
11

Exposition prénatale au tabac

Depuis le début des années 1970, la France a connu une augmentation importante de l'usage du tabac pendant la grossesse : en 1972, 10 % des femmes enceintes étaient fumeuses, en 1981 ce taux était de 15 % et en 1995, il atteignait 25 % (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1984 ; Blondel et coll., 1997). En revanche, le pourcentage s'est stabilisé dans les années récentes, puisqu'en 1998 il était toujours de 25 % (Blondel et coll., 2001). Ces tendances sont le reflet de celles du tabagisme des femmes à l'âge de la maternité (Kaminski et Guignon, 1996), car la proportion de fumeuses habituelles qui cessent de fumer lorsqu'elles sont enceintes est stable, 40 % depuis les années 1970 (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1984). Par ailleurs, les femmes qui continuent à fumer pendant leur grossesse diminuent presque toutes la quantité de cigarettes, 60 % d'entre elles fumant moins de 10 cigarettes par jour (Blondel et coll., 2001).

Sur le plan de la santé publique, le nombre élevé de fumeuses pendant la grossesse justifie de se poser la question de l'impact de l'exposition *in utero* dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac. Les travaux d'expérimentation animale sont peu nombreux, mais suggèrent que l'exposition prénatale à la nicotine pendant une période critique du développement pourrait constituer un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance ; de plus, on sait que la nicotine, comme d'autres composants de la fumée du tabac, traverse la barrière placentaire, et le tabac pendant la grossesse a de nombreux effets sur le développement du fœtus, y compris sur le cerveau.

Principaux effets du tabac pendant la grossesse

Il est bien établi que le tabac fumé pendant la grossesse peut affecter de manière importante le déroulement de la grossesse et le développement fœtal, avec des conséquences pour l'enfant y compris à long terme (*US Department of health and human services*, 1980 ; Stillman et coll., 1986). En premier lieu, le tabac altère la fertilité (Stillman et coll., 1986) et réduit les chances de succès en cas de fécondation *in vitro* (Feichtinger et coll., 1997). En début de grossesse, le tabac augmente le risque de grossesse extra-utérine (Burguet et Agnani, 2003) et dans une moindre mesure d'avortement spontané, surtout chez les grandes fumeuses (Hemminki et coll., 1990). Plus

tardivement dans la grossesse, le tabac augmente les risques d'un certain nombre de complications, elles-mêmes à l'origine de morts fœtales ou de prématurité, comme les hématomes rétro-placentaires, les placenta praevia et les ruptures prématurées des membranes (Eriksen et coll., 1991 ; Williams et coll., 1991 et 1992). Par ces mécanismes ou d'autres, le fait de fumer pendant la grossesse est associé à des risques plus élevés de mort fœtale et de prématurité (Shah et Bracken, 2000), en particulier pour la prématurité la plus sévère (Burguet et Agnani, 2003).

L'effet le mieux connu de l'usage du tabac au cours de la grossesse est le retard de croissance intra-utérin (Sexton et Hebel, 1984), dont on sait depuis 1957 qu'il affecte le poids de naissance (Simpson, 1957) mais aussi la taille et le périmètre crânien de l'enfant (Kaminski, 1997) ; ce retard de croissance est visible à l'échographie assez tôt dans la grossesse (Newnham et coll., 1990). Ces effets sont limités au tabac fumé pendant la grossesse, sans effet « résiduel » pour les fumeuses habituelles qui cessent de fumer en début de grossesse (US Department of health and human services, 1980 ; Stillman et coll., 1986). Les mécanismes en jeu varient selon les complications considérées ; ils sont attribués principalement à l'hypoxie entraînée par le monoxyde de carbone, à l'action vasoconstrictrice de la nicotine, à des effets de toxicité directe de la nicotine ou d'autres composants de la fumée inhalée, et à des mécanismes infectieux et inflammatoires.

Un effet paradoxal du tabac pendant la grossesse est qu'il diminue le risque d'hypertension gravidique. Cependant, en cas d'hypertension, le tabac augmente le risque de complications comme la mort fœtale ou le retard de croissance intra-utérin (Zhang et coll., 1997).

L'exposition au tabac *in utero* est à l'origine d'altérations structurales et fonctionnelles des poumons (Fauroux, 2003). Pour un certain nombre de pathologies de l'enfant, il n'est pas toujours possible de séparer les effets du tabac *in utero* de ceux d'une exposition postnatale au tabagisme des parents, exposition qui concerne plus de 50 % des nourrissons (Lelong et coll., 2001). Globalement, l'exposition pré- et/ou postnatale au tabac est associée à une augmentation de la pathologie respiratoire et du risque de mort subite inexpliquée du nourrisson (Golding, 1997 ; Chéron et Timsit, 2003).

L'exposition pré- et/ou postnatale au tabac a aussi été mise en cause dans la survenue des cancers de l'enfant, mais les résultats de la littérature ne sont pas clairement en faveur d'une telle relation (Sasco et Vaino, 1999). En revanche, il est très vraisemblable que le système nerveux central en développement puisse être atteint (Niaura et coll., 2001) quoique, là aussi, il ne soit pas toujours très facile de distinguer les effets de l'exposition *in utero* et ceux de l'exposition postnatale, ni de séparer les effets propres du tabac des effets inhérents aux caractéristiques des fumeuses sur les plans psychologique et social (Cnattingius et coll., 1992 ; Lelong et coll., 1995 ; Kaminski et Guignon, 1996 ; Lelong et coll., 2001) tout comme de ceux liés à l'environnement postnatal de l'enfant (Tong et McMichael, 1992 ; Larroque, 2003).

La littérature montre des relations entre l'exposition *in utero* au tabac et des troubles du comportement, en particulier l'hyperactivité, chez l'enfant ou le jeune, sans toutefois que la nature causale de cette relation soit établie de manière indiscutable (Tong et McMichael, 1992 ; Eskenazi et Castorina, 1999 ; Cornelius et coll., 2001 ; Larroque, 2003). Il en va de même pour ce qui concerne le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant (Tong et McMichael, 1992 ; Kaminski, 1997 ; Eskenazi et Castorina, 1999 ; Larroque, 2003). Des relations existent également entre le fait d'être né d'une mère fumeuse et la pathologie psychiatrique d'une part, et le comportement antisocial ou la criminalité des jeunes ou des adultes d'autre part, mais l'interprétation de telles associations est encore plus complexe et fait l'objet de controverses (Koren, 1999 ; Wakschlag et coll., 2002).

Cet état des connaissances sur les effets de l'exposition au tabac *in utero* et dans l'environnement néonatal sur le développement foetal et infantile montre l'intérêt de la question d'un rôle éventuel de l'exposition pré- et néonatale au tabac dans la constitution ultérieure de la dépendance au tabac. En l'absence totale de données épidémiologiques sur le rôle éventuel de l'exposition néonatale au tabac environnemental ou de l'exposition à la nicotine par l'intermédiaire de l'allaitement maternel, la suite de ce chapitre sera centrée sur l'usage du tabac pendant la grossesse.

Exposition *in utero* au tabac et risque de dépendance : questions de méthode

La recherche de liens entre exposition *in utero* au tabac et dépendance ultérieure au tabac de l'enfant à naître rencontre un certain nombre de difficultés méthodologiques qu'on peut classer en trois grandes catégories : mesure de l'exposition (c'est-à-dire du tabagisme pendant la grossesse), mesure de la dépendance au tabac de l'enfant et mesure et interprétation de la relation éventuelle entre exposition prénatale et dépendance ultérieure.

Mesure de l'exposition

Dans le contexte français, l'usage du tabac au moment d'une grossesse semble bien rapporté. En témoignent l'augmentation au cours des années du tabagisme déclaré avant et pendant la grossesse dans les enquêtes nationales périnatales (Blondel et coll., 1997 et 2001), dans les enquêtes suivant l'évolution du tabagisme chez les femmes en population générale (Aliaga, 2001), les augmentations observées dans les déclarations des femmes enceintes même lors des campagnes anti-tabac (Kaminski et coll., 1995) ou la comparaison à des données biologiques (Burguet et coll., 2001). Si 40 % des fumeuses habituelles cessent de fumer lorsqu'elles sont enceintes, c'est en général dès le 1^{er} trimestre de la grossesse, et il y a peu de variations ensuite,

même si un petit nombre de femmes arrêtent et reprennent plusieurs fois pendant la durée de la grossesse (Pickett et coll., 2003). Globalement, pour la plupart des issues de grossesse, il n'y a pas de différence entre non-fumeuses habituelles et fumeuses ayant arrêté au moment de référence de l'enquête (US Department of health and human services, 1980).

Idéalement, le recueil devrait se faire de manière prospective, pendant la grossesse. Le recueil rétrospectif dans les jours qui suivent l'accouchement semble donner des informations de bonne qualité (Burguet et coll., 2001) ; en revanche, un recueil rétrospectif beaucoup plus tardif pose la question de la mémorisation, mais avec un risque d'erreur qui ne devrait pas dépendre du statut fumeur ou non de l'enfant. Toutefois, si le recueil se fait au moment où l'enfant est lui-même à l'âge d'être fumeur, la réponse maternelle peut être biaisée par le statut fumeur ou non-fumeur de l'enfant.

Mesure de la dépendance au tabac de l'enfant

Lorsqu'on cherche à évaluer le statut de l'enfant vis-à-vis du tabac, il est difficile de distinguer la dépendance de l'usage, ou même de la simple expérimentation, lorsque la population étudiée est composée d'enfants ou de jeunes adolescents. L'idéal serait d'étudier des populations de jeunes adultes chez lesquels les critères de dépendance habituellement admis ont un sens. Chez les enfants et adolescents, l'effet âge sur l'expérimentation ou l'usage régulier du tabac est très fort : l'expérimentation du tabac passe d'environ 60 % à 14 ans à environ 80 % à 18 ans chez les garçons comme chez les filles ; pour l'usage régulier d'au moins une cigarette par jour, les taux passent de moins de 10 % à 14 ans à 40 % à 18 ans (Choquet et coll., 2000). Les phénomènes observés seront donc très différents selon l'âge de la population, et éloignés des critères de définition de la dépendance.

Mesure et interprétation de la relation

On appelle respectivement P_1 et P_0 les pourcentages d'enfants fumeurs selon qu'ils ont ou non été exposés au tabac *in utero*. On peut supposer que cette exposition *in utero* peut modifier le risque de dépendance ultérieure au tabac de manière additive ou multiplicative (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a). Dans un modèle additif, on mesurera la relation par la différence $P_1 - P_0$; dans un modèle multiplicatif, la mesure sera soit le risque relatif (RR) = P_1/P_0 , soit l'*odds ratio* (OR) = $[P_1/(1 - P_1)]/[P_0/(1 - P_0)]$.

En pratique, l'*odds ratio* est très utilisé car le modèle multiplicatif semble plus adapté à la modélisation des phénomènes biomédicaux que le modèle additif ; il peut être utilisé dans les différents types d'enquête, n'est pas borné par la valeur de P_0 , au contraire du risque relatif, et il est facile à modéliser avec la régression logistique. Si le risque relatif est plus grand que 1, l'*odds ratio* est toujours plus grand que le risque relatif. Il s'en rapproche si le

phénomène étudié est rare et si le risque relatif n'est pas trop éloigné de 1 (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a).

Si une relation entre un facteur d'exposition (ici l'exposition *in utero* au tabac) et une maladie ou un état (ici la dépendance au tabac) est mise en évidence, on va chercher à savoir si cette relation peut être de nature causale en considérant un certain nombre d'arguments, internes à l'étude ou externes, en faveur de la causalité (Rumeau-Rouquette et coll., 1993c). Le premier aspect est celui de la validité interne de l'étude :

- mesures non biaisées de l'exposition au tabac prénatal et de la dépendance ou de l'usage du tabac de l'enfant, comme on l'a vu plus haut ;
- enfants suffisamment âgés pour que les proportions de ceux qui ont expérimenté le tabac, sont devenus fumeurs réguliers ou dépendants, soient assez grandes pour être analysées ; il faut tenir compte des quelques années nécessaires au passage de l'expérimentation à la dépendance éventuelle ;
- nombre et caractéristiques des perdus de vue s'il s'agit d'une étude de cohorte ;
- taille de l'échantillon suffisante pour que la mesure de la relation soit faite avec une bonne précision ;
- estimation non biaisée de la relation, par prise en compte adaptée des facteurs de confusion, c'est-à-dire ni sous-ajustée ni sur-ajustée (Hernan et coll., 2002).

Les facteurs candidats à être potentiellement « facteurs de confusion » sont les nombreux facteurs dont on sait qu'ils caractérisent les enfants fumeurs par rapport aux non-fumeurs ou qu'ils interviennent dans le passage à la dépendance : facteurs psychologiques, familiaux, sociaux. Ces facteurs risquent d'autant plus d'intervenir dans l'explication de la relation entre exposition prénatale au tabac et dépendance ultérieure qu'ils varient également selon le tabagisme maternel pendant la grossesse. Cependant, dans l'étude d'une relation entre une exposition et une maladie, schématiquement, un facteur peut être un facteur de confusion, à prendre en compte par des techniques appropriées d'ajustement (Rumeau-Rouquette et coll., 1993b), s'il est à la fois une cause commune de l'exposition et de la maladie : ceci suppose à la fois que le facteur de confusion précède l'exposition et la maladie (il ne peut donc pas être une conséquence de la maladie) et qu'il ne soit pas un facteur intermédiaire dans le mécanisme qui lie l'exposition à la maladie.

La figure 11.1 montre différents mécanismes supposés selon lesquels il sera ou non justifié d'ajuster pour la relation qui nous intéresse.

Dans l'exemple 1, le milieu social intervient à la fois sur le fait que la femme enceinte soit fumeuse et sur le fait que l'enfant devienne fumeur. Pour évaluer le rôle propre du tabac prénatal sur le tabagisme de l'enfant, il faut ajuster sur le milieu social.

L'exemple 2, qui concerne le tabac dans l'environnement familial, est théoriquement similaire et il serait légitime d'ajuster. Cependant, les corrélations

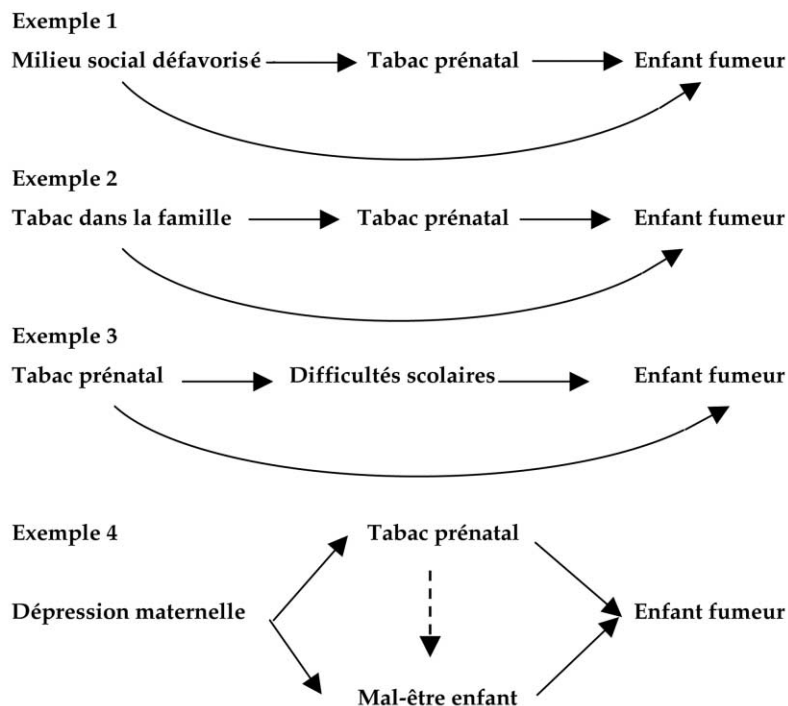


Figure 11.1 : Associations entre exposition *in utero* au tabac, tabagisme ultérieur de l'enfant et d'autres facteurs

entre tabac dans l'environnement familial et tabac prénatal peuvent être trop fortes pour le permettre techniquement (phénomène de colinéarité). En effet, l'usage du tabac par la mère pendant la grossesse et dans l'année qui suit la naissance de l'enfant et l'usage du tabac par le père sont très liés. Si 40 % des fumeuses habituelles cessent de fumer pendant la grossesse, 5 à 6 mois après la naissance 50 à 60 % d'entre elles ont repris, alors que parmi celles qui ont continué pendant la grossesse, seulement 8 à 10 % arrêtent après la naissance (Lelong et coll., 2001). De plus, le fait que le conjoint soit ou non fumeur est un facteur déterminant (Nafstad et coll., 1996). En France, lorsque le conjoint est fumeur, les femmes sont deux fois plus nombreuses à être fumeuses habituelles ; quand elles sont fumeuses, elles sont 30 % moins nombreuses à s'arrêter pendant la grossesse, et si elles se sont arrêtées pendant la grossesse, elles sont 1,5 fois plus nombreuses à reprendre dans la première année (Lelong et coll., 2001). Ceci explique la difficulté qu'il y a à séparer les effets éventuels du tabac prénatal de ceux du tabac environnemental post-natal, ou les effets de l'exposition due au père des effets de l'exposition due à la mère.

274 Dans l'exemple 3, on peut penser que les difficultés scolaires sont une conséquence du tabac prénatal et qu'elles sont un mécanisme intermédiaire dans la

relation entre tabac prénatal et tabagisme de l'enfant. Dans ce cas, ajuster sur les difficultés scolaires serait un sur-ajustement dans l'évaluation de la relation entre exposition *in utero* au tabac et tabagisme ultérieur de l'enfant.

Enfin, l'exemple 4 montre un modèle un peu plus complexe : dépression maternelle comme cause du tabagisme pendant la grossesse d'une part, d'un mal-être de l'enfant d'autre part, ce dernier lui-même à l'origine du tabagisme de l'enfant. Dans ce cas, pour évaluer la relation tabac prénatal-tabagisme de l'enfant, il faut ajuster sur la dépression maternelle, mais pas sur le mal-être de l'enfant.

En dehors de la validité interne de l'étude, différents arguments sont à prendre en considération en faveur de la causalité, même si tous ne sont pas nécessaires :

- une liaison forte, c'est-à-dire un OR grand, avec un intervalle de confiance étroit (après prise en considération des facteurs de confusion potentiels connus), a plus de chance d'être de nature causale qu'une liaison plus faible, peut-être explicable par des facteurs de confusion inconnus ;
- une relation dose-effet renforce également l'hypothèse de causalité, de même si la suppression de l'effet suit la suppression de l'exposition ;
- si une relation est causale, on s'attend à la retrouver dans différentes populations ; on s'attend également à une certaine cohérence dans les évolutions spatio-temporelles de l'exposition et de l'effet ;
- enfin, les arguments biologiques et physiopathologiques étayant les relations observées sont particulièrement importants.

Exposition *in utero* au tabac et dépendance au tabac : données de la littérature

Le premier article abordant la question du lien entre l'exposition prénatale au tabac et l'usage du tabac par l'enfant est paru en 1994 (Kandel et coll., 1994). Il présente les résultats provenant de deux études différentes menées aux États-Unis, dont aucune n'avait été initialement mise en place dans cet objectif, d'où un certain nombre de limites méthodologiques. La première étude est basée sur la *New York State (NYS) follow-up cohort*. L'échantillon d'origine a été tiré au sort dans les lycées de l'État de New York en 1971-72, et suivi pendant 19 ans. Les participants ont été réinterrogés en 1980, 1984 et 1990. En 1990, le taux de suivi était de 72 % ; les enfants aînés des participants ont également été interrogés s'ils avaient entre 9 et 17 ans, de même que les conjoints ; 90 % des aînés ont participé. Au total, l'échantillon comprend 193 paires mère-enfant, les enfants avaient en moyenne 13 ans lors de l'entretien. Les enfants ont été interrogés sur leur consommation de tabac, en général et au cours de l'année précédant l'enquête. Les mères ont été interrogées sur leur usage du tabac à chaque interview, et en 1990, donc

très rétrospectivement, elles ont également été interrogées sur leur usage du tabac quand elles étaient enceintes de l'enfant faisant partie de l'enquête.

La seconde étude provient de la *National longitudinal survey of the work experience of youth cohort (NLSY)*. Cette cohorte est basée sur un échantillon national représentatif des jeunes nés entre 1957 et 1963, tiré au sort en 1979 et suivi annuellement ; le taux de participation initial est de 90 %, et le taux de suivi de plus de 90 %. En 1990, les femmes ont été enquêtées, ainsi que leur enfant aîné s'il était âgé de 10 à 18 ans, et les données étaient complètes pour 796 paires mère-enfant. Les enfants avaient en moyenne 13 ans lorsqu'ils ont répondu ; ils ont rempli un autoquestionnaire sur leur consommation de tabac, en général et au cours des trois mois précédents. Les données sur le tabac pendant la grossesse ont été recueillies entre 1983 et 1986, donc très postérieurement à la grossesse.

Les deux études, analysées en parallèle, ont donné des résultats assez proches (tableau 11.I) : une relation entre exposition prénatale au tabac et usage du tabac un peu plus marquée pour les filles que pour les garçons, en particulier pour l'usage récent ; mais les différences entre garçons et filles n'ont pas été testées. Ces résultats subsistent après ajustement sur l'âge de l'enfant, le niveau d'études maternel et la consommation actuelle de tabac de la mère. Il n'y a pas de véritable relation dose-effet avec la quantité fumée pendant la grossesse. Les limites de ce travail tiennent principalement à la faible taille

Tableau 11.I : Usage du tabac des enfants en fonction de l'usage du tabac par la mère pendant la grossesse (d'après Kandel et coll., 1994)

	Garçons				Filles			
	Non	Oui	p ₁ ^(a)	p ₂ ^(b)	Non	Oui	p ₁ ^(a)	p ₂ ^(b)
Tabac pendant la grossesse								
Tabagisme de l'enfant								
Cohorte NYS ^(c)	71	38			43	41		
au moins une fois	24 %	27 %	ns	ns	13 %	39 %	< 0,01	ns
année passée	15 %	20 %	ns	ns	4 %	26 %	< 0,01	ns
persistance ^(d)	61 %	75 %	ns	-	32 %	67 %	ns	-
Cohorte NLSY ^(e)	251	148			249	148		
au moins une fois	18 %	28 %	< 0,05	ns	19 %	20 %	ns	ns
trois derniers mois	3 %	8 %	< 0,05	ns	5 %	14 %	< 0,01	< 0,05
persistance ^(f)	17 %	28 %	ns	ns	26 %	72 %	< 0,001	< 0,05

a) Comparaisons brutes

b) Comparaisons ajustées sur l'âge de l'enfant, le niveau d'études de la mère et la consommation actuelle de tabac de la mère

c) *New York State follow-up cohort*

d) Pourcentage de ceux qui ont fumé l'année passée rapporté à ceux qui ont fumé au moins une fois dans leur vie

e) *National longitudinal survey of the work experience of youth cohort*

f) Pourcentage de ceux qui ont fumé au cours des trois derniers mois rapporté à ceux qui ont fumé au moins une fois dans leur vie

ns : non significatif ; - : non testé car effectifs insuffisants

des échantillons, au recueil rétrospectif très tardif des données sur le tabagisme pendant la grossesse, et à la grande étendue d'âge des enfants étudiés, ainsi qu'à leur faible âge moyen ; le jeune âge ne permet pas une étude de la dépendance vis-à-vis du tabac, mais plutôt de l'expérimentation. Les données de la première étude ont été réanalysées (Griesler et coll., 1998), pour examiner si les problèmes de comportement de l'enfant pouvaient intervenir dans les relations entre l'exposition prénatale et l'usage ultérieur du tabac, et expliquer les résultats différents pour les garçons et pour les filles. Les résultats montrent que l'exposition prénatale au tabac garde un rôle propre, même après prise en compte des problèmes de comportement. Par ailleurs, l'interaction entre tabac prénatal et sexe de l'enfant a ici été testée et est non significative, ce qui n'est pas en faveur d'un effet différentiel selon le sexe de l'enfant.

La même équipe a malgré tout poursuivi ses travaux sous l'hypothèse d'un rôle de l'exposition prénatale limité aux filles, en supposant un effet anti-œstrogénique du tabac chez les femmes, entraînant des taux de testostérone plus élevés pendant la grossesse chez les fumeuses et leur fœtus fille. Ces taux plus élevés de testostérone fœtale pourraient affecter le cerveau, induire des modifications hormonales à plus long terme, et peut-être influencer sur les comportements. L'étude a porté sur 227 filles nées entre 1960 et 1963 (Kandel et Udry, 1999). Leurs mères avaient été interrogées pendant la grossesse, des prélèvements sanguins avaient été réalisés également pendant la grossesse et congelés. Les filles ont été interrogées aux âges de 9-11 ans, puis 15-17 ans et 27-30 ans. Cet échantillon résulte de multiples sélections. Malgré le temps écoulé, les prélèvements ont permis le dosage de la cotinine et de la testostérone. Les résultats montrent des corrélations significatives du tabagisme pendant la grossesse et, dans une moindre mesure, des taux de testostérone pendant la grossesse avec la consommation de tabac à l'adolescence, mais cette dernière n'est pas corrélée avec les taux de cotinine pendant la grossesse. La méthode d'analyse utilisée est complexe, et les résultats, difficiles à interpréter, nécessitent confirmation. Une approche similaire chez les garçons serait nécessaire pour affirmer la spécificité du mécanisme chez les filles.

En Nouvelle-Zélande, la *Christchurch health and development study* a suivi une cohorte d'environ 1 000 enfants nés à Christchurch en 1977. À 18 ans, 1 022 enfants (80 % de la cohorte initiale) ont fait l'objet d'un suivi complet permettant d'étudier les relations entre l'exposition prénatale au tabac et le devenir en termes de santé mentale et de consommation de psychotropes (Fergusson et coll., 1998). Cette étude est la première à s'intéresser spécifiquement à la dépendance au tabac de l'adolescent. L'indicateur retenu est le nombre de signes de dépendance à la nicotine dans la liste retenue par le DSM-IV pour le diagnostic de dépendance à la nicotine. L'analyse ne distingue pas garçons et filles. Les données brutes montrent un score moyen de dépendance à la nicotine significativement plus élevé chez les enfants de

fumeuses pendant la grossesse que chez ceux de non-fumeuses, avec une relation dose-effet. Le score moyen passe de 0,41 chez les enfants de non-fumeuses à 0,83 chez les enfants dont les mères fumaient au moins 20 cigarettes par jour. Cependant, le niveau moyen des scores est très faible, indiquant que le nombre de dépendants dans l'échantillon doit être très petit et/ou le niveau de dépendance très faible. Après ajustement sur l'âge de la mère, son niveau d'études, la notion de grossesse planifiée ou non et l'existence d'abus sexuel dans l'enfance, il n'y a plus de différence. On peut s'interroger sur la signification de l'ajustement sur cette dernière variable, qui peut d'ailleurs correspondre à des événements postérieurs à la constitution de la dépendance au tabac.

Une autre étude réalisée aux États-Unis (Cornelius et coll., 2000) s'est intéressée à la question de l'exposition prénatale au tabac comme facteur de risque d'expérimentation précoce du tabac. Cette étude a porté sur un échantillon de 829 femmes recrutées dans une maternité en 1982-84. L'usage du tabac pendant la grossesse a été recueilli lors de l'entrée dans l'enquête ; les enfants ont été interrogés à 10 ans. Comme il y a eu des perdus de vue et des refus secondaires, l'étude n'a porté que sur 589 paires mère-enfant. Étant donné le faible nombre d'enfants ayant fumé, l'indicateur retenu était le fait d'avoir essayé la cigarette au moins une fois dans la vie, et seulement 6 % des enfants étaient dans ce cas. Les enfants de mère fumeuse pendant la grossesse avaient un peu plus souvent que les autres expérimenté le tabac à l'âge de 10 ans ; l'usage actuel du tabac par la mère n'intervenait pas. Le facteur de loin le plus prédictif était le fait d'avoir des amis consommateurs de tabac. Le faible âge des enfants et le faible taux d'expérimentateurs du tabac rendent l'interprétation difficile. De plus, dans cette étude comme dans la précédente, les résultats descriptifs simples ne sont pas fournis et les données traitées de manière quantitative supposent des relations linéaires ou au moins dose-effet qui ne sont pas forcément le reflet de la réalité.

La dernière étude identifiée provient aussi des États-Unis ; elle porte sur un sous-échantillon du *National collaborative perinatal project*, enquête multicentrique ayant recruté plusieurs milliers de femmes enceintes entre 1957 et 1966 (Buka et coll., 2003). Le travail présenté ici porte sur le site de Providence, où 3 089 femmes, ayant eu 4 140 grossesses pendant la période d'étude, ont été incluses. Deux sous-échantillons ont été utilisés pour l'étude ; le premier, constitué en 1984, lorsque les enfants avaient entre 17 et 27 ans, sur-représentait les enfants nés après complications de la grossesse ou de l'accouchement ; il a inclus 995 enfants, dont 692 (70 %) ont effectivement été interrogés en 1984. Le second, constitué en 1996, lorsque les enfants avaient entre 30 et 39 ans, sur-représentait les enfants avec difficultés d'apprentissage à l'âge de 7 ans ; il a inclus 1 057 enfants, dont 720 (68 %) effectivement interrogés en 1996. Pour les 146 enfants interrogés aux deux temps, c'est l'entretien de 1996 qui a été retenu. Les deux sous-échantillons

L'usage du tabac par la mère a été recueilli à différents moments de la grossesse, et les femmes ont été classées en trois groupes selon la quantité maximale déclarée : non-fumeuses, moins d'un paquet par jour, et au moins un paquet par jour. Les enfants ont été interrogés le plus souvent en face à face, de manière à évaluer leur usage du tabac tout au long de la vie, ainsi que leur dépendance au tabac à un moment quelconque de la vie, selon les critères du DMS-III. Plus de 60 % des mères étaient fumeuses pendant la grossesse, et parmi elles, près de 60 % fumaient au moins un paquet par jour. On observe les mêmes pourcentages de fumeurs réguliers à un moment quelconque de la vie (62 %) et de dépendants à la nicotine à un moment quelconque de la vie (45 % de la population totale) dans les deux sous-échantillons. Les relations entre tabac pendant la grossesse et tabagisme de l'enfant sont d'emblée présentées ajustées sur différentes caractéristiques sociodémographiques lors de la grossesse, le sexe et l'âge de l'enfant à l'interview. Elles font apparaître une augmentation du risque de dépendance chez les enfants de mère ayant fumé au moins un paquet par jour pendant la grossesse (OR 1,6 ; IC 95 [1,2-2,1]), mais aucune différence entre enfants de non-fumeuse et enfants de fumeuse de moins d'un paquet par jour. Par ailleurs, les résultats obtenus sont identiques pour les garçons et les filles. Ces résultats présentent toutefois des difficultés d'interprétation : les deux sous-échantillons réunis ont été recrutés sur des critères différents, mais qui tous deux sur-représentent les enfants avec des problèmes directement ou indirectement liés au tabac. Le taux de fumeuses pendant la grossesse est extrêmement élevé, de même que les quantités fumées. Les pourcentages de dépendance chez les enfants sont aussi particulièrement élevés par rapport aux données nationales américaines (Anthony et coll., 1994) ; de plus, il est surprenant que les taux ne varient pas avec l'âge. Il est donc très difficile d'extrapoler ces résultats à la situation actuelle de l'usage du tabac pendant la grossesse en France, comme dans la plupart des pays.

Si l'exposition prénatale au tabac était un facteur déterminant dans le risque de dépendance au tabac chez les enfants, le taux de fumeuses pendant la grossesse ayant augmenté de manière documentée depuis les années 1960, on aurait dû observer une augmentation parallèle, décalée d'une vingtaine d'années, du taux de fumeurs dans la population adulte masculine et féminine. Or chez les hommes autour de 25 ans, on observe une diminution régulière du tabagisme, de 70 % en 1953 à 45 % en 2000 (Hill, 1998 ; Aliaga, 2001) ; chez les femmes du même âge, si 24 % étaient fumeuses en 1953, 32 % en 1980 et 38 % en 1990, une diminution semble amorcée ensuite, avec 35 % en 2000 (Hill, 1998 ; Aliaga, 2001). Chez les adolescents, après une décennie marquée par l'augmentation du tabagisme (Choquet et coll., 2000), les données les plus récentes marquent une légère tendance à la baisse chez les garçons comme chez les filles (Beck et Legleye, 2003). Ces tendances discordantes entre exposition prénatale et usage du tabac n'excluent pas pour autant que l'exposition prénatale puisse jouer un rôle dans la dépendance, mais montrent que d'autres facteurs importants interviennent également et

ont vraisemblablement évolué de manière opposée au cours des années. L'observation selon laquelle le nombre de fumeurs et fumeuses adultes est bien supérieur à celui des individus exposés *in utero* va dans le même sens. Enfin, nous n'avons pas d'éléments pour évaluer la proportion de dépendants parmi les fumeurs et fumeuses à différentes périodes.

Implications en santé publique

En termes de santé publique, la question du rôle de l'exposition *in utero* au tabac dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac demeure importante, étant donnée la fréquence élevée de cette exposition (25 %). En effet, dans l'analyse du rôle d'un facteur d'exposition dans une maladie, lorsque l'exposition est fréquente, le risque de la « maladie », ici la dépendance au tabac, attribuable à cette exposition peut être relativement important, même si le risque relatif n'est pas très élevé (Rumeau-Rouquette et coll., 1993a). Par exemple, avec une fréquence d'exposition de 25 % et un risque relatif de 1,5, si la relation est causale, on peut évaluer à environ 10 % les cas de dépendance qui seraient attribuables à cette exposition.

Si on peut attendre des éléments de réponse à la question posée grâce à l'expérimentation animale, la complexité des mécanismes d'action de la nicotine dans le cerveau, les nombreuses différences de ces mécanismes d'action entre l'homme et l'animal, en particulier les rongeurs, le nombre et la nature des facteurs intervenant dans l'usage du tabac chez l'homme, font qu'il serait nécessaire de disposer d'enquêtes bien faites sur des échantillons de taille suffisante. De telles enquêtes permettraient de déterminer l'impact de l'exposition prénatale au tabac sur la dépendance au tabac, de quantifier le rôle de ce facteur par rapport aux autres, et d'identifier les interactions éventuelles de ce facteur avec les nombreux autres facteurs, psychologiques, familiaux et sociaux intervenant dans l'usage du tabac et la dépendance.

Le manque de connaissances solides sur les effets de l'exposition prénatale au tabac, et donc à la nicotine, concerne aussi le rôle éventuel des substituts nicotiques car on ne connaît pas l'efficacité ni les effets secondaires de ces substituts pendant la grossesse (Dempsey et Benowitz, 2001). On sait toutefois que le métabolisme de la nicotine et de la cotinine est accéléré pendant la grossesse (Dempsey et coll., 2002), ce qui veut dire que l'efficacité exigerait des doses plus élevées qu'en dehors de la grossesse, doses dont les conséquences à long terme ne sont pas connues. En revanche, d'autres formes d'intervention non pharmacologiques s'avèrent efficaces pour une partie des femmes enceintes, sans qu'une approche particulière ait montré sa supériorité sur les autres (Lumley et coll., 2003). Cette efficacité semble toutefois limitée à la période de la grossesse et des tout premiers mois après la naissance (Sexton et coll., 1987).

En conclusion, des arguments liés à la fréquence de l'usage du tabac pendant la grossesse et aux effets établis du tabac sur divers aspects du développement fœtal justifient d'explorer l'hypothèse d'un rôle de l'exposition prénatale au tabac dans le risque d'une dépendance ultérieure. Bien que la littérature semble montrer une augmentation du risque d'usage du tabac en cas d'exposition prénatale, elle est pour l'instant trop limitée en nombre et en qualité. Des études épidémiologiques adaptées seraient nécessaires pour quantifier ce risque, s'il existe, et savoir comment il interagit avec les nombreux autres facteurs de dépendance au tabac.

BIBLIOGRAPHIE

- ALIAGA C. Le tabac : vingt ans d'usage et de consommation. Insee Première 2001, 808
- ANTHONY CJ, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, 2 : 244-268
- BECK F, LEGLEYE S. Évolutions récentes des usages de drogues à 17 ans : ESCAPAD 2000-2002. OFDT, Tendances 2003, 29
- BLONDEL B, BREART G, DU MAZAUBRUN C, BADEYAN G, WCISLO M et coll. La situation périnatale en France. Évolution entre 1981 et 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997, 26 : 771-780
- BLONDEL B, NORTON J, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Pour la coordination nationale des enquêtes nationales périnatales. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, 30 : 552-564
- BUKA SL, SHENASSA ED, NIAURA R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy : a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003, 160 : 1978-1984
- BURGUET A, BERARD M, WORONOFF AS, ROTH P, MENETRIER M et coll. Appréciation du tabagisme maternel et néonatal par un dosage de la cotinine urinaire par chromatographie liquide haute performance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, 30 : 166-173
- BURGUET A, AGNANI G. Tabac, fertilité et grande prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, 32 : S9-S16
- CHERON G, TIMSIT S. Tabac et mort subite du nourrisson. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, 32 : S33-S40
- CHOQUET M, LEDOUX S, HASSLER C, BECK F, PERETTI-WATEL P. Consommation de substances psychoactives chez les 14-18 ans scolarisés : premiers résultats de l'enquête ESPAD 1999, évolution 1993-1999. OFDT, Tendances 2000, 6
- CNATTINGIUS S, LINDMARK G, MEIRIK O. Who continues to smoke while pregnant ? *J Epidemiol Community Health* 1992, 46 : 218-221

- 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** : 45-52
- CORNELIUS MD, RYAN CM, DAY NL, GOLDSCHMIDT L, WILLFORD JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001, **22** : 217-225
- DEMPSEY DA, BENOWITZ NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001, **24** : 277-322
- DEMPSEY DA, JACOB P, BENOWITZ NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **301** : 594-598
- ERIKSEN G, WOHLERT M, ERSBAK V, HVIDMAN C, HEDEGAARD M, SKAJAA K. Placental abruption : a case-control investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, **98** : 448-452
- ESKENAZI B, CASTORINA R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 991-1000
- FAUROUX B. Tabac, développement pulmonaire foetal et pathologie pulmonaire de l'enfant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S17-S22
- FEICHTINGER W, PAPALAMBROU K, POEHL M, KRISCHKER U, NEUMANN K. Smoking and in vitro fertilization : a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997, **14** : 596-599
- FERGUSON D, WOODWARD L, HORWOOD LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 721-727
- GOLDING J. Sudden infant death syndrome and parental smoking. A literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997, **11** : 67-77
- GRIESLER PC, KANDEL DB, DAVIES M. Maternal smoking in pregnancy, child behavior problems, and adolescent smoking. *J Res Adolesc* 1998, **8** : 159-185
- HEMMINKI K, HEMMINKI E, LINDBOHN ML, TASKINEN H. Exogenous causes of spontaneous abortion. In : Early pregnancy failure. HUISJES HJ, LIND T eds, Churchill Livingstone, Edinburgh 1990 : 177-195
- HERNAN MA, HERNANDEZ-DIAZ S, WERLER MM, MITCHELL AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation : an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 176-184
- HILL C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med* 1998, **27** : 514-519
- KAMINSKI M. Tabagisme « actif » et « passif » des femmes enceintes et risques pour l'enfant. *Bull Acad Natle Méd* 1997, **181** : 754-763
- KAMINSKI M, LELONG N, BEAN K, CHWALOW J, SUBTIL D. Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women : evolution between 1988 to 1992 in an area of high consumption. *Europ J Obstet Gynecol Biol Reprod* 1995, **60** : 121-128
- KAMINSKI M, GUIGNON N. Consommation de tabac, d'alcool, de drogues illicites et de médicaments psychotropes. Des comportements contrastés, une évolution contrastée. In : La santé des femmes. SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BLONDEL B eds, Éditions Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1996 : 350-369
- KANDEL DB, WU P, DAVIES M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1407-1413

KANDEL DB, UDRY JR. Prenatal effects of maternal smoking on daughters smoking : nicotine or testosterone exposure ? *Am J Public Health* 1999, **89** : 1377-1383

KOREN G. The association between maternal cigarette smoking and psychiatric diseases or criminal outcome in the offspring : a precautionous note about the assumption of causation. *Reprod Toxicol* 1999, **13** : 345-346

LARROQUE B. Exposition prénatale au tabac et développement cognitif : études épidémiologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003, **32** : S23-S29

LELONG N, KAMINSKI M, CHWALOW J, BEAN K, SUBTIL D. Attitudes and behaviour of pregnant women and health professionals towards alcohol and tobacco consumption. *Patient Educ Couns* 1995, **25** : 39-49

LELONG N, KAMINSKI M, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BOUVIER-COLLE MH. Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. *Europ J Publ Health* 2001, **11** : 334-339

LUMLEY J, OLIVIER S, WATERS F. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*. Oxford : Update Software 2003 : 2

NAFSTAD P, BOTTEN G, HAGEN J. Partner's smoking : a major determinant for changes in women's smoking behaviour during and after pregnancy. *Public Health* 1996, **110** : 379-385

NEUNHAM JP, PATTERSON L, JAMES I, REID SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Human Dev* 1990, **24** : 23-36

NIAURA R, BOCK B, LLOYD EE, BROWN R, LIPSITT LP, BUKA S. Maternal transmission of nicotine dependence : psychiatric, neurocognitive and prenatal factors. *Am J Addict* 2001, **10** : 16-29

PICKETT KE, WAKSCHLAG LS, DAI L, LEVENTHAL BL. Fluctuations of maternal smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003, **101** : 140-147

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993a : 229-244

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993b : 245-257

RUMEAU-ROUQUETTE C, BLONDEL B, KAMINSKI M, BREART G. Épidémiologie : méthodes et pratiques. Editions Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1993c : 259-265

SASCO AJ, VAINO H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer : a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol* 1999, **8** : 192-201

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M. Évolution du contexte social. In : *Naître en France ; 10 ans d'évolution*. RUMEAU-ROUQUETTE C, DU MAZAUBRUN C, RABARISON Y eds, Grandes Enquêtes, Inserm/Doin, Paris 1984 : 127-137

SEXTON M, HEBEL JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effects on birthweight. *JAMA* 1984, **251** : 911-915

SEXTON M, HEBEL JR, FOX NL. Postpartum smoking. In : *Smoking and reproductive health*. ROSENBERG MJ ed, PSG Publishing Company Inc, Littleton 1987 : 222-226

SHAH NR, BRACKEN MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000, **182** : 465-472

SIMPSON WS. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957, **73** : 808-815

STILLMAN RJ, ROSENBERG MJ, SACHS BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986, **46** : 545-566

TONG S, MCMICHAEL AJ. Maternal smoking and neuropsychological development in childhood : a review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 1992, **34** : 191-197

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking for women : a report of the Surgeon General. US Government printing office, Washington DC 1980 : 189-249

WAKSCHLAG LS, PICKETT KE, COOK E, BENOWITZ NL, LEVENTHAL BL. Maternal smoking during pregnancy and antisocial behavior in offspring : a review. *Am J Public Health* 2002, **92** : 966-974

WILLIAMS MA, MITTENDORF R, LIEBERMAN E, MONSON RR, SCHOENBAUM SC, GENEST DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 28-32

WILLIAMS MA, MITTENDORF R, STUBBLEFIELD PG, LIBERMMAN E, SCHOENBAUM SC, MONSON RR. Cigarettes, coffee and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Epidemiol* 1992, **135** : 895-903

ZHANG J, ZEISLER J, HATCH MC, BERKOWITZ G. Epidemiology of pregnancy induced hypertension. *Epidemiol Reviews* 1997, **19** : 218-232