

Impact de l'exposition prénatale au tabagisme sur le nouveau-né

Neonatal outcomes of exposure to tobacco

André Leke^{*,**}, Karen Chardon^{**}, Christèle Chazal^{*}, Cécile Fontaine^{*,**}, Sabrina Goudjil^{*}, Lucie Razafimanantsoa^{*}, Erwan Stephan-Blanchard^{**}



A. Leke

Épidémiologie

La lutte contre le tabagisme est un problème de santé publique en France. Le tabagisme chez les femmes en âge de procréer est particulièrement important. Bien que la prévalence du tabagisme féminin, tous âges confondus, ait amorcé une décroissance, 17 % des femmes enceintes fument toujours au troisième trimestre de grossesse, malgré les conseils qu'elles peuvent recevoir, selon la dernière enquête périnatale (1).

Toxicologie obstétricale du tabac

Les effets néfastes du tabagisme au cours de la grossesse sont spécifiques et complexes. Ils mettent en jeu la santé de l'enfant et celle de la mère.

Le fœtus est exposé au tabagisme maternel par passage transplacentaire :

- tabagisme actif maternel ;
- tabagisme passif maternel (conjoint, famille, amis, collègues, etc.).

La fumée de cigarette contient plus de 4 000 substances toxiques, notamment dans la phase particulaire.

Les principaux constituants de la fumée du tabac (goudrons, monoxyde de carbone [CO], cadmium, nicotine) passent la barrière placentaire et constituent donc un risque pour le fœtus.

Actions du cadmium

Ce métal lourd d'origine industrielle est une métallo-hormone. L'accumulation placentaire du cadmium

empêche le transfert placentaire du zinc et peut participer à la genèse des nécroses du syncytiotrophoblaste, en association avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Actions du monoxyde de carbone

Le CO représente 3 à 6 % de la phase gazeuse de la fumée de cigarette. L'inhalation de la fumée d'une cigarette introduit dans l'organisme environ 15 à 20 ml de CO, dont 7 à 9 ml passent dans la circulation fœtoplacentaire. La quantité de CO inhalée varie selon l'intensité de l'inspiration sur la cigarette. Le CO, en se liant à l'hémoglobine (carboxyhémoglobine [HbCO]), entraîne une diminution de la quantité d'oxygène (O₂) disponible et, donc, une baisse de la pression partielle d'O₂ au niveau du sang artériel. L'affinité de l'hémoglobine étant 200 à 250 fois plus élevée pour le CO que pour l'O₂ et la présence d'HbCO augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂, la délivrance de ce dernier aux tissus est donc diminuée. Le CO interfère avec certaines enzymes, comme la cytochrome oxydase et l'anhydrase carbonique, qui interviennent dans la respiration cellulaire.

Actions de la nicotine

Bien que les effets des multiples composants du tabac soient à prendre en compte lorsqu'il s'agit de l'exposition tabagique in utero, la nicotine en reste le principal agent pharmacologique actif, responsable de ses effets neurotoxiques. Les effets du tabagisme maternel, particulièrement pendant

* Pôle femme, couple, enfant, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens.

** Laboratoire PériTox, Centre universitaire de recherche en santé, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens.

Résumé

Mots-clés

Grossesse
Tabagisme
Nouveau-né

Malgré les effets délétères du tabac durant la grossesse, un nombre notable de femmes enceintes fument et/ou sont encore exposées au tabagisme passif. La fumée de cigarette contient des toxines variées, qui affectent le placenta (baisse du flux sanguin, différences structurales, lésions oxydatives) et le fœtus (stress hypoxique chronique, carboxyhémoglobine, déficit des substrats nutritionnels) ; il en résulte des effets nocifs sur les systèmes cardiovasculaire, immunitaire, nerveux et respiratoire, un risque important de mortalité périnatale et de mort subite du nourrisson. Les conséquences immédiates sont une augmentation de la fréquence des fausses couches, de la prématurité et des restrictions de croissance fœtale. Le rôle capital de la nicotine au niveau cérébral et en termes d'immaturité neurologique, notamment des centres régulant les fonctions respiratoire, cardiaque et hypnique en cas de naissance prématurée, est bien souligné.

Summary

» *Despite the deleterious effects of smoking during pregnancy, a significant number of pregnant women continue to smoke and/or are still exposed to passive smoking. Cigarette smoke contains a variety of toxins that affect the placenta (decreased blood flow, structural differences, oxidative lesions) and the fetus (chronic hypoxic stress, carboxyhemoglobin, deficiency of nutritional substrates) ; this results in adverse effects on the cardiovascular, immune, nervous and respiratory systems, a significant risk of perinatal mortality and sudden infant death syndrome. The immediate consequences are an increase in the frequency of miscarriages, prematurity and growth restrictions. The central role of nicotine at the cerebral level and in neurological immaturity, particularly in the centers regulating the respiratory, cardiac and hypnic functions in the case of premature birth, is well emphasized.*

Keywords

Pregnancy
Tobacco
Newborn

le développement des systèmes nerveux central et périphérique, sont complexes de par le large spectre des effets de la nicotine. La nicotine est un alcaloïde qui traverse passivement les différentes barrières biologiques, notamment les barrières placentaires et hématoencéphaliques. Elle stimule les récepteurs nicotiniques cholinergiques (nAChRs), très spécifiques et à haute affinité, et elle joue ainsi le rôle de l'acétylcholine, notamment dans ses effets neurotrophiques. L'exposition in utero au tabagisme stimule un procédé neurotransmetteur-dépendant qui provoque le passage prématuré de la réplication à la différenciation cellulaire et peut même induire des phénomènes d'apoptose ou de mort neuronale. Étant donné le lien étroit existant entre le système cholinergique et les systèmes catécholaminergiques et sérotoninergiques dans le cerveau, la nicotine peut affecter tous les niveaux d'organisation des réseaux neuronaux.

Elle n'a donc pas seulement une influence momentanée sur le développement du cerveau fœtal, mais également sur la programmation débutante de l'ensemble des systèmes de neurotransmetteurs.

La mise en place d'une respiration continue au moment de la naissance nécessite l'établissement d'un rythme qui doit être modulé en fonction des besoins de l'organisme de l'enfant. Les chimiorécepteurs périphériques sont des structures situées au niveau de la bifurcation carotidienne et de la crosse aortique sensibles aux changements de ventilation ; ils informent en permanence les centres nerveux respiratoires bulbo-pontiques du niveau de concentration en oxygène artériel. Ce contrôle chimique de la ventilation repose essentiellement sur des voies de neurotransmission impliquant principalement l'acétylcholine, les catécholamines (dopamine, noradrénaline) et la sérotonine (2), qui sont des cibles privilégiées de la nicotine. Les centres nerveux supérieurs de la respiration sont également influencés par les structures diencéphaliques qui interviennent dans le contrôle des mécanismes du sommeil. Le contrôle ventilatoire intègre des afférences hypniques provenant du cortex cérébral.

Impact de l'exposition tabagique in utero sur la santé pré- et postnatale

Mort in utero

On estime que 11 % des morts fœtales tardives sont attribuables au tabac. Ce risque serait dose-dépendant chez la primipare, majoré après 35 ans, augmenté en moyenne de 30 % chez la multipare (3). Cette mortalité est essentiellement expliquée par les complications placentaires et le retard de croissance intra-utérin.

Prématurité

Le tabagisme de la femme enceinte est un facteur de risque de prématurité, indépendamment des autres facteurs de risque classiques. E. Moore et al., dans l'Ohio (États-Unis), confirment l'effet du tabagisme sur la prévalence de la prématurité : sur plus de 23 % de fumeuses, le taux de prématurité est de 18 % alors qu'il est de 10 % chez les non-fumeuses (4).

Plusieurs mécanismes liés au tabagisme maternel sont impliqués dans ces accouchements prématurés :

- la cigarette augmente la concentration du PAF (*platelet activating factor*), ce qui a pour corollaire un accroissement de la concentration des prostaglandines E2 au niveau du plasma et des cellules déciduales ;
- la rupture prématurée des membranes serait en rapport avec une chorioamniotite plus fréquente chez les femmes enceintes fumeuses. L'hypoxie membranaire secondaire à la vasoconstriction et la réduction des taux sériques d'acide ascorbique seraient également en cause ;
- l'augmentation du taux de prématurité est également liée aux autres complications obstétricales du tabagisme que sont le placenta prævia et le décollement prématuré du placenta.

Retard de croissance intra-utérin

Depuis la publication de Simpson en 1957 (5), de très nombreuses études ont confirmé l'association entre le

tabagisme maternel pendant la grossesse et l'hypotrophie fœtale. Grâce à une évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du CO expiré, une étude nationale multicentrique transversale, menée par M. Delcroix et C. Gomez et portant sur 13 330 parturientes dans 31 maternités, a mis en évidence une relation inversement proportionnelle entre le poids de naissance, le périmètre crânien et les taux de CO maternel expiré (6). Il existe ainsi une différence moyenne de près de 700 g entre les nouveau-nés de mère ayant un CO expiré entre 0-5 ppm et ceux de mère ayant un CO expiré supérieur à 20 ppm (intoxication forte), avec un poids moyen à la naissance de $3\,580 \pm 180$ g et $2\,890 \pm 433$ g, respectivement. Le taux de CO expiré du conjoint (en particulier si la mère est non fumeuse) est associé, lui aussi, à un poids de naissance plus faible. Lorsqu'on associe l'analyse des paramètres anthropométriques (poids, taille) et celle de la composition corporelle grâce à la technique densitométrique fondée sur la pléthysmographie pneumatique, qui permet de connaître la masse grasse et la masse maigre (eau, os, minéraux, protéines), on met en évidence l'effet de l'exposition au tabac pendant la grossesse sur la croissance de façon globale. C'est le mérite du travail réalisé par une équipe du Colorado (États-Unis) sur 916 couples de femmes (dont 100 fumeuses)-enfants (7). D'après cette étude, l'arrêt du tabac avant la fin de la grossesse réduit la restriction de croissance.

Plusieurs mécanismes sont retenus dans la genèse de l'hypotrophie fœtale :

- une diminution des apports alimentaires maternels liée aux effets anorexiques du tabac ;
- une diminution chronique du débit sanguin intervilleux placentaire, entraînant une réduction des apports en nutriments reçus par le fœtus ;
- une hypoxémie fœtale liée à la formation d'HbCO ; à noter qu'un retard de croissance du fœtus peut se voir chez les femmes qui chiquent le tabac pendant leur grossesse ;
- un effet toxique direct sur le fœtus, notamment du fait du cadmium, qui capte le zinc, essentiel à la croissance cellulaire.

Malformations congénitales

Le tabagisme maternel augmente l'incidence des anomalies du tube neuronal, des malformations cardiaques, des divisions palatines (fentes labio-palatines) et des anomalies des membres. Ce risque semble significatif pour une consommation mater-

nelle de plus de 20 cigarettes par jour. Si, sur le plan théorique, le tabac pourrait avoir un effet tératogène, la question reste controversée.

Mort subite du nourrisson

La mort subite du nourrisson (MSN) est définie comme le décès brutal d'un enfant avant l'âge de 1 an, qui survient de façon inattendue, compte tenu des antécédents et des examens qui ne peuvent révéler de cause précise à la mort. La généralisation des campagnes d'information sur la position dorsale pendant le sommeil depuis 1994 a été suivie d'une réduction de plus de 50 % de l'incidence des MSN et d'une diminution de l'âge moyen de survenue. Le tabagisme maternel pendant la grossesse représente aujourd'hui le premier facteur de risque de survenue de la MSN ; l'exposition postnatale a été identifiée comme facteur de risque additionnel. Lorsque les analyses des données de la littérature ajustent les facteurs confondants potentiels (hypotrophie, prématurité, consommation parentale d'alcool et de drogue, marqueurs du statut socioéconomique, etc.), le risque de survenue de la MSN est 2 à 3 fois supérieur en cas d'exposition tabagique in utero. De plus, il a été montré un effet dose-dépendant (8), le risque de MSN augmentant avec le nombre de cigarettes fumées par jour par la mère pendant la grossesse. On suppose que la MSN survient lorsque l'enfant ne peut gérer une crise fonctionnelle entre les mécanismes assurant le contrôle et la gestion des interactions entre le sommeil et la ventilation, en raison de l'immaturité de ses centres nerveux et de son système neurovégétatif, potentialisée par les effets toxiques de l'exposition tabagique in utero.

Exposition tabagique in utero et sommeil

L'exposition tabagique in utero modifie les caractéristiques du sommeil du nouveau-né. Ses effets sont dose-dépendants et se voient davantage à partir de 10 cigarettes par jour (*figure 1, p. 32*) [9] :

- augmentation du temps de veille intrasommeil et du temps de sommeil agité ;
- diminution du temps total de sommeil et du temps de sommeil calme.

Ces résultats mettent en évidence une altération de la structure du sommeil et sa plus grande fragmentation

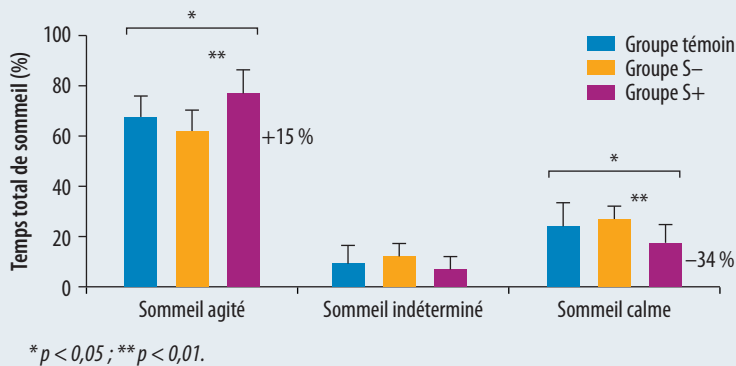


Figure 1. Effets de l'exposition tabagique in utero sur la structure du sommeil des nouveau-nés : groupes témoins, faiblement exposés (S-) et fortement exposés (S+) [10].

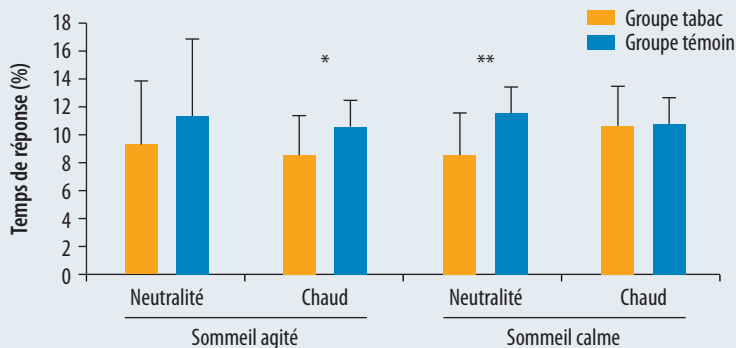


Figure 2. Temps de réponse des chimiorécepteurs périphériques au test d'hyperoxie en fonction du stade de sommeil et de la température des nouveau-nés : groupes témoins (colonnes bleues) et tabagiques (colonnes jaunes) [11].

(augmentation de la fréquence des épisodes de veille intrasommeil et des mouvements corporels). L'exposition tabagique prénatale induit la libération des neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, norépinéphrine, sérotonine) qui altèrent le développement et le fonctionnement du système nerveux central. La nicotine provoque une stimulation du système d'activation réticulé qui est impliqué dans le contrôle de l'activité des processus de réveil, de l'éveil et du sommeil agité.

Exposition tabagique in utero et contrôle chimique de la ventilation

Chez les enfants nés de mères fumant pendant la grossesse, l'incidence des troubles du contrôle venti-

latoire est plus forte. Nous avons étudié le profil ventilatoire et l'activité tonique des chimiorécepteurs périphériques chez des nouveau-nés prématurés à un âge proche de celui du terme normal. La durée moyenne des épisodes apnéiques avec désaturation était plus importante chez les enfants exposés au tabagisme maternel in utero que chez les enfants témoins, le temps de réponse de leurs chimiorécepteurs périphériques était plus long et leur activité tonique réduite, sans modification de leur profil ventilatoire de base (10). Ces dysfonctionnements pourraient augmenter le risque de troubles ventilatoires au cours du sommeil des nouveau-nés, particulièrement en cas de stress hypoxique, puisque les enfants exposés pourraient être incapables d'ajuster leur ventilation de façon appropriée (figure 2).

Exposition tabagique in utero et bronchiolite

Chaque année, l'épidémie de bronchiolite aiguë du nourrisson est responsable d'afflux de patients dans les cabinets des médecins et les hôpitaux. Dans 60 % à 90 % des cas, le virus respiratoire syncytial (VRS) reste le principal agent infectieux de cette infection hivernale. Les travaux les plus récents retrouvent comme principaux facteurs de risque de bronchiolite aiguë du nourrisson :

- l'âge – jusqu'à 3 mois, notamment avant 8 semaines ;
- le petit poids de naissance ;
- le sexe masculin ;
- les mauvaises conditions socioéconomiques ;
- le tabagisme maternel ;
- la prématurité.

Le tabagisme maternel durant la grossesse est responsable d'anomalies de la fonction respiratoire avec signes d'obstruction dès la naissance. Une étude américaine vient de démontrer que le tabagisme maternel pendant la grossesse et le tabagisme postnatal exposent le nourrisson hospitalisé pour bronchiolite à un risque plus important d'aggravation et d'admission en unité de soins intensifs (11).

Exposition prénatale du fœtus et défenses immunitaires à la naissance

P. S. Noaks et al., en Australie, se sont intéressés à la plus grande fréquence, dès la naissance, des infections, des allergies respiratoires et de l'asthme

chez les enfants de mères fumeuses (12). Une étude prospective a donc été réalisée chez 62 nouveau-nés de mères non fumeuses et 60 nouveau-nés de mères fumeuses, ces derniers subissant une consommation maternelle moyenne de 16 cigarettes par jour. Les chercheurs se sont attachés à évaluer dans ces 2 populations l'expression des cytokines liées aux TLR (*Toll-Like Receptors*). Les résultats suivants ont été obtenus : le tabagisme de la mère provoque une altération significative de la production des interleukines 6 et 10 et du facteur de nécrose tissulaire alpha (TNF α). L'exposition du fœtus à la fumée de cigarette pendant la grossesse provoque donc un affaiblissement des défenses innées et freine la maturation du système immunitaire acquis. Immunologiquement, les enfants nés de mères fumeuses commencent leur vie extra-utérine diminués.

Tabagisme et syndrome de sevrage chez le nouveau-né

Le syndrome de sevrage varie en nature et en sévérité selon l'importance de l'exposition et de l'imprégnation tabagique anténatale et peut atteindre son intensité maximale à des moments différents à compter de l'arrêt du tabac. Il y a un grand débat quant à la meilleure manière de s'occuper des bébés souffrant d'un symptôme de sevrage, car les données concluantes en matière de prise en charge efficace sont peu nombreuses. La pratique varie, selon que la prise en charge est assurée en milieu hospitalier ou à l'extérieur, et selon l'expérience de l'équipe obstétricopédiatrique. Les symptômes rencontrés sont variables et diversement associés :

- pleurs et irritabilité ;
- difficultés à s'alimenter ;
- troubles du sommeil ;
- mobilité excessive ;
- fièvre.

Les soins doivent avoir comme objectifs de favoriser l'attachement et les interactions parents/enfant, d'assurer l'adaptation réussie du bébé en milieu extra-utérin, de détecter tout indice de symptôme de sevrage et de délivrer un soutien thérapeutique, si cela est nécessaire.

Conclusion

La prise en charge des femmes enceintes fumeuses est une priorité de santé publique dès la première visite et tout au long de la grossesse.

Cette prise en charge renforce la politique d'aide au sevrage tabagique. Les consultations anténatales et les hospitalisations sont des moments propices pour aider les femmes à engager une démarche de sevrage. Étant donné la gravité des conséquences du tabagisme féminin gravidique chez le nouveau-né, qu'il soit actif ou passif, toutes les femmes devraient être encouragées à arrêter de fumer ou se voir proposer de l'aide pour réduire leur consommation avant même la conception.

L'un des rôles de tous les professionnels concernés par la périnatalité est de motiver, chez toute femme enceinte fumeuse, une tentative de sevrage, quel que soit le stade de sa grossesse, et de l'orienter, si nécessaire, vers une consultation de tabacologie. Il va de soi que les pères doivent être associés à cette démarche. ■

A. Leke déclare avoir des liens d'intérêts avec le laboratoire Nestlé-Guigoz, Blédilait-Gallia, AbbVie, Fresenius, Kabi.

Les co-auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Meier C. Sevrage tabagique sur mesure en périnatalité. 10^e Congrès de la Société francophone de tabacologie, Lille, 2016.
2. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther* 2000;86:277-304.
3. Colau JC, Delcroix M, Guibert J, Rougaignon C. Tabac et grossesse. *EMC* 2000;235:5-048-M-30.
4. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obst Gynecol* 2016;215:109.e1-6.
5. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:807-15.
6. Delcroix M, Gomez C. Grossesse et tabac ; évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré : résultats de 13 330 mesures lors de l'accouchement. *La revue de la sage-femme* 2006;5:119-24.
7. Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L et al. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: The Healthy Start study. *J Pediatr* 2014;165:707-12.
8. Fleming P, Blair PS. Sudden infant death syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev* 2007;83:721-5.
9. Stéphan-Blanchard E, Telliez F, Leke A et al. The influence of in utero exposure to smoking on sleep pattern neonate. *Sleep* 2008;31:1683-9.
10. Stéphan-Blanchard E, Chardon K, Leke A et al. In utero exposure to smoking and peripheral chemoreceptor function in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:e592-9.
11. Stevenson MD, Mansbach JM, Mowad E et al. Prenatal versus postnatal tobacco smoke exposure and intensive care use in children hospitalized with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2016;16:446-52.
12. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J* 2006;28:721-9.