotransmetteurs ou

Journal Pre-proof

de leurs récepteurs (système cholinergique et sérotoninergique) [15] et une diminution de la réponse à l'hypoxie, en particulier en cas de couchage en décubitus ventral [16].

Enfin, malgré les limites précisées précédemment dans la distinction entre l'effet du tabagisme anté- et postnatal, des études ont montré que, parmi les facteurs maternels ou obstétricaux associés à la MIN, l'exposition anténatale au tabac pourrait être le facteur modifiable le plus important (cohorte rétrospective en population sur bases de données médico-administratives aux États-Unis, 4 millions d'enfants) [17]. Par ailleurs, des études menées dans différents pays à haut niveau de développement ont estimé la part des MIN attribuables au tabagisme pendant la grossesse à 20-35% [13].

Au total, le tabagisme maternel est associé aux morts inattendues du nourrisson (NP2), mais il reste difficile de distinguer l'impact des expositions anténatales et postnatales. Différents arguments (physiopathologie, effet dose-dépendant, impact de l'arrêt du tabac) plaident en faveur d'un lien de causalité entre exposition anténatale et morts inattendues du nourrisson.

3.2. Conséquences respiratoires

Les résultats issus de données humaines et animales suggèrent que l'exposition au tabagisme in utero, et en particulier à la nicotine, pourrait entraîner des modifications de la structure et du métabolisme du poumon en développement [18,19]. L'impact de cette exposition est probablement modulé au niveau individuel par des facteurs de susceptibilité génétiques et épigénétiques [18].

3.2.1. Fonction respiratoire

Journal Pre-proof

Plusieurs études ont identifié une altération de la fonction respiratoire chez les enfants nés de mères fumeuses par rapport aux enfants non exposés in utero, et ce dès la naissance, avant toute exposition postnatale. Par exemple, 800 enfants nés à terme en Norvège en 1992-1993 ont été évalués dans les premiers jours de vie (âge moyen à l'évaluation respiratoire : 2,7 jours) [20]. Les enfants les plus exposés in utero (tabagisme actif et passif chez la mère pendant la grossesse) présentaient une diminution de la compliance pulmonaire et une altération des courbes débit-volume par rapport aux enfants non exposés après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels incluant l'âge gestationnel et le poids de naissance. Un effet-dose a été identifié. Dans les analyses de sous-groupe, cette différence était retrouvée uniquement chez les filles. Les mêmes résultats ont été montrés chez 108 enfants nés avec une prématurité modérée (âge gestationnel moyen 33 +/- 1,8 semaines d'aménorrhée), ne nécessitant pas de support respiratoire à la naissance et évalués à leur sortie d'hospitalisation (en moyenne à 3 semaines de vie) [21] (NP3).

L'impact du tabagisme anténatal semble persister tout au long de l'enfance et de l'adolescence, même s'il est plus difficile de distinguer les rôles spécifiques des expositions anté- et postnatales à mesure que l'âge à l'évaluation augmente. Parmi 20 000 enfants recrutés dans 8 études transversales en Europe et en Amérique du Nord et évalués à l'âge de 6-12 ans au cours des années 1990, il existait une diminution du volume expiratoire maximal en 1 seconde, du débit expiratoire de pointe, des débits expiratoires moyens à 25, 50 et 75 % et de la capacité vitale chez les enfants soumis à une exposition in utero après ajustement notamment sur l'exposition postnatale [22]. Les études mesurant les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires à différents âges, de l'enfance jusqu'à l'âge adulte (21 ans), ont retrouvé pour la plupart des résultats similaires [23–26], mais pas toutes [27] (NP2).

3.2.2. Infections respiratoires basses du nourrisson

Journal Pre-proof

Une méta-analyse de 2011 a regroupé 10 études analysant le lien entre l'exposition anténatale au tabac et les infections respiratoires basses chez l'enfant de moins de 2 ans [28]. Les infections respiratoires étaient définies le plus souvent par les épisodes de pneumopathie, de bronchiolite et / ou de bronchite. Les *odds ratios* retenus étaient ajustés lorsqu'ils étaient disponibles (facteurs d'ajustement variables selon les études), non ajustés sinon. Le tabagisme anténatal était associé de façon significative aux infections respiratoires basses (OR = 1,2, IC95% [1,1 – 1,4]) (NP2). Ce résultat ne permet cependant pas de conclure quant au rôle spécifique de l'exposition anténatale et reflète pour l'essentiel l'effet combiné du tabagisme anté- et postnatal. À titre de comparaison, les enfants exposés au tabagisme parental uniquement après la naissance avaient également un risque augmenté d'infections respiratoires basses (OR = 1,6, IC 95% [1,4 - 1,7] ; 31 études).

Quelques études de cohorte ont tenté de distinguer l'exposition au tabagisme pendant la grossesse et en postnatal ; cette distinction est particulièrement difficile du fait de la corrélation importante entre le tabagisme maternel pendant et après la grossesse [29]. Les effectifs dans les sous-groupes de femmes ayant fumé pendant la grossesse et pas après la naissance sont donc faibles, même dans les grandes cohortes, ce qui limite la puissance des analyses statistiques [29,30]. La plus grande cohorte prospective a inclus plus de 22 000 enfants nés en Norvège entre 2000 et 2004 [29]. Environ 12% des enfants avaient été exposés au tabac en anténatal (dont 8 % de façon quotidienne) et 27% l'avaient été dans les 3 premiers mois de vie (par le tabagisme maternel et/ou paternel). Seules 404 femmes avaient fumé pendant la grossesse mais pas après la naissance, soit 2% de l'ensemble de la cohorte. Les enfants exposés au tabac uniquement pendant la grossesse avaient plus de risque d'infections respiratoires basses (OR ajusté = 1,2, IC95% [1,0-1,5], résultat à la limite de la significativité) et d'hospitalisations pour infections respiratoires basses (OR ajusté = 1,8, IC95% [1,2-2,6]) que les enfants jamais exposés (NP2).

3.2.3. Episodes sifflants

Journal Pre-proof

Plusieurs méta-analyses successives comprenant des effectifs importants ont évalué l'association entre l'exposition anténatale au tabagisme maternel et les symptômes respiratoires de l'enfant [31–34]. Malgré des critères d'inclusion et d'exclusion variables, leurs résultats sont concordants et retrouvent une augmentation significative d'épisodes sifflants de 30% à 50% et d'asthme chez l'enfant de 20% à 85% en cas d'exposition anténatale (résultats non ajustés) (NP2). Cette association a été retrouvée chez l'enfant à différentes tranches d'âge, allant de moins de 6 mois à 6-18 ans [33,34]. Elle a également été montrée en cas d'exposition anténatale seule (absence d'exposition postnatale), y compris en cas d'exposition pendant le 1er trimestre de grossesse exclusivement [32,34]. Il semble y avoir une relation dose-effet [32], mais qui reste à confirmer [34] (NP3).

Au total, les enfants nés de mères fumeuses présentent une diminution de la fonction respiratoire par rapport aux enfants non exposés, et ce dès la naissance (NP2), ce qui peut aggraver un profil fonctionnel respiratoire déjà altéré ; cet effet semble persister jusqu'à l'âge adulte. Ils présentent davantage de risques d'infections respiratoires basses dans les premières années de vie et d'asthme ou de symptômes respiratoires dans l'enfance (NP2). La part respective du tabagisme anté- et postnatal, combiné à l'exposition aux autres polluants et au terrain génétique, reste difficile à évaluer.

3.3. Troubles neurodéveloppementaux

Des données expérimentales et physiologiques montrent que l'exposition in utero au tabac entraîne des conséquences cérébrales sur le fœtus. Cette exposition modifie notamment l'activité des récepteurs à l'acétylcholine et les circuits de la dopamine (« circuit de récompense ») et module l'expression du génome (impact sur la méthylation de l'ADN et sur l'expression de

Journal Pre-proof

divers ARN) ainsi que la prolifération et la différenciation cellulaire dans le cerveau en développement [35]. Par ailleurs, des phénomènes hypoxiques ou ischémiques par vasoconstriction artérielle ont également été mis en évidence. La croissance cérébrale, mesurée par le périmètre crânien et le volume cérébral, est plus faible chez les enfants nés à terme exposés au tabac pendant la grossesse par rapport aux enfants non exposés, différence qui semble persister jusqu'à l'adolescence [35]. Ce chapitre explore l'impact potentiel de ces phénomènes sur le développement de l'enfant (fonctions cognitives, troubles comportementaux).

3.3.1. Déficit intellectuel

Une méta-analyse regroupant 5 études et environ 40 000 enfants nés entre 1975 et 2007 a retrouvé une association entre l'exposition au tabac pendant la grossesse et le risque de déficit intellectuel chez l'enfant avec un OR de 1,1, IC95% [1,06-1,15] après exclusion des causes génétiques ou syndromiques [36] (NP3). Ces résultats doivent cependant être nuancés. En effet, la majorité des études (4/5) a identifié les déficits intellectuels via leurs codages dans des bases de données médico-administratives ; il ne s'agit donc pas d'une évaluation cognitive standardisée. Par ailleurs, 2 articles étaient des études cas-témoins avec un questionnaire sur le tabagisme pendant la grossesse administré aux mères lorsque leur enfant avait 10 à 15 ans, exposant ainsi à un fort risque de biais de mémorisation différentielle lorsque les enfants présentaient un déficit cognitif. Les enfants étaient inclus quel que soit leur âge gestationnel de naissance, comprenant donc les prématurés qui sont plus à risque de déficience cognitive que les enfants nés à terme. Enfin, la force d'association mise en évidence dans cette méta-analyse était faible (augmentation du risque de 10%) et aucun ajustement n'a été réalisé, en particulier sur le contexte socioéconomique, qui est un facteur de confusion important dans l'analyse des performances cognitives des enfants [37]. La littérature plus récente et les résultats de grandes cohortes non incluses dans la méta-analyse ont pour la plupart mis en évidence un lien entre le

Journal Pre-proof

tabagisme maternel pendant la grossesse et le devenir des enfants (résultats non ajustés), mais pas de façon constante, avec parfois une relation dose-effet [38–42].

Une étude a comparé le devenir cognitif d'enfants dont les mères avaient arrêté de fumer par rapport à ceux dont les mères avaient poursuivi leur consommation tabagique [43], à l'aide d'une cohorte prospective de plus de 900 femmes fumeuses incluses avant 18 semaines d'aménorrhées aux États-Unis. La consommation tabagique des mères était mesurée en début et en fin de grossesse à l'aide d'auto-questionnaires et de mesures biochimiques. Un sous-groupe de 360 enfants tirés au sort a bénéficié de tests psychométriques à l'âge de 3 ans (McCarthy Scales of Children's Abilities). Le quotient intellectuel (QI) moyen était significativement plus élevé chez les enfants dont les mères avaient cessé de fumer que chez ceux exposés au tabac pendant toute la grossesse (différence de 5 points entre les deux groupes avant ajustement, différence persistant après exclusion des enfants de petit poids de naissance et après ajustement sur des facteurs sociodémographiques).

Ce type d'analyse (impact de l'arrêt d'une exposition) est souvent utilisé afin d'étayer la possibilité d'un lien de causalité entre deux événements associés. Cet argument pourrait cependant être mis en défaut s'agissant de l'analyse du lien entre tabagisme pendant la grossesse et performances cognitives de l'enfant. En effet, plusieurs études, dont une réalisée en France sur les données de l'Enquête nationale périnatale 2016, ont mis en évidence des caractéristiques socioéconomiques très différentes entre les femmes poursuivant leur consommation tabagique et celles parvenant à diminuer leur consommation de tabac, voire à arrêter de fumer en début ou en cours de grossesse (niveau d'études maternel plus faible en particulier dans le groupe de femmes poursuivant la consommation tabagique pendant la grossesse) [1]. Par ailleurs, le pourcentage d'allaitement maternel (partiel ou exclusif) est plus faible chez les femmes ayant continué de fumer par rapport à celles ayant cessé leur consommation tabagique en cours de grossesse [44].

Journal Pre-proof

Le contexte socioéconomique, tant au niveau individuel qu'environnemental (indicateurs de défaveur sociale à l'échelle d'une zone géographique) et l'allaitement maternel, eux-mêmes fortement liés au devenir cognitif de l'enfant [37,45,46], sont des facteurs de confusion très probables dans l'association tabac - devenir cognitif. Dans certaines études, la prise en compte de ces facteurs de confusion élimine d'ailleurs l'association retrouvée avant ajustement entre l'exposition in utero au tabac et les performances cognitives de l'enfant [40], suggérant que le tabagisme pendant la grossesse pourrait davantage être un indicateur de vulnérabilité sociale plutôt qu'avoir un impact causal direct sur le devenir cognitif de l'enfant.

3.3.2. Troubles comportementaux

Plusieurs études ont évalué l'impact du tabagisme maternel sur les troubles du comportement chez l'enfant, que ce soit de façon globale (mesure par des échelles parentales telles que la 'Child Behavior Checklist' ou le 'Strengths and Difficulties Questionnaire' regroupant divers types de difficultés : troubles affectifs, troubles de l'humeur, anxiété, réaction d'opposition, troubles du sommeil, etc.), ou plus spécifiquement sur les troubles de l'attention / hyperactivité (TDAH).

3.3.2.1. Difficultés globales

Lorsque les troubles du comportement sont évalués de façon globale, et en l'absence d'ajustement sur le contexte familial, une association significative avec le tabagisme maternel est fréquemment retrouvée [47,48] (NP2). Une association est également retrouvée pour les troubles des conduites chez l'enfant et l'adolescent (OR=2,1, IC95% [1,7-2,5], méta-analyse de 25 études) [49] (NP3). En revanche, les analyses prenant en compte l'impact de l'environnement familial sont discordantes.

Quelques études ont tenté de prendre en compte à la fois le contexte familial et génétique en analysant des cohortes d'enfants élevés par leurs parents biologiques ou par des familles sans lien

Journal Pre-proof

génétique avec l'enfant (enfants issus de techniques de procréation médicalement assistée avec dons d'ovocytes ou adoptés à la naissance) ; elles ont abouti à des résultats contradictoires. En effet, l'association tabagisme maternel - troubles du comportement persistait dans les cohortes d'enfants sans lien génétique après ajustement sur le milieu socioéconomique dans l'étude de Gaysina et al. [47], alors que ce n'était pas le cas dans d'autres cohortes [50].

Parmi les études ne prenant pas en compte les facteurs génétiques, l'association disparaissait après ajustement sur le niveau d'études maternel, le niveau économique et les antécédents familiaux psychiatriques dans une étude prospective de plus de 4600 enfants [48], ou dans des études de fratries avec des expositions anténatales différentes selon les enfants (design d'étude comparable à un appariement sur le contexte génétique et environnemental) [51,52]. De plus, une association avec le tabagisme paternel était également retrouvée, avec une force d'association du même ordre de grandeur qu'en cas de tabagisme maternel [48]. Il ne semble pas y avoir non plus de relation dose-effet [51], ce qui n'est pas évocateur d'un lien de causalité entre l'exposition in utero au tabac et les troubles du comportement de l'enfant.

3.3.2.2. Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)

Une méta-analyse regroupant 20 études (15 cohortes et 5 études cas-témoins) et près de 3 millions de patients a conclu à une association entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de troubles de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant (OR ajusté 1,6, IC95% [1,4-1.8]), avec une relation dose-effet (sur 6 études, par rapport aux non-fumeuses, OR en cas de consommation de 1-10 cigarettes / jour = 1,5, IC95% [1,4-1,7] et pour 10 cigarettes / jour OR = 1,7, IC95% [1,5-2,0]) [53] (NP2). La force d'association était similaire entre les filles et les garçons. La plupart des études prenait en compte une mesure du niveau socioéconomique parental et les antécédents familiaux de TDAH, mais non le tabagisme du père ou l'exposition postnatale au tabac. Par ailleurs, la force d'association était plus forte dans les 5 études cas-

Journal Pre-proof

témoins (OR= 1,8, IC95% [1,6-2,2] par rapport aux 15 études de cohorte (OR = 1,3, IC95% [1,2-1,5], illustrant un probable biais de mémorisation dans les études interrogeant sur une exposition a posteriori. L'interprétation de ces résultats doit rester prudente car la mesure du critère de jugement (TDAH) variait selon les études, certains facteurs de confusion potentiels (facteurs environnementaux et génétiques) étaient peu ou pas pris en compte, et des arguments en faveur d'un biais de publication ont été retrouvés. De plus, l'absence d'association significative au sein de fratries dont les enfants étaient différemment exposés au tabagisme, semble indiquer qu'une grande partie de l'association est expliquée par d'autres facteurs génétiques ou environnementaux partagés au sein d'une fratrie [8,53–55].

3.3.3. Scolarisation / performances académiques

À l'image des paragraphes précédents concernant les déficits intellectuels et les troubles du comportement, la littérature explorant les performances scolaires des enfants selon leur exposition anténatale au tabac a abouti à des résultats contradictoires et est hétérogène quant à la prise en compte des différents facteurs de confusion [56]. De façon générale, les analyses sur l'ensemble de la population montrent des performances scolaires plus faibles chez les enfants de mères ayant fumé pendant leur grossesse (échelles de mesure hétérogènes, évaluation dans différents domaines entre 7 et 16 ans selon les études) ; ces différences persistent après ajustement sur des caractéristiques socioéconomiques [51,57–59] (NP3). Une relation dose-effet est parfois mise en évidence [51,57]. Cependant, ce résultat n'était pas confirmé dans plusieurs cohortes comparant des fratries exposées différemment au tabac in utero [51,57,60,61] (NP2).

Au total, les analyses non ajustées retrouvent chez l'enfant une association significative entre l'exposition au tabac in utero et le quotient intellectuel ou les déficits cognitifs (NP3), les troubles du comportement et en particulier des troubles de déficit de l'attention /

Journal Pre-proof

hyperactivité (NP2) et les performances scolaires (NP3). Ces résultats reflètent en partie les différences non mesurées entre les femmes fumeuses poursuivant leur consommation tabagique pendant leur grossesse et les femmes non fumeuses. Différentes stratégies de prise en compte de l'environnement familial suggèrent également qu'une partie de ces associations pourrait être expliquée par des facteurs génétiques et environnementaux autres.

3.4. Complications métaboliques

3.4.1. Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité de l'enfant constituent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Des estimations récentes de prévalence ont été réalisées à partir de plus de 2000 études en population disponibles dans la littérature, regroupant plus de 30 millions d'enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans entre 1975 et 2016 [62]. Le surpoids était défini par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre +1 et +2 DS et l'obésité par un IMC supérieur à +2 DS sur les courbes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En 2016, le taux d'obésité était évalué à 5,6% (IC95% [4,8-6,5]) chez les filles de 5 à 19 ans (soit environ 50 millions de filles dans le monde) et de 7,8% (IC95% [6,7-9,1]) chez les garçons (74 millions dans le monde), avec de grandes variations régionales. Les taux d'obésité de l'enfant dépassaient 20 à 30% dans certaines régions. Ces taux étaient environ 8 fois plus élevés qu'en 1975. L'obésité est associée à de multiples conséquences délétères sur la santé physique et psychique de l'enfant. L'identification de déterminants précoces modifiables du surpoids et de l'obésité est donc cruciale afin d'orienter au mieux les actions de santé publique.

Journal Pre-proof

Une méta-analyse récente a analysé le lien entre tabagisme pendant la grossesse et surpoids / obésité de l'enfant [63]. Ont été incluses 39 études (dont 26 cohortes) publiées avant 2015, regroupant près de 240 000 enfants et adolescents nés à terme, issus de grossesses uniques sans complications métaboliques (diabète gestationnel en particulier), âgés de 2 à 18 ans et provenant de zones géographiques variées. Selon les études, les prévalences du tabagisme maternel variaient entre 5% et 51% ; ceux du surpoids (respectivement obésité) de l'enfant allaient de 6% à 42% (respectivement 2% à 17%) (définitions variables). Les résultats non ajustés de cette méta-analyse retrouvaient une association significative entre le tabagisme pendant la grossesse et le surpoids (OR=1,4, IC95% [1,3-1,6], 28 études) et l'obésité chez l'enfant (OR=1,8, IC95% [1,6-2,0], 15 études). Les résultats ajustés étaient similaires : OR=1,4, IC95% [1,3-1,5] (31 études) pour le surpoids et OR=1,5, IC95% [1,4-1,7] (16 études) pour l'obésité. Les facteurs d'ajustement variaient selon les études mais incluaient le plus souvent une mesure du niveau d'éducation parental et du niveau socioéconomique, ainsi que l'allaitement maternel (NP2).

Le lien entre tabagisme maternel pendant la grossesse et obésité est difficile à analyser. Les nouveau-nés de mères fumeuses ont un poids de naissance moyen plus faible que ceux de mères non fumeuses [64]. Ces deux populations semblent par ailleurs avoir des trajectoires de croissance pondérale différentes au cours des premiers mois de vie, en particulier pour le gain pondéral moyen, l'IMC au pic de corpulence et l'âge au rebond d'adiposité [65,66]. Ce résultat est à confirmer, d'autant qu'il est nécessaire de mieux préciser le rôle d'autres facteurs environnementaux tels que le contexte socioéconomique et le mode de vie familial (allaitement, tabagisme passif, habitudes alimentaires etc.) [67].

Plusieurs arguments sont cependant en faveur d'un lien de causalité :

- une relation dose-effet a été retrouvée dans une méta-analyse sur données individuelles ayant inclus 16 études et près de 240 000 enfants âgés de plus de 5 ans (8 pays représentés) [68]. Dans

Journal Pre-proof

l'ensemble de la population analysée, le taux de tabagisme pendant la grossesse était de 22% et celui de surpoids ou d'obésité chez les enfants de 18% (chez les fumeuses : nombre moyen de cigarettes fumées par jour = 11). Lorsque le tabagisme pendant la grossesse était analysé en variable dichotomique (oui/non), les résultats étaient très proches de ceux de la méta-analyse détaillée précédemment [63] et la force d'association était du même ordre de grandeur chez les filles et chez les garçons. En analyse quantitative (nombre de cigarettes fumées quotidiennement, variable continue), le risque de surpoids / obésité chez l'enfant augmentait de façon linéaire pour des consommations allant de 1 à 10-15 cigarettes / jour (augmentation du risque d'environ 3% par cigarette quotidienne supplémentaire OR = 1,03, IC95% [1,02–1,03], ajusté sur l'IMC maternel, le niveau d'études maternel et l'allaitement), avec un effet seuil pour des consommations plus importantes (NP2) ;

- quelques études ont tenté de faire la part entre l'impact de l'exposition in utero au tabagisme maternel et celui du tabagisme passif postnatal. Ainsi, l'impact du tabagisme passif postnatal seul (père fumeur, mère non fumeuse) était plus faible que l'impact combiné du tabagisme anté- et postnatal dans une méta-analyse de 12 études publiées avant 2013 incluant plus de 100 000 dyades mères-enfants [69] : OR pour le surpoids chez l'enfant (respectivement obésité) = 1,3, IC95% [1,2-1,4] (respectivement 1,6, IC95% [1,4-1,9]) en cas de tabagisme maternel, et 1,1, IC95% [1,0-1,6] (respectivement 1,2, IC95% [1,1-1,4]) en cas de tabagisme paternel uniquement (NP2). Enfin, une cohorte récente avec recueil prospectif de la consommation tabagique et évaluation de l'IMC de l'enfant à 5,5 ans a analysé 5800 familles avec au moins 2 enfants nés entre 1997 et 2005 [70]. Parmi celles-ci, le statut tabagique de la mère avait changé entre les grossesses pour plus de 600 fratries. Le taux de tabagisme maternel était de 25%, celui d'obésité à 5 ans de 5%. Les IMC des enfants consécutifs d'une même fratrie ont été comparés selon l'évolution du statut tabagique de leur mère entre les grossesses (groupe de référence : enfants dont les mères n'avaient jamais fumé). Lorsque les mères avaient débuté une consommation

Journal Pre-proof

tabagique entre deux grossesses, l'IMC du 2ème enfant était significativement plus élevé à 5,5 ans (+0,2 DS, IC95% [0,01-0,4]) que celui de leur aîné au même âge (NP3). Ce type d'analyse permet de prendre en compte une partie des déterminants familiaux de l'obésité, qu'ils soient sociaux, environnementaux ou génétiques, et étaie l'hypothèse d'un lien de causalité entre tabagisme maternel et surpoids chez l'enfant ;

- parmi les hypothèses physiopathologiques en faveur d'un impact direct des métabolites du tabac sur la trajectoire pondérale de l'enfant, citons leurs effets potentiels sur la régulation de l'appétit et de la satiété par l'hypothalamus ; des différences observées dans la méthylation de l'ADN et dans l'expression de nombreux gènes chez les nouveau-nés de mères fumeuses par rapport aux non-fumeuses [71] ; ou encore l'impact du tabac sur les taux hormonaux du fœtus (diminution des taux d'IGF-1 au sang de cordon chez les nouveau-nés de mères ayant eu une consommation tabagique pendant la grossesse par rapport aux nouveau-nés de mère non ou ex-fumeuses dans 2 cohortes prospectives de 250 et 1000 femmes) [72,73]. Cependant, il n'y avait pas de différences constatées dans ces deux études s'agissant d'autres hormones, en particulier pour la leptine, l'insuline et l'adiponectine.

Au total, une association entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de surpoids et d'obésité chez l'enfant a été retrouvée dans de nombreuses études (NP2). Il reste difficile malgré tout d'écarter totalement la possibilité d'un biais de confusion résiduel, lié notamment aux autres facteurs génétiques, environnementaux et socio-économiques.

3.4.2. Diabète de type 1

Dix études publiées avant 2018 ont été incluses dans une méta-analyse concernant l'association entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de diabète de type 1 chez l'enfant ; ces études provenaient principalement de pays européens. Une association négative a été retrouvée

Journal Pre-proof

(OR=0,8, IC95% [0,7-0,9]), et persistait après ajustement ainsi que dans l'analyse restreinte aux données de cohorte (NP3) [74]. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'explication physiopathologique claire de ce phénomène [74].

Au total, la consommation de tabac pendant la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de diabète de type 1 chez l'enfant (NP3).

3.4.3. Diabète de type 2

Le petit poids de naissance et le retard de croissance intra-utérin sont associés au risque de syndrome métabolique et de diabète de type 2 à l'âge adulte [75,76]. L'exposition *I* au tabac, par ce mécanisme ou par d'autres effets métaboliques, pourrait donc l'être également.

Quelques cohortes se sont intéressées à cette question mais leurs résultats sont contradictoires. Ainsi, la British National Child Development Study (suivi à 33 ans d'une cohorte de près de 5000 personnes nées en 1958 en Angleterre) [77], la Nurses' Health Study II (cohorte de près de 35 000 femmes nées entre 1947 et 1964 aux États-Unis) [78] et la Child Health and Development Studies Pregnancy Cohort (1800 femmes nées entre 1959 et 1967 en Californie et suivies à l'âge de 44 - 54 ans) [79] ont retrouvé des associations significatives entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et le risque de diabète de type 2 à la génération suivante, avec des OR allant de 1,3 à 5 (NP3). Cependant, l'ajustement sur certains facteurs de confusion potentiels (en particulier l'IMC à l'âge adulte) faisait nettement diminuer la force des associations et il n'y avait pas de relation dose-effet très claire [78]. De plus, des associations significatives avec le tabagisme paternel pendant la grossesse étaient également retrouvées, avec des forces d'association du même ordre de grandeur [78] ou un peu moindre qu'avec le tabagisme maternel [79]. D'autres études n'ont pas retrouvé d'association significative [80]. Enfin, deux des études citées précédemment ont été sélectionnées dans une méta-analyse récente (5 études) ne retrouvant

Journal Pre-proof

pas d'association entre le tabagisme maternel et le diabète de type 2 à l'âge adulte, avant (OR= 1,1, IC95 % [0,8-1,5]) ou après ajustement (OR=1,1, IC95 % [0,9-1,3]) (NP3). Ces éléments suggèrent qu'une grande partie de l'association n'est pas directement liée à l'exposition in utero, mais est expliquée par des facteurs familiaux (génétique, milieu socioéconomique) et environnementaux communs (mode de vie, etc.) [7].

Au total, il ne semble pas y avoir d'association entre l'exposition in utero au tabagisme et le risque de diabète de type 2 (NP3). Une telle association, si elle existait, serait toutefois très difficile à démontrer du fait de l'écart temporel entre l'exposition et la pathologie mesurée ainsi que de par le nombre de facteurs de confusions potentiels.

3.4.4. Hypertension artérielle

L'association entre exposition in utero au tabac et hypertension artérielle (HTA) a été moins étudiée. Comme pour le diabète de type 2, une telle association pourrait être médiée par le petit poids de naissance / retard de croissance intra-utérin ou dans une plus faible mesure par la prématurité, eux-mêmes facteurs de risque d'hypertension artérielle (HTA) dans l'enfance et à l'âge adulte [81,82].

Chez l'enfant, une méta-analyse de 9 études a retrouvé une augmentation significative de la pression artérielle systolique de l'enfant en cas de tabagisme maternel, mais avec une taille d'effet très modeste (différence de pression artérielle moyenne inférieure à 1 mm Hg entre les groupes) dont l'impact clinique est négligeable [83] (NP3). De plus, des différences méthodologiques, en particulier sur l'âge à la mesure de la pression artérielle, compliquent la comparaison entre les études pédiatriques.

Chez l'adulte, une méta-analyse de 3 études (120 000 patients au total) ne retrouvait pas d'association entre exposition in utero au tabagisme et HTA à l'âge adulte (OR non ajusté = 1,0,

Journal Pre-proof

IC95% [0,8-1,7], OR ajusté = 1,2, IC95% [0,9-1,5] [83] (NP3). De plus, les valeurs moyennes de pression artérielles systoliques n'étaient pas statistiquement différentes entre les adultes ayant été exposés ou non au tabac in utero.

Au total, il semble y avoir une augmentation très modeste de la pression artérielle systolique chez l'enfant exposé in utero (NP3). Cette relation n'a pas été montrée à l'âge l'adulte (NP3).

3.5. Cancers

Les déterminants environnementaux précoces des cancers de l'enfant, à de rares exceptions près, sont mal connus. L'impact de l'exposition périnatale au tabac a été beaucoup étudié du fait du potentiel carcinogène avéré du tabagisme actif et passif chez l'adulte, et du passage de la nicotine et de différents composants carcinogènes de la fumée du tabac par la barrière placentaire [85].

Une première méta-analyse en 2000 (12 études) retrouvait un excès de risque global de cancer chez l'enfant en cas de tabagisme maternel en cours de grossesse (RR 1,1, IC95% [1,03-1,2]) [86].

Plus récemment, une autre méta-analyse a inclus 62 études publiées entre 1980 et 2015 concernant l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse (quels que soient le terme et l'intensité de la consommation) et les différents cancers de l'enfant (critère d'inclusion : âge < 20 ans) [87]. Il s'agissait pour la grande majorité d'études cas-témoins (59/62 études), les événements étudiés étant rares. Une association significative a été retrouvée entre le tabagisme pendant la grossesse et les tumeurs cérébrales ou du système nerveux central chez l'enfant (OR=1,1, IC95 % [1,02-1,2], 22 études comprenant plus de 6000 cas au total) (NP3), en particulier les neuroblastomes (5 études), sans qu'une relation dose-effet ne soit clairement

Journal Pre-proof

montrée. De même, une association a été retrouvée avec les lymphomes (OR=1,2, IC95 % [1,05-1,4], 6 études, plus de 1000 cas au total) (NP3). Dans les analyses de sous-groupes, l'association persistait pour les lymphomes non hodgkiniens, mais pas pour les lymphomes de Hodgkin [87]. Aucune association significative n'a été retrouvée entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et les leucémies de l'enfant (OR=0,9, IC95% [0,8-1,0], 22 études, plus de 14000 cas au total), qu'il s'agisse des leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes [87], confirmant les résultats d'études précédentes [88] (NP3). Il n'y avait pas non plus d'association pour les cancers du rein, du foie, des cellules germinales, des os ou des tissus mous. Cependant, le nombre de sujets inclus dans ces dernières analyses était restreint (effectifs de 600 cas au maximum) et les conclusions doivent rester prudentes (NP3) [87].

La force des associations dans les études rétrospectives cas-témoins étaient généralement plus importante que dans les cohortes. Ceci peut s'expliquer en partie par des effectifs souvent plus faibles dans les études cas-témoins en comparaison aux cohortes sur bases de données médico-administratives, mais pourrait également suggérer l'existence d'un potentiel biais de mesure (biais de mémorisation). Ce biais différentiel est moindre dans les cohortes, car l'exposition (tabagisme déclaré par la femme) est recueillie avant le diagnostic de pathologie maligne chez l'enfant.

Au total, le tabagisme maternel pendant la grossesse semble être associé à un excès de risque de tumeurs du système nerveux central (neuroblastomes), mais pas de leucémies (NP3).

3.6. Fertilité féminine et masculine

Des données animales ont mis en évidence une diminution de la fertilité des animaux exposés in utero au tabac, qu'il s'agisse des mâles (diminution de la concentration de spermatozoïdes dans le

Journal Pre-proof

sperme) ou des femelles (diminution du nombre de follicules à la naissance et à l'âge adulte, augmentation du délai à la conception et portées moins nombreuses).

Chez la femme, l'âge aux premières règles est plus bas en cas d'exposition in utero par rapport aux femmes non exposées (méta-analyse de 14 études) [89] (NP2). Cette différence, d'environ 1 mois, était statistiquement significative bien que son impact clinique soit discutable. D'autres études ont mis en évidence chez les fœtus féminins exposés au tabac une diminution du nombre de cellules germinales dans les gonades embryonnaires [90] et des modifications des profils d'expression de gènes impliqués dans le développement gonadique [91] (NP3). Enfin, des différences dans les profils hormonaux (taux de testostérone et de DHEA notamment) ont été observées chez les femmes parvenues à l'âge adulte exposées ou non in utero [92] (NP3).

En ce qui concerne les hommes exposés in utero, quelques études ont retrouvé une diminution de la concentration de spermatozoïdes dans le sperme [93] ou une augmentation du risque d'oligozoospermie [94], en particulier en cas de tabagisme maternel important (> 10 cigarettes / jour pendant la grossesse) (NP3).

Une étude réalisée au Danemark a par ailleurs identifié une diminution du nombre de grossesses dans les couples (parents inclus dans l'étude entre 20 et 35 ans et suivis sur une durée de 6 mois) lorsque l'homme avait été exposé au tabac in utero (OR = 0,68, IC95 % [0,48-0,97] par rapport aux hommes non exposés), et dans une moindre mesure lorsque la femme avait été exposée in utero, qu'elle soit fumeuse à l'âge adulte (OR = 0,53, IC95 % [0,31-0,91] par rapport aux femmes fumeuses non exposées in utero) ou non (OR = 0,70, IC95% [0,48-1,03] par rapport aux femmes non fumeuses et non exposées in utero) [95] (NP3).

Au total, le tabagisme maternel pendant la grossesse a probablement un impact sur la fertilité de l'enfant à naître (NP3).

Journal Pre-proof

3.7. Consommation tabagique à la génération suivante

Plusieurs études ont analysé le lien entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et la consommation tabagique ultérieure des enfants nés de ces grossesses. Par rapport aux enfants non exposés, ceux issus de mères ayant fumé pendant leur grossesse ont davantage de risque d'initiation précoce au tabagisme (risque d'expérimentation avant l'âge de 10 ans multiplié par 5 dans une cohorte prospective de 600 enfants aux États-Unis [96] (NP2), et de consommation tabagique régulière à l'âge adulte [97,98] (NP2), avec une relation dose-effet selon l'intensité de l'exposition in utero [97] (NP3). Par ailleurs, l'évolution vers une consommation tabagique quotidienne semble plus précoce [99] et ces enfants présentent plus fréquemment des symptômes de dépendance ou de sevrage (NP2). Ainsi, dans une cohorte prospective australienne de 2500 enfants évalués à 21 ans, les enfants issus de mères fumeuses pendant leur grossesse avaient 1,5 fois plus de risque de dépendance à la nicotine que les enfants n'ayant pas été exposés in utero [100]. Enfin, les femmes exposées in utero au tabagisme de leur mère sont plus à risque de fumer à leur tour pendant leur grossesse que les femmes dont la mère n'avait pas fumé. Par exemple, dans une cohorte prospective en population aux États-Unis, sur la période 1984-2013, le risque relatif de tabagisme pendant la grossesse était de 1,8, IC 95 % [1,7-1,9] en cas d'exposition in utero par rapport aux femmes non exposées, et ce après ajustement sur différents facteurs de confusion [101].

Des hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour expliquer ce phénomène, dont un impact direct potentiel de la nicotine sur le système nerveux central du fœtus en développement, en particulier sur le système dopaminergique et les circuits neurologiques de la récompense, qui pourraient entraîner une prédisposition à de futures addictions [102]. Une telle relation causale directe n'a cependant pas pu être démontrée dans les études de fratries exposées de façon différentielle au tabagisme in utero [103] et il est probable qu'une partie de la relation entre

Journal Pre-proof

l'exposition in utero et le tabagisme ultérieur de l'enfant soit expliquée par des facteurs génétiques et/ou d'environnement familial. Néanmoins, ces résultats sont importants en termes de santé publique, car la lutte contre le tabagisme pendant la grossesse pourrait permettre de diminuer l'incidence des effets négatifs sur la génération suivante.

Au total, les enfants issus de mères ayant fumé pendant leur grossesse ont eux-mêmes davantage de risques de consommation tabagique, de dépendance à la nicotine et d'initiation précoce au tabac (NP2).

3.8. Effets transgénérationnels

Les mécanismes expliquant l'impact du tabagisme pendant la grossesse sur l'enfant à naître sont encore mal connus. Pour certains effets à long terme, une toxicité directe des composants du tabac sur le fœtus est envisagée. Le rôle des modifications épigénétiques sur le génome fœtal provoquées par l'exposition au tabac est également largement évoqué, en particulier en ce qui concerne la méthylation de l'ADN fœtal. Une méta-analyse a ainsi dénombré des profils de méthylation de l'ADN différents entre les nouveau-nés exposés et non exposés in utero pour plusieurs milliers de loci génétiques [71] (NP2). Il semble que ces modifications de méthylation de l'ADN soient tissu-spécifiques, qu'elles diffèrent selon le sexe de l'enfant [104], et qu'elles n'apparaissent qu'en cas d'exposition prolongée pendant la grossesse [105]. Actuellement, on ne sait pas si ces modifications épigénétiques persistent dans la durée (ce type d'analyse nécessiterait un suivi longitudinal de personnes exposées in utero, de la naissance à l'âge adulte, avec des mesures répétées de leurs profils génétiques / épigénétiques) ni si elles sont héritables aux générations suivantes [104].

Quelques résultats épidémiologiques suggèrent cependant un effet potentiel sur la 2ème génération. Les plus convaincants concernent les effets respiratoires. En effet, le tabagisme de la grand-mère pendant la grossesse semble associé à l'asthme des petits-enfants, et ce,

Journal Pre-proof

indépendamment du tabagisme pendant la grossesse de la mère de l'enfant (OR allant de 1,2 à 2 selon les études) [106–108] (NP3). Ce résultat n'a cependant pas été retrouvé dans une autre étude [109].

Au total, l'effet transgénérationnel du tabagisme pendant la grossesse le mieux documenté est une augmentation du risque d'asthme chez les petits-enfants (NP4). Les mécanismes pourraient passer par des modifications épigénétiques, mais restent pour l'essentiel mal connus.

4. Conclusion

Outre les conséquences obstétricales du tabagisme pendant la grossesse, ce dernier est associé à de nombreux effets délétères chez l'enfant. Il existe un lien entre exposition in utero et risque de mort inattendue du nourrisson, d'infection et de troubles respiratoires, de complications métaboliques, de certains cancers voire de troubles neuro-développementaux et de consommation de tabac à l'âge adulte.

D'un point de vue de santé publique, ces résultats soulignent l'importance de la prévention du tabagisme chez les femmes en âge de procréer, du dépistage et du soutien au sevrage tabagique avant et pendant la grossesse. Une meilleure information des professionnels de santé et du grand public sur les conséquences du tabagisme sur l'enfant à naître semble nécessaire.

Les mécanismes et les liens de causalité directe restent difficiles à mettre en évidence. Les effets du tabagisme pendant la grossesse sont probablement liés en partie à la toxicité directe de certains composants de la fumée du tabac sur le fœtus et aux modifications épigénétiques qu'ils entraînent. Pour autant, il est très probable que des facteurs de confusion non mesurés jouent également un rôle dans les associations épidémiologiques entre l'exposition in utero et le devenir des enfants : tabagisme passif pendant l'enfance (lui-même associé à différents événements de santé chez l'enfant [110]), facteurs génétiques et environnementaux partagés au sein de la famille.

Journal Pre-proof

L'analyse des conséquences à long terme du tabagisme anténatal devra être confirmée par d'autres études, qui s'appuient nécessairement sur des données de cohortes de naissance de grande ampleur et avec des durées de suivi prolongées. En effet, certains événements sont rares (cancers par exemple) ou se manifestent à l'âge adulte. De plus, le recueil prospectif de l'exposition est fondamental pour limiter les biais de mesure.

Conflits d'intérêts en lien avec cet article : non

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Références

1. Demiguel V, Blondel B, Bonnet C, Andler R, Saurel-Cubizolles MJ, Regnault N. Evolution de la consommation de tabac à l'occasion d'une grossesse en France en 2016. Bull Epidemiol Hebd. 2018; http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/35-36/2018_35-36_2.html
2. EURO-PERISTAT Project, European perinatal health report. The health of pregnant women and babies in Europe in 2010. http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.htm
3. Drake P, Driscoll AK, Mathews TJ. Cigarette Smoking During Pregnancy: United States, 2016. NCHS Data Brief. 2018;(305):1–8.
4. Machado J de B, Chatkin JM, Zimmer AR, Goulart APS, Thiesen FV. Cotinine and polycyclic aromatic hydrocarbons levels in the amniotic fluid and fetal cord at birth and in the urine from pregnant smokers. PloS One. 2014;9(12):e116293.
5. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. Am J Prev Med. 2010;39(1):45–52.
6. Diguisto C, Conséquences du tabagisme actif chez la femme enceinte
7. Chang C-H, Chuang L-M. Fetal exposure to parental smoking and the risk of type 2 diabetes: Are lifestyle-related factors more important? J Diabetes Investig. 2016;7(4):472–5.
8. Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P, et al. Smoking in Pregnancy and Child ADHD. Pediatrics. 2017;139(2).
9. Institut National de Veille Sanitaire. Les morts inattendues des nourrissons de moins de 2 ans. Enquête nationale 2007-2009. http://invs.santepubliquefrance.fr/ publications/2011/morts_nourrissons/morts_inattendues_nourrissons.pdf
10. Fleming PJ, Blair PS, Pease A. Sudden unexpected death in infancy: aetiology, pathophysiology, epidemiology and prevention in 2015. Arch Dis Child. 2015;100(10):984–8.
11. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. Rev Environ Health. 2006;21(2):81–103.
12. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. Leg Med. 2013;15(3):115–21.
13. Anderson TM, Lavista Ferres JM, Ren SY, Moon RY, Goldstein RD, Ramirez J-M, et al. Maternal Smoking Before and During Pregnancy and the Risk of Sudden Unexpected Infant Death. Pediatrics. 2019;143(4).
14. Fifer WP, Fingers ST, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM. Effects of alcohol and smoking during pregnancy on infant autonomic control. Dev Psychobiol. 2009;51(3):234–42.
15. Lavezzi AM, Ferrero S, Roncati L, Piscioli F, Matturri L, Pusiol T. Nicotinic Receptor Abnormalities in the Cerebellar Cortex of Sudden Unexplained Fetal and Infant Death Victims-Possible Correlation With Maternal Smoking. ASN Neuro. 2017;9(4):1759091417720582.
16. Rossor T, Ali K, Bhat R, Trenear R, Rafferty G, Greenough A. The effects of sleeping position, maternal smoking and substance misuse on the ventilatory response to hypoxia in the newborn period. Pediatr Res. 2018;84(3):411–8.
17. Friedmann I, Dahdouh EM, Kugler P, Mimran G, Balayla J. Maternal and obstetrical predictors of sudden infant death syndrome (SIDS). J Matern-Fetal Neonatal Med. 2017;30(19):2315–23.

Journal Pre-proof

18. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. Paediatr Respir Rev. 2017;21:27–33.
19. Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. Int J Environ Res Public Health. 2011;8(3):875–98.
20. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. Eur Respir J. 1997;10(8):1774–9.
21. Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(3):700–5.
22. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. Am J Respir Crit Care Med. 2006 1;173(11):1255–63.
23. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):429–36.
24. Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, Najman JM, Williams GM, O'Callaghan MJ. Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. Thorax. 2009;64(9):810–4.
25. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. Am J Respir Crit Care Med. 2014 15;189(4):401–7.
26. Cunningham J, Dockery DW, Speizer FE. Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. Am J Epidemiol. 1994 15;139(12):1139–52.
27. Turner S, Fielding S, Mullane D, Cox DW, Goldblatt J, Landau L, et al. A longitudinal study of lung function from 1 month to 18 years of age. Thorax. 2014;69(11):1015–20.
28. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2011 10;12:5.
29. Håberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. Am J Epidemiol. 2007 15;166(6):679–86.
30. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Steegers EAP, Mackenbach JP, de Jongste JC, et al. Maternal smoking in prenatal and early postnatal life and the risk of respiratory tract infections in infancy. The Generation R study. Eur J Epidemiol. 2008;23(8):547–55.
31. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, Standl M, Pershagen G, Bauer C-P, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project. Environ Health Perspect. 2018 12;126(4):047005.
32. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. Am J Respir Crit Care Med. 2012 15;186(10):1037–43.
33. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;129(4):735–44.
34. 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):353–62.

Journal Pre-proof

35. Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. Acta Paediatr. 2015;104(1):12–8.
36. Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2016;11(4):e0153655.
37. Durkin MS, Yeargin-Allsopp M. Socioeconomic Status and Pediatric Neurologic Disorders: Current Evidence. Semin Pediatr Neurol. 2018;27:16–25.
38. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(1):24–41.
39. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Ligocka D, Mikolajewska K, Mirabella F, et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure during Pregnancy and Child Neurodevelopment. Int J Environ Res Public Health. 2017 17;14(7).
40. Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Paneth-Pollak R. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. Int J Epidemiol. 2005;34(5):1047–53.
41. Strøm M, Mortensen EL, Kesmodel US, Halldorsson T, Olsen J, Olsen SF. Is breast feeding associated with offspring IQ at age 5? Findings from prospective cohort: Lifestyle During Pregnancy Study. BMJ Open. 2019 30;9(5):e023134.
42. Batty GD, Der G, Deary IJ. Effect of maternal smoking during pregnancy on offspring's cognitive ability: empirical evidence for complete confounding in the US national longitudinal survey of youth. Pediatrics. 2006;118(3):943–50.
43. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three. Int J Epidemiol. 1990;19(1):72–7.
44. Bonet M, Marchand L, Kaminski M, Fohran A, Betoko A, Charles M-A, et al. Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French "EDEN mother-child" cohort. Matern Child Health J. 2013;17(4):714–22.
45. Delobel-Ayoub M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Maffre T, Raynaud J-P, Delpierre C, et al. Socioeconomic Disparities and Prevalence of Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disability. PloS One. 2015;10(11):e0141964.
46. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015;104(467):14–9.
47. Gaysina D, Fergusson DM, Leve LD, Horwood J, Reiss D, Shaw DS, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. JAMA Psychiatry. 2013;70(9):956–63.
48. Roza SJ, Verhulst FC, Jaddoe VWV, Steegers EAP, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal smoking during pregnancy and child behaviour problems: the Generation R Study. Int J Epidemiol. 2009;38(3):680–9.
49. Ruisch IH, Dietrich A, Glennon JC, Buitelaar JK, Hoekstra PJ. Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2018;84:325–36.
50. Rice F, Harold GT, Boivin J, Hay DF, van den Bree M, Thapar A. Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. Proc Natl Acad Sci USA. 2009 17;106(7):2464–7.
51. Gilman SE, Gardener H, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? Am J Epidemiol. 2008 1;168(5):522–31.
52. D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, Harden KP, Rathouz PJ, et al. Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: an exploration of genetic and environmental confounds. Dev Psychopathol. 2008;20(1):139–64.

Journal Pre-proof

53. Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, et al. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1).
54. Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC, Palmer RHC, Smith TF, Todorov A, et al. Smoking during pregnancy and ADHD risk: A genetically informed, multiple-rater approach. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. 2016;171(7):971–81.
55. Obel C, Zhu JL, Olsen J, Breining S, Li J, Grønborg TK, et al. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(4):532–7.
56. Kristjansson AL, Thomas S, Lilly CL, Thorisdottir IE, Allegrante JP, Sigfusdottir ID. Maternal smoking during pregnancy and academic achievement of offspring over time: A registry data-based cohort study. Prev Med. 2018;113:74–9.
57. Lambe M, Hultman C, Torrång A, Maccabe J, Cnattingius S. Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15. Epidemiol. 2006;17(5):524–30.
58. Martin RP, Dombrowski SC, Mullis C, Wisenbaker J, Huttunen MO. Smoking during pregnancy: association with childhood temperament, behavior, and academic performance. J Pediatr Psychol. 2006;31(5):490–500.
59. O'Callaghan FV, Al Mamun A, O'Callaghan M, Alati R, Williams GM, Najman JM. Is smoking in pregnancy an independent predictor of academic difficulties at 14years of age? A birth cohort study. Early Hum Dev. 2010;86(2):71–6.
60. D'Onofrio BM, Singh AL, Iliadou A, Lambe M, Hultman CM, Neiderhiser JM, et al. A quasi-experimental study of maternal smoking during pregnancy and offspring academic achievement. Child Dev. 2010;81(1):80–100.
61. Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Larsson H, Lichtenstein P. Maternal smoking during pregnancy and adverse outcomes in offspring: genetic and environmental sources of covariance. Behav Genet. 2014;44(5):456–67.
62. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017 16;390(10113):2627–42.
63. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. J Epidemiol Community Health. 2017;71(2):162–73.
64. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2018 13;18(1):1372.
65. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. Int J Obes 2005. 2006;30(4):610–7.
66. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Li L-J, Kleinman K, Coull BA, Gold DR, et al. Pre-, Perinatal, and Parental Predictors of Body Mass Index Trajectory Milestones. J Pediatr. 2018;201:69-77.e8.
67. Shenassa ED. Maternal Smoking during Pregnancy and Offspring Weight Gain: a Consideration of Competing Explanations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(5):409–11.
68. Albers L, Sobotzki C, Kuß O, Ajslev T, Batista RF, 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. 2018;42(7):1249–64.

Journal Pre-proof

69. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen Y-C, 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;43(5):1593–606.
70. Aucott L, Bhattacharya S, McNeill G, Turner S. Differences in Body Mass Index between Siblings Who Are Discordant for Exposure to Antenatal Maternal Smoking. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(5):402–8.
71. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. Am J Hum Genet. 2016 7;98(4):680–96.
72. Fang F, Luo Z-C, Dejemli A, Delvin E, Zhang J. Maternal Smoking and Metabolic Health Biomarkers in Newborns. PloS One. 2015;10(11):e0143660.
73. Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Rokoff LB, Hivert M-F, Mantzoros CS, Oken E. Associations of maternal prenatal smoking with umbilical cord blood hormones: the Project Viva cohort. Metabolism. 2017;72:18–26.
74. Hidayat K, Zou S-Y, Shi B-M. The influence of maternal body mass index, maternal diabetes mellitus, and maternal smoking during pregnancy on the risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus in the offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Obes Rev. 2019 15;
75. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. JAMA. 2008 24;300(24):2886–97.
76. Zhao H, Song A, Zhang Y, Zhen Y, Song G, Ma H. The association between birth weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Endocr J. 2018 27;65(9):923–33.
77. Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. BMJ. 2002 5;324(7328):26–7.
78. Jaddoe VWV, de Jonge LL, van Dam RM, Willett WC, Harris H, Stampfer MJ, et al. Fetal exposure to parental smoking and the risk of type 2 diabetes in adult women. Diabetes Care. 2014;37(11):2966–73.
79. La Merrill MA, Cirillo PM, Krigbaum NY, Cohn BA. The impact of prenatal parental tobacco smoking on risk of diabetes mellitus in middle-aged women. J Dev Orig Health Dis. 2015;6(3):242–9.
80. Han TS, Hart CL, Haig C, Logue J, Upton MN, Watt GCM, et al. Contributions of maternal and paternal adiposity and smoking to adult offspring adiposity and cardiovascular risk: the Midspan Family Study. BMJ Open. 2015 2;5(11):e007682.
81. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. J Hypertens. 2000;18(7):815–31.
82. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. Hypertension. 2012;59(2):226–34.
83. Brion M-JA, Leary SD, Lawlor DA, Smith GD, Ness AR. Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: a review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking. Pediatr Res. 2008;63(6):593–8.
84. Kataria Y, Gaewsky L, Ellervik C. Prenatal smoking exposure and cardio-metabolic risk factors in adulthood: a general population study and a meta-analysis. Int J Obes 2005. 2019;43(4):763–73.
85. Mohammadi S, Domeno C, Nerin I, Aznar M, Samper P, Khayatian G, et al. Toxic compounds from tobacco in placenta samples analyzed by UPLC-QTOF-MS. J Pharm Biomed Anal. 2017 25;145:331–8.

Journal Pre-proof

86. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. Environ Health Perspect. 2000;108(1):73–82.
87. Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, Gissler M, Surcel H-M, Hänninen O. Maternal Smoking and the Risk of Cancer in Early Life - A Meta-Analysis. PloS One. 2016;11(11):e0165040.
88. Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas A-D, Polychronopoulou S, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(3):344–51.
89. Yermachenko A, Dvornyk V. A meta-analysis provides evidence that prenatal smoking exposure decreases age at menarche. Reprod Toxicol. 2015;58:222–8.
90. Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW, Skouby SO, Sørensen KP, Andersen CY, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. Hum Reprod. 2010;25(11):2755–61.
91. Fowler PA, Childs AJ, Courant F, MacKenzie A, Rhind SM, Antignac J-P, et al. In utero exposure to cigarette smoke dysregulates human fetal ovarian developmental signalling. Hum Reprod. 2014;29(7):1471–89.
92. Ernst A, Kristensen SL, Toft G, Thulstrup AM, Håkonsen LB, Olsen SF, et al. Maternal smoking during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades. Hum Reprod. 2012;27(12):3593–600.
93. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spanô M, Andersen CY, Frydenberg M, et al. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? Epidemiol. 2003;14(3):278–86.
94. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. Hum Reprod. 2005;20(9):2559–66.
95. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. Am J Epidemiol. 1998 15;148(10):992–7.
96. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? Nicotine Tob Res. 2000;2(1):45–52.
97. Cornelius MD, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal cigarette smoking: Long-term effects on young adult behavior problems and smoking behavior. Neurotoxicol Teratol. 2012;34(6):554–9.
98. Osler M, Clausen J, Ibsen KK, Jensen G. Maternal smoking during childhood and increased risk of smoking in young adulthood. Int J Epidemiol. 1995;24(4):710–4.
99. Agrawal A, Scherrer JF, Grant JD, Sartor CE, Pergadia ML, Duncan AE, et al. The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes. Prev Med. 2010;50(1–2):13–8.
100. O'Callaghan FV, Al Mamun A, O'Callaghan M, Alati R, Najman JM, Williams GM, et al. Maternal smoking during pregnancy predicts nicotine disorder (dependence or withdrawal) in young adults - a birth cohort study. Aust N Z J Public Health. 2009;33(4):371–7.
101. 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.
102. Hellström-Lindahl E, Nordberg A. Smoking during pregnancy: a way to transfer the addiction to the next generation? Respiration. 2002;69(4):289–93.
103. D'Onofrio BM, Rickert ME, Langström N, Donahue KL, Coyne CA, Larsson H, et al. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring substance use and problems. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(11):1140–50.

Journal Pre-proof

104. Nielsen CH, Larsen A, Nielsen AL. DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: A persistent epigenetic impact on health from maternal lifestyle? Arch Toxicol. 2016;90(2):231–45.
105. Joubert BR, Håberg SE, Bell DA, Nilsen RM, Vollset SE, Midttun O, et al. Maternal smoking and DNA methylation in newborns: in utero effect or epigenetic inheritance? Cancer Epidemiol. 2014;23(6):1007–17.
106. Li Y-F, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. Chest. 2005;127(4):1232–41.
107. 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.
108. Lodge CJ, Bråbäck L, Lowe AJ, Dharmage SC, Olsson D, Forsberg B. Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort. Clin Exp Allergy. 2018;48(2):167–74.
109. Miller LL, Henderson J, Northstone K, Pembrey M, Golding J. Do grandmaternal smoking patterns influence the etiology of childhood asthma? Chest. 2014;145(6):1213–8.
110. Peterson LA, Hecht SS. Tobacco, e-cigarettes, and child health. Curr Opin Pediatr. 2017;29(2):225–30.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Tableau 1 : Synthèse des principaux résultats – Associations entre l'exposition au tabac in utero et différentes pathologies de l'enfant.

Pathologie de l'enfant	Association avec l'exposition *in utero* au tabac	Niveau de preuve
Mort inattendue du nourrisson	Association significative. Arguments en faveur d'un lien de causalité.	NP2
Conséquences respiratoires	Altération de la fonction respiratoire dès la naissance. Davantage d'infections respiratoires basses dans les premières années de vie / d'asthme ou de symptômes respiratoires dans l'enfance.	NP2 NP2
Développement		
Déficit intellectuel	Analyses non ajustées : association avec le quotient intellectuel / déficits cognitifs de l'enfant. En grande partie expliquée par les caractéristiques socioéconomiques des femmes poursuivant leur consommation tabagique pendant leur grossesse.	NP3
Troubles comportementaux	Analyses non ajustées : association significative avec les troubles du comportement chez l'enfant (troubles de déficit de l'attention / hyperactivité de l'enfant). En partie expliquée par des facteurs génétiques et environnementaux	NP2
Scolarisation / performances académiques	Analyses non ajustées : association significative avec les performances scolaires des enfants. En partie expliqué par les différences entre les femmes fumeuses et non fumeuses.	NP3
Complications métaboliques		
Surpoids et obésité	Association avec le surpoids et l'obésité. Arguments en faveur d'une relation causale.	NP2
Diabète de type 1	Pas d'association	NP3
Diabète de type 2	Pas d'association	NP3
Hypertension artérielle	Augmentation très modeste de la pression artérielle systolique chez l'enfant. Pas d'association chez l'adulte.	NP3 NP3
Cancers	Association probable avec des tumeurs du système nerveux central (neuroblastomes). Pas d'associations avec les leucémies aiguës Association possible avec les lymphomes non hodgkiniens.	NP3 NP3 NP3
Fertilité	Association probable avec la fertilité de l'enfant à naître.	NP3
Consommation tabagique à la génération suivante	Majoration du risque de consommation tabagique, de dépendance à la nicotine et d'initiation précoce au tabac chez les enfants nés de mères fumeuses. Lien de causalité direct plausible, mais participation probable de facteurs génétiques et / ou environnementaux.	NP2
Effet trans-générationnel	L'effet le mieux documenté est une augmentation du risque d'asthme chez les petits-enfants. Mécanismes : modifications épigénétiques ?	NP4